

ÉCOLE DOCTORALE 222

UMR 7177

THÈSE

présentée par :

Anna DIKOVA

soutenue le : **23 septembre 2016**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

<p>Des Nosylates à la Synthèse Totale de Diènediynes</p>
--

THÈSE dirigée par :

M. PALE Patrick
M. WEIBEL Jean-Marc

Professeur, Université de Strasbourg
Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. FELPIN François-Xavier
M. FIGADERE Bruno

Professeur, Université de Nantes
Docteur, Université Paris Sud

AUTRE MEMBRE DU JURY :

M. MAREK Ilan

Professeur, Technion – Israel Institute of Technology

Introduction Générale

Les travaux autour de la synthèse totale de diènediynes ont toujours été étroitement liés avec le développement de nouvelles méthodologies au laboratoire du Pr. Pale. Dans ce cadre, l'utilisation des métaux de la monnaie (Au, Ag, Cu) et du palladium a toujours été privilégiée.

Ce manuscrit décrit, d'une part, les résultats obtenus sur l'élaboration d'une nouvelle approche synthétique du diènediynes N1999-A2, et d'autre part, les résultats obtenus sur le développement et l'application de nouvelles méthodologies dans le cadre de cette synthèse.

Dans le **chapitre I**, sont brièvement présentés les produits naturels de la famille des diènediynes. Une attention particulière est prêtée à deux représentants de cette famille – le chromophore de la néocarzinostatine et la N1999-A2. Leur mode d'action, activité biologique et application sont ensuite discutées. Enfin, les approches synthétiques décrites à ce jour sont abordées.

Le **chapitre II** est consacré à l'approche synthétique de la N1999-A2 développée dans notre laboratoire. Il sera subdivisé en trois grandes parties : une partie sur la synthèse des deux synthons clés pour cette approche et une partie sur leur association.

Le **chapitre III** regroupe nos plus récents résultats sur le développement des nosylates en tant que partenaire électrophile dans les couplages croisés pallado-catalysés.

Enfin, **chapitre IV** est consacré à la conclusion générale et regroupe les points importants des précédents chapitres. Une ouverture sur les perspectives de la synthèse totale de la N1999-A2 est également abordée.

Table des matières

CHAPITRE I : Les Diènediynes : Introduction	11
I. Les ènediynes et les diènediynes	13
II. La néocarzinostatine	16
III. La N1999-A2.....	20
IV. Les approches synthétiques vers les diènediynes NCS et NA2	21
IV.1. Synthèse de Myers de la NCS.....	22
IV.2. Synthèse d'Hirama de l'aglycone de la NCS.....	25
IV.3. Synthèse d'Hirama de la NA2	28
IV.4. Synthèse de Myers de la NA2.....	30
CHAPITRE II : Approche Synthétique de la N1999-A2.....	33
I. Contexte et objectifs du projet	35
II. Synthèse du fragment Ouest (CyP NA2).....	36
II.1. Introduction de la chiralité.....	37
II.2. Introduction d'une chaîne latérale en C-2	59
II.3. Les bistriflates d'énol	79
II.4. Bilan.....	88
III. Synthèse du fragment Est (EdY NA2)	89
III.1. Introduction de la chiralité et préparation de l'époxyne chiral 116	90
III.2. Addition de la chaîne latérale.....	92
IV. Le couplage des fragments Ouest et Est	96
IV.1. Rappel bibliographique et travaux préliminaires	96

IV.2. Résultats	100
V. Bilan général.....	103
CHAPITRE III : Les Nosylates.....	107
I. Introduction.....	109
II. Les sulfonates d'aryle et de vinyle : rappel bibliographique.....	109
II.1. Préparation des sulfonates d'aryle et de vinyle	110
II.2. Sulfonylation de composés 1,3-dicarbonylés	112
II.3. Sulfonylation de 1,3-cétoaldéhydes cycliques/ α -formylcétones cycliques/ α -formylcycloalcanones.....	117
II.4. Sulfonylation de substrats atypiques	118
II.5. Bilan.....	118
III. Les nosylates	119
III.1. Les réactifs de nosylation : rappel bibliographique.....	121
III.2. Préparation des nosylates de vinyle et d'aryle – résultats	125
III.3. Bilan	141
IV. Les nosylates comme partenaire électrophile dans les couplages croisés.....	141
IV.1. Rappel bibliographique	142
IV.2. Les couplages croisés impliquant des nosylates	144
IV.3. Aspects mécanistiques – l'addition oxydante	159
V. Détermination structurale des sulfonates de vinyle.....	168
V.1. Introduction	168
V.2. Contexte des travaux	170
V.3. Détermination par observation des corrélations spatiales – la NOESY	172
V.4. Détermination par mesure des constantes de couplage 3J (^{13}C - 1H).....	178
V.5. Bilan	184

VI. Bilan général	185
CHAPITRE IV : Conclusion Générale	189
CHAPITRE V : Partie Expérimentale.....	197
I. General Information.....	199
II. N1999-A2	200
II.1. Synthesis of CyP NA2.....	200
II.2. Synthesis of EdY NA2	211
II.3. Coupling of CyP and EdY NA2	217
III. Nosylates	219

Liste des abréviations

2D	2 dimensions
Ac	acétyle
AND	acide désoxyribonucléique
aq.	aqueux
Ar	aryle
AV	acétate de vinyle
B	base
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
BMPM	bis(4-méthoxyphényl)méthyle
Bn	benzyle
Bu	butyle
BV	butyrate de vinyle
C	concentration
CAL-B	<i>Candida Antarctica Lipase B</i>
Cat	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
cHex	cyclohexane
Cod	1,5-cyclooctadiène
COSY	Correlation Spectroscopy
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
Cy	Cyclohexyle
CyP	fragment CycloPenténique
d.r.	ratio diastéréoisomérique
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
Db	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DIPA	diisopropylamine
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
Dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

Liste des abréviations

Dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
DRX	diffraction rayons X
E+	électrophile
EA	Acétate d'éthyle
EdY	fragment epoxydiyne
Ee	excès énantiomérique
EEAC	<i>Electrophorus Electricus</i> Acétylcholinestérase
éq. ou équiv.	équivalent(s)
H	heure(s)
HetAr	hétéroaryle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOESY	Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>i.e.</i>	<i>id est</i> (c'est-à-dire)
Im	imidazole
J	jour(s)
JRES	<i>J</i> Resolue Hétéronucléaire
Kd	constante de dissociation
L	ligand
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
M	métal
MBH	Morita-Baylis-Hillman
mCPBA	acide méta-chloroperbenzoïque
Min	minute(s)
MMTr	monométhoxytrityle
MOM	méthoxyméthyle
MPM	4-méthoxyphénylméthyle
Ms	Mésyle
MW	micro-onde
n.r.	non réagi
NA2	NA1999-A2
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NCS	néocarsinostatine
Nf	nonaflate
NHC	Carbène(s) <i>N</i> -hétérocyclique(s)

Liste des abréviations

nHex	<i>n</i> hexyle
NMI	<i>N</i> -méthylimidazole
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ns	Nosyle
<i>o</i>-tol	<i>ortho</i> -tolyle
PCC	Chlorochromate de Pyridinium
PG ou GP	groupement protecteur
Piv	pivaloyle
PLE	Estérase de Foie de Porc
PPL	Lipase de Pancréas de Porc
Ppm	partie(s) par million
Py	pyridine
Rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s ou sec.	seconde
SELJRES	<i>J</i> Resolue Hétéronucléaire Sélective
T	température
t_{1/2}	temps de demi-vie
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpiperidine 1-oxyl
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhylsulfonyle
THF	Tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
Tol	toluène
Tr	trityle
Ts	Tosyle
USP	United States Pharmacopea

Liste des abréviations

CHAPITRE I :

Les Diènediynes :

Introduction

I. Les ènediynes et les diènediynes

Les ènediynes et les diènediynes font partie d'une famille de composés naturels qui a suscité l'intérêt de nombreux groupes de recherche, d'un côté par leurs propriétés pharmacologiques et d'un autre par le défi synthétique induit par leurs structures particulièrement complexes.¹ Ils sont subdivisés en deux sous-familles, la première étant composée de molécules contenant un motif bicyclo[7.3.1]tridécadiènediynes (Figure 1); et la deuxième, de molécules contenant un système de type bicyclo[7.3.0]dodécadiènediynes (Figure 2).

Parmi la première sous-famille il y a cinq représentants qui sont connus à ce jour : calichéamicine, shishijimicine, naménamicine, dynémicine et espéramicine. La deuxième sous-famille comprend actuellement neuf représentants : néocarzinostatine (NCS), kédarcidine, C-1027, maduropeptine, N1999A2, actinoxanthine, largomycine, auréomycine et sporamycine. Cependant, il n'y a que cinq qui ont leur structure totalement résolue (Figure 2).

La plupart de ces composés ont des activités antibiotiques et anti-tumorales grâce à leur mode d'action particulier.

Il existe également des produits d'origine naturelle qui sont supposés être issus de bicyclo[7.3.0]dodécadiènediynes.² Il s'agit d'analogues, présumés ou masqués, de diènediynes, comme les cyanosporasides A et B, les sporolides A et B, et les fijiolides A et B. Ils seraient issus de la cycloaromatisation du bicycle insaturé d'un précurseur diènediynes.

¹ a) Galm, U.; Hager, M. H.; Van Lanen, S. G.; Ju, J.; Thorson, J. S.; Shen, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 739; b) Sqhao R.-G. *Current Molecular Pharmacology* **2008**, *1*, 50.

² Jean, M.; Tomasi, S.; Weghe, P. van de. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (37), 7453–7456.

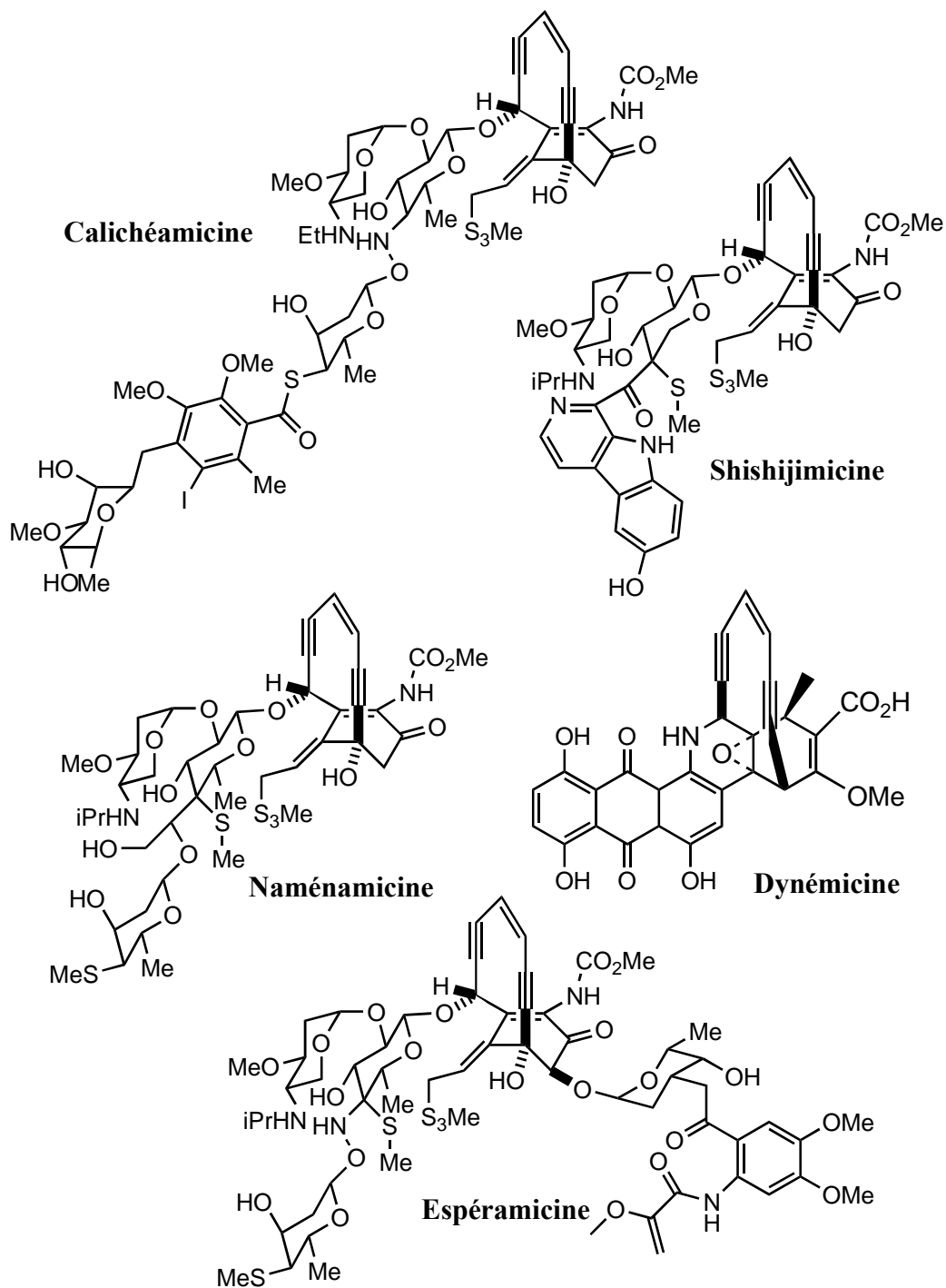


Figure 1 : Les bicyclo[7.3.1]tridécadiènediynes

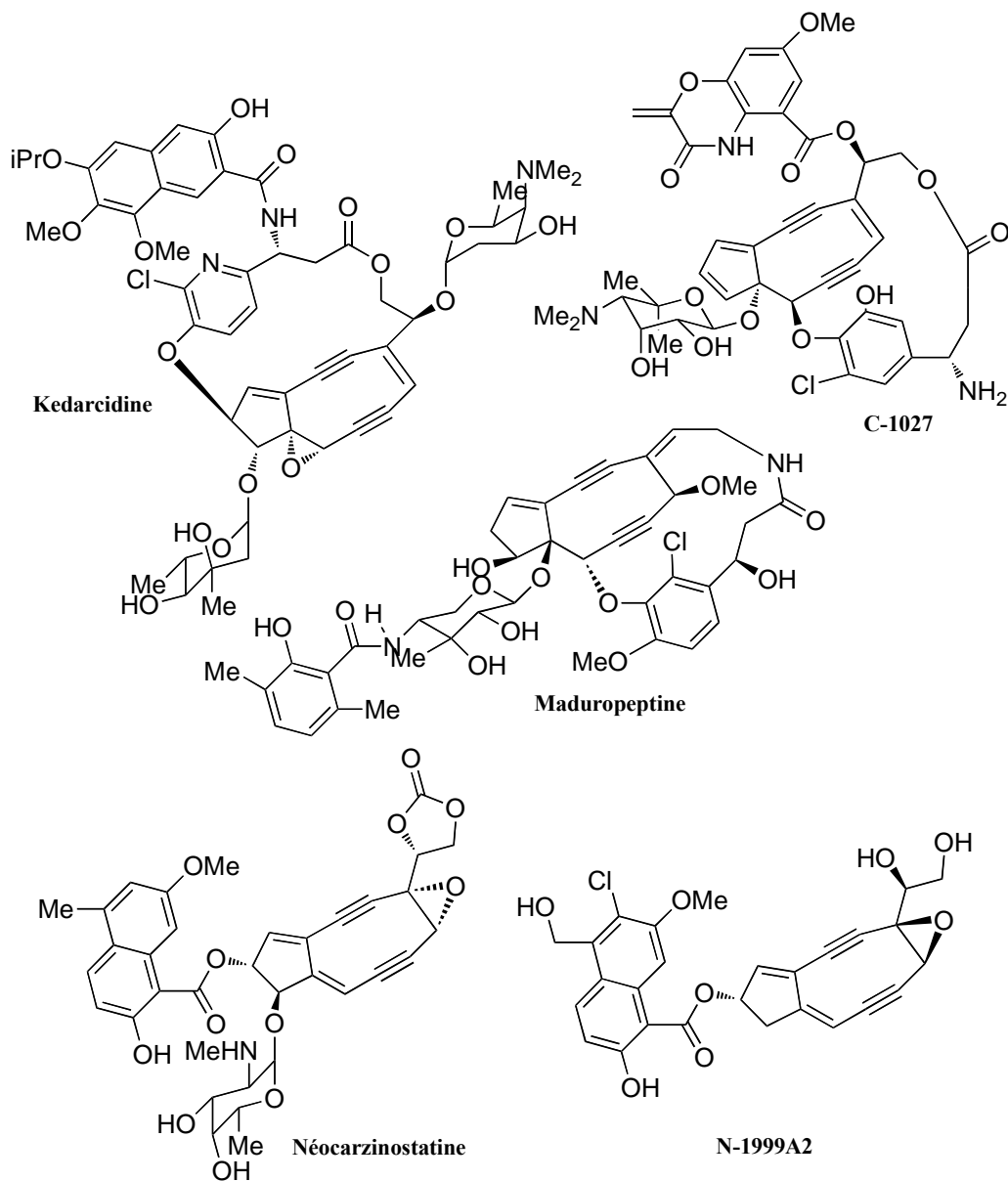


Figure 2 : Les bicyclo[7.3.0]dodécadiènediynes

II. La néocarzinostatine

Le premier représentant découvert de la famille des bicyclo[7.3.0]dodécadiènediynes est la néocarzinostatine (NCS). Cette molécule a été isolée en 1965 d'une souche de *Streptomyces carzinostaticus* variant F41.³ Sa structure a été élucidée 20 ans plus tard.⁴

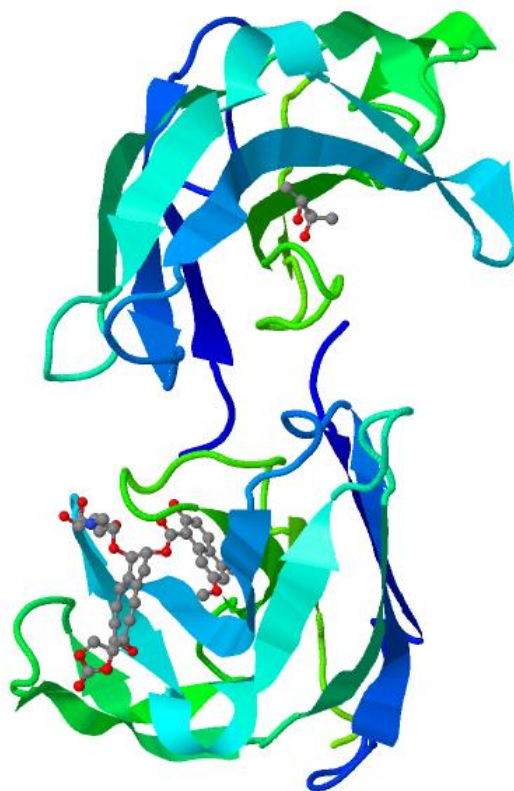


Figure 3 : Structure cristallographique du chromophore de la NCS associé à la partie protéique⁹

Elle comprend deux parties : une partie protéique et un groupement prosthétique : le chromophore, liées de façon non covalente ($K_d \approx 10^{-10}$ M).⁵ Des études de modélisation

³ Ishida, N.; Miyazaki, K.; Kumagai, K.; Rikimaru, M. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 68-76

⁴ Edo, K.; Mizugaki, K.; Koide, Y.; Seto, H.; Furihata, K.; Otake, N.; Ishida, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 331-334.

⁵ Napier, M. A.; Holmquist, B.; Strydom, D. J.; Goldberg, I. H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *89*, 635-642.

moléculaire⁶ et de spectroscopie RMN en 2D^{7,8} ont confirmé cette association. Elle a également été corroborée par diffraction des rayons X (Figure 3).⁹

Le chromophore assure l'activité biologique de la NCS. La partie protéique, qui est constituée de 113 acides aminés, assure le transport du chromophore de la NCS. Elle joue également un rôle crucial pour sa stabilité. En effet, le chromophore est très sensible à la lumière, à la température ainsi qu'au pH, une fois dissocié de la protéine, il se dégrade très rapidement ($t_{1/2} \approx 30$ sec. à 0°C, pH 8).

Le mécanisme d'action du chromophore de la néocarzinostatine est très fortement lié à sa structure particulière (Figure 4).

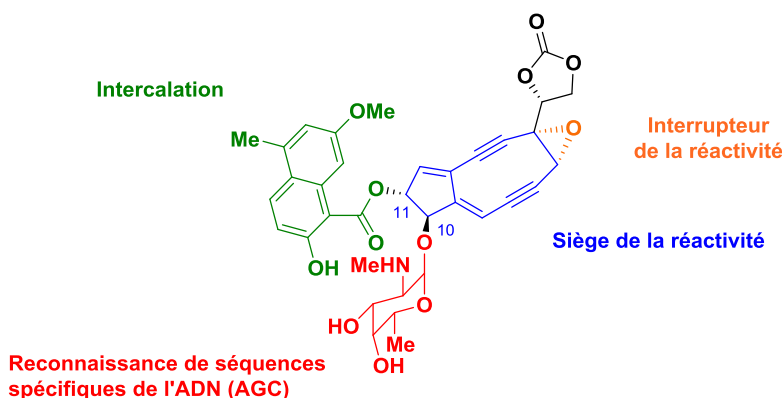


Figure 4 : Analyse structurale du chromophore de la NCS

En effet, le siège de la réactivité est le bicyclic diènediynes (*en bleu*) et l'époxyde (*en orange*) joue le rôle d'interrupteur de la réactivité. Des travaux de modélisation ont démontré que les autres éléments structuraux ont une importance pour le bon positionnement du chromophore et pour la coupure sélective du matériel génétique.¹⁰ Ainsi, le sucre en position 10 (*en rouge*) permet la reconnaissance de séquences spécifiques d'ADN par interaction avec la partie phosphate des bases nucléiques, alors que le groupement naphthoyle en position 11 (*en vert*) joue le rôle

⁶ Ishiguro, M.; Imajo, S.; Hiram, M. *J. Med. Chem.* **1991**, 34 (8), 2366–2373.

⁷ Adjadj, É.; Quiniou, É.; Mispelter, J.; Favaudon, V.; Lhoste, J.-M. *Eur. J. Biochem.* **1992**, 203 (3), 505–511.

⁸ Tanaka, T.; Hiram, M.; Fujita, K.; Imajo, S.; Ishiguro, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, No. 15, 1205–1207.

⁹ Kim, K. H.; Kwon, B. M.; Myers, A. G.; Rees, D. C. *Science* **1993**, 262, 1042-1046.

¹⁰ Gao, X.; Stassinopoulos, A.; Rice, J. S.; Goldberg, I. H. *Biochemistry* 1995, 34, 40-49.

d'intercalant et permet l'ancrage du chromophore dans le double brin de l'ADN. La molécule se retrouve ainsi positionnée dans le petit sillon.

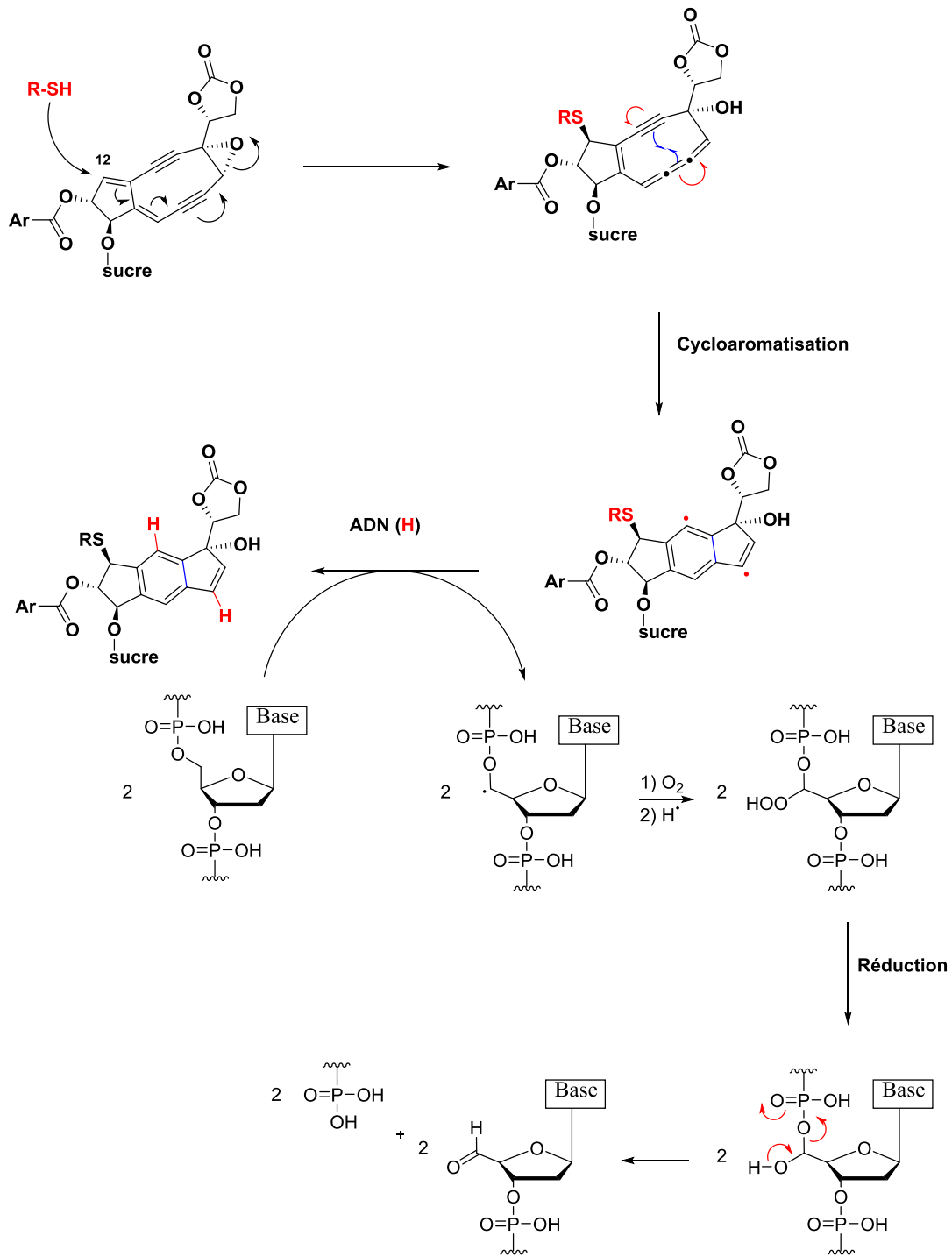


Schéma 1: Mécanisme d'action de la NCS

En ce qui concerne le mode d'action de la NCS, à ce jour, il n'a qu'un seul mécanisme accepté. Il a été décrit par Myers en 1987.¹¹ Selon le mécanisme postulé, l'arrachement d'atomes d'hydrogène du brin d'ADN par un diradical très réactif conduit à la coupure de l'ADN (Schéma 1). Ceci entraîne la mort cellulaire.

En effet, la cascade réactionnelle permettant la formation du diradical est amorcée par l'addition nucléophile au niveau du C₁₂ d'un thiol (R-SH)¹² qui conduit à la formation d'un cumulène par ouverture de l'époxyde. Ensuite, le système polyinsaturé se réarrange *via* un mécanisme de type Myers-Saito,¹³ ce qui conduit à la formation du diradical très réactif. La molécule étant positionnée dans le petit sillon, l'arrachement d'atomes d'hydrogène du squelette de l'ADN est alors possible. Elle se fait de façon majoritaire au niveau de la position 5' du désoxyribose.¹⁴ La coupure du brin de l'ADN a lieu après la peroxydation du radical formé, suivie d'une réduction et du clivage de la liaison phosphodiester. Ainsi, des coupures simple ou double brin peuvent avoir lieu. Les coupures simple brin sont les plus fréquentes et elles sont rapidement réparées, alors que les coupures double brin sont quant à elles plus rares, néanmoins irréparables et conduisent à la mort cellulaire.¹⁵

La première étape de cette cascade réactionnelle est également possible en absence de thiol.¹⁶ L'activation se fait alors en milieu basique et c'est l'anion du groupement β-hydroxynaphtoate polysubstitué en position 11 qui joue le rôle de nucléophile et s'additionne au niveau du carbone 12.

La NCS fut le premier ènediynes utilisé en thérapie pour le traitement de la leucémie, du carcinome hépatique et d'adénocarcinome pancréatique.¹⁷ Son utilisation a cessé à cause des réactions allergiques de certains patients. Ces dernières sont liées à la partie protéique et se

¹¹ Myers, A. G.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4493-4496.

¹² Myers, A. G.; Proteau, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1146-1147.

¹³ a) Myers, A. G.; Kuo, E. S.; Finney, E. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8057-8059; b) Nagata, R.; Yamanaka, H.; Okazaki, E.; Saito, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4995-4998.

¹⁴ Kappen, L. S.; Goldberg, I. H. *Biochemistry* **1983**, 32, 4872-48778.

¹⁵ Chin, D. H.; Goldberg, I. H. *Biochemistry* **1993**, 32, 3611-3616.

¹⁶ Hensens, O. D.; Helms, G. L.; Zink, D. L.; Chin, D. H.; Kappen, L. S.; Goldberg, I. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11030.

¹⁷ a) Maeda, H.; Ichimura, H.; Satoh, H.; Ohtsuki, K. *J. Antibiot.* **1978**, 31, 468-472; b) Maeda, H. *Anticancer Res.* **1981**, 1, 175-186; c) McKelvey, E. M.; Murphy, W.; Zander, A.; Bodey, G. P.; *Cancer Treat. Rep.* **1981**, 65, 699-701.

manifestent sous forme de chocs anaphylactiques. Pour pallier à ce problème, et afin de stabiliser la molécule, la NCS a été associée à un polymère à base de polystyrène/acide malique (SMA) pour donner une macromolécule appelée SMANCS.¹⁸

III. La N1999-A2

Parmi les bicyclo[7.3.0]dodécadiènediynes, la NCS et la N1999-A2 (NA2) ont une très forte analogie structurale. La N1999-A2 a été isolée en 1998 d'une souche de *Streptomyces sp.* AJ9493.¹⁹ Tout comme la NCS, la NA2 a une activité antibiotique et anti-tumorale.

En effet, il a été démontré que sa cytotoxicité est comprise entre 10^{-8} et 10^{-12} M en fonction de la souche étudiée.²⁰ De plus, ce diènediynes est le seul de cette sous-famille à ne pas être associé à une partie protéique. Malgré cela, il s'est révélé être suffisamment stable pendant le processus d'isolement et il a également pu être conservé à l'abri de la lumière dans un mélange DMSO : MeCN ($t_{1/2} \approx 459$ h).¹⁹

Les différences majeures entre la NCS et la N1999-A2 est l'absence de substituant en position 10 et la configuration opposée de la partie époxyalcool (Figure 5).

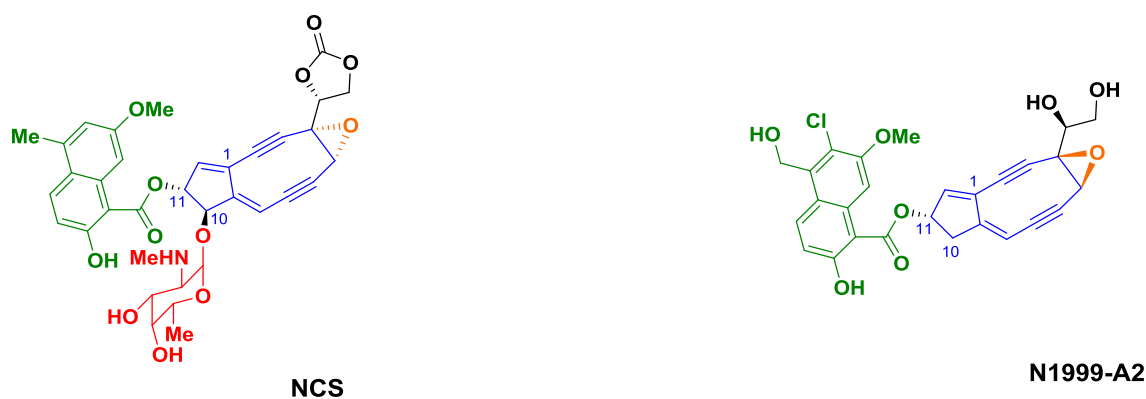


Figure 5: Comparaison structurale entre la NCS et la NA2

¹⁸ Maeda, H. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 169-185.

¹⁹ Ando, T.; Ishii, M.; Kajiura, T.; Kameyama, T.; Miwa, K.; Sugiura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6495-6498.

²⁰ Miyagawa, N.; Sasaki, D.; Matsuoka, M.; Imanishi, M.; Ando, T.; Sugiura Y. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2003**, *306*, 87-92.

Il existe très peu de données sur l'activité biologique de la N1999-A2. Cependant, une étude comparative entre les deux diènediynes, la NCS et la NA2, démontre qu'ils ont un mécanisme d'action similaire.²⁰ Tout comme la NCS, la NA2 se positionne sans le petit sillon et son activation est thiol-dépendante. Néanmoins, la coupure de l'ADN est plus aléatoire et semble moins séquence spécifique. Cette différence est certainement due à l'absence du substituant en position 10 du bicyclic.

Actuellement, il n'y a pas d'utilisation médicale du N1999A2.

IV. Les approches synthétiques vers les diènediynes NCS et NA2

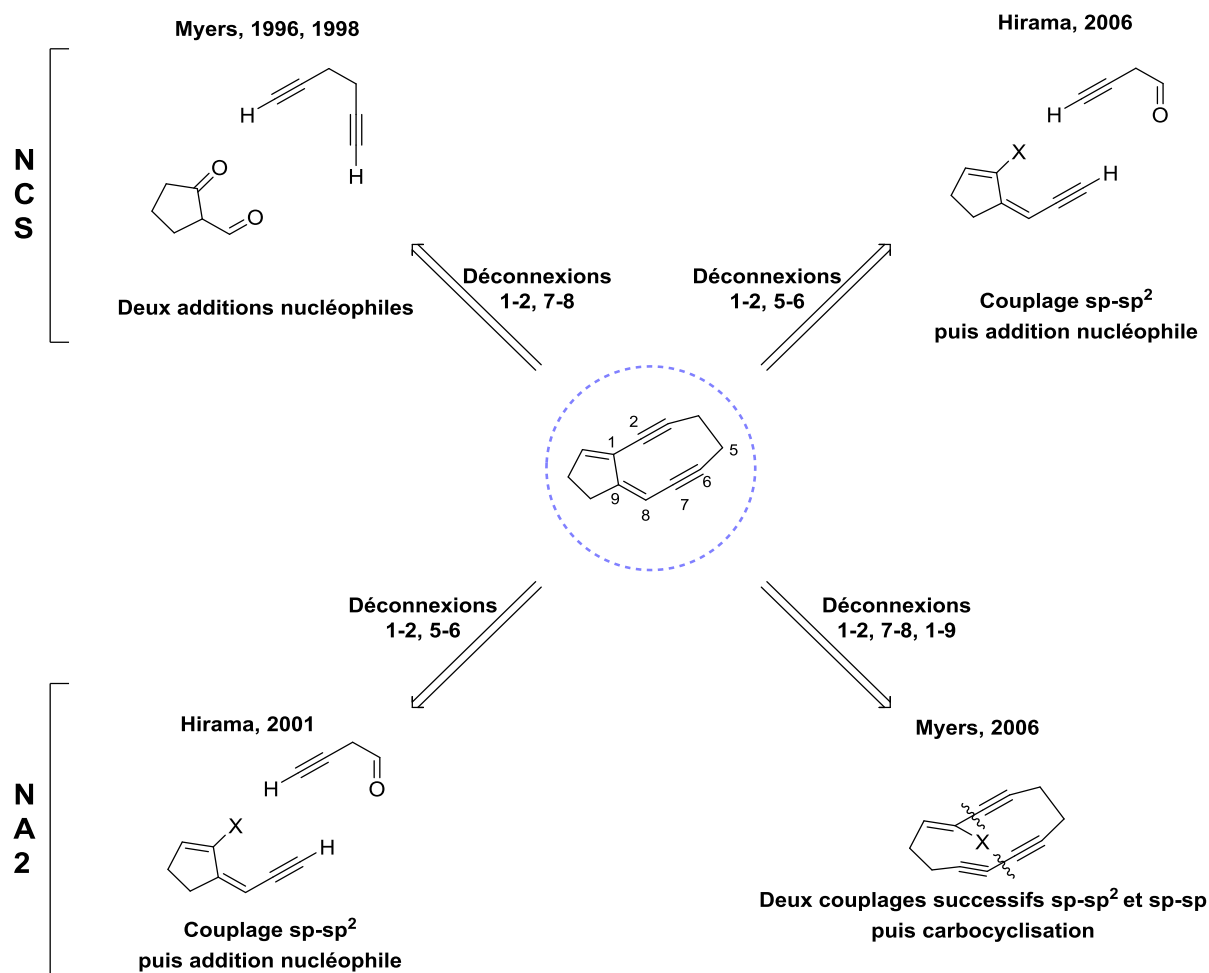


Figure 6 : Approches synthétiques de la NCS et la NA2

À ce jour, il n'existe que trois stratégies de formation du motif bicyclo[7.3.0]dodécadiènediynes qui ont conduit à la synthèse de la NCS et de la NA2. Elles ont été développées par le groupe de Hiramama et le groupe de Myers.

Parmi ces deux molécules, la première à avoir été synthétisée est la NCS. En 1996, Myers propose la synthèse de l'aglycone du chromophore de la NCS.²¹ Deux ans plus tard, il publie la synthèse totale du chromophore.²²

Cette première stratégie d'accès est basée sur deux déconnexions entre les carbones 1-2 et 7-8 du bicyclic. La formation du cycle central repose sur deux additions nucléophiles. Cinq ans plus tard, Hiramama propose la première voie d'accès vers la NA2, elle est basée sur deux déconnexions entre les carbones 1-2 et 5-6 du bicyclic et la réunion des deux fragments repose sur un couplage $sp-sp^2$ suivi d'une addition nucléophile.²³ En 2006, le groupe d'Hiramama emploie la même stratégie pour la synthèse de l'aglycone de la NCS.²⁴ La même année, Myers décrit la deuxième synthèse totale de la NA2.²⁵ Un macrocycle est construit par deux couplages successifs, un couplage $sp-sp^2$ puis un $sp-sp$, et le bicyclic est formé par une carbocyclisation transannulaire entre les carbones 1-9.

IV.1. Synthèse de Myers de la NCS

Myers a développé une synthèse convergente pour le chromophore de la néocarzinostatine qui repose sur l'association de deux fragments de complexité comparable (Schéma 2). Cette voie synthétique nécessite la préparation de plusieurs fragments qui correspondent aux différentes parties de la NCS.

²¹ Myers, A. G.; Hammond, M.; Wu, Y.; Xiang, J.; Harrington, P. M.; Kuo, E. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10006-10007.

²² Myers, A. G.; Liang, J.; Hammond, M.; Harrington, P. M.; Wu, Y.; Kuo, E. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5319-5320.

²³ Kobayashi, S.; Ashizawa, S.; Takahashi, Y.; Sugiura, Y.; Nagaoka, M.; Lear, M. J.; Hiramama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11294-11295.

²⁴ Kobayashi, S.; Hori, M.; Wang, G. X.; Hiramama, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 636-644.

²⁵ Ji, N.; O'Dowd, H.; Rosen, B. M.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14825-14827.

Chapitre I : Les Diènediynes : Introduction

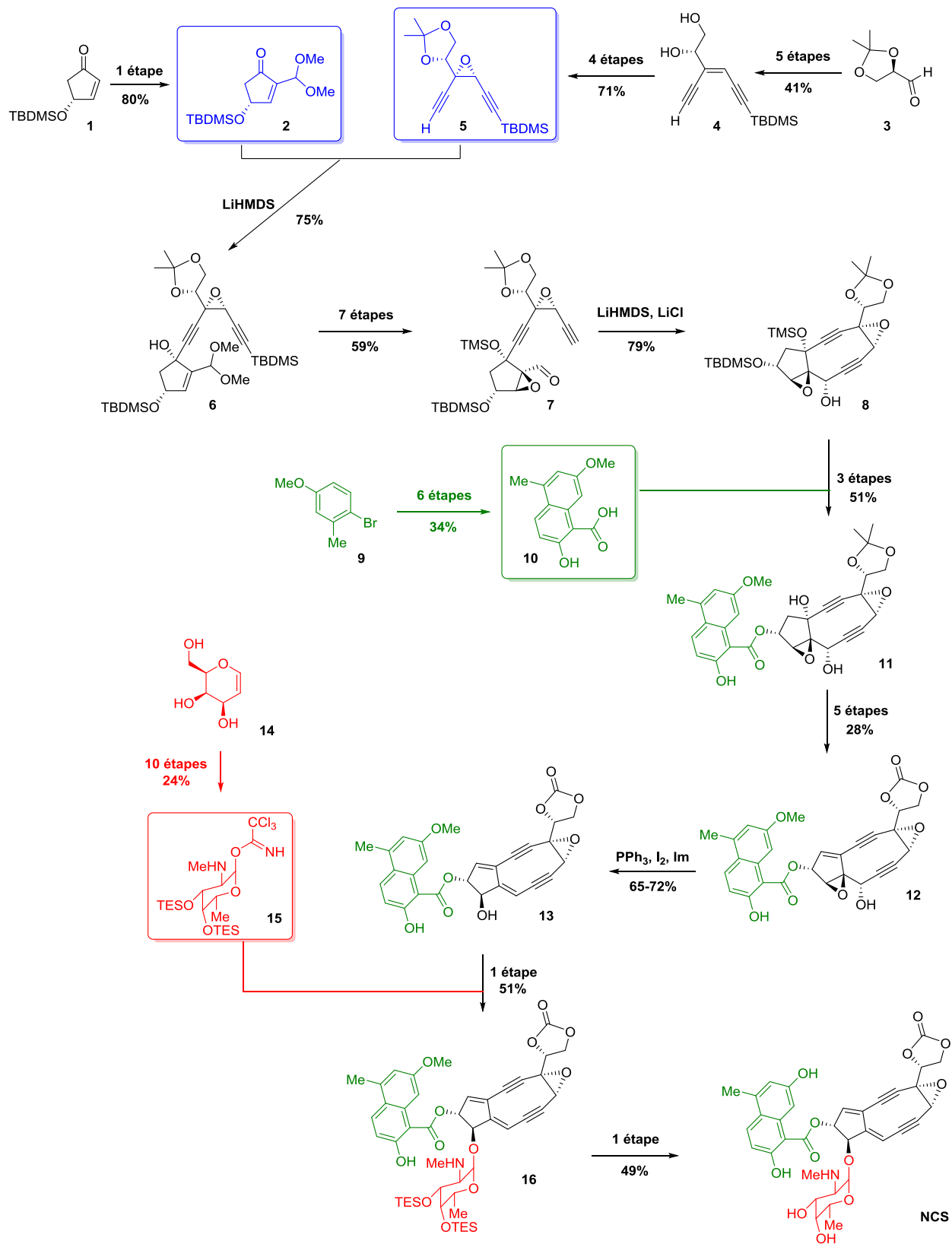


Schéma 2 : La NCS : synthèse de Myers

Chapitre I : Les Diènediynes : Introduction

La cyclopenténone chirale **2** est obtenue en une étape à partir de la (+)-(4*R*)-*tert*butyldiméthylsilyloxy cyclopenténone **1**. L'époxydiyne **5** est synthétisé selon une séquence réactionnelle de neuf étapes à partir du D-glycéraldéhyde protégé **3**. L'acide naphtoïque **10** est obtenu en six étapes à partir de 4-bromo-3-méthylanisole **9** avec un rendement de 34%. Enfin, l'osamine **15** est obtenue en dix étapes à partir du tri-O-acétyl-D-galactal **14** avec un rendement de 24%.

Les deux fragments **2** et **5** sont associés pour former le cœur de la molécule cible. Une première addition [1,2] d'alcynure de lithium du diyne, obtenu après déprotonation par du LiHMDS, sur l'énone permet d'obtenir l'alcool **6** avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité (75%, d.r. \geq 90). Le composé **7** est ensuite obtenu après une séquence réactionnelle en sept étapes comprenant un jeu de protection-déprotection, suivi d'une époxydation asymétrique de Sharpless et une réoxydation de l'époxyalcool formé. La fermeture du macrocycle se fait grâce à une nouvelle réaction d'addition nucléophile. En présence de LiCl, l'alcynure de lithium de **7**, obtenu à nouveau par traitement avec du LiHMDS, s'additionne sur l'aldéhyde intramoléculairement pour donner l'alcool **8**. Après une nouvelle séquence de protection-déprotection, l'acide naphtoïque **10** est couplé, grâce à la dicyclohexylcarbodiimide, pour donner le diol **11**. L'époxyalcool **12** est obtenu en cinq étapes. L'acétal cyclique est tout d'abord transformé en carbonate cyclique, par la suite l'alcool secondaire et le phénol sont protégés, et l'alcool tertiaire en tête de pont de cycle est éliminé. Les fonctions alcool secondaire et phénol sont ensuite déprotégées. L'époxyalcool **12** est alors traité avec un mélange triphénylphosphine/I₂/imidazole. Ce traitement permet l'élimination de l'alcool et l'ouverture de l'époxyde pour donner l'aglycone de la NCS **13**. Originellement obtenu avec un rendement très modeste (15-30%), dû à l'extrême instabilité du produit **13**, la transformation a pu être optimisée en réalisant la purification sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière.²¹ Ainsi, le composé souhaité a été obtenu avec un très bon rendement de 65 à 72%.²² Le chromophore de la NCS est enfin obtenu par glycosylation de **13** par le trichloroacétimidate **15** en présence de BF₃.Et₂O, suivie de la déprotection des groupements protecteurs portés par le sucre.

En conclusion, la NCS a été obtenue par Myers en 29 étapes avec un rendement global de 0,26% (rendement moyen de 81%/étape) à partir de l'acétonide de D-glycéraldéhyde **3**. C'est la plus

longue séquence dans la synthèse, sans tenir compte de la préparation de l'acide naphthoïque **10** et de l'osamine **15**.

IV.2. Synthèse d'Hirama de l'aglycone de la NCS

La voie synthétique développée par Hirama permet la préparation de l'aglycone de la NCS **13** (Schéma 3).²⁴ Elle est basée sur la préparation de plusieurs synthons. Le bicycle au cœur de la molécule est formé par un couplage de Sonogashira suivi par une addition nucléophile cyclisante intramoléculaire.

L'iodocyclopenténone chirale **19** est obtenue à partir du D-glucose **17** en douze étapes avec un rendement global de 11%.²⁶ Le fragment acétylénique **22** est préparé grâce à une alkylation diastéréosélective à partir du cétdiol **21**,²⁷ issu de l'acide L-tartrique **20**. L'acide naphthoïque **29** est synthétisé en six étapes à partir de la 5-méthyl-1,3-cyclohexanedione **28** avec un rendement global de 23%.²⁸

Les deux fragments clés **19** et **22** sont ensuite associés par un couplage de Sonogashira pour donner l'ényne **23** avec un excellent rendement. L'intermédiaire **24** est obtenu après une addition 1,2 du bromure de propargylmagnésium sur l'alcyne cyclopentenone **23**. Cette transformation est suivie d'une reprotection de l'alcool primaire sous forme d'ester pivalique car un clivage partiel du groupement est observé lors de l'addition. Un très bon rendement (96%) est obtenu pour cette étape d'alkylation, cependant avec une faible diastéréosélectivité (2 : 1 en faveur du diastéréoisomère non désiré). Après un jeu de réactions de protection-déprotection des groupements hydroxyle, l'alcool primaire est oxydé pour donner **25**. En présence de cérium, l'alcyne de lithium de **25**, obtenu par traitement avec du LiHMDS, s'additionne sur l'aldéhyde intramoléculairement et permet la formation du bicycle avec une parfaite diastéréosélectivité. Après déprotection simultanée des éthers silylés, l'alcool libre est transformé en mésylate et est ensuite éliminé pour donner l'époxyde **27**. L'intermédiaire **30** est obtenu après couplage de l'acide naphthoïque **29**, transformation de l'acétal cyclique en carbonate cyclique, et une séquence

²⁶ Koyama, Y.; Lear, M. J.; Yoshimura, F.; Ohashi, I.; Mashimo, T.; Hirama, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 267-270.

²⁷ Kobayashi, S.; Das, P.; Wang, G. X.; Mita, T.; Lear, M. J.; Hirama, M. *Chem. Lett.* **2002**, 300 - 301.

²⁸ Takahashi, K.; Suzuki, T.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4603-4604.

Chapitre I : Les Diènediynes : Introduction

de protection-déprotection. Ceci permet d'isoler l'alcool tertiaire en tête de pont de cycle. Ce dernier est ensuite éliminé de la même façon que dans la synthèse de Myers. Finalement, le clivage des groupements TES fournit l'aglycone de la NCS **13**.

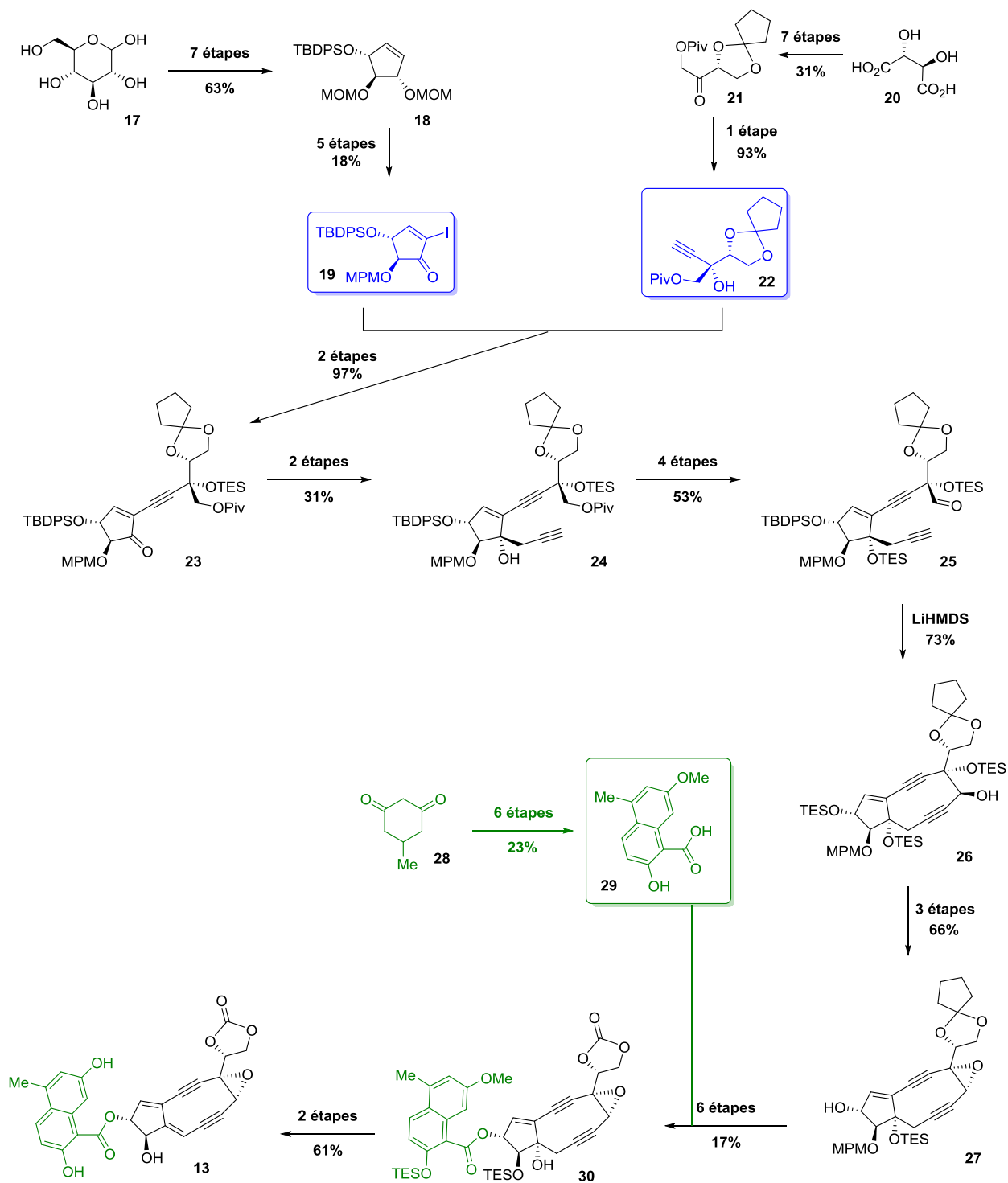


Schéma 3 : La NCS aglycone : synthèse de Hirma

En conclusion, la synthèse formelle de la NCS a été réalisée par Hirma en 32 étapes avec un rendement global de 0,09% (rendement moyen de 80%/étape) à partir du D-glucose **17**. C'est la

plus longue séquence dans la synthèse, sans tenir compte de la préparation de l'acide naphthoïque **29**.

IV.3. Synthèse d'Hirama de la NA2

Après l'isolement de la N1999-A2 en 1998, la structure de la molécule a été résolue, sans pour autant assigner la configuration absolue des carbones asymétriques.¹⁹ C'est pourquoi au vu de la similarité structurale entre la NCS et la NA2, l'équipe de Hirama a réalisé sa synthèse en supposant que la NA2 possède des centres stéréogènes de même configuration que ceux présents dans la NCS. Le diènediynes ainsi obtenu s'est révélé être un diastéréoisomère de la NA2.²⁹

Une nouvelle structure a ensuite été proposée et confirmée par la groupe de Hirama.²³ La stratégie employée ici (Schéma 4) est la même que celle décrite précédemment pour la NCS (CHAPITRE I : IV.2, page 25). Elle repose sur la préparation de trois synthons clés : le dérivé cyclopenténique **31**, le dérivé acétylénique **32** et l'acide naphthoïque **37**. Le cœur de la molécule est construit par un couplage de Sonogashira suivi d'une addition nucléophile cyclisante.

Le fragment cyclopenténique **31** est préparé à partir de la (-)-(4*S*)-*tert*butyldiméthylsilyloxycyclopenténone **1**, cependant sans détailler la séquence réactionnelle. Le synthon **32** est obtenu en huit étapes à partir de l'acide L-tartrique **20** avec un rendement global de 29%, suivant la même séquence que celle décrite pour le fragment acétylénique de la NCS. L'acide naphthoïque **37** est préparé en huit étapes à partir de l'intermédiaire **36** déjà décrit par Hirama dans la synthèse de la NCS,³⁰ ce dernier peut être obtenu en cinq étapes au départ de la 5-méthyl-1,3-cyclohexanedione **28**.

²⁹ Kobayashi, S.; Reddy, R. S.; Sugiura, Y.; Sasaki, D.; Miyagawa, N.; Hirama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (12), 2887–2888.

³⁰ Takahashi, K.; Takahashi, K.; Hagiwara, M.; Ashizawa, S.; Hirama, M. *Synlett* **1999**, 71-72.

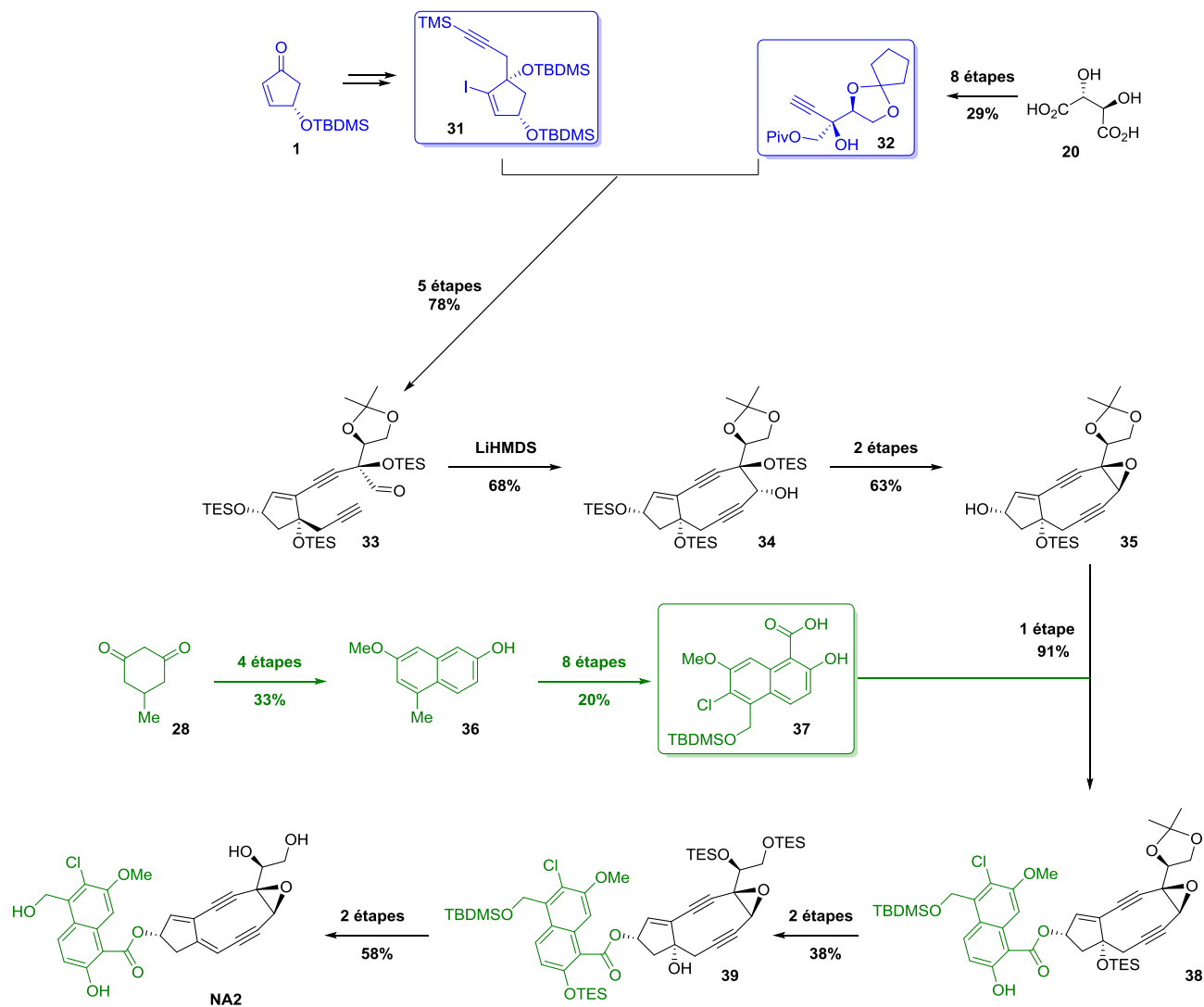


Schéma 4 : La NA2: synthèse de Hirma

Les deux synthons sont associés par un couplage de Sonogashira, suivi d'une séquence de protection-déprotection, et d'oxydation pour donner l'aldéhyde **33**. La fermeture du cycle se fait par une addition nucléophile diastéréosélective intramoléculaire de l'alcynure de lithium de **33**, obtenu par traitement avec du LiHMDS. Comme pour la NCS, cette macrocyclisation se fait en présence de cérium. L'époxydiyne **35** est obtenu après méthylation de l'alcool libre de **34**, suivi d'élimination.

L'acide naphthoïque **37** est couplé à cette étape de la synthèse. Un clivage de l'acétone et de l'éther silylé, suivi de la protection sélective du diol 1,2 et du phénol libre, permet d'isoler

l'alcool tertiaire en tête de pont, donnant ainsi l'intermédiaire **39**. L'alcool libre est ensuite activé sous forme de mésylate et éliminé. La déprotection totale de la molécule donne la NA2.

En conclusion, la synthèse de la NA2 a été réalisée par Hiramama en 21 étapes avec un rendement global de 1,9% (rendement moyen de 83%/étape) à partir de l'acide L-tartrique. C'est la plus longue séquence dans la synthèse, sans tenir compte de la préparation de l'acide naphthoïque **37**.

IV.4. Synthèse de Myers de la NA2

La synthèse proposée par Myers et son équipe diffère des trois approches du bicyclic [7.3.0]dodécadiènediynes précédemment décrites. En effet, le cœur polyinsaturé de la molécule cible est formé de façon très originale par une cyclisation transannulaire à partir d'un macrocycle à douze chaînons.³¹ C'est une voie synthétique très convergente qui repose sur la préparation de trois synthons clefs : un dérivé iodé **43**, un diyne **47** et un acide naphthoïque **51**.

Le dérivé iodé **43** est préparé en neuf étapes avec un rendement de 34% à partir du R-glycidol **40**, *via* une réaction de Corey-Fuchs. Le diyne **47** est obtenu en sept étapes avec un rendement de 17% en partant du L-glyceraldéhyde protégé **44**, *via* une réaction de Wittig et une dihydroxylation diastéréosélective. Une séquence réactionnelle de dix étapes donne l'acide naphthoïque **51** avec un rendement de 34% à partir de l'alcool 3-méthoxybenzylique **50**.³²

Les deux synthons **43** et **47** sont réunis par un couplage de Sonogashira dans des conditions classiques pour donner l'ényne **48**. Cette transformation est suivie par un jeu de groupements protecteurs, le remplacement d'un tributylstannyle par un brome et la macrocyclisation par homocouplage alcyne-alcyne catalysé au cuivre par une réaction d'Eglinton. Le dérivé **49** ainsi formé subit une transannulation par échange halogène-métal avec du *tert*-butyllithium suivi d'un piégeage rapide avec de l'acide acétique de l'organolithien formé. Cette réaction bien qu'intéressante, est très limitante au vu du faible rendement (30-40%) et surtout de la nécessité de l'effectuer sur une petite échelle (20-25mg de substrat).

³¹ Myers, A. G.; Goldberg, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9633-9636.

³² Ji, N.; Rosen, B. M.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4551-4553.

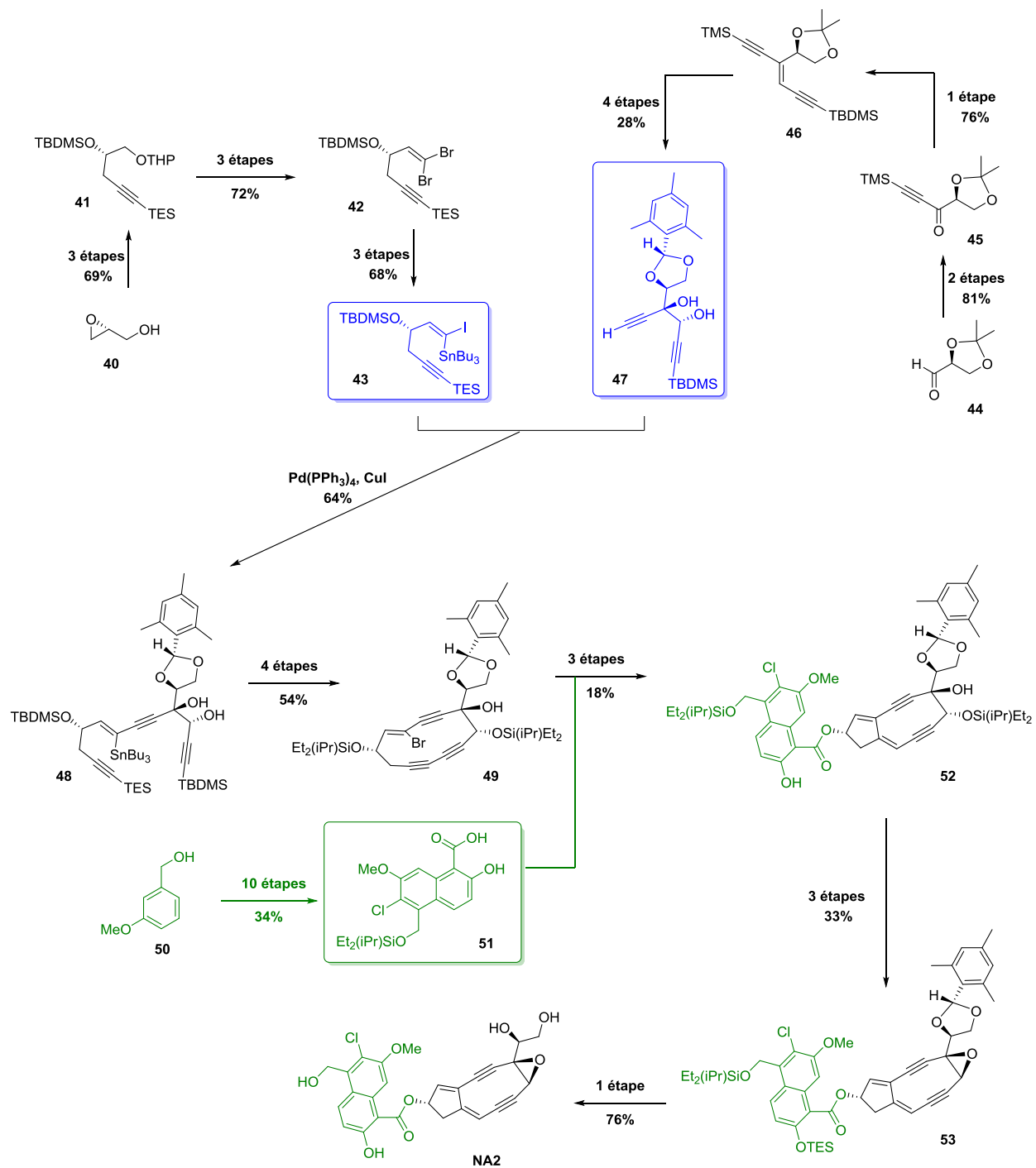


Schéma 5 : La NA2: synthèse de Myers

Le dérivé **52** est alors obtenu après déprotection sélective de l'alcool situé en position 11 du bicyclic et couplage de l'acide naphthoïque **51**. Après une séquence de protection-déprotection,

Chapitre I : Les Diènediynes : Introduction

l'alcool secondaire est activé par tosylation et ensuite éliminé par addition de l'alcool tertiaire adjacent pour donner l'époxyde **53**. La déprotection totale de **53** permet d'obtenir la NA2.

En conclusion, la synthèse de la NA2 a été réalisée par Myers en 21 étapes avec un rendement global de 0,53% (rendement moyen de 78%/étape) à partir du R-glycidol. C'est la plus longue séquence dans la synthèse, sans tenir compte de la préparation de l'acide naphthoïque **52**.

CHAPITRE II :

Approche Synthétique

de la N1999-A2

I. Contexte et objectifs du projet

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés à la N1999-A2. Comme tous les autres diènediynes, le squelette complexe de cette molécule naturelle présente un défi synthétique considérable.

L'approche synthétique développée au laboratoire est basée sur deux déconnexions, entre les carbones 1-2 et 7-8 du squelette bicyclo[7.3.0]dodécadiènediynes (Figure 7). Elle repose sur le couplage de deux fragments : le fragment appelé **CyP** ou *Ouest* et le fragment appelé **EdY** ou *Est*. Ce couplage se ferait le plus tardivement possible dans la synthèse, ceci dans le but de ne créer le système diènediynes, très fragile, qu'en dernier lieu.

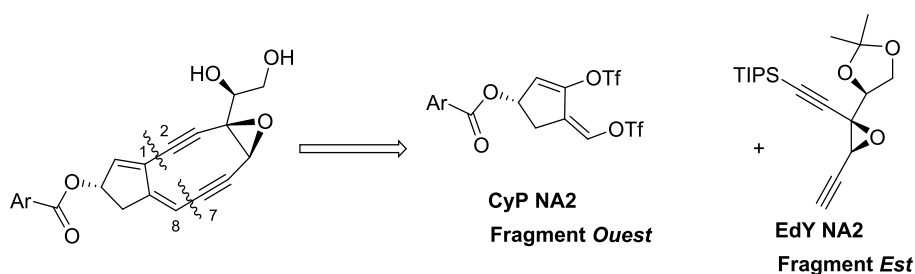


Figure 7 : Approche synthétique de la N1999-A2

Des travaux sur la synthèse des deux synthons **CyP NA2** et **EdY NA2** sont en cours depuis plusieurs années au laboratoire du Pr. Pale. Ils ont toujours été étroitement liés au développement de nouvelles méthodologies de synthèse et ils ont également fait l'objet de plusieurs sujets de thèse de doctorat.^{33,34,35,36}

La préparation de ces deux synthons **CyP NA2** et **EdY NA2** est récente et a été mise au point par Simon Specklin dans le cadre de ses travaux de thèse.³⁶ L'objectif de nos travaux est de compléter et d'améliorer les résultats déjà obtenus. Nous nous sommes focalisés sur :

³³ Bertus, P. Thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne, **1999**.

³⁴ Zhang, J. H. Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, **1999**.

³⁵ Létinois-Halbes, U Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, **2003**.

³⁶ Specklin, S. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, **2010**.

- La mise en échelle des voies conduisant aux fragments **EdY** et **CyP**. Ce dernier n'a pas encore été obtenu énantiomériquement pur au laboratoire.
- L'optimisation de certaines étapes clés de ces synthèses.
- L'étude du couplage entre ces deux fragments.

II. Synthèse du fragment *Ouest* (CyP NA2)

La rétrosynthèse que nous proposons pour le fragment *Ouest* de la N1999-A2 repose sur deux synthons intermédiaires. Le bistriflate d'énol **CyP NA2**, pourrait être obtenu par une triflation Z-sélective d'une 2-alkanoyl-4-hydroxycyclopentanone. Cette dernière proviendrait d'une 4-hydroxycyclopenténone protégée (Figure 8). Ce type de composé est accessible à partir de l'alcool furfurylique. Bien sûr, tous ces synthons doivent être obtenus chiraux et avec une excellente pureté optique.

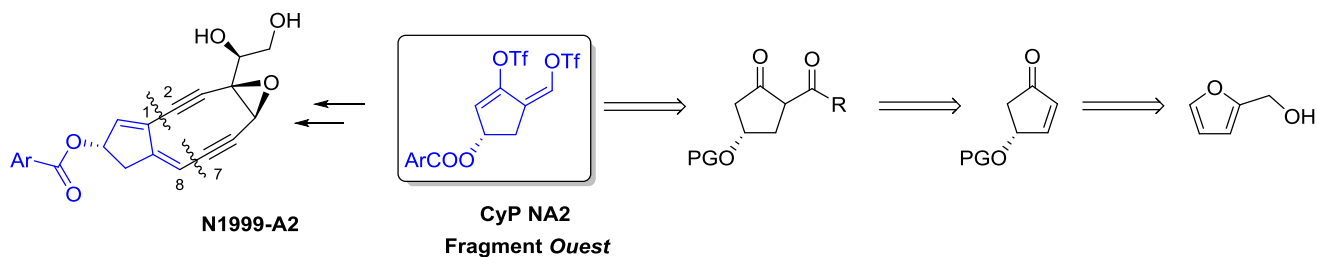


Figure 8 : Rétrosynthèse détaillée du fragment chiral CyP NA2

De ce fait, la préparation de **CyP NA2** (ou fragment *Ouest*) nécessite la mise au point de trois étapes clés (Figure 9). La première est le contrôle de la configuration de la double liaison exocyclique du bistriflate d'énol **CyP NA2**. La seconde est l'introduction de la chaîne latérale sur le fragment cyclopenténique. La dernière réaction clé est l'introduction de la chiralité en position 4 de ce motif.

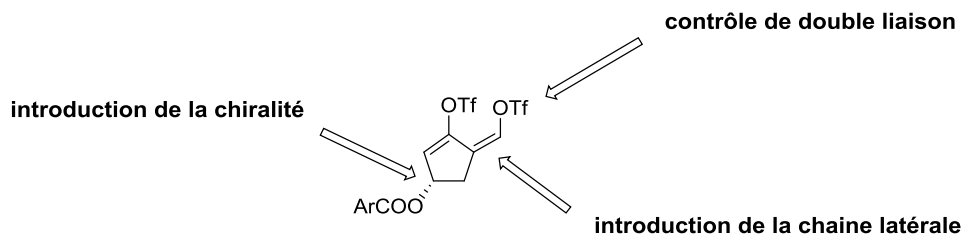


Figure 9: Étapes clés de la synthèse du fragment *Owest*

II.1. Introduction de la chiralité

La viabilité de la rétrosynthèse proposée (Figure 10) repose sur la préparation de la (4*R*)-hydroxycyclopenténone protégée. Malgré l'importance des autres intermédiaires synthétiques, la préparation de celui-ci a le plus de contraintes. La voie d'accès doit être fiable et reproductible, énantiosélective, et surtout applicable à l'échelle de plusieurs grammes.

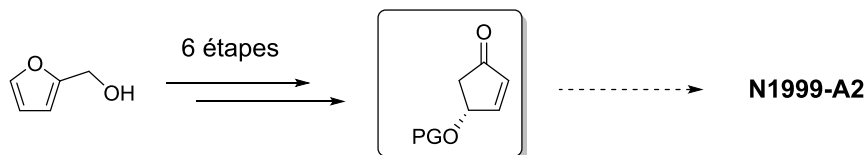


Figure 10 : La (4*R*)-hydroxycyclopenténone protégée : un intermédiaire clé pour la CyP NA2

Bien que plusieurs étapes de cette synthèse aient déjà été développées par Simon Specklin durant sa thèse, des travaux complémentaires ont encore été nécessaires pour envisager la synthèse totale de la N1999-A2.

II.1.1. Rappel bibliographique

Des approches énantiosélectives aux dérivés cyclopenténiques ont déjà été décrites par de nombreux groupes de recherche et ont conduit à la synthèse des deux énantiomères *R* et *S* de la 4-hydroxycyclopenténone (Figure 11).^{37,38} Trois stratégies principales sont employées pour

³⁷ Roche, S. P.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (28), 5339–5358.

³⁸ Simeonov, S. P.; Nunes, J. P. M.; Guerra, K.; Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (10), 5744–5893.

l'introduction de la chiralité : synthèse à partir du pool chiral,³⁹ résolution enzymatique d'un mélange racémique de la 4-hydroxycyclopenténone protégée ou non^{40,41,42,43,44,45} ou de cyclopent-2-ène-1,4-diols monoprotégés,⁴⁶ et désymétrisation enzymatique des dérivés cyclopenténoïdes *méso*.^{47,48,49,50,51,52,53,54,55,56}

D'autres approches utilisant des réactions métallo-catalysées ont également été développées : résolution dynamique de diacétates *méso*,⁵⁷ résolution cinétique d'alcools allyliques par hydrogénation asymétrique⁵⁸ et d'hydroxycyclopenténones par isomérisation asymétrique,⁵⁹ résolution cinétique par substitution nucléophile allylique,⁶⁰ réduction énantiosélective de 1,3-dicétones,⁶¹ réduction asymétrique suivi de métathèse de diol chiral,⁶² silylation asymétrique⁶³ et ouverture énantiosélective d'époxyde.^{64,65} Néanmoins, les approches biocatalytiques sont souvent plus efficaces et sélectives, et permettent l'obtention de meilleures puretés optiques.

³⁹ Khanapure, S. P.; Najafi, N.; Manna, S.; Yang, J.-J.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7548–7551.

⁴⁰ Babiak, K. A.; Ng, J. S.; Dygos, J. H.; Weyker, C. L.; Wang, Y. F.; Wong, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (10), 3377–3381.

⁴¹ Ghorpade, S. R.; Bastawade, K. B.; Gokhale, D. V.; Shinde, P. D.; Mahajan, V. A.; Kalkote, U. R.; Ravindranathan, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10* (21), 4115–4122.

⁴² Washausen, P.; Grebe, H.; Kieslich, K.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (29), 3777–3778.

⁴³ Sukumaran, J.; van Gool, J.; Hanefeld, U. *Enzyme Microb. Technol.* **2005**, *37* (2), 254–260.

⁴⁴ Kumaraguru, T.; Babita, P.; Sheelu, G.; Lavanya, K.; Fadnavis, N. W. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1526–1530.

⁴⁵ Kumaraguru, T.; Fadnavis, N. W. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23* (10), 775–779.

⁴⁶ Curran, T. T.; Hay, D. A.; Koegel, C. P.; Evans, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53* (6), 1983–2004.

⁴⁷ Theil, F.; Schick, H.; Winter, G.; Reck, G. *Tetrahedron* **1991**, *47* (36), 7569–7582.

⁴⁸ Miura, S.; Kurozumi, S.; Toru, T.; Tanaka, T.; Kobayashi, M.; Matsubara, S.; Ishimoto, S. *Tetrahedron* **1976**, *32* (15), 1893–1898.

⁴⁹ Wang, Y. F.; Chen, C. S.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (12), 3695–3696.

⁵⁰ Laumen, K.; Schneider, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (51), 5875–5878.

⁵¹ Laumen, K.; Reimerdes, E. H.; Schneider, M.; Görisch, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (4), 407–410.

⁵² Laumen, K.; Schneider, M. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, No. 16, 1298–1299.

⁵³ Deardorff, D. R.; Matthews, A. J.; McMeekin, D. S.; Craney, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (11), 1255–1256.

⁵⁴ Johnson, C. R.; Bis, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (48), 7287–7290.

⁵⁵ Basra, S. K.; Drew, M. G. B.; Mann, J.; Kane, P. D. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, No. 21, 3592–3598

⁵⁶ Gracias, V.; Zeng, Y.; Desai, P.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2003**, *5* (26), 4999–5001.

⁵⁷ Gais, H.-J.; Bondarev, O.; Hetzer, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (37), 6279–6283.

⁵⁸ Kitamura, M.; Kasahara, I.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (3), 708–710.

⁵⁹ Kitamura, M.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (40), 4719–4720.

⁶⁰ Ulbrich, K.; Kreitmeier, P.; Vilaivan, T.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (8), 4202–4206.

⁶¹ Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (22), 6717–6725.

⁶² Singh, G.; Meyer, A.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (1), 452–458.

⁶³ Zhao, Y.; Rodrigo, J.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Nature* **2006**, *443* (7107), 67–70.

⁶⁴ Asami, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63* (5), 1402–1408.

⁶⁵ Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (1), 389–390.

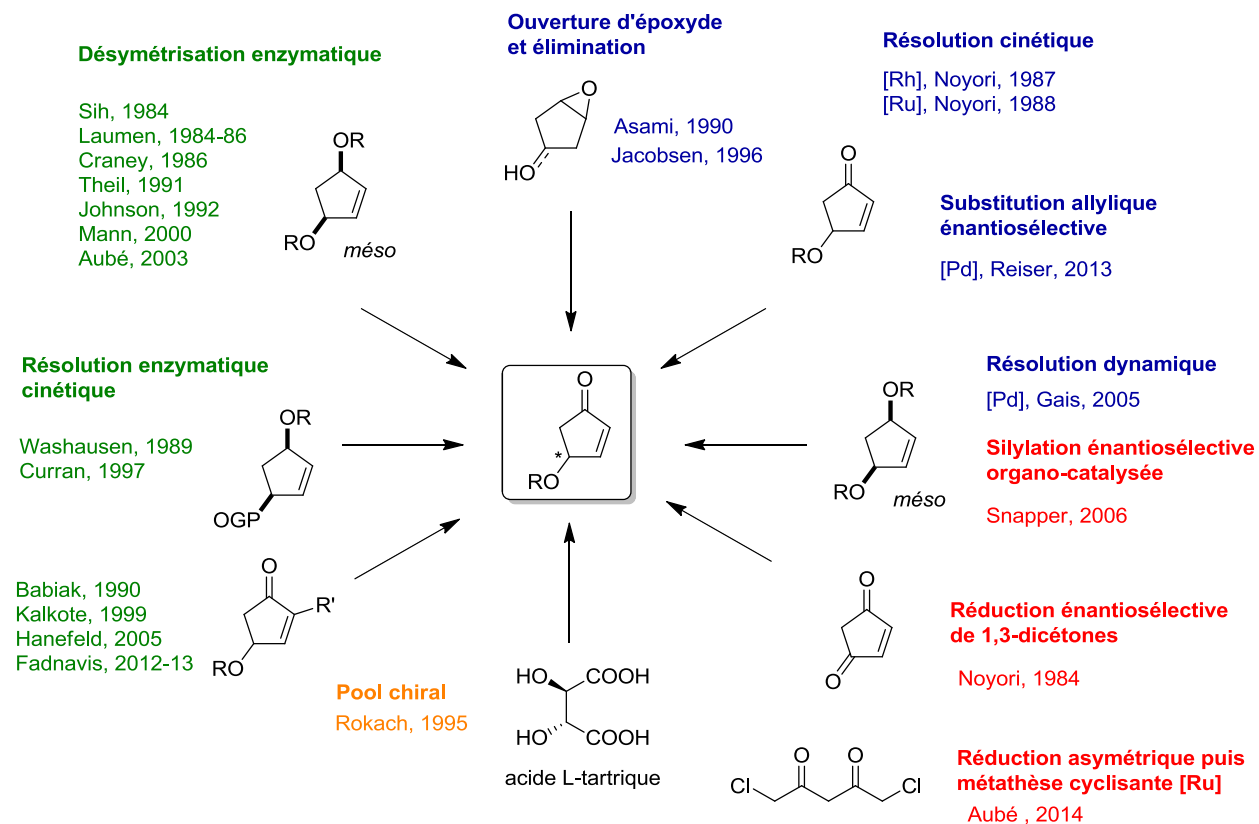


Figure 11 : Approches énantiosélectives aux dérivés 4-hydroxycyclopenténiques (en vert : biocatalyse ; en bleu : réaction métallo-catalysée ; en orange : pool chiral ; en rouge : autre)

II.1.1.1. L'approche biocatalytique de Fadnavis

Une des synthèses les plus courtes et les plus sélectives impliquant un biocatalyseur a été décrite en 2013 par Fadnavis. Les auteurs utilisent la pénicilline G acylase immobilisée pour une résolution de phénylacétates racémiques (Schéma 6).^{44,45}

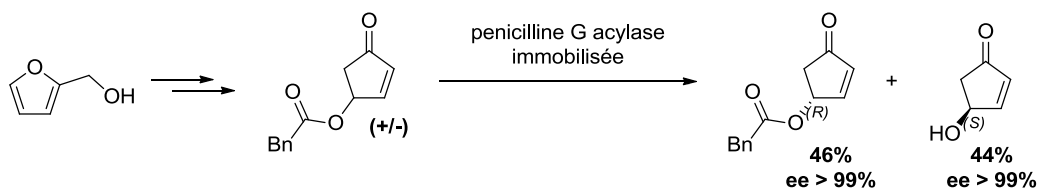


Schéma 6 : Résolution de phénylacétates racémiques

Cette approche ne compte que trois étapes à partir de l'alcool furfurylique. La résolution enzymatique est très efficace et les deux énantiomères de la 4-hydroxycyclopenténone sont obtenus avec des rendements proches de 50% et des excès énantiomériques quasi parfaits (44-46%, ee > 99%).

Malgré ces excellents résultats, le prix extrêmement élevé et la quantité importante nécessaire pour une transformation, font de la pénicilline G acylase immobilisée, un système peu approprié pour une utilisation en synthèse totale. D'après Fadnavis, une transformation efficace nécessite 435 mg d'enzyme pour la conversion d'une mmole de substrat.⁴⁵ Le prix de la pénicilline G acylase immobilisée (CAS : 9014-06-6) est de 282 €/g, en 2016. En termes de comparaison, pour une lipase immobilisée comme la *Candida antarctica* (CAL-B, Novozyme 435 ; CAS : 9001-62-1), qui permet d'obtenir également les deux isomères (*CHAPITRE II : II.1.2.2.ii*), le prix est de 21 €/1g, en 2016. Dans le cas de la CAL-B, la quantité nécessaire pour la transformation d'une mmole ce substrat est de 10 mg d'enzyme pour le (*S*) et 28 mg pour le (*R*).⁶⁶ Malgré le fait que l'approche de Fadnavis soit très intéressante, innovante et surtout rapide, il serait difficile de la considérer pour une synthèse de produit naturel ou bioactif, à cause d'une part d'un protocole compliqué et d'autre part, du prix extrêmement élevé de la pénicilline G acylase immobilisée.

II.1.1.2. Autres approches biocatalytiques notables

Toutes les approches synthétiques vers les 4-hydroxycyclopenténones chirales ne peuvent pas être considérées dans le cadre d'une synthèse totale de produits naturels et bioactifs. Les rendements décrits sont souvent peu élevés, les processus d'isolement peuvent être fastidieux et les excès énantiomériques sont loin d'être excellents, surtout pour les transformations n'impliquant pas une réaction enzymatique. Ce sont des inconvénients majeurs dans le cadre d'une synthèse totale où sont plutôt recherchées des voies synthétiques rapides et pratiques à mettre en œuvre, utilisant des transformations efficaces avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (ee > 99%). Seuls les travaux de Curran,⁴⁶ Theil,⁴⁷ Laumen⁵¹ et Johnson⁵⁴ présentent tous ces avantages et méritent une attention particulière.

⁶⁶ Specklin, S.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (51), 6987–6991.

Curran décrit en 1997 la résolution cinétique de diols *cis* monoprotégés par transestérification biocatalysée (Schéma 7).⁴⁶ C'est une approche très efficace et rapide permettant la synthèse des précurseurs énantiopurs de chacun des deux énantiomères de la 4-*tert*butyldiméthylsilyloxy-cyclopenténone. Malgré le fait que d'excellentes puretés optiques peuvent être obtenues, la limite de cette approche est le rendement qui ne peut pas excéder 50%, comme toutes les résolutions cinétiques.

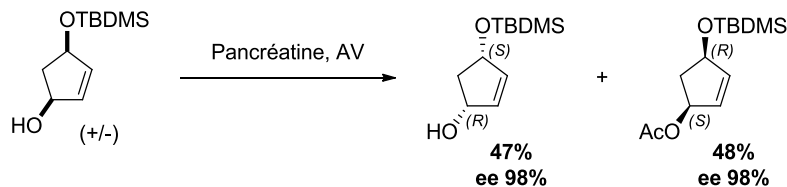


Schéma 7: Résolution enzymatique cinétique de diols *cis* monoprotégés⁴⁶

L'alternative est la désymétrisation enzymatique de composés *méso* qui permet théoriquement un rendement quantitatif. C'est la méthode la plus couramment employée pour la synthèse des précurseurs 4-hydroxycyclopenténones chirales.

En 1991, Theil décrit l'acylation énantiosélective du cyclopentène-1,3-diol (Schéma 8). De bons excès énantiomériques sont obtenus, néanmoins le rendement ne dépasse pas 65%.

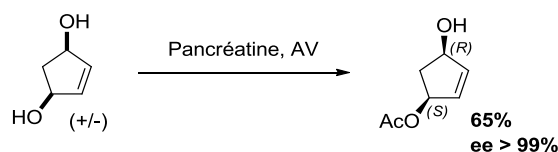


Schéma 8: Désymétrisation de diols *méso* : transestérification énantiosélective⁴⁷

L'hydrolyse sélective du diacétate *méso* correspondant est également connue (Schéma 9).^{51,54} Grâce à cette méthode, et en fonction de l'enzyme utilisée, les deux énantiomères peuvent être obtenus avec de bons rendements. Le monoacétate (R,S) peut être obtenu avec un excellent rendement de 90% après hydrolyse sélective en utilisant la lipase CAL-B.⁵⁴ L'énantiomère (S,R) peut être également obtenu à partir du même substrat. Cette désymétrisation est effectuée par une estérase immobilisée (PLE immobilisée) mais avec un rendement moyen de 68%. Cette

transformation, conduirait au précurseur de la N1999-A2, avec un rendement comparable à celui de l'acylation enzymatique de Theil décrit précédemment (Schéma 8).⁵¹

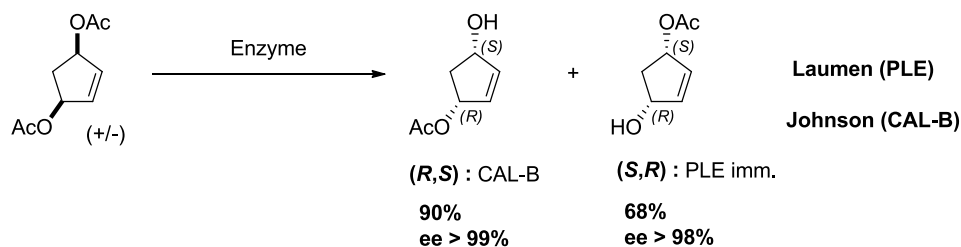


Schéma 9: Désymétrisation de diacétates *méso* : hydrolyse énantiosélective ^{51,54}

II.1.1.3. Les synthèses de 4-hydroxycyclopenténones chirales protégées par un groupement silylé

La stratégie d'accès au fragment **CyP NA2** implique la formation d'un dérivé protégé de la 4-hydroxycyclopenténone chirale, le choix de ce groupement protecteur est crucial. Notre intérêt s'est porté sur les groupements silylés car ils sont stables en conditions acides et basiques, et de plus leur déprotection est sélective. Parmi les groupements protecteurs silylés utilisés de façon courante – TMS, TES, TBDMS, TBDPS, TIPS, ceux présentant des substituants volumineux seraient probablement les plus adaptés pour la séquence réactionnelle vers **CyP NA2**. Néanmoins, il faudrait également que leur introduction et leur déprotection soient effectuées en conditions douces et avec des rendements acceptables.

Le groupement protecteur le plus utilisé pour la 4-hydroxycyclopenténone chirale est le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS). Une voie synthétique très efficace et rapide, permettant d'obtenir des précurseurs énantio-purs de chacun des deux énantiomères de la 4-*tert*butyldiméthylsilyloxycyclopenténone, est décrite par Curran (Schéma 7).⁴⁶ Dans le cadre de la synthèse totale du chromophore de la néocarzinostatine, une voie permettant l'obtention de l'isomère (*R*) à partir du monoacétate énantio-pur a également été développée par Myers (Schéma

10).⁶⁷ Elle permet l'obtention du synthon d'intérêt avec un excellent excès énantiomérique, néanmoins cette séquence reste relativement longue.

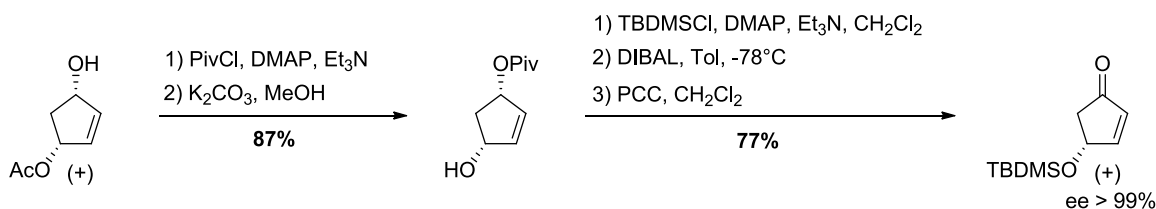


Schéma 10 : La synthèse de la 4-*tert*butyldiméthylsilyloxy-cyclopenténone de Myers

Les deux énantiomères de ce synthon sont aussi disponibles commercialement sous leur forme protégée par un TBDMS ou non, leur prix étant de l'ordre de 300 euros par mmole.

En ce qui concerne la *tert*-butyldiphénylsilyloxy-cyclopenténone, les deux énantiomères sont également décrits. Les stratégies employées sont celles abordées précédemment : une synthèse à partir du pool chiral⁶⁸ ou une désymétrisation de diacétates *méso*.^{69,70} Une approche un peu moins classique a également été introduite, à savoir la résolution d'énantiomères par HPLC sur colonne chirale de dérivés de 4-hydroxycyclopenténones.⁷¹

De façon très surprenante, la communauté scientifique ne s'est intéressée que très tardivement aux groupements TES et TIPS.

L'hydroxycyclopenténone protégée par un TES n'a été décrite qu'en 2007 et seulement dans sa forme (*R*) par Castle.^{72,73} De plus, les deux énantiomères de la 4-*triisopropylsilyloxy*-cyclopent-2-énone ont été décrits. La synthèse de l'énantiomère *S* est décrite pour la première fois en 2003 par Aubé.⁵⁶ Ce dernier est obtenu en 7 étapes à partir du cyclopentadiène avec un rendement de 23,3%. La chiralité est introduite par désymétrisation de diacétate *méso* en utilisant l'acétylcholinestérase de *Electrophorus electricus* (EEAC), l'excès énantiomérique ainsi obtenu

⁶⁷ Myers, A. G.; Hammond, M.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (18), 3083–3086.

⁶⁸ Rowley, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (39), 4909–4912.

⁶⁹ Stanislowski, P. C.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. *Chem. – Asian J.* **2007**, 2 (9), 1127–1136.

⁷⁰ Jung, M. E.; Berliner, J. A.; Angst, D.; Yue, D.; Koroniak, L.; Watson, A. D.; Li, R. *Org. Lett.* **2005**, 7 (18), 3933–3935.

⁷¹ Kaida, Y.; Okamoto, Y. *Chem. Lett.* **1992**, 21 (1), 85–88.

⁷² Li, F.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2007**, 9 (20), 4033–4036.

⁷³ Li, F.; Tartakoff, S. S.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (23), 9082–9093.

est excellent (ee > 99%). En 2014, le même groupe décrit une autre approche qui permet d'accéder à différentes 4-hydroxycyclopenténones énanti enrichies.⁶¹ Grâce à la réduction asymétrique de Noyori,⁶¹ suivie d'une métathèse cyclisante, les deux énantiomères sont obtenus en 6 étapes à partir de la 1,5-dichloro-2,4-pentanedione. Les rendements obtenus sont très bons et les ratios énantiomériques excellents. Néanmoins, pour l'énantiomère *R* cette approche métallo-catalysée ne permet pas d'obtenir des excès énantiomériques élevés (ee ~ 94%). Dans le cadre d'une synthèse totale un excès énantiomérique plus important (ee ~ 99%) serait plus approprié.

Considérant la stabilité relative en milieu basique et acide de ces groupements, ainsi que leur encombrement stérique, le choix le plus judicieux dans le cadre de notre projet pour la protection de la 4-hydroxycyclopenténone serait le triisopropylsilyle. Grâce à son encombrement stérique, il est très stable dans les conditions d'hydrolyse basique ou acide.⁷⁴ En effet, comparé aux groupements TBDMS et TBDPS, c'est le groupement le plus stable en milieu basique. En milieu acide, il est plus labile que le TBDPS, mais plus stable que le TBDMS. De plus, il peut jouer le rôle non seulement d'un « simple » groupement protecteur,⁷⁵ mais également de groupement stéréo-directeur de par son encombrement.^{76,77}

En conséquence, ce groupe protecteur est suffisamment robuste pour notre voie de synthèse de la **CyP NA2**. De plus, il est suffisamment volumineux pour assurer un stéréocontrôle dans plusieurs des réactions prévues dans notre approche.

II.1.2. Résultats

II.1.2.1. Synthèse de la brique de base – la cyclopenténone racémique

Le motif de base de la molécule cible – la 4-hydroxycyclopenténone **55**, est créé lors de la première étape de la synthèse par un réarrangement de Piancatelli.^{78,79} Ce réarrangement de

⁷⁴ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; Greene, T. W. *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4th ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, N.J, 2007, 165–187.

⁷⁵ Cunico, R. F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (23), 4797–4798.

⁷⁶ Corey, E. J.; Rücker, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (7), 719–722.

⁷⁷ Ruecker, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (4), 1009–1064.

⁷⁸ Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (39), 3555–3558.

⁷⁹ Piancatelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, *1994* (09), 867–889.

l'alcool furfurylique **54** en milieu acide a déjà été décrit par Roberts⁸⁰ et par Greaney.⁸¹ Néanmoins, cette réaction se révèle peu efficace, les rendements décrits ne dépassant pas les 40%. Les temps réactionnels rallongés favorisent la formation de nombreux produits secondaires, car les produits de départ et d'arrivée sont très sensibles en milieu acide. De plus, le processus de purification est long et laborieux car l'hydroxycyclopenténone **55** obtenue est très soluble dans l'eau. Les deux protocoles ont déjà été employés au laboratoire et conduisent à l'hydroxycyclopenténone avec des rendements faibles, 24-38% (Schéma 11).

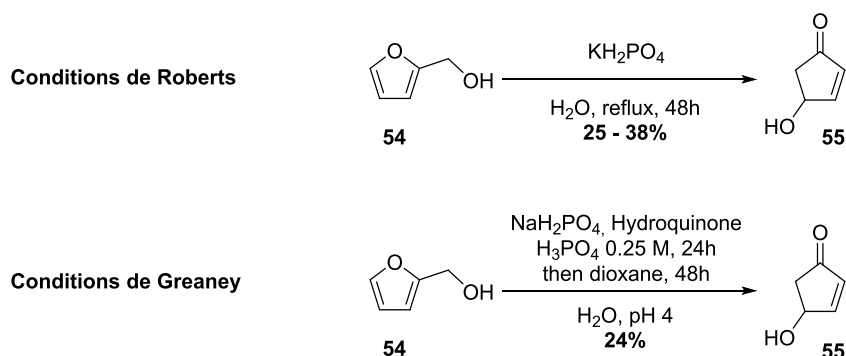


Schéma 11 : Réarrangement de l'alcool furfurylique en milieu acide

De manière fort intéressante, le même réarrangement peut être réalisée en 5 minutes dans l'eau sans ajout d'additif tel qu'un catalyseur acide, et sous irradiation micro-ondes.⁸² Ainsi, après évaporation du milieu réactionnel et sans traitement supplémentaire, le produit désiré **55** peut être obtenu après purification avec un rendement de 75%. Il faut noter qu'un temps réactionnel plus long conduit à la formation de produits de dégradation et de polymérisation.

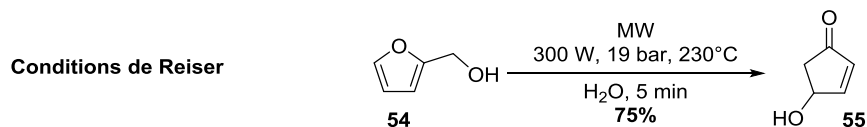


Schéma 12 : Réarrangement de l'alcool furfurylique sous irradiation micro-ondes

Ainsi, grâce à l'utilisation du chauffage micro-ondes le rendement du réarrangement de l'alcool furfurylique a pu être largement amélioré. De plus, en travaillant sous pression autogène, à des

⁸⁰ Morgan, B. S.; Hoenner, D.; Evans, P.; Roberts, S. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15* (18), 2807–2809.

⁸¹ Nazef, N.; Davies, R. D. M.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2012**, *14* (14), 3720–3723.

⁸² Ulbrich, K.; Kreitmeier, P.; Reiser, O. *Synlett* **2010**, (13), 2037–2040.

températures élevées et en milieu concentré, nous pouvons facilement préparer plusieurs grammes de l'hydroxycyclopenténone **55**.

L'hydroxycyclopenténone racémique ainsi obtenue peut être déracémisée par résolution enzymatique soit directement,^{40,41} soit *via* le diol *cis* correspondant monoprotégé,⁴⁶ ou encore par la désymétrisation du diol *méso* correspondant, ainsi que de ses esters.^{47,48,49,50,51,52,53,54,55,56} Ici, le choix du groupement protecteur en position 4 de la cyclopenténone est primordial.

Théoriquement, le meilleur moyen d'introduire la chiralité par une transformation enzymatique est la désymétrisation. Dans les conditions optimales, elle devrait permettre l'obtention d'excellents excès énantiomériques pour un rendement quantitatif. La résolution enzymatique cinétique, par contre, permet un rendement maximal de 50%, les excès énantiomériques restant excellents. Malgré le fait qu'une désymétrisation permet de meilleurs rendements, ce ne sont pas les transformations enzymatiques les plus employées. En effet, considérant les biotransformations existantes, les résolutions cinétiques sont environ quatre fois plus nombreuses que les désymétrisations.⁸³ Ceci est certainement dû au fait que l'abondance naturelle de produits racémiques est plus grande que celle des composés prochiraux ou méso.⁸⁴

Dans la synthèse de la **CyP NA2**, les deux stratégies qui permettent l'accès à ce synthon ont été étudiées (Figure 12). La première permet l'introduction de la chiralité par résolution enzymatique et la deuxième par désymétrisation enzymatique *via* le diol correspondant.⁶⁶ Le travail méthodologique a été initié par Simon Specklin³⁶ et dans le cadre de notre projet, nous l'avons complété. Nous nous sommes surtout focalisés sur l'application de la méthodologie développée dans le cadre de la synthèse du synthon chiral **CyP NA2**.

⁸³ Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2011.

⁸⁴ Gruber, C. C.; Lavandera, I.; Faber, K.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (14), 1789–1805.

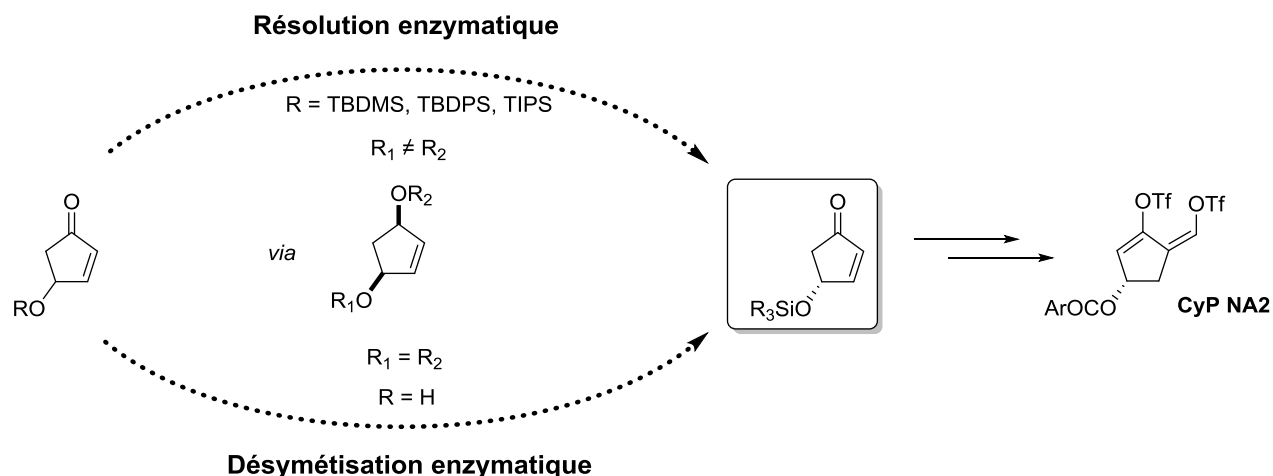


Figure 12 : Voies d'accès enzymatiques vers la cyclopenténone chirale protégée

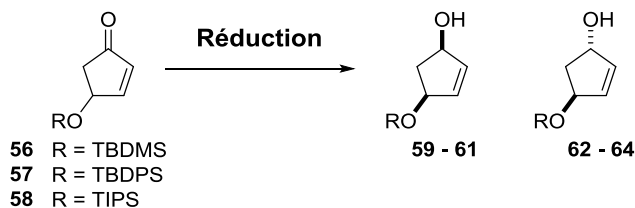
II.1.2.2. Synthèse de la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopenténone par résolution enzymatique

Malgré le fait que les résolutions cinétiques sont les biotransformations les plus souvent employées comparées aux désymétrisations, cette stratégie n'a été que très peu employée pour la synthèse des 4-hydroxycyclopenténones chirales. Nous avons voulu évaluer son potentiel et ses limites.

i. La réduction diastéréosélective

Cette première approche synthétique de la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopenténone **70** repose donc sur une résolution cinétique. L'optimisation de la préparation du substrat racémique est nécessaire au préalable. Pour ce faire, nous avons étudié trois groupements protecteurs silylés, TBDMS,⁴⁶ TBDPS, TIPS (Tableau 1). Ceci dans deux types de conditions différentes, un protocole utilisant les conditions de Luche (2 équivalents de chlorure de cérium), et un second utilisant du DIBAL en tant que réducteur. Dans les deux cas, l'isomère *cis* est obtenu majoritairement.

Tableau 1 : Réduction diastéréosélective des hydroxycyclopenténones protégées



Entrée	R	Conditions	Temps (h)	Rendement (%) ^a <i>cis</i> : <i>trans</i> ^b
1 ^c	Si <i>t</i> BuMe ₂	DIBAL (1,1 éq.), Toluène, -40 °C	– ^d	72 9:1
2 ^c	Si <i>t</i> BuMe ₂	NaBH ₄ (0,5 éq.), CeCl ₃ (2 éq.), MeOH, -20°C	– ^d	93 8:1
3	Si <i>t</i> BuPh ₂	DIBAL (1,1 éq.), Toluène, -40 à -20°C	2	81 3,5:1
4	Si <i>t</i> BuPh ₂	NaBH ₄ (1,1 éq.), CeCl ₃ (2 éq.), MeOH, TA	0,75	84 (63) 6,4:1
5	Si <i>i</i> Pr ₃	DIBAL (1,1 éq.), Toluène, -40°C	0,5	88 5,8:1
6	Si<i>i</i>Pr₃	NaBH₄ (1,1 éq.), CeCl₃ (2 éq.), MeOH, -20°C	0,5	82 (74) 8:1

^a Rendement isolé (rendement isolé de l'isomère *cis* pur).

^b Déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel.

^c Résultat issu des travaux de Curran.⁴⁶

^d Temps réactionnel non renseigné.

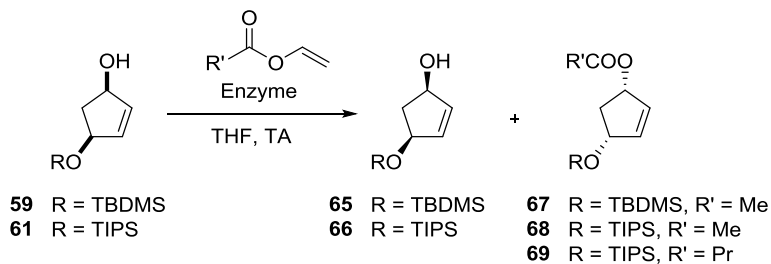
La réduction diastéréosélective d'une 4-hydroxycyclopenténone **56** protégée par le groupement TBDMS a déjà été décrite par le groupe de Curran (Tableau 1, entrées 1-2).⁴⁶ Les conditions de Luche se sont révélées plus efficaces et plus sélectives (Tableau 1, entrée 2 vs. 1). Des conclusions similaires ont été tirées après la réduction du dérivé **57** portant un groupement TBDPS (Tableau 1, entrées 3-4), ainsi que celui portant le groupement le plus encombrant TIPS (Tableau 1, entrées 5-6).

Cette étude permet de conclure que la meilleure méthode pour effectuer cette transformation est la réduction dans les conditions de Luche pour une hydroxycyclopenténone protégée par un groupement TBDMS **56** (Tableau 1, entrée 2) ou TIPS **58** (Tableau 1, entrée 6). Au vu de la meilleure stabilité du groupement triisopropylsilyle par rapport au *tert*-butyldiméthylsilyle, le choix final de groupement protecteur s'est porté sur ce dernier. Il faudrait toutefois vérifier en fin de synthèse que ce groupement peut être facilement déprotégé.

ii. La résolution enzymatique cinétique

Après la mise au point de l'étape de réduction contrôlée, la résolution enzymatique a été étudiée et pour cette transformation, différentes enzymes ont été employées (Tableau 2).

Tableau 2 : Résolution enzymatique de 59/61



Entrée	R	Conditions	Temps (h)	Rendement ^a (%)	
				65/66 (%ee) ^b	67/68/69 (%ee) ^b
1 ^c	Si ⁱ BuMe ₂	Pancréatine 1 × USP, AV	– ^d	46 (96)	48 (98)
2	Si ⁱ Pr ₃	Pancréatine 1 × USP, AV	56	Traces ^e	Traces ^e
3	Si ⁱ Pr ₃	Pancréatine 1 × USP, AV (sans solvant)	63	Traces ^e	Traces ^e
4	Si ⁱ Pr ₃	Pancréatine 1 × USP, AV (cHex comme solvant)	19	Traces ^e	Traces ^e
5	Si ⁱ Pr ₃	Pancréatine 4 × USP, AV	24	Traces ^e	Traces ^e
6	Si ⁱ Pr ₃	PPL, AV	19	Traces ^e	Traces ^e
7	Si ⁱ Pr ₃	CAL-B, AV	2	42	53 (79)
8	Si ⁱ Pr ₃	CAL-B, BV	3	55	43 (99)
9	SiⁱPr₃	CAL-B, BV	4	52	47 (99,6)
10	Si ⁱ Pr ₃	CAL-B, BV	24	48	52 (93)

AV : acétate de vinyle; BV : butyrate de vinyle; PPL : Pig Pancreas Lipase; CAL-B : *Candida antarctica* Lipase B, Novozyme 435.

^a Rendements isolés.

^b Déterminé par CPG après désilylation du brut réactionnel (Macherey Nagel LIPODEX E)

^c Résultat issu des travaux de Curran.⁴⁶

^d Temps réactionnel non décrit.

^e Produit de départ récupéré.

La résolution du diol *cis* **59** monoprotégé par un groupement TBDMS a déjà été décrite par le groupe de Curran (Tableau 2, entrée 1). De bons rendements et énantiosélectivités ont été obtenus pour cette transformation en utilisant de la pancréatine comme biocatalyseur.⁴⁶ Malheureusement lorsque la même enzyme a été utilisée pour la résolution du dérivé **60** protégé par un TIPS, seules des traces des produits attendus ont été observées, quelles que soient les conditions employées (Tableau 2, entrée 2-5). La PPL s'est également révélée inactive pour cette réaction (entrée 6, Tableau 2). Ces résultats démontrent bien que l'activité enzymatique est très dépendante de l'encombrement du substrat.

La lipase qui a finalement permis une résolution efficace du substrat **60**, malgré la présence d'un groupement volumineux comme le TIPS, est la CAL-B immobilisée (Novozyme 435). Le produit désiré **68** est obtenu en seulement 2h avec un bon rendement et un excès énantiomérique très encourageant (Tableau 2, entrée 7). Sachant que la résolution avec la CAL-B est plus sélective lorsque l'on utilise des esters ayant une longue chaîne carbonée,^{85,86} la réaction utilisant du butyrate de vinyle a été réalisée et, effectivement, de bien meilleurs résultats ont été obtenus (Tableau 2, entrée 8). En effet, la pureté optique de l'ester **69** obtenu est largement supérieure que celle obtenue dans le cas de l'acétate de vinyle (Tableau 2, entrée 8 vs 7). Un rendement et un excès énantiomérique optimaux ont été observés pour un temps réactionnel de 4 h (Tableau 2, entrée 9). Pour un temps réactionnel plus long, le rendement est amélioré mais au détriment de la pureté optique (Tableau 2, entrée 10 vs 9).

Avec les conditions optimales en main, il ne reste qu'à les appliquer à la synthèse de la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopent-2-énone **70**.

iii. Application en synthèse

L'alcool **55** obtenu après le réarrangement de l'alcool furfurylique dans les conditions de Reiser (Schéma 11) est protégé avec un groupement triisopropylsilyle dans des conditions classiques pour donner l'éther correspondant. Ce dernier après réduction dans les conditions de Luche

⁸⁵ Uppenberg, J.; Oehrner, N.; Norin, M.; Hult, K.; Kleywegt, G. J.; Patkar, S.; Waagen, V.; Anthonsen, T.; Jones, T. A. *Biochemistry (Mosc.)* **1995**, *34* (51), 16838–16851.

⁸⁶ Raza, S.; Fransson, L.; Hult, K. *Protein Sci.* **2001**, *10* (2), 329–338.

(entrée 6, Tableau 1) permet d'obtenir le diol *cis* monoprotégé (\pm)-**61** de façon diastéréosélective (Schéma 13).

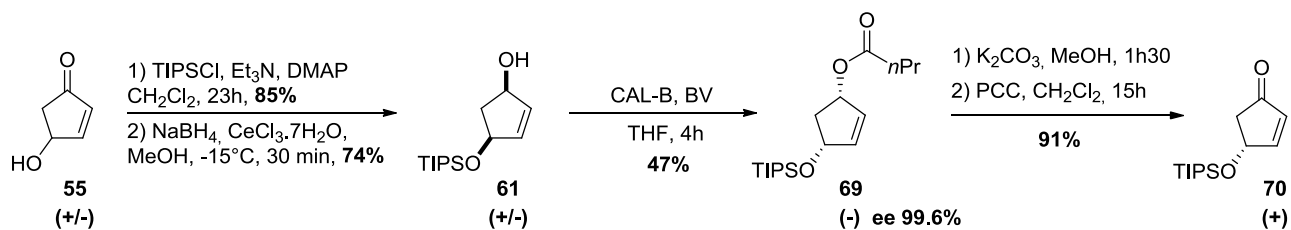


Schéma 13 : Synthèse de **70** via résolution enzymatique

La déracémisation de l'alcool (\pm)-**61** est effectuée par une résolution enzymatique cinétique en utilisant la CAL-B et du butyrate de vinyle (entrée 9, Tableau 2). L'ester (-)-**69** est ainsi obtenu avec un bon rendement et un excellent excès énantiomérique. L'ester (-)-**69** énantipur est ensuite transformé en l'alcool (+) correspondant par une transestérification. Cet alcool est ensuite oxydé avec du chlorochromate de pyridinium pour donner la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopent-2-énone (+)-**70** (Schéma 13).

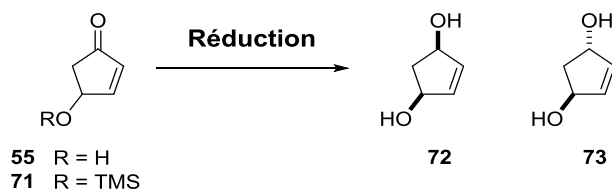
Cette stratégie, où la chiralité est introduite par une résolution enzymatique, permet d'accéder au synthon désiré, la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopent-2-énone **70**, avec un rendement global de 20,2% en 6 étapes à partir de l'alcool furfurylique et avec une très bonne pureté optique de 99,6 ($\alpha_D^{20} + 59,4$ (c 1,04 MeOH)). De très bonnes énantiosélectivités sont obtenues même à l'échelle de 6-8 grammes.

II.1.2.3. Synthèse de la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopenténone par désymétrisation enzymatique

La deuxième approche de la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopenténone **70** développée au laboratoire repose sur une réduction diastéréosélective d'un dérivé de la 4-hydroxycyclopenténone racémique **55**. Le *cis* 4-cyclopentène-1,3-diol **72** ainsi obtenue est ensuite désymétrisé enzymatiquement.

i. La réduction diastéréosélective

Tableau 3 : Réduction diastéréosélective de 55/71



Entrée	R	Conditions	Temps (h)	Rendement (%) ^a 72 : 73 ^b
1 ^c	H	NaBH ₄ (1 éq.), CeCl ₃ (1 éq.), MeOH-THF, TA	- ^d	68 7:1
2	H	NaBH ₄ (1 éq.), CeCl ₃ (2 éq.), MeOH, -20°C	0,5	95 (71) ^e 10:1
3	SiMe ₃	NaBH ₄ (1 éq.), CeCl ₃ (2 éq.), MeOH, -20°C	-	Désilylation rapide
4	SiMe ₃	DIBAL (1,1 éq.), Toluène, -20 °C	0,75	78 ^f 5:1

^a Rendement isolé **72+73** (rendement de l'isomère *cis* **72** pur).

^b Déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel.

^c Résultat issu des travaux de Curran.⁴⁶

^d Temps réactionnel non renseigné.

^e Une fraction contenant les 2 isomères *cis* et *trans* a été également isolée (24%).

^f Le diol *cis* déprotégé est isolé.

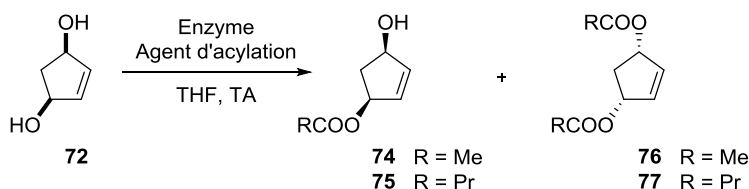
Comme nous l'avons rappelé précédemment, la réduction diastéréosélective dans des conditions de Luche de l'hydroxycyclopenténone racémique **55** a déjà été décrite par le groupe de Curran⁴⁶ (Tableau 3, entrée 1). La formation majoritaire du produit *cis* **72** montre que le réducteur arrive en *anti* par rapport au groupement hydroxyle de **55**, ce qui suggère que le CeCl₃ serait coordonné sur cet hydroxyle. Augmenter la quantité du CeCl₃ pourrait ainsi favoriser le produit *cis*, en formant des dimères de CeCl₃. En effet, il s'est avéré que l'utilisation de deux équivalents de chlorure de cérium à basse température, permet d'obtenir de façon beaucoup plus efficace et plus sélective le diol **72** *cis* désiré (Tableau 3, entrée 2 vs 1). La difficulté de séparation des deux diols *cis* et *trans* est cependant un point limitant dans cette approche. Lorsque cette réduction est réalisée sur un substrat comportant un groupement protecteur TMS **71**, seule la désilylation rapide de la 4-triméthylsilyloxycyclopenténone est observée (Tableau 3, entrée 3). Lorsque l'hydruire de diisobutylaluminium (DIBAL) est utilisé en tant que réducteur, le diol est

rapidement obtenu avec un très bon rendement et une sélectivité en faveur du produit **72** *cis* (Tableau 3, entrée 4). Toutefois, cette dernière reste plus faible que celle obtenue dans les conditions de Luche (Tableau 3, entrée 4 vs 2).

ii. La désymétrisation enzymatique

La désymétrisation du diol *cis* **72** est ensuite étudiée. Afin d'atteindre de bons excès énantiomériques, une étude des enzymes susceptibles d'effectuer cette transformation est nécessaire. Le diol *méso* **72** peut être acylé en présence de différentes enzymes en utilisant l'acétate ou le butyrate de vinyle, ce qui permet d'obtenir les mono- et diesters correspondants (Tableau 4).

Tableau 4 : Désymétrisation du diol *méso* **72**



Entrée	Conditions	Temps (h)	Rendement (%) ^a	
			74/75 (%ee) ^b	76/77
1	Pancréatine 1 × USP, AV	23	61 (81,5)	25
2	Pancréatine 4 × USP, AV	15,5	53 (99,5)	43
3	Pancréatine 4 × USP, AV	24	53 (99,9)	43
4	Pancréatine 4 × USP, BV	15	50 (99,2)	41
5	PPL, AV	72	56 (99,4)	42
6	PPL, BV	15	59 (91,2)	23
7	CAL-B, AV	0,5	0	100

AV : acétate de vinyle; BV : butyrate de vinyle; PPL : Pig Pancreas Lipase; CAL-B : *Candida antarctica* Lipase B, Novozyme 435.

^a Rendement isolé.

^b Déterminé par CPG sur le brut réactionnel (Macherey Nagel LIPODEX E).

Le groupe de Theil a déjà réalisé l'acylation énantiosélective du diol *méso* **72** catalysée par la pancréatine.⁴⁷ Dans les conditions décrites par Theil, le produit désiré **74** est obtenu avec une bonne énantiosélectivité (Tableau 4, entrée 1), néanmoins, pas suffisamment élevée dans le cadre d'une synthèse totale. L'utilisation d'une source d'enzyme plus active a permis l'acylation avec une bonne énantiosélectivité, mais au détriment du rendement puisque le produit diacylé **76** est formé aussi et en quantité importante (Tableau 4, entrée 2). Un meilleur excès énantiomérique a été obtenu pour un temps réactionnel prolongé de 24 h mais sans changement dans les rendements (Tableau 4, entrée 3). L'utilisation du butyrate de vinyle en tant qu'agent d'acylation n'a pas pu permettre une amélioration de la sélectivité, ni du rendement de cette transformation (Tableau 4, entrée 4). Dans les deux cas, le diester correspondant est obtenu en quantité non négligeable (plus de 40%). De façon fort intéressante, la lipase issue du pancréas de porc (PPL) a permis d'améliorer le rendement du monoester **74**, tout en conservant une très bonne énantiosélectivité (Tableau 4, entrée 5). L'utilisation du butyrate de vinyle a cette fois permis d'améliorer le rendement en produit désiré **75** mais au détriment de la sélectivité (Tableau 4, entrée 6). La lipase CAL-B immobilisée s'est révélée beaucoup trop active dans la désymétrisation du *méso*-diol **72**, car en 30 minutes le diester *méso* **76** est obtenu avec un rendement quantitatif (Tableau 4, entrée 7).

Malgré ce travail d'optimisation, le rendement quantitatif théorique pour une désymétrisation enzymatique n'a pas pu être atteint. Dans tous les cas, des temps réactionnels prolongés se sont révélés néfastes pour la réaction et le diester *méso* a été obtenu de façon majoritaire. Il est important de noter que l'utilisation du groupement acétate a un désavantage majeur. Dans le cas des monoacétates *cis*, la migration du groupement acétate sur la fonction alcool libre peut être observée, ceci conduirait à une perte de pureté optique par racémisation partielle.

iii. Application en synthèse

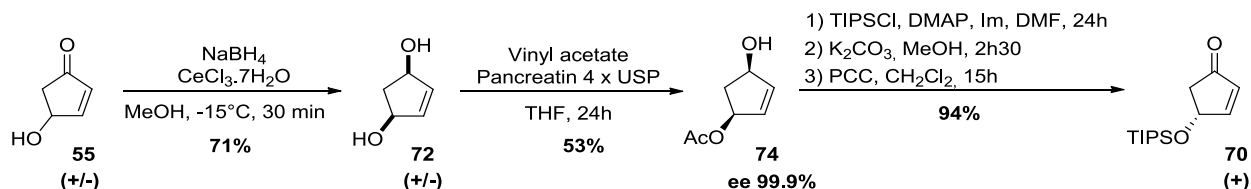


Schéma 14 : Synthèse de 70 par désymétrisation enzymatique

En utilisant cette voie de désymétrisation, la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopent-2-énone **70** peut être obtenue de façon très rapide et efficace (Schéma 14).

À partir de l'hydroxycyclopent-2-énone **55** obtenue après le réarrangement de l'alcool furfurylique (Schéma 11), les conditions de Luche permettent l'accès au diol *cis* **72** avec un très bon rendement de 71%. Ce dernier est par la suite désymétrisé en utilisant la pancréatine 4 × USP et de l'acétate de vinyle. Le monoacétate **74** est ainsi obtenu avec une excellente énantiosélectivité, mais avec un rendement modeste pour ce type de transformation. Le monoacétate **74** est par la suite protégé dans des conditions classiques par un groupement triisopropylsilyle. Ici, le choix de groupement protecteur s'est porté sur le triisopropylsilyle car il semble être le meilleur compromis entre stabilité et encombrement. Par la suite après une transestérification, l'alcool résultant est oxydé avec du chlorochromate de pyridinium pour donner la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopent-2-énone (+)-**70**.

Cette stratégie, où la chiralité est introduite par une désymétrisation enzymatique, permet d'accéder au synthon désiré, la (4*R*)-triisopropylsilyloxycyclopent-2-énone **70**, avec un rendement global de 26,5% en 6 étapes à partir de l'alcool furfurylique et avec une très bonne pureté optique ($[\alpha]_D^{20} + 59,1$ (c 1,03; MeOH); ee 99,9%). Néanmoins, cette méthode présente deux inconvénients majeurs. D'une part, le risque de migration du groupement acétate sur le substrat **74**, ce qui résulterait en une baisse de la pureté optique de ce dernier, et de l'autre, le rendement limité à 50% lors de l'étape de la désymétrisation.

II.1.3. Valorisation des produits secondaires – Approche synthétique de la (4S)-triisopropylsilyloxycyclopenténone

Malgré les excellents excès énantiomériques et rendements obtenus lors de ces deux voies synthétiques, il faut noter la formation de produits secondaires lors des réactions enzymatiques. Ceux-ci sont obtenus en quantité non négligeable lors des étapes de désymétrisation et de résolution, les composés **76** (43% à partir de **72**) et **66** (52% à partir de **61**) respectivement. Ces dérivés énantiorenrichis à forte valeur ajoutée pourraient être valorisés et utilisés pour la synthèse de l'énantiomère (*S*) de la 4-triisopropylsilyloxycyclopent-2-énone.

La façon la plus simple d'accès vers cet énantiomère est l'oxydation du diol monoprotégé **66** obtenu après la résolution de la **61** (Schéma 15).

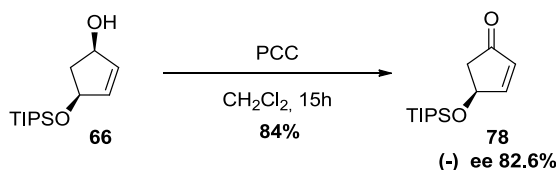


Schéma 15 : Synthèse de l'énantiomère *S* par oxydation

Cette approche est certainement très rapide et directe mais l'étape de résolution par la CAL-B n'est pas optimisée pour la formation énantiosélective du diol *cis* monoprotégé **66**. L'excès énantiomérique de la cyclopenténone **78** est donc plus faible (ee 82,6%). Néanmoins, ce résultat reste très bon pour un produit énantiorenrichi.

Afin de palier à ce problème, il est également possible d'obtenir l'énantiomère (*S*) à partir du diacétate *méso* (Schéma 16). Ce dernier est obtenu lors de la désymétrisation du diol correspondant avec un rendement de 43% en utilisant la pancréatine 4 × USP (entrée 3, Tableau 4). Le diacétate *méso* peut également être obtenu de façon quantitative en utilisant la CAL-B (entrée 7, Tableau 4).

De façon similaire au diol *méso*, le diacétate **76** peut être désymétrisé.⁵⁴ L'enzyme la plus appropriée pour cette transformation est la CAL-B immobilisée (Novozyme 435). Ainsi, le monoacétate **79** est obtenu avec un très bon rendement (96%) et un excellent excès énantiomérique (ee 98,5). De façon similaire à la séquence déjà décrite (Schéma 14), la (4S)-

triisopropylsilyloxycyclopent-2-énone **78** est obtenue après silylation de l'alcool, clivage de la fonction ester et oxydation. Cet énantiomère est donc synthétisé à partir de l'alcool furfurylique en 7 étapes avec un rendement global de 48,1%, et avec une très bonne pureté optique de 98,5% ($\alpha_D^{20} - 59,5$ (c 1,05 MeOH)).

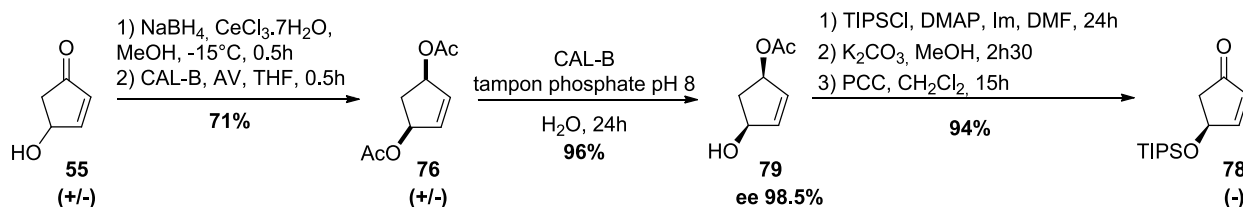


Schéma 16 : Synthèse de l'énantiomère *S* à partir du diacétate *méso*

Malgré qu'elle soit un peu moins énantiosélective, cette séquence est à ce jour bien plus efficace que celle d'Aubé.⁵⁶ Le motif cyclopenténique étant très commun dans les produits d'origine naturelle, l'énantiomère *S* de l'hydroxycyclopenténone pourrait être utilisé dans la synthèse de ces produits naturels et, plus particulièrement, servir à la synthèse d'autres représentants de la famille des bicyclo [7.3.0]dodécadiènediynes comme par exemple la kédarcidine.

II.1.4. Bilan

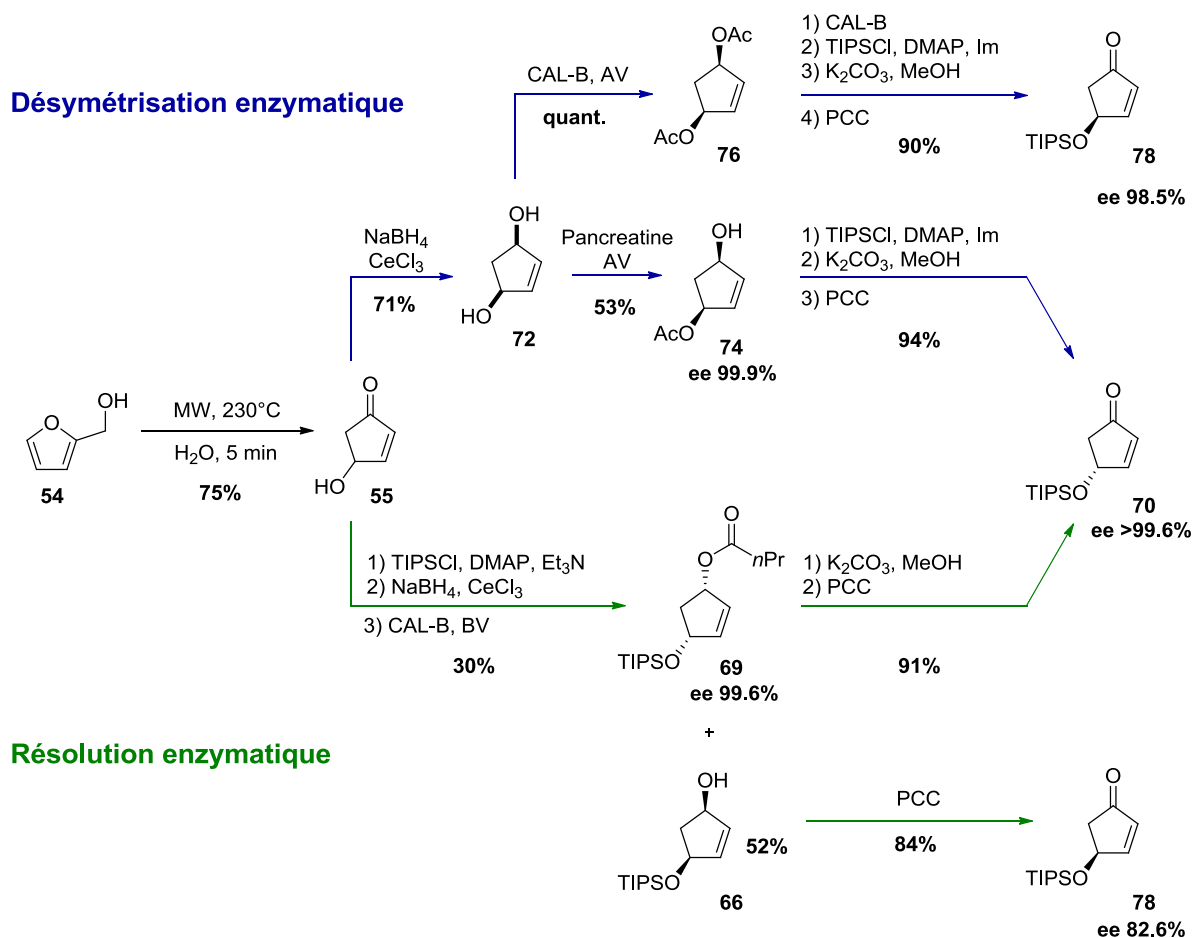


Schéma 17 : Synthèse de R et S

En résumé, à partir du même produit de départ simple et peu onéreux (50 euros / mole, en 2016), l'alcool furfurylique, les deux énantiomères de l'hydroxycyclopenténone protégés par un groupement silylé peuvent être obtenus en un minimum d'étapes (Schéma 17). Dans cette synthèse, la chiralité est introduite par une réaction enzymatique et ainsi, les excès énantiomériques obtenus sont excellents pour chacun de ces deux énantiomères à forte valeur ajoutée (environ 300 euros / mmole pour les dérivés protégés avec un groupement TBDMS ou non, en 2016).⁶⁶

De plus, toutes les réactions sont reproductibles et très simples à mettre en œuvre. Il est également important de noter que ces voies enzymatiques ont été reproduites sur une plus grande

échelle (jusqu'à 3 grammes) sans modification significative du rendement et des excès énantiomériques.

II.2. Introduction d'une chaîne latérale en C-2

II.2.1. Rappel bibliographique

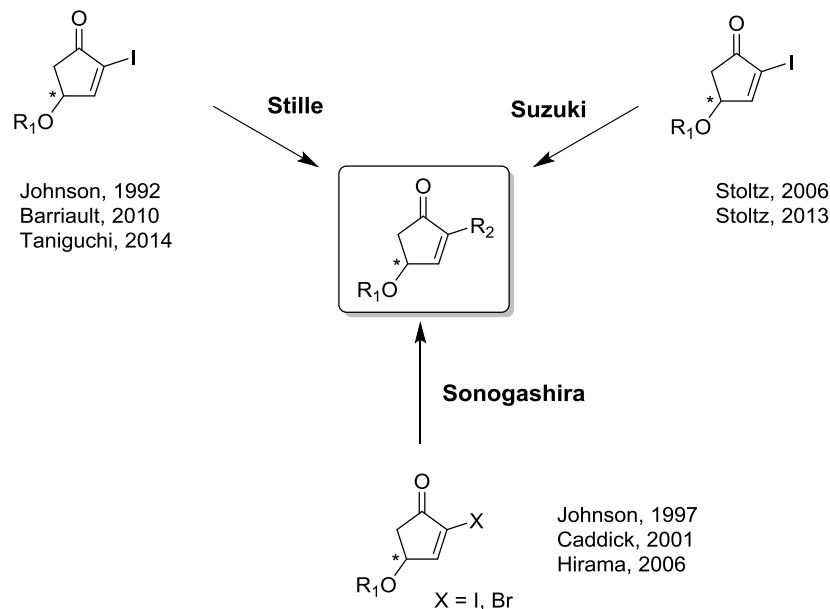


Figure 13: Introduction d'une chaîne latérale en C-2 par couplage croisé

Il existe très peu d'exemples de fonctionnalisation de la position 2 des 4-hydroxycyclopent-2-ones. La plupart des stratégies appliquent un couplage pallado-catalysé (Stille,^{87,88,89} Suzuki^{90,91} ou Sonogashira^{92,93}) sur une 2-halogénocyclopenténone(Figure 13).

⁸⁷ Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (7), 919–922.

⁸⁸ Beingessner, R. L.; Farand, J. A.; Barriault, L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (19), 6337–6346.

⁸⁹ Zaimoku, H.; Taniguchi, T. *Chem. – Eur. J.* **2014**, 20 (31), 9613–9619.

⁹⁰ Meyer, M. E.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Commun.* **2006**, No. 12, 1316–1318.

⁹¹ Meyer, M. E.; Phillips, J. H.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2013**, 69 (36), 7627–7635.

⁹² Miller, M. W.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (6), 1582–1583.

⁹³ Caddick, S.; Cheung, S.; Doyle, V. E.; Frost, L. M.; Soscia, M. G.; Delisser, V. M.; Williams, M. R. V.; Etheridge, Z. C.; Khan, S.; Hitchcock, P. B.; Pairaudeau, G.; Vile, S. *Tetrahedron* **2001**, 57 (29), 6295–6303.

On peut rappeler ici que le couplage de Sonogashira a été utilisé par Hirama pour la préparation d'un précurseur avancé dans la synthèse de l'aglycone du chromophore de la néocarzinostatine (CHAPITRE I : IV.2, page 25).²⁴

Il existe également une autre méthode pour fonctionnaliser cette position. Elle ne repose pas sur une réaction pallado-catalysée, mais sur un processus organocatalytique – la réaction de Morita-Baylis-Hillman (Figure 14, gauche).^{81,94} La dernière stratégie repose sur la formation d'adduits de type Baylis-Hillman par une approche alternative. Il s'agit de l'addition en 1,4 sur un vinylarylsélénium d'un stannylure de lithium suivie par une déstannylsélation (Figure 14, droite).^{95,96}

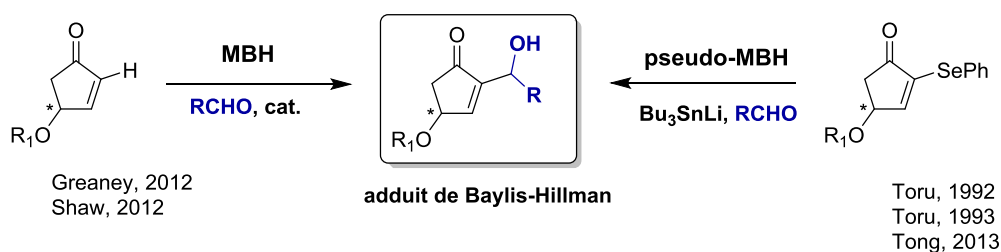


Figure 14: Fonctionnalisation de la position 2 des dérivés 4-hydroxycyclopenténiques

La réaction de Morita-Baylis-Hillman a un très fort potentiel mais il n'y a, à notre connaissance, que deux exemples d'application sur des 4-hydroxycyclopent-2-ones décrites dans la littérature – celle de Greaney⁸¹ et celle de Shaw⁹⁴ (Schéma 18).

⁹⁴ Ghosal, P.; Ajay, S.; Bajpai, V.; Kumar, B.; Shaw, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (26), 4906–4909.

⁹⁵ Kusuda, S.; Watanabe, Y.; Ueno, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (11), 3145–3152.

⁹⁶ Kusuda, S.; Ueno, Y.; Toru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66 (9), 2720–2724.

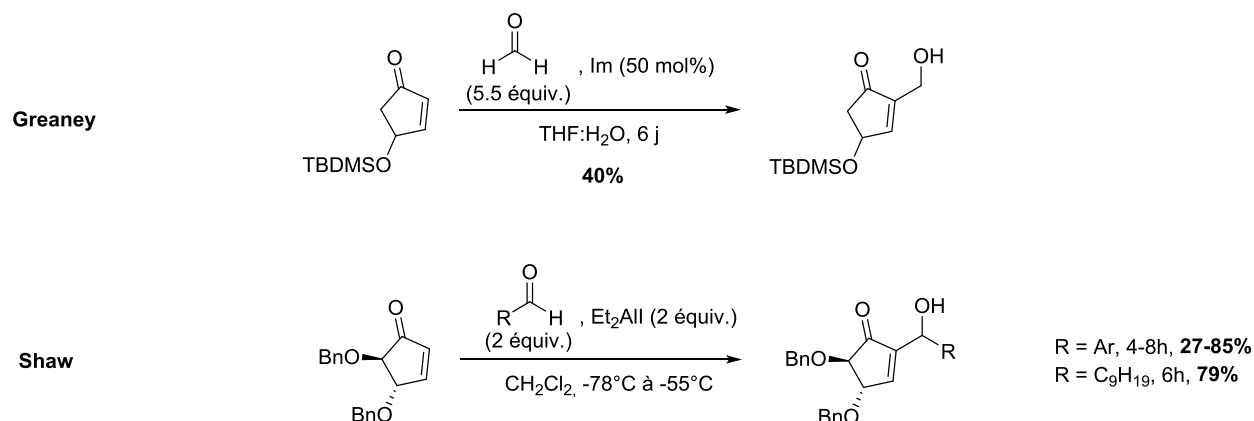


Schéma 18: Fonctionnalisation la position 2 des dérivés 4-hydroxycyclopenténiques par une réaction de Baylis-Hillmann

La première est une véritable réaction de Baylis-Hillman et utilise l'imidazole comme catalyseur. Malgré la lenteur de la réaction, l'adduit est obtenu avec 40% de rendement au bout de six jours de réaction. La seconde réaction est un protocole utilisant deux équivalents de Et₂AlI comme réactif et permet la formation de l'adduit avec de bons rendements. Cette réaction repose mécanistiquement sur l'addition de Michael d'un iodure qui conduit à un énolate d'aluminium. Ce dernier est piégé par l'aldéhyde. Ensuite, l'élimination de l'iodure, par traitement basique, mène à la formation de la double liaison conjuguée.

Il faut noter que l'approche directe de MBH n'a pas conduit à l'adduit désiré pour la préparation de la (-)-ténuiopyrone.⁹⁷ Seule l'approche alternative – la méthodologie utilisant des dérivés sélénisés développée par Toru,^{95,96} a permis à l'équipe de Tong de réaliser la synthèse de cette molécule.⁹⁷ En effet, la réaction de Baylis-Hillman avec un aldéhyde aliphatique et la simple *tert*-butyldiméthylsilylcyclopenténone s'est avérée impossible, alors que la voie alternative a permis d'obtenir l'adduit désiré avec de bons rendements (Schéma 19).

⁹⁷ Song, L.; Yao, H.; Zhu, L.; Tong, R. *Org. Lett.* **2013**, *15* (1), 6–9.

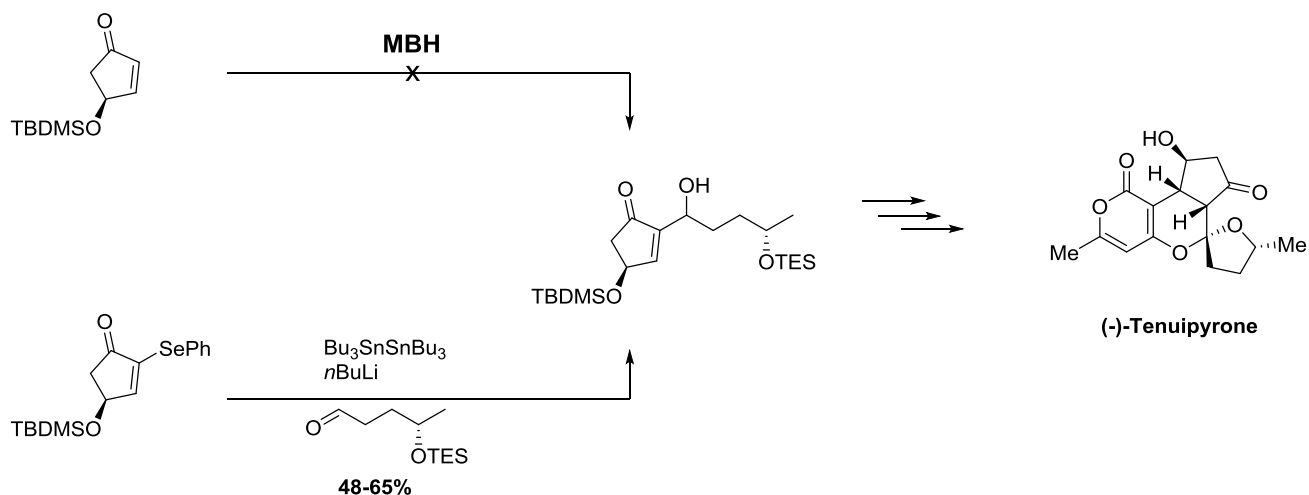


Schéma 19: Tentative de mise en place d'une réaction de Baylis-Hillman par Tong *et al.*⁹⁷

II.2.2. Stratégie synthétique

Afin de pouvoir poursuivre la synthèse du fragment *Ouest*/bistriflate d'énol **CyP NA2**, l'introduction de la chaîne latérale en position 2 a été étudiée. Notre stratégie d'accès vers le synthon dicarbonylé, intermédiaire clef de cette synthèse, repose sur l'hydrogénation et l'oxydation d'un adduit de Baylis-Hillman (Figure 15).

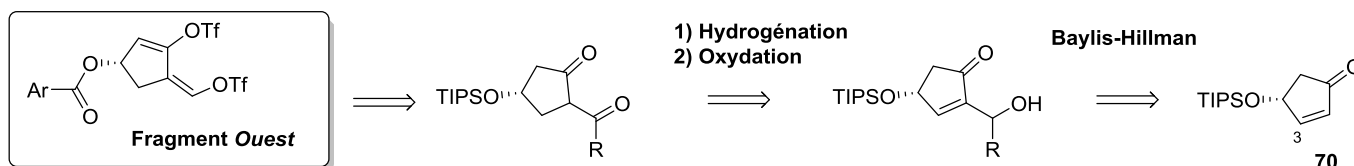


Figure 15: Rétrosynthèse du fragment *Owest*

Ainsi, pour la suite synthèse de la **CyP NA2**, deux possibilités ont été envisagées en fonction de l'aldéhyde introduit lors de la réaction de Baylis-Hillman (Schéma 20).⁹⁸

⁹⁸ Specklin, S.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *en préparation*.

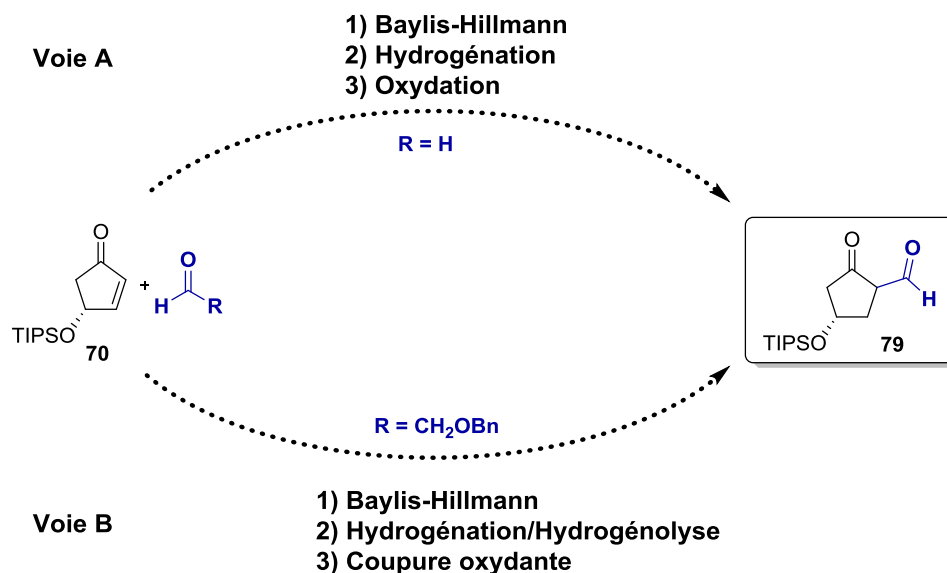


Schéma 20: Stratégie vers la 2-formyl-4-triisopropyloxy-cyclopentanone chirale **79**

Dans le cas d'une réaction de Baylis-Hillman avec l'aldéhyde le plus simple, le formaldéhyde, le synthon dicarbonylé **79** pourrait être obtenu après l'hydrogénation de la double liaison suivie de l'oxydation de l'alcool résultant (Schéma 20, *Voie A*). En cas de problème, une réaction avec un acétaldéhyde α -oxygéné pourrait conduire à une chaîne latérale de type diol et sa coupure dans des conditions oxydantes fournirait l'aldéhyde souhaité. Dans un premier temps et pour des raisons de convergence, notre choix s'est porté sur le benzyloxyacétaldéhyde. Après la réaction de Baylis-Hillman avec ce dernier, la cyclopentanone chirale **79** pourrait être obtenue après l'hydrogénation de la double liaison et l'hydrogénolyse du groupement benzyle, suivies de la coupure oxydante du diol résultant (Schéma 20, *Voie B*).

II.2.3. *Voie A* : Introduction d'un hydroxyméthyle en C-2 : Travaux antérieurs

Cette première stratégie repose sur la réaction de Baylis-Hillman avec le formaldéhyde, l'hydrogénation de la double liaison et l'oxydation de l'alcool résultant (Schéma 21).

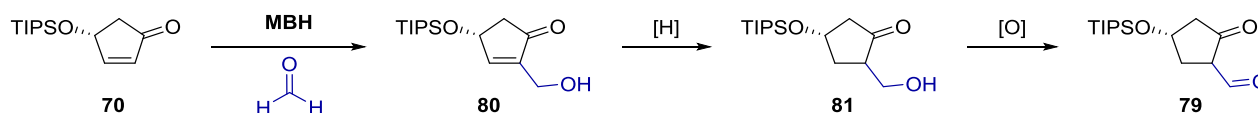
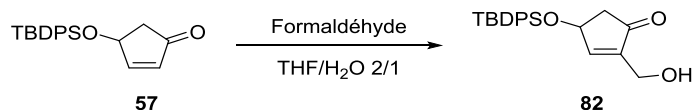


Schéma 21: Introduction d'un hydroxyméthyle en C-2 : *Voie A*

II.2.3.1. Mise au point de la réaction de Baylis-Hillman

Au vu du peu d'exemples de réactions de type Baylis-Hillman sur des 4-hydroxycyclopenténones, cette transformation a dû être mise au point. Ces travaux ont été effectués par Simon Specklin et Riosuke Matsui.⁹⁹ La cyclopenténone protégée par un groupement TBDPSO **57** est choisie comme modèle pour cette étude. Malheureusement, des catalyseurs connus pour être efficaces pour la formylation de la cyclopenténone, se sont révélés inefficaces sur notre substrat (Tableau 5, entrée 1-5).

Tableau 5: Optimisation de la réaction de Baylis-Hillman avec le formaldéhyde³⁶



Entrée	Catalyseur	Temps (jours)	Rendement ^a (%)
1	DABCO	7	4
2	3-quinuclidinol	7	6
3	Bu ₃ P ^b	8	0
4	TMEDA ^c	8	0
5	Imidazole	17	9
6	DMAP	9	31
7	DMAP ^c	8,5	41
8	DMAP^d	2,9	50

Conditions : [substrat]= 0.5M, catalyseur (10 mol%), formaldéhyde (2 équiv.).

^a Rendement isolé.

^b MeOH/CHCl₃ 2/3 utilisés à la place de THF/eau 2/1.

^c 100 mol% de catalyseur utilisés à la place de 10 mol%.

^d [substrat]= 4M.

En revanche, des résultats encourageants sont obtenus avec la 4-diméthylaminopyridine. Ainsi, un rendement de 31% est atteint après 9 jours de réaction (Tableau 5, entrée 6). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de DMAP a permis d'améliorer légèrement le rendement, néanmoins aucune influence sur le temps réactionnel n'est observée (Tableau 5, entrée 7 vs 6). En revanche, la concentration du milieu réactionnel a un effet bénéfique sur cette transformation (Tableau 5, entrée 8). Ainsi, l'adduit de Baylis-Hillman **82** est obtenu avec un rendement de 50%

⁹⁹ Specklin, S. ; Matsui, R. Communication personnelle.

après 3 jours de réaction dans un mélange THF/eau et en utilisant une quantité catalytique de DMAP.

La DMAP s'étant révélée le meilleur candidat pour la réaction de Baylis-Hillman, la méthodologie a été étendue à d'autres groupements silylés (Schéma 22).

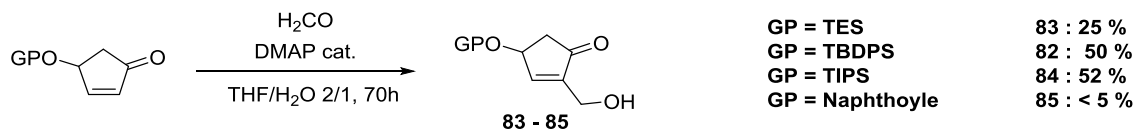


Schéma 22 : Fonctionnalisation des 4-hydroxycyclopenténones protégées par un groupement silylé

Les réactions de Morita-Baylis-Hillman nécessitant souvent des temps réactionnels prolongés (50-70h), l'utilisation d'un substrat suffisamment stable dans les conditions réactionnelles est nécessaire. Ici encore, le choix du groupement protecteur en position 4 de la cyclopenténone s'est révélé primordial. Comme prévu, le groupement TES n'est pas suffisamment stable dans les conditions réactionnelles, et l'adduit de Baylis-Hillman correspondant n'a été obtenu qu'avec un rendement modeste de 25%. En revanche, les groupements plus encombrants, et donc plus stables, comme le TBDPS et le TIPS, se sont révélés plus compatibles avec les conditions réactionnelles, permettant ainsi d'atteindre de meilleurs rendements (environ 50%). L'introduction directe du groupement naphtoyle en position 4 de la cyclopenténone a également été envisagée ; néanmoins, dans ce cas, seules des traces du produit attendu ont été observées.

Il est important de noter que des produits secondaires issus d'une réaction de simple ou double aldolisation ont été détectés et isolés de manière récurrente (Schéma 23). Cette formation de sous-produits s'est avérée être une des limites de la réaction puisque les rendements n'ont pas pu être améliorés en raison de la formation de ces derniers.

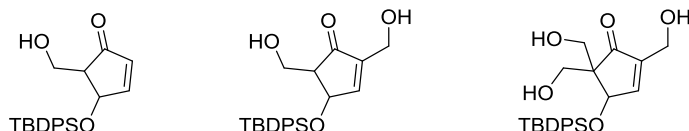


Schéma 23: Sous-produits dans la réaction de Baylis-Hillman

Au cours de ces travaux, Greaney a également publié sa formylation de la 4-*tert*butyldiméthylsilyloxy-cyclopenténone (Schéma 18).⁸¹ Néanmoins, la méthodologie développée au laboratoire permet d'obtenir les adduits attendus avec de meilleurs rendements et en conditions plus douces.

II.2.3.2. Réduction des adduits de Baylis-Hillman et oxydation

Malgré la « trivialité » de la suite de la séquence, la mise au point des conditions réactionnelles s'est avérée plus compliquée qu'attendu. Les deux étapes ont nécessité d'intenses efforts.

Tableau 6 : Réduction/Hydrogénation des adduits de Baylis-Hillman

Entrée	Catalyseur, [H]	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rendement ^a (%)	86 : 87
1	Pd/C 10 mol%, H ₂	MeOH	20	2	Dégradation	–
2	"	EA	"	2	23	1:1,8
3	"	nHex/EA 10/1	"	0,75	65	2,5:1
4	"	"	0	"	56	– ^b
5	Pd/C 1 mol%, H ₂	"	20	"	32 ^c	– ^b
6	PtO ₂ 10 mol%, H ₂	"	20	"	63	5,2:1
7	Pd/C 10 mol%, HCOONH ₄ 2 éq.	MeOH	20	1	34 ^{c,d}	– ^e
8	"	"	"	18	– ^f	– ^e

^a Rendement isolé.

^b Traces du produit méthylé **87** observées.

^c Le produit de départ **82** n'est pas totalement consommé.

^d Déterminé par spectroscopie RMN ¹H.

^e Le produit méthylé **87** n'est pas observé.

^f Uniquement des traces du produit de départ sont récupérées.

L'hydrogénation de la double liaison dans les conditions classiques conduit uniquement à des produits de dégradation (Tableau 6, entrée 1). Par la suite, des solvants aprotiques ont été explorés car les solvants protiques sont susceptibles de favoriser l'énolisation, et donc l'aldolisation et l'élimination de type E1cb. L'utilisation d'un solvant aprotique polaire, comme l'acétate d'éthyle, permet d'obtenir le produit attendu avec un rendement modeste de 23%, accompagné d'une quantité non négligeable du produit méthylé **87** (Tableau 6, entrée 2). En

revanche, l'utilisation d'un mélange de cyclohexane et acétate d'éthyle a un effet bénéfique sur la réaction. Le rendement du produit hydrogéné **86** est largement amélioré comparé à la réaction conduite dans de l'acétate d'éthyle pur (Tableau 6, entrée 3 vs 2). Dans ces conditions, la formation du produit secondaire **87** est également minimisée. La diminution de la température ou de la charge catalytique ont permis de limiter la formation de **87** mais au détriment des rendements du produit d'hydrogénation (Tableau 6, entrées 4-5 vs 3). Le catalyseur d'Adams est également efficace dans cette transformation (Tableau 6, entrée 6). La formation du produit **87** est ici davantage minimisée (Tableau 6, entrée 6 vs 3).

De façon intéressante, l'utilisation d'une source alternative d'hydrogène (H₂) – le formate d'ammonium, permet d'éviter complètement la formation du produit secondaire **87**. Par cette technique de génération lente et *in situ* des espèces réductrices, le produit hydrogéné **86** est obtenu de façon exclusive mais avec un rendement modeste (Tableau 6, entrée 7). Un temps réactionnel prolongé n'a pas permis la consommation complète du produit de départ **82**, seule la dégradation du produit de réduction **86** est alors observée (Tableau 6, entrée 8).

Dans le cas où le substrat porte un TIPS, le groupe protecteur qui nous intéresse dans la synthèse de la CyP NA2, seulement 35% du produit d'hydrogénation **88** sont obtenus dans nos meilleures conditions utilisant du Pd/C (10 mol%) sous atmosphère de H₂ (Schéma 24). De plus, cette transformation s'est avérée moins sélective que précédemment (1,2 : 1 pour le TIPS vs 2,5 : 1 pour le TBDPS, Tableau 6, entrée 3). En revanche, pour ce substrat, d'excellents résultats sont obtenus en utilisant du formate d'ammonium dans du méthanol. Le produit désiré **88** est alors isolé avec un rendement de 73% et aucune trace du produit secondaire **89** n'est détectée (Schéma 24).

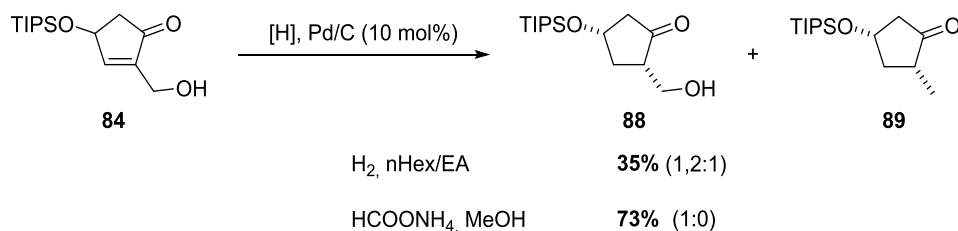


Schéma 24 : Hydrogénation de **84**

Les produits méthylés **87** et **89**, observés en quantité plus ou moins importante en fonction des conditions et des substrats, pourraient résulter de l'hydrogénation d'une α -méthylècétone obtenue après énoisation et élimination de type E1cb (Schéma 25).

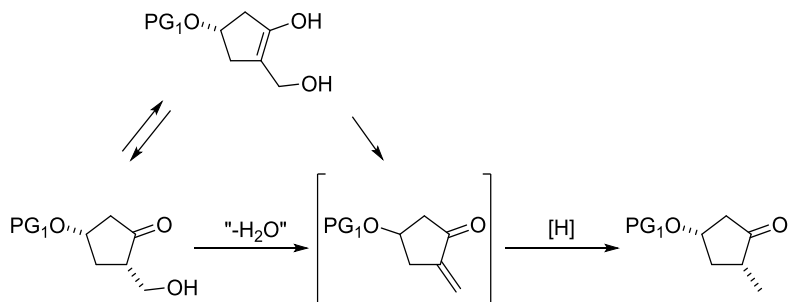


Schéma 25 : Mécanisme supposé de formation des produits méthylés **87/89**

i. Stéréosélectivité de l'hydrogénation

La stéréosélectivité de l'hydrogénation n'a pas de conséquence pour la suite de la synthèse de la CyP NA2. Néanmoins, il est important de noter que lors de l'hydrogénation de **82** et **84**, un mélange de produits *cis* et *trans* était systématiquement obtenu (Schéma 26). L'isomère majoritaire était toujours le produit *cis*, le ratio entre les deux est dépendant du système catalytique employé (10:1 pour Pd/C ; 2:1 pour PtO₂ ; 4:1 pour HCOONH₄). Cette sélectivité démontre bien l'influence du groupement silylé sur la sélectivité. En effet, la coordination du catalyseur se fait de façon majoritaire sur la face *Re* de l'énone, à l'opposé du groupement silylé, ce qui conduit à la formation du produit d'hydrogénation *cis*.

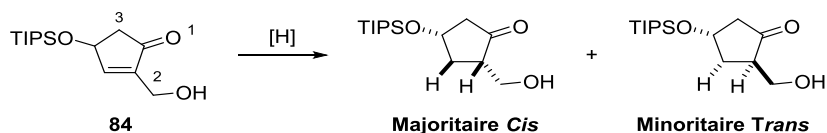


Schéma 26: Produit majoritaire obtenu lors de l'étape de réduction

II.2.3.3. Bilan

Les résultats obtenus au cours de ces deux dernières étapes, nous ont confortés quant au choix du groupement protecteur en position 4 de la cyclopenténone. Le triisopropylsilyle s'est avéré être le meilleur compromis, il a permis d'obtenir de meilleurs rendements et en même temps la formation de produits secondaires est minimisée. Dans le cadre de la synthèse de la **CyP NA2**, l'utilisation d'autres groupements silylés ne sera donc plus discutée.

Malgré ces efforts, la suite de la synthèse n'a pas pu aboutir. En effet, lorsque l'oxydation de l'alcool exocyclique de **81** a dû être mise au point, aucune des conditions employées n'a permis d'obtenir le produit d'oxydation attendu (Schéma 27). Seule la dégradation du substrat ou du produit a été observée dans ces cas. Les tentatives d'oxydation de l'adduit de Baylis-Hillman **80** ont également été un échec. Les réactifs de Dess-Martin, Swern, Parikh-Doering, l'utilisation du TEMPO, de l'iode hypervalent et du MnO_2 ¹⁰⁰ ont conduit uniquement à la dégradation du produit ou à la récupération du produit de départ.

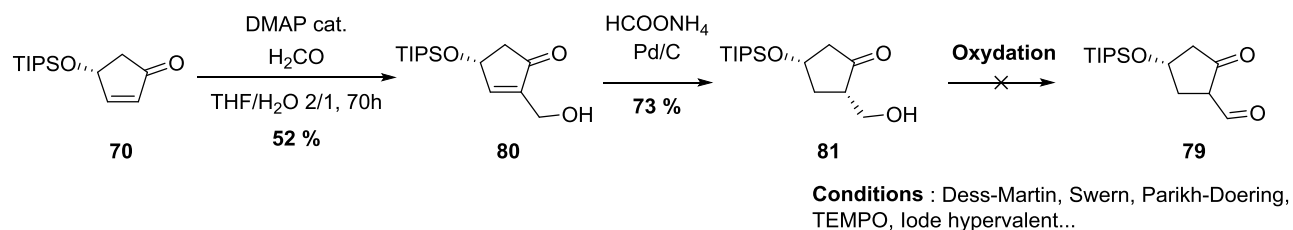


Schéma 27: Stratégie vers la 2-formyl-4-triisopropylsilyloxycyclopentanone chirale **79** : Voie A

¹⁰⁰ Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; Amer Chemical Society: Washington, DC, 1990.

II.2.4. Voie B : Introduction d'un 2-benzyloxy-1-hydroxyéthyle en C-2 :

La deuxième stratégie repose sur la réaction de Baylis-Hillman avec le benzyloxyacétaldéhyde, l'hydrogénation de la double liaison et l'hydrogénéolyse du groupement protecteur dans le même pot, suivis de la coupure oxydante du diol résultant (Schéma 28).

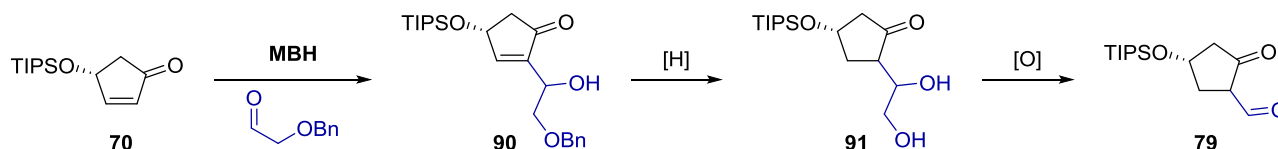
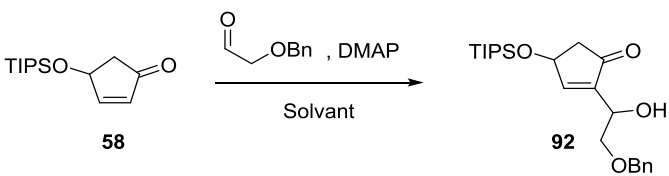


Schéma 28: Introduction d'un 2-benzyloxyhydroxyéthyle en C-2 : Voie B

II.2.4.1. Mise au point de la réaction de Baylis-Hillman – travaux antérieurs

Les meilleures conditions développées pour la réaction de Baylis-Hillman ont également été appliquées au benzyloxyacétaldéhyde (Tableau 7, entrée 1). Le rendement de l'adduit de Baylis-Hillman attendu **92** s'est avéré fortement dépendant de la quantité d'aldéhyde utilisée (Tableau 7, entrées 1-3) ; néanmoins, aucune influence sur la vitesse réactionnelle n'a été observée. Cependant, au-delà de deux équivalents d'aldéhyde, il n'y a guère d'amélioration significative du rendement (Tableau 7, entrée 3 vs entrée 2). De plus, dans ce cas, une augmentation de la quantité de sous-produits est également constatée.

L'influence du solvant a ensuite été évaluée (Tableau 7, entrées 4-6). Malheureusement, l'efficacité de la transformation n'a pas pu être améliorée. Sachant que les solvants protiques favorisent la réaction de Baylis-Hillman en stabilisant les intermédiaires réactionnels, il est intéressant de noter que la présence d'eau dans le milieu réactionnel a effectivement eu un effet très positif sur l'efficacité de la transformation (Tableau 7, entrée 2 vs entrée 4). En réalisant la réaction sans solvant, l'adduit attendu **92** est obtenu avec un très bon rendement de 71% (Tableau 7, entrée 7).

Tableau 7: Optimisation de la réaction de Baylis-Hillman avec le benzyloxyacétaldehyde³⁶


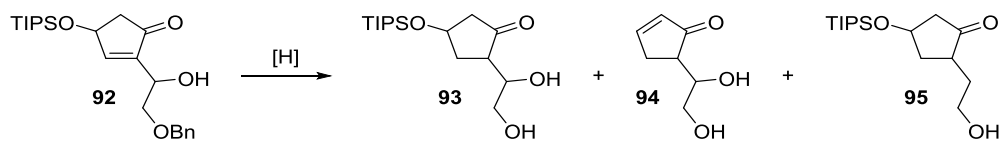
Entrée	Conditions	Équivalents d'aldéhyde	Temps (h)	Rendement ^a (%)
1	THF/H ₂ O 2/1	1	68	32
2	THF/H ₂ O 2/1	2	70	63
3	THF/H ₂ O 2/1	5	68	67
4	THF	2	76	24
5	DCM	2	28	28
6	MeOH	2	24	32
7	–	2	76	71

^a Rendement isolé.

II.2.4.2. Hydrogénation, Hydrogénolyse et Oxydation – Travaux antérieurs

L'étape d'hydrogénation de **92** a nécessité un ajustement des conditions réactionnelles. De cette manière, la double liaison a pu être hydrogénée et le groupement benzyle clivé dans le même pot. Quelles que soient les conditions employées, l'hydrogénation s'est toujours avérée plus rapide que l'hydrogénolyse.

Les résultats obtenus avec un catalyseur d'hydrogénation classique Pd/C ont toujours été aléatoires, quel que soit le solvant utilisé (Tableau 8, entrée 1). Les temps réactionnels nécessaires ont été relativement longs mais les rendements obtenus ont été très bons dans certains cas, jusqu'à 78% de produit isolé, néanmoins non reproductibles. En effet, il s'est avéré qu'en fonction du lot de palladium utilisé l'efficacité de la transformation n'est pas la même. Le catalyseur de Pearlman a permis des réactions plus rapides mais avec des rendements modestes (Tableau 8, entrées 2-3). De plus, dans ces conditions (Pd/C ou Pd(OH)₂/C), le produit d'élimination de l'éther silylé **94** est observé en tant que sous-produit majoritaire, et sa formation est plus importante lors de l'utilisation du Pd/C comme catalyseur.

Tableau 8: Hydrogénéation/Hydrogénolyse de **92**

Entrée	Catalyseur (mol %)	Solvant	Temps (h)	Rendement 93 ^a (%)
1	Pd/C 10%, (5-10)	– ^b	20	0-78 ^{c,d}
2	Pd(OH) ₂ /C 20%, (5)	EtOH	1,5	41 ^d
3	"	AcOEt	1	34 ^d
4	Pd/C 10%, Degussa (5)	EtOH	0,75	42
5	"	THF	1	43
6	"	CH ₂ Cl ₂	2	41
7	"	nHex/AcOEt 10/1	1	60
8	"	AcOEt	1,75	65
9	Pd/C 10%, Degussa (2,5)	"	2	72
10	Pd/C 10%, Degussa (1)	"	7	41
11	Pd/C 10%, Degussa (2,5)	"	18	51 ^e

^a Rendement isolé.

^b Plusieurs solvants utilisés.

^c Rendements non reproductibles quelles que soient les conditions employées.

^d Le produit d'élimination **94** observé.

^e 35% du produit de « déshydratation » isolés.

En revanche, l'utilisation du Pd/C Degussa type E101 NE/W a permis une transformation rapide, tout en minimisant les sous-produits. L'influence du solvant et de la charge catalytique ont donc été évaluées (Tableau 8, entrées 4-10). Les meilleurs résultats ont été obtenus dans l'acétate d'éthyle en utilisant 2,5 mol% de palladium. Le produit désiré **93** est alors isolé avec un rendement de 72% en 2 heures de réaction (Tableau 8, entrée 9). La prolongation du temps réactionnel favorise la formation du produit de « déshydratation » **95** (Tableau 8, entrée 11).

Comme précédemment, la mise en place de l'étape suivante de la synthèse de la **CyP NA2**, à savoir l'oxydation de l'alcool de la chaîne latérale, s'est révélé être un défi considérable.³⁶ Plusieurs conditions ont été employées. Des produits d'oxydation ont bien été observés lorsqu'un oxydant doux comme NaIO₄ est utilisé, néanmoins leur isolement est resté impossible. Pour faciliter l'arrêt de la réaction, du NaIO₄ supporté sur gel de silice dans du dichlorométhane a été utilisé. Ainsi, après simple filtration du milieu réactionnel, le produit **79** peut être engagé dans l'étape suivante de la synthèse, sans purification intermédiaire (Schéma 29)

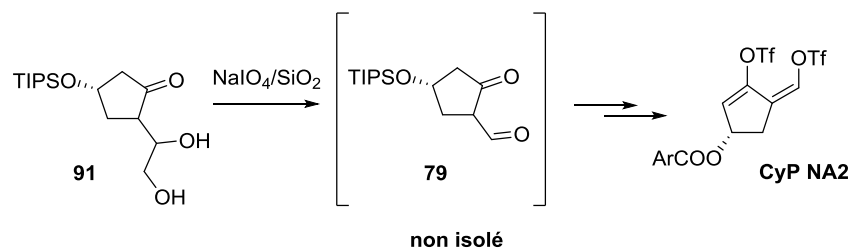


Schéma 29 : Oxydation de 91

II.2.5. Application en synthèse

Le diol **91** peut être ainsi obtenu en deux étapes à partir du synthon chiral **70** avec un rendement de 51%.

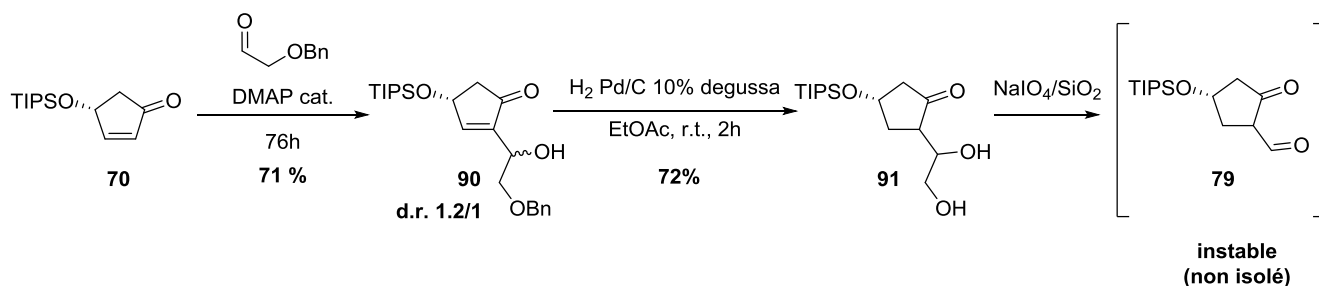


Schéma 30: Stratégie vers la 2-formyl-4-triisopropylsilyloxycyclopentanone chirale 79 : Voie B

Dans le cadre de la synthèse asymétrique de la **CyP NA2**, nous étions amenés à réaliser cette séquence en plus grande échelle de l'ordre du gramme (environ 2,5 mmol). Il est important de noter ici que l'efficacité de l'étape d'hydrogénation n'est pas influencée par la mise en échelle de cette transformation. Cependant, dans le cas de la réaction de Baylis-Hillman de meilleurs résultats sont obtenus en travaillant à une plus grande échelle. Les meilleurs rendements, de l'ordre de 70%, sont obtenus à une échelle d'environ 5 mmoles (~1,2 grammes). Pour une échelle environ huit à dix fois inférieure, nous avons observé une baisse des rendements d'environ 20%.

II.2.6. Extension de la réaction de Baylis-Hillman à d'autres aldéhydes

Comme les réactions de Baylis-Hillman sont très peu décrites sur des cyclopenténones substituées en position 4, nous avons voulu évaluer le potentiel et les limites de cette réaction. Les protocoles les plus performants que nous avons obtenus ont été appliqués – les conditions utilisant un mélange de THF/eau (Conditions **A**) et les conditions sans solvant (Conditions **B**).

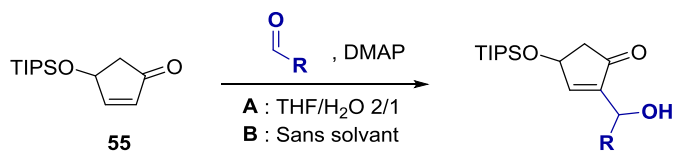
II.2.6.1. Potentiel et limites de la réaction de Baylis-Hillman avec divers aldéhydes

Une première étude du potentiel et les limites de cette réaction a déjà été effectuée au laboratoire.^{36,101}

Un aldéhyde aliphatique non activé n'est pas suffisamment réactif (Tableau 9, entrées 2-3), tout comme celui décrit par Tong.⁹⁷ Le but-2-énal conduit à la même constatation (Tableau 9, entrées 4-5). Parmi les aldéhydes propargyliques, seul celui protégé par un groupement TIPS a conduit à une transformation efficace (Tableau 9, entrées 8-9 vs entrées 6-7 et entrée 10). Un mélange de deux diastéréoisomères est obtenu et la sélectivité observée est intéressante. Les mêmes conditions appliquées aux aldéhydes aromatiques ont permis la formation des adduits de Baylis-Hillman attendus (Tableau 9, entrées 11-14). Comme attendu, une conversion plus faible est constatée dans le cas du benzaldéhyde comparé au plus électrophile le *p*-nitrobenzaldéhyde (Tableau 9, entrées 11-12 vs entrées 13-14).

¹⁰¹ Specklin, S. ; Matsui, R. ; Germain, N. Communication personnelle.

Tableau 9 : Potentiel et limites de la réaction de Baylis-Hillman avec divers aldéhydes³⁶



Entrée	Aldéhyde	Condition	Temps (h)	Rendement ^a (%) (d.r.) ^b
1	<chem>H-C(=O)-H</chem>	A	70	50
2	<chem>H-C(=O)-C6H13</chem>	A	96	-
3	<chem>H-C(=O)-C6H13</chem>	B	74	-
4	<chem>H-C(=O)-CH=CH-CH3</chem>	A	74	-
5	<chem>H-C(=O)-CH=CH-CH3</chem>	B	74	-
6	<chem>H-C(=O)-C#C-TMS</chem>	A	71	Traces
7	<chem>H-C(=O)-C#C-TMS</chem>	B	71	Traces
8	<chem>H-C(=O)-C#C-TIPS</chem>	A	70	29 (3,6:1)
9	<chem>H-C(=O)-C#C-TIPS</chem>	B	70	45 (4,4:1)
10	<chem>H-C(=O)-C#C-C5H11</chem>	B	70	Traces
11	<chem>H-C(=O)-Ph</chem>	A	73	34 (2,3:1)
12	<chem>H-C(=O)-Ph</chem>	B	72	14 (2,2:1)
13	<chem>H-C(=O)-C6H4-NO2</chem>	A	64	52 (2,1:1)
14	<chem>H-C(=O)-C6H4-NO2</chem>	B	72	68 (2,2:1)

^a Rendement isolé.

^b Déterminé par spectroscopie RMN ¹H sur le brut réactionnel.

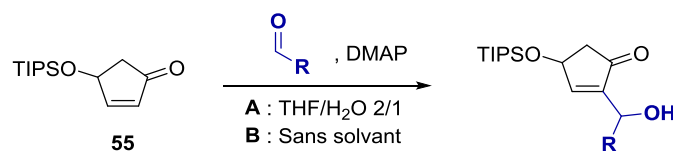
II.2.6.2. Potentiel et limites de la réaction de Baylis-Hillman avec les aldéhydes substitués en α par un hétéroatome

Ces travaux ont par la suite été complétés par l'étude d'aldéhydes activés, substitués/fonctionnalisés en position α par un hétéroatome (Tableau 10). Cette étude a été effectuée en collaboration avec Jérémy Saouli.¹⁰²

Malgré l'étude extensive de divers aldéhydes, les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'aldéhyde modèle – le benzyloxyacétaldéhyde (Tableau 10, entrée 1). Lorsque le trityloxyacétaldéhyde est utilisé à la place, seules des traces de l'adduits de Baylis-Hillman sont détectées (Tableau 10, entrée 2 vs entrée 1), ceci est certainement dû à des facteurs stériques. Les aldéhydes halogénés en α , comme le 2-bromoacétaldéhyde et le (2*R*)-chlorododécanal, n'ont conduit à aucune transformation du produit de départ (Tableau 10, entrées 3-4). La réaction sur le (2*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carbaldéhyde a permis de convertir jusqu'à 70% de l'énone de départ dans les conditions B (Tableau 10, entrée 8-9). Néanmoins un mélange complexe et inséparable de diastéréoisomères a été obtenu, rendant ainsi leur isolement et la caractérisation difficiles. Le glyoxal s'est révélé incompatible avec les conditions réactionnelles et l'adduit attendu n'a pas été observé (Tableau 10, entrée 10). En revanche, le glyoxalate d'éthyle a conduit au produit désiré avec un rendement modeste, quelles que soient les conditions employées (Tableau 10, entrées 11-12). En série hétéroaromatique, des rendements modestes, environ 25% dans les meilleures conditions, ont aussi été obtenus pour le furfural et le thiophène-2-carbaldéhyde (Tableau 10, entrées 14-15). En revanche, avec le 1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde l'adduit de Baylis-Hillman n'est pas du tout observé (Tableau 10, entrée 16).

¹⁰² Saouli, J. *Rapport de stage M2* (UDS), **2014**.

Tableau 10: Potentiel et limites de la réaction de Baylis-Hillman avec les aldéhydes substitués en α par un hétéroatome¹⁰²



Entrée	Aldéhyde	Condition	Temps (h)	Rendement ^a (%) (d.r.) ^b
1 ³⁶		A	70	63 (1,2:1)
2 ³⁶		B	76	71 (1,2:1)
3 ³⁶		A	71	Traces
4 ³⁶		B	71	Traces
5		A	22	-
6		A	22	-
7		B	70	-
8		A	115	Mélange complexe
9		B	116	
10		A	94	-
11		A	25	17
12		B	24	19
13		A	44	10
14		B	75	26
15		A	87	24
16		B	17	-

^a Rendement isolé.

^b Déterminé par spectroscopie RMN ¹H sur le brut réactionnel.

Les rendements modestes obtenus lors de cette étude, peuvent être expliqués en partie par la formation du produit d'aldolisation précédemment observé (Schéma 23). En prenant en compte la réactivité des aldéhydes employés, leur formation est d'autant plus importante. Ainsi, avec le furfural dans les conditions A, jusqu'à 19% du produit d'aldolisation a été isolé (Tableau 10, entrée 13).

En résumé, les conditions développées pour les réactions de Baylis-Hillman permettent la fonctionnalisation des 4-triisopropylsilyloxycyclopenténones. Les limites de cette réaction sont néanmoins très rapidement atteintes. Les aldéhydes non activés ne sont pas suffisamment réactifs dans les conditions développées. Les aldéhydes encombrés ne sont également pas de bons substrats pour cette transformation. Néanmoins, des résultats encourageants sont obtenus dans le cas du formaldéhyde, 4-nitrobenzaldehyde, l'aldéhyde propargylique protégé par un groupement TIPS et le benzyloxyacétaldéhyde.

II.2.6.3. Diastéréosélectivité de la réaction de Baylis-Hillman

Bien que la diastéréosélectivité de la réaction de Baylis-Hillman n'a pas d'incidence sur la suite de la synthèse de la **CyP NA2**, la formation de deux diastéréoisomères est observée (Tableau 9, entrées 8-9 et 11-14, et Tableau 10, entrées 1-2) et il serait intéressant de comprendre leur formation. La proportion entre ces deux isomères varie en fonction de l'aldéhyde employé de 1,2:1 à 4,4:1 (Tableau 10, entrées 1-2 et Tableau 9, entrée 9, par exemple). Malgré que les structures des deux diastéréoisomères ne soient toujours pas connues, une étude de l'approche du substrat et réactif, l'un par rapport à l'autre, nous a permis d'émettre une hypothèse sur la structure des deux produits (Schéma 31). En effet, lors de la première étape de la réaction de Baylis-Hillman, la DMAP s'additionne en [1,4] sur l'énone, pour des raisons stériques l'approche se fait en *trans* par rapport au groupement –OTIPS. La deuxième étape de la réaction de Baylis-Hillman, une aldolisation, procède *via* un modèle ouvert et a lieu sur la face *Si* de l'énolate, en *trans* du groupement DMAP. Ainsi, la formation des deux diastéréoisomères observés devrait être gérée uniquement par l'approche de l'aldéhyde. Une réaction sur la face *Si* de l'aldéhyde, conduirait au produit majoritaire *Syn*. Cette conclusion est corroborée par les résultats expérimentaux. En effet, pour l'aldéhyde possédant le groupement R le plus encombrant –

l'aldéhyde propargylique protégé par un groupement TIPS, la meilleure diastéréosélectivité 4,4:1 était observée (Tableau 9, entrée 9). Pour un substrat portant une chaîne carbonée non rigide comme le benzyloxyacétaldéhyde, la sélectivité chute de façon très marquée (Tableau 10, entrées 1-2). Une sélectivité intermédiaire est observée dans le cas des aldéhydes aromatiques (Tableau 9, entrées 11-14).

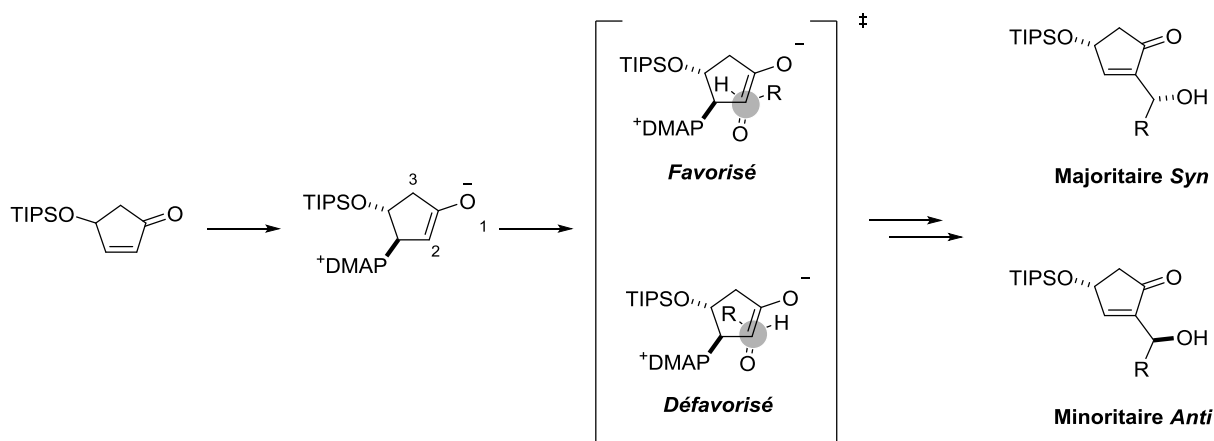


Schéma 31: Diastéréosélectivité de la réaction de Baylis-Hillman

II.3. Les bistriflates d'énol

II.3.1. Synthèse des bistriflates d'énol

Malgré les problèmes rencontrés, nous avons pu accéder au synthon 2-formyl-4-silyloxy-cyclopent-2-énone souhaité. Ce dernier devrait nous fournir après une double triflation, dont une *Z*-sélective, le fragment **CyP NA2** désiré.

II.3.1.1. Rappel bibliographique

Si la synthèse des triflates d'énol est bien connue et souvent décrite, celle des bistriflates d'énol est un défi synthétique considérable au vu de leur instabilité.^{103,104} À ce jour, il n'existe que très peu d'exemples de synthèse de triflates et bistriflates d'énol cyclopentaniques. Ces travaux sont

¹⁰³ Chassaing, S.; Specklin, S.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9 (6), 806–827.

¹⁰⁴ Chassaing, S.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Specklin, S. *Tetrahedron* **2012**, 68 (36), 7245–7273.

tous en lien avec des approches synthétiques des diènediynes et plus particulièrement, le chromophore de la néocarzinostatine. De plus, seul un substrat modèle, la 2-formylcyclopentanone, a été utilisé.

i. Les travaux de Terashima

La première synthèse de bistriflates d'énol cyclopentaniques est décrite en 1992 par Terashima (Schéma 32).¹⁰⁵

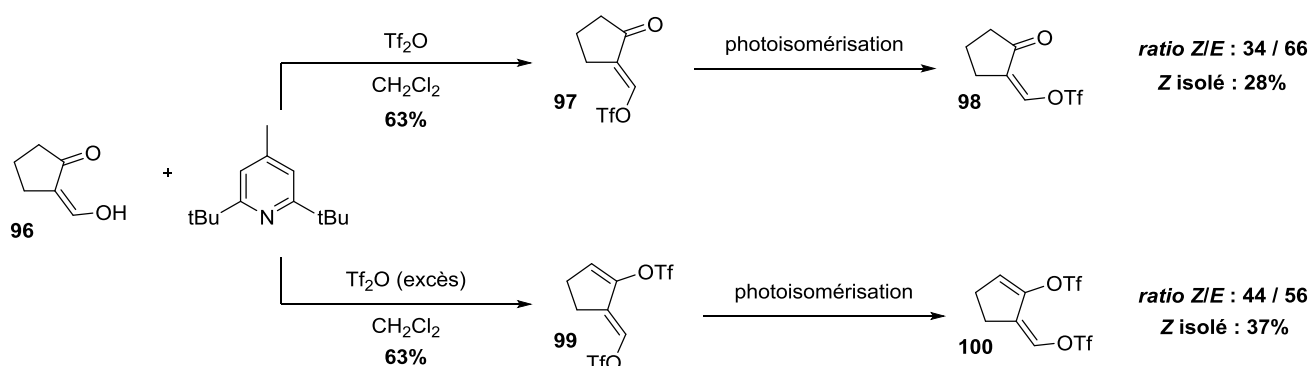


Schéma 32: La stratégie de Terashima

Le monotriflate d'énol a été efficacement obtenu en utilisant une base très encombrée, non nucléophile. Dans ces conditions, le produit majoritaire est l'isomère *E* **97**, ce qui est en accord avec le mécanisme de cette réaction. Le bistriflate cible **100** a été obtenu en utilisant un excès d'agent de triflation et après une isomérisation photochimique. Cette transformation reste très peu efficace avec un rendement modeste de 23% sur 2 étapes.

ii. Les travaux de Brückner et de Suffert

Les équipes de Brückner et Suffert se sont aussi intéressées à la synthèse des diènediynes et ils ont développé une monotriflation du même substrat modèle **96** en utilisant une base forte – le

¹⁰⁵ Nakatani, K.; Arai, K.; Yamada, K.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1992**, 48 (15), 3045–3060.

tert-butyllithium (Schéma 33).¹⁰⁶ Ce dernier est également censé jouer le rôle d'agent chélatant, favorisant ainsi la formation sélective de l'isomère **Z** **98**. Selon cette stratégie, le bistriflate d'énol **100** est obtenu avec un rendement de 36% sur 2 étapes. Toutefois, le ratio *Z/E* obtenu lors de la formation des mono- et bistriflates correspondants n'est pas mentionné par les auteurs.

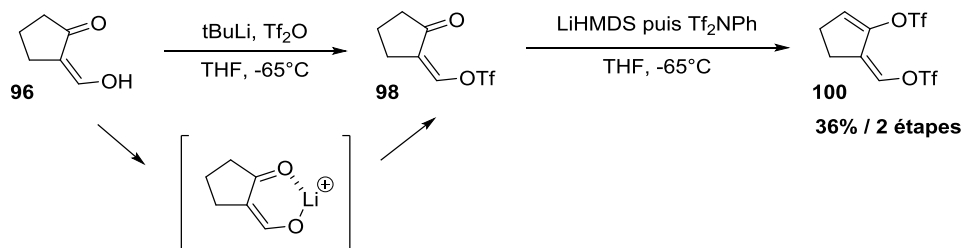


Schéma 33: La stratégie de Brückner et Suffert

iii. Les travaux de Pale

Une formation de monotriflates d'énol *Z* à partir de substrats 1,3-dicarbonylés a également été développée au laboratoire du Pr. Pale.¹⁰⁷ Cette monotriflation sélective utilise une base aminée et le triflate de lithium en tant qu'agent de chélation. Dans ces conditions, la 2-formylcyclopentanone **96** peut être efficacement sulfonylée, avec une excellente sélectivité pour le produit désiré **98** (Schéma 34).

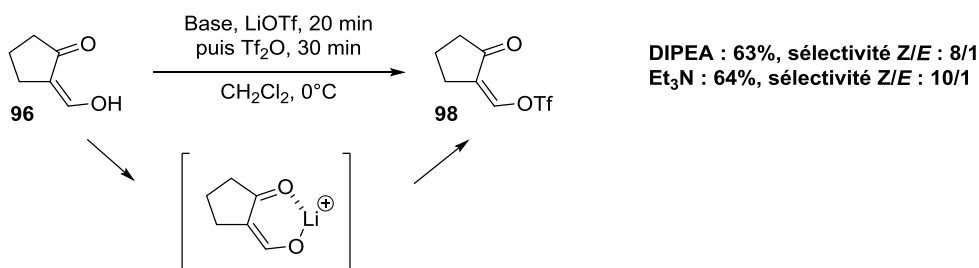


Schéma 34: La stratégie de Pale

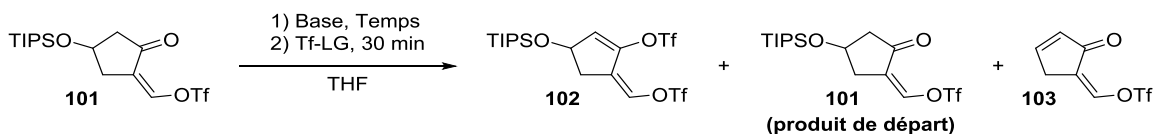
¹⁰⁶ Brückner, R.; Scheuplein, S. W.; Suffert, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (11), 1449–1452.

¹⁰⁷ Specklin, S.; Bertus, P.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (19), 7845–7848.

Pour l'introduction du deuxième triflate, deux types de conditions sont le plus couramment employés. Elles sont basées soit sur l'utilisation d'une base faible et encombrée comme la 2,6-ditertbutylpyridine, soit sur la formation d'un énolate par une base forte.^{103,104}

Les travaux préliminaires menés au laboratoire sur cette transformation ont démontré que l'utilisation d'une pyridine encombrée, comme celle utilisée par Terashima,¹⁰⁵ conduit à des réactions lentes, avec la formation de mélanges complexes où l'isomérisation de la double liaison exocyclique est observée. En revanche, la formation d'un énolate qui est ensuite piégé par l'agent de sulfonation permet d'obtenir le bistriflate d'énol attendu sans isomérisation de la double liaison exocyclique (Tableau 11).

Tableau 11: Introduction du deuxième triflate d'énol³⁶



Entrée	Base (éq.)	Réactif Tf-LG (éq.)	Température (°C)	Temps (min)	Rendement ^a (%)		
					102	101 ^b	103
1	LiHMDS (1)	PhNTf ₂ (1,1)	-78 à TA	10	10	9	22
2	"	Tf ₂ O (1,1)	-78 à TA	10	10	7	20
3	"	"	-40	10	15	15	33
4	"	"	-78	10	46	35	10
5	"	Tf ₂ O (2)	-78	10	54	28	11
6	"	Tf ₂ O (4)	"	10	38	23	23
7	<i>n</i> BuLi (1)	Tf ₂ O (1,1)	"	1	40 ^c	–	–
8	<i>n</i>BuLi (1,3)	Tf₂O (1,3)	"	1	54^c	–	–

^a Sauf indication contraire le rendement est calculé par spectroscopie RMN ¹H sur le brut réactionnel en utilisant l'hexaméthylbenzène comme étalon interne.

^b Produit de départ **101** récupéré.

^c Rendement isolé.

Lorsque l'hexaméthylidisilazane de lithium (LiHMDS) est employé en tant que base, peu importe l'agent de triflation utilisé, le bistriflate **102** est obtenu avec un faible rendement accompagné du produit de départ et du produit d'élimination **103** (Tableau 11, entrée 1-3). Malgré une conversion totale, le rendement global est très modeste à cause de la dégradation des produits à des températures supérieures à -78°C. Lorsque la température est maintenue à -78°C tout au long de la réaction, la dégradation est limitée mais la conversion est également plus faible, environ

65% (Tableau 11, entrée 4). De plus, dans ces conditions la formation du produit désiré **102** est favorisée. L'ajustement du nombre d'équivalents d'agent de triflation engagés permet d'améliorer le rendement (Tableau 11, entrée 5). Cependant, un trop grand excès de réactif favorise l'élimination (Tableau 11, entrée 6). De façon surprenante, des réactions beaucoup plus propres et sélectives sont observées lors de l'utilisation du *n*-butyllithium (Tableau 11, entrées 7-8). Un très faible excès de base et d'anhydride triflique à basse température permettent une conversion totale du produit de départ (Tableau 11, entrée 8). Néanmoins, le rendement isolé reste modeste du fait de la fragilité du bistriflate d'énol **102**.

II.3.1.2. Application en synthèse – Résultats

Grâce à ces travaux antérieurs, nous avons pu mettre en place la voie synthétique permettant l'accès au bistriflate d'énol **105**. L'introduction du triflate exocyclique se fait directement sur le brut réactionnel obtenu après la coupure oxydante du diol **91** (Schéma 35). Elle se fait en conditions douces en utilisant une base aminée dans du dichlorométhane. Cette méthode permet d'obtenir le monotriflate **104** sous la forme d'un seul isomère (> 99:1) avec un très bon rendement de 65%. Il est intéressant de noter que cette transformation est environ dix fois plus sélective comparée à celle du substrat modèle **96** (Schéma 34).

Le produit désiré **105** est donc obtenu en trois étapes à partir du diol **91** avec une excellente sélectivité pour l'isomère *Z* et avec un rendement global de 35%.

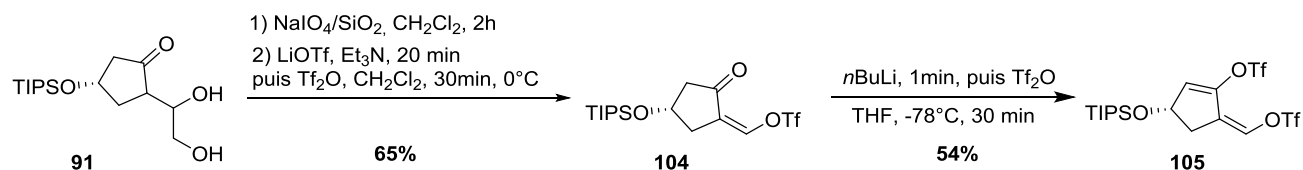


Schéma 35: Synthèse du bistriflate d'énol **105**

Il est important de noter que le rendement de la séquence est très fortement influencé par l'échelle des réactions. En effet, une échelle de 0,2 mmole permet de maximiser le rendement, le bistriflate **105** est obtenu avec un rendement de 35% sur 3 étapes. En revanche, sur une échelle de 0,7 mmole, seulement 23% du produit ont pu être isolés.

II.3.2. Synthèse d'un modèle de la CyP NA2

Ayant développé une méthode efficace et reproductible pour le bistriflate d'énol **105**, il était encore nécessaire de déprotéger sélectivement l'éther silylé et d'installer le groupement naphthoyle. Connaissant l'instabilité des dienediynes, il est préférable d'effectuer ces transformations avant l'association des deux fragments *Est* et *Ouest*.

II.3.2.1. Désilylation et estérification

Les travaux préliminaires sur cette étape ont montré que l'utilisation du TBAF pour la désilylation de **105** conduit uniquement à des produits de décomposition. En revanche, la neutralisation du milieu réactionnel, par ajout d'acide acétique à basse température, a permis l'isolement de l'alcool désiré avec un rendement de 40%. En parallèle, dans le cadre de développements méthodologiques du laboratoire, une transprotection des éthers silylés par un bis(*para*-méthoxyphényl)méthyl (BMPM), groupement labile en milieu acide a été mise au point grâce à une catalyse au cuivre (II) (Schéma 36).¹⁰⁸

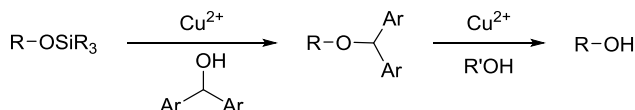


Schéma 36: Principe de la transprotection des éthers silylés

Nous avons donc voulu vérifier si cette réactivité pouvait être étendue à des substrats sensibles comme le bistriflate **105**. La suite de la synthèse de la **CyP NA2** est donc inspirée par ces travaux.

Dans les conditions de transprotection, le bistriflate **105** a effectivement pu être transformé sans dégradation majeure. Le produit transprotégé **107** est bien obtenu mais avec un rendement de seulement 30% (Schéma 37, *haut*).³⁶ De façon surprenante, le produit de déprotection **106** est isolé de façon majoritaire avec 55% de rendement. La formation, au cours de la réaction, de l'éther (BMPM)₂O et de l'eau pourrait expliquer le résultat obtenu. En effet, la formation de cette

¹⁰⁸ Specklin, S.; Gallier, F.; Mezaache, R.; Harkat, H.; Dembelé, Y. A.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (44), 5820–5823.

dernière permet l'hydrolyse de l'éther silylé. De ce fait, nous avons cherché à maximiser la déprotection et nous avons ensuite pu mettre au point un protocole pour la déprotection sans l'utilisation de BMPM. Ainsi, en présence de 10 mol% de bromure de cuivre (II) dans un mélange acétonitrile/méthanol, une conversion complète est atteinte en une nuit, et l'alcool **106** (CyP NA2 **106**) attendu est isolé avec un bon rendement de 71%. L'éther méthylique **108** correspondant est également isolé avec un rendement non négligeable de 20% (Schéma 37, *bas*). Il est intéressant de noter que dans ces conditions, aucune dégradation du bistriflate **105** n'a été observée.

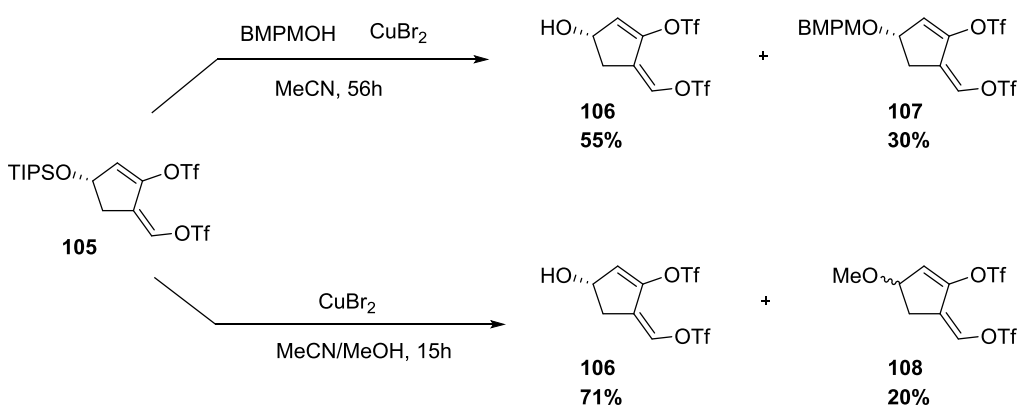


Schéma 37: Déprotection du bistriflate d'énol **105**

Pour terminer, le bistriflate **106** est estérifié en utilisant du chlorure de 1-naphthoyle dans les conditions classiques, pour donner l'ester correspondant **109** (CyP NA2 **109**) avec un excellent rendement de 95%, là encore sans altération du bistriflate (Schéma 38). Ce groupement aromatique est utilisé comme modèle de la partie naphthoyle du produit naturel.

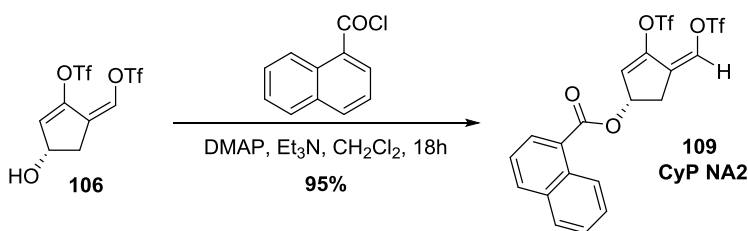


Schéma 38: L'estérification de **106**

II.3.2.2. Détermination de la configuration des triflates d'énol

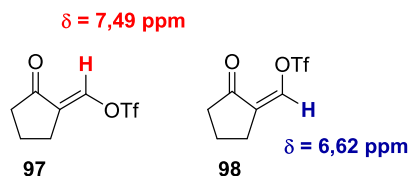
Durant les mises au point des méthodologies et des synthèses, il a fallu s'assurer de la stéréochimie *Z* et *E* des (bis)triflates formés. La configuration de la double liaison exocyclique a pu être vérifiée par spectroscopie RMN ¹H, les valeurs obtenues étant comparées avec les données de la littérature (Figure 16).

Disposant d'un seul des deux isomères, conclure sur la configuration du triflate de vinyle exocyclique est quasi impossible. Cependant, le proton vinylique de l'isomère *E* est en général déblindé par rapport au proton vinylique de l'isomère *Z*. En observant donc la différence de déplacement chimique du proton vinylique des isomères *Z* et *E*, il est possible de connaître la configuration de la double liaison.

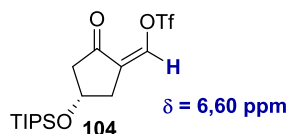
Pour ce faire, nous avons donc comparé les valeurs décrites par Terashima, Suffert et Brückner pour les monotriflates (**97** et **98**) et les bistriflates (**99** et **100**).^{105,106,109} Le déplacement chimique que nous avons observé pour le monotriflate **104** (6,60 ppm) correspond bien à l'isomère *Z*. La valeur observée pour le synthon final **109** est également très proche de celle décrite par les deux équipes pour l'isomère *Z*. Cependant, les déplacements chimiques observés pour les bistriflates **105** à **108** sont plus faibles qu'attendu.

¹⁰⁹ Suffert, J.; Brückner, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (11), 1453–1456.

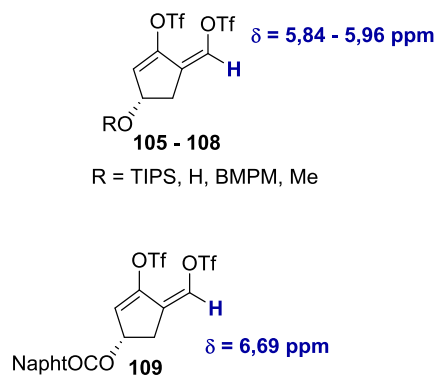
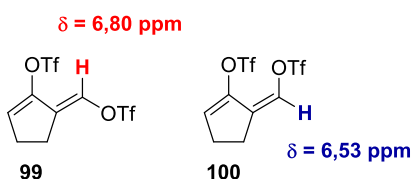
Déplacement chimique décrit



Déplacement chimique observé



Monotriflates



Bistriflates

Figure 16 : Comparaison des déplacements chimiques décrits et observés du proton vinylique

La spectroscopie RMN 2D et plus particulièrement la spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire (Nuclear Overhauser effect spectroscopy, NOESY) appuie la conclusion que les produits formés sont bien les isomères Z désirés. Dans le cas du bistriflate **106**, elle permet effectivement d'observer la corrélation entre le proton vinylique exocyclique et le CH₂ endocyclique (Figure 17). Cependant, cette technique nécessite des temps d'acquisition relativement longs.

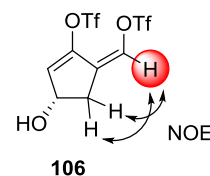


Figure 17: Corrélations observées

Nous avons également exploré d'autres techniques de RMN 2D qui nous ont permis de démontrer qu'aucune isomérisation de la double liaison exocyclique n'a lieu lors des dernières étapes de la synthèse. Cette approche sera discutée en détail ultérieurement dans ce manuscrit (CHAPITRE III : V. Détermination structurale des sulfonates de vinyle).

II.4. Bilan

Lors de ce projet en se basant sur la méthodologie développée au laboratoire, nous avons obtenu pour la première fois le synthon chiral **CyP NA2 (109)**.

Ainsi, à partir de l'alcool furfurylique **54**, la **CyP NA2 (109)** est obtenue en 13 étapes avec un rendement global de 3,2% (Schéma 39).

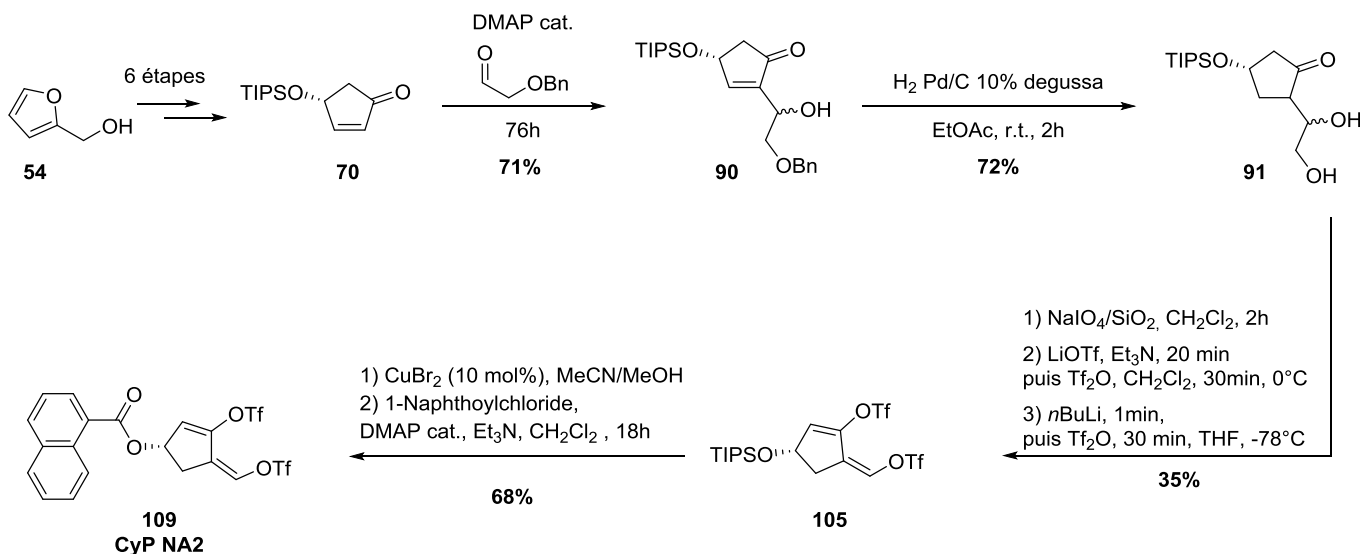


Schéma 39: Synthèse de **CyP NA2 109**

L'aboutissement de ce projet est le fruit de nombreuses années de recherche et ces travaux sont étroitement liés au développement de nouvelles méthodologies de synthèse. Parmi celles-ci, les plus marquantes sont : la mise en place d'une nouvelle voie d'accès vers les deux énantiomères de la 4-hydroxycyclopenténone⁶⁶ et le développement d'une méthode de synthèse des triflates de vinyle *Z*.¹⁰⁷ De plus, nous avons pu mettre en place une méthode simple de vérification de la configuration du triflate d'énol exocyclique basée sur l'utilisation d'une technique de spectroscopie RMN 2D peu employée – la spectroscopie *J*-résolue sélective.

Malgré le fait que le bistriflate **105** est obtenu de façon efficace, l'instabilité des triflates d'énol est un paramètre limitant dans cette voie synthétique, par conséquent certaines étapes ne peuvent pas être améliorées davantage. En effet, il s'est avéré que les mono et bistriflates d'énol sont très

sensibles et leur manipulation est assez délicate. Ils peuvent être conservés à température ambiante pendant quelques heures en solution dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, ceci à très haute dilution. En revanche, les bruts réactionnels ne peuvent pas être conservés car ils se dégradent rapidement. De plus, l'étape de purification sur colonne de gel de silice doit être très rapide car elle favorise également la dégradation de ces produits. Le temps de demi-vie des monotriflates et des bistriflates est amélioré lorsqu'ils sont conservés en solution dans du benzène ou du benzène- d_6 à une température de -78°C à -60°C . Ainsi, en fonction des groupements portés, il est possible de les conserver jusqu'à une semaine.

Ceci nous a emmenés à chercher également des alternatives au groupement triflate dans le cadre du projet de la synthèse totale de la N1999A2. Les avancées dans cette optique seront discutées dans le *CHAPITRE III*.

III. Synthèse du fragment *Est* (EdY NA2)

Un certain nombre d'outils méthodologiques ont été développés au laboratoire du Pr. Pale pour accéder au fragment *Est* de la N1999-A2.^{110,111,112} Grâce à ces travaux, la mise au point de la synthèse de ce fragment en version asymétrique a pu être faite par Simon Specklin pendant sa thèse.³⁶ La plupart des étapes de la synthèse étant optimisées, nous n'avons procédé qu'à la mise à l'échelle de cette séquence lors de ce projet.

La stratégie mise en place repose sur la préparation de l'époxydiyne **EdY NA2** à partir du Z-butène-1,4-diol via l'époxyde correspondant **111** monoprotégé (Figure 18).

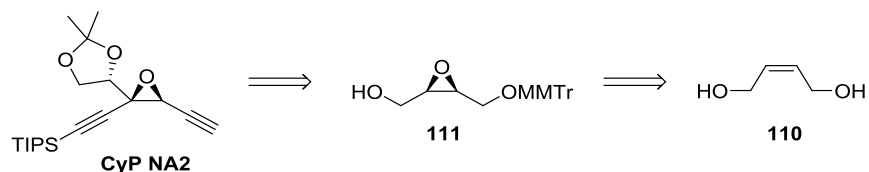


Figure 18: Rétrosynthèse du fragment EdY NA2

¹¹⁰ Bertus, P. Thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne, **1999**.

¹¹¹ Zhang, J. H. Thèse de doctorat, Université Louis-Pasteur de Strasbourg, **1999**.

¹¹² Klein, S.; Zhang, J. H.; Holler, M.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9793-9802.

La viabilité de cette rétrosynthèse repose sur une étape clé, à savoir l'introduction la chaîne latérale au pied de l'époxyde avec le contrôle de la diastéréosélectivité des stréréocentres créés, mais aussi sur l'introduction de la chiralité par voie enzymatique.

L'intermédiaire clé, le 2,3-époxybutan-1,4-diol monoprotégé énantiopur **111**, est obtenu en 6 étapes à partir du *Z*-butèn-1,4-diol **110**. Le choix du groupement protecteur est lié au besoin de déprotection sélective et orthogonale en fin de synthèse pour accéder au fragment **EdY NA2**. Du fait de la présence de groupement silylé et d'autres groupements protecteurs, un groupe monométhoxytrityle a été envisagé pour sa grande labilité en milieu acide.

III.1. Introduction de la chiralité et préparation de l'époxyne chiral **116**

La première étape de la synthèse est la protection du *Z*-butène-1,4-diol **112** (Schéma 40). Elle est effectuée avec un excès du diol, permettant ainsi la formation quasi exclusive du produit monoprotégé par un groupement monométhoxytrityle (MMTr). Ce dernier est ensuite transformé sans purification intermédiaire en époxyde par oxydation avec l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque en milieu tamponné. Le produit *syn* correspondant **112** est obtenu avec un rendement de 84% sur deux étapes

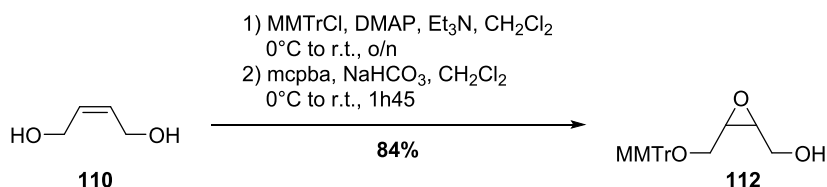


Schéma 40: Synthèse de **112**

L'étape suivante de cette synthèse est l'introduction de la chiralité. Comme dans la synthèse du fragment *Ouest*, nous avons employé ici une résolution enzymatique. En effet, des études préliminaires ont montré que l'époxydation asymétrique de tout précurseur ne donne que de modestes énantiosélectivités.¹¹⁰

La mise au point de cette étape a conduit aux meilleures conditions, à savoir l'utilisation de la lipase Amano PS (25 mg/mmol), en présence d'acétate de vinyle dans l'éther (0,25M). Dans ces

conditions, cette transformation est très efficace et conduit à l'alcool **113** et à l'ester **114** avec une très bonne pureté optique (Schéma 41).



Schéma 41: Résolution enzymatique cinétique avec Amano PS

Ces conditions se sont également avérées parfaitement reproductibles. Des rendements et énantiosélectivités identiques ont été obtenus même sur une échelle supérieure à dix grammes de substrat. Lors de la mise au point de cette résolution enzymatique, d'autres lipases comme la CAL-B ou la PPL, ont également été utilisées. Néanmoins, les résultats obtenus pour ces enzymes ont été très décevants, avec des réactions très peu énantiosélectives ($ee < 50\%$).

Après l'étape de résolution enzymatique, l'époxyalcool **113** est oxydé dans les conditions de Parikh-Doering (Schéma 42). L'aldéhyde ainsi obtenu, au vu de son instabilité, n'est pas isolé et est directement transformé en l'époxyalcyne correspondant *via* une homologation de Seyferth-Gilbert en utilisant le réactif de Bestmann-Ohira.¹¹³ Ainsi, l'époxyyne **115** est obtenu en deux étapes avec un très bon rendement global de 83%.

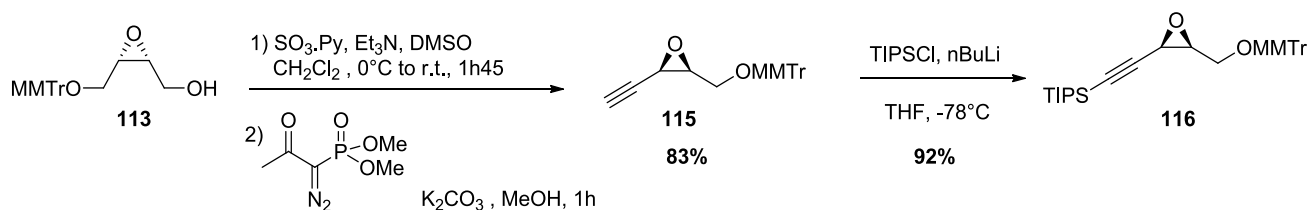


Schéma 42: Synthèse de l'époxyyne protégé **116**

L'étape suivante de la synthèse, la protection de l'alcyne **115** par un groupement triisopropylsilyle, est une étape très délicate (Schéma 42). En effet, un produit secondaire de double silylation est souvent observé, surtout lorsque la réaction est faite à plus grande échelle.

¹¹³ a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561 ; b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 1996, 521-522.

Néanmoins, dans les conditions optimales, le produit désiré **116** peut être obtenu avec un très bon rendement. L'échelle optimale cette étape de silylation est de l'ordre de 2-3 mmol, ainsi un rendement de 92% peut être atteint. Cependant une baisse du rendement est observée (85%) lorsque l'échelle est triplée (7-8 mmol).

III.2. Addition de la chaîne latérale

Une étape cruciale dans la synthèse du fragment *Est* est l'introduction diastéréosélective de la chaîne latérale au pied de l'époxyde. Pour cela, une réaction peu utilisée des époxyynes est exploitée. En effet, le proton au pied de l'époxyde est suffisamment acide pour qu'une déprotonation soit envisageable ; l'anion obtenu est ensuite piégé par un électrophile (Schéma 43).

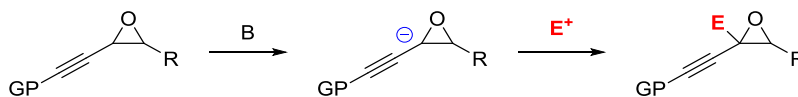


Schéma 43 : Principe de la fonctionnalisation des époxyynes

III.2.1. Addition nucléophile des anions oxiraniques – rappel bibliographique

Les premiers exemples de déprotonation d'éthynyloxiranes suivie de l'addition d'un électrophile ont été publiés par l'équipe de Pr. Pale en 1993.¹¹⁴ Ces travaux ont ensuite été complétés en 2003.¹¹² Parmi les exemples d'addition nucléophile décrits, ceux impliquant des aldéhydes sont particulièrement intéressants dans le cadre de la synthèse du fragment **EdY NA2** (Schéma 44). Cependant, un mélange de deux diastéréoisomères est systématiquement obtenu et dans la plupart des cas une sélectivité de 3/2 est observée.

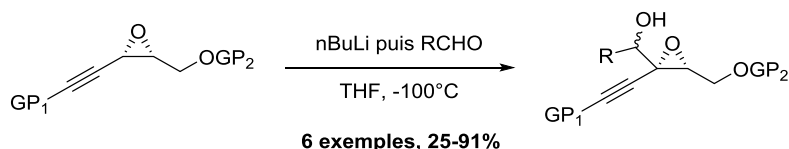


Schéma 44 : Travaux préliminaires sur l'addition d'aldéhydes sur l'anion d'éthynyloxiranes

¹¹⁴ Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, 4 (9), 1991–1994.

III.2.2. Application en synthèse

Dans le cadre de la synthèse du fragment **EdY NA2**, une transformation efficace est nécessaire pour l'obtention du produit d'addition correspondant à l'époxyalcool de diastéréosélectivité *anti*. Pour ce faire, deux voies synthétiques ont été envisagées (Figure 19). La première consiste en l'addition directe d'un aldéhyde sur l'anion oxiranique (Figure 19, *Voie A*), alors que la seconde repose sur l'addition de l'anion oxiranique sur un ester, suivie de la réduction diastéréosélective de l' α,β -époxycétoène obtenue (Figure 19, *Voie B*). En effet, la réduction diastéréosélective de cétoépoxides a déjà été décrite et peut se faire avec un contrôle de la sélectivité.^{115,116,117}

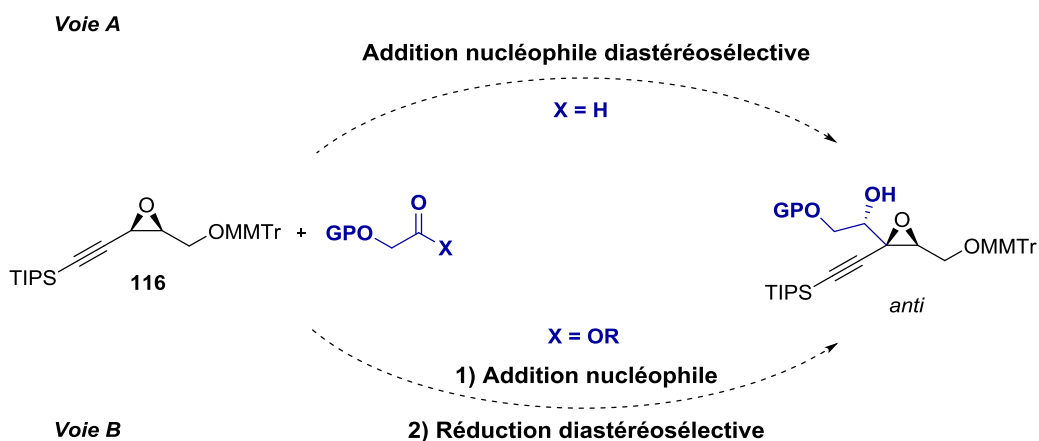


Figure 19 : Voies envisagées pour l'introduction de la chaîne latérale

Des travaux préliminaires menés au laboratoire ont démontré que l'introduction d'un aldéhyde sur l'époxyène **116** est possible, néanmoins avec une diastéréosélectivité peu satisfaisante (*anti/syn* : 1,6/1). Cette approche n'est donc pas viable pour la synthèse d'**EdY NA2**. En revanche, la deuxième voie d'accès envisagée s'est révélée être très efficace et sélective.

Après optimisation, les meilleures conditions pour cette transformation sont la déprotonation de **116** à basse température par du *n*-butyllithium, suivie de l'addition de l'anion correspondant sur l'ester **117**. L' α,β -époxycétoène **118** ainsi obtenue est réduite dans les conditions de Luche, sans purification intermédiaire. L'époxyalcool **119** est alors obtenu avec un très bon rendement de

¹¹⁵ Chautemps, P.; Pierre, J. L. *Tetrahedron* **1976**, 32, 549-557.

¹¹⁶ Nakata, T.; Tanaka, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4723-4726.

¹¹⁷ Taniguchi, M.; Fujii, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron* **1995**, 51, 679-686.

71% sur deux étapes et avec une excellente sélectivité en faveur de produit désiré *anti*. Néanmoins, les deux diastéréoisomères ne peuvent pas être séparés à ce stade par chromatographie sur gel de silice.

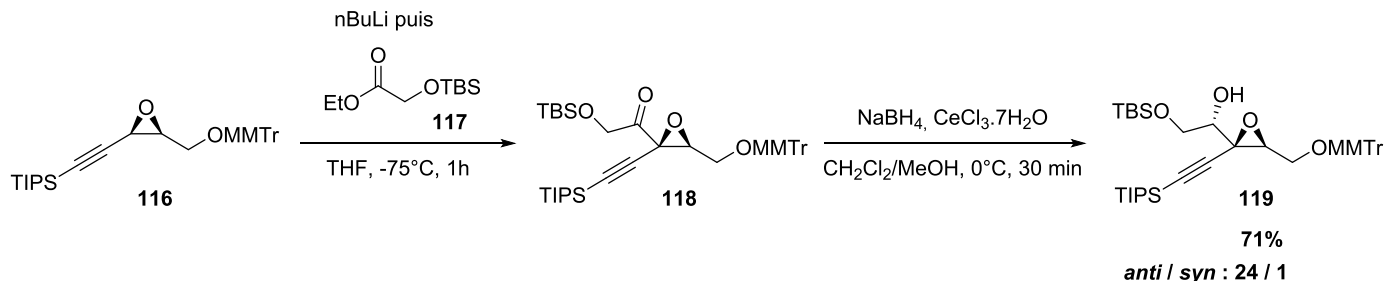


Schéma 45: Introduction de la chaîne latérale sur 116

Dans cette séquence, il est important d'éviter la purification de l'intermédiaire époxycétone **118**. En effet, lorsque **118** est isolé, une chute de 17% du rendement global est observée, ceci est dû à l'instabilité de **118** sur gel de silice. De plus, le rendement et la sélectivité de cette séquence sont également très influencés par l'échelle de la réaction. À l'échelle de 0,2 mmoles de substrat, les valeurs optimales sont observées (71%, *anti/syn* : 24/1), alors qu'à l'échelle de 1,5 mmoles, le rendement obtenu chute à 59% et la sélectivité *anti/syn* à 10/1.

À ce stade, il est nécessaire de déprotéger sélectivement les deux alcools primaires. La déprotection de ces alcools est réalisée en conditions acides douces. Le triol ainsi obtenu peut ensuite être protégé pour la partie diol-1,2 sous forme d'acétonide avec un rendement de 63% sur deux étapes.

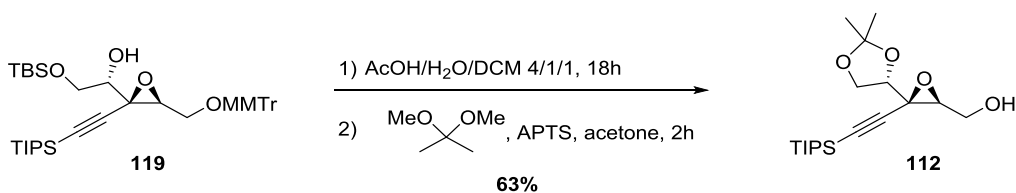


Schéma 46 : Préparation de 112

Enfin, l'introduction de la triple liaison se fait dans les mêmes conditions que précédemment, par une oxydation du groupement hydroxyle suivie de l'homologation de Bestmann-Ohira à partir de

l'aldéhyde obtenu. À ce stade, les deux diastéréoisomères sont séparables par chromatographie sur gel de silice.

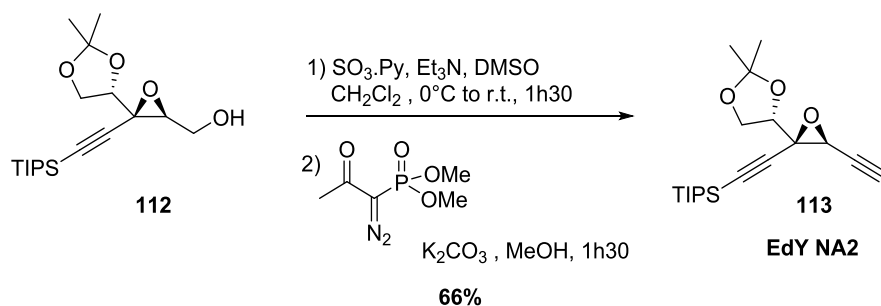


Schéma 47: synthèse EdY

En résumé, l'époxydiène **113 (EdY NA2)** est obtenu en 12 étapes avec un rendement global de 8,9% à partir du *Z*-butène-1,4-diol (Figure 20). Cette stratégie a été développée principalement par Simon Specklin lors de ces travaux de thèse³⁶ et vérifiée puis mise en échelle dans le présent travail. Elle permet d'obtenir le synthon cible **EdY NA2 (113)** avec une très bonne pureté optique ($[\alpha]_D^{20} - 48$ (c 1 ; C_6H_6) ; ee 99,7%).

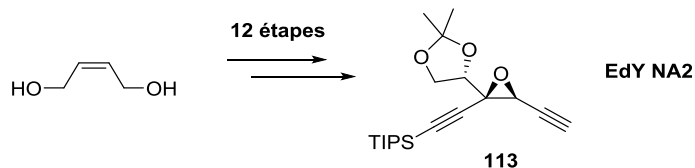


Figure 20 : Synthèse du fragment *Est*

Il est important de noter ici que l'étape de résolution enzymatique peut être effectuée sur une échelle de plus de 10 grammes. Néanmoins, les rendements obtenus sur les étapes avancées dans cette synthèse (la protection de la triple liaison, l'introduction de la chaîne latérale au pied de l'époxyde et les transformations ultérieures) se retrouvent très fortement affectés par l'échelle réactionnelle. L'échelle optimale pour la plupart de ces transformations est de 0,2 mmoles. À savoir, une baisse globale de 20 à 30% sur le rendement global peut être observée pour une échelle d'environ 2 mmoles.

IV. Le couplage des fragments Ouest et Est

Disposant de voies synthétiques fiables, efficaces et sélectives pour les deux synthons **CyP NA2** (le fragment *Ouest*) et **EdY NA2** (le fragment *Est*), il ne reste plus qu'à finaliser la synthèse de la N1999-A2. Cependant, l'étude de cet assemblage est nécessaire avant toute application à la synthèse.

La stratégie synthétique développée dans notre laboratoire repose sur deux couplages de type $sp-sp^2$ successifs qui permettraient l'association des deux fragments *Est* et *Ouest*.

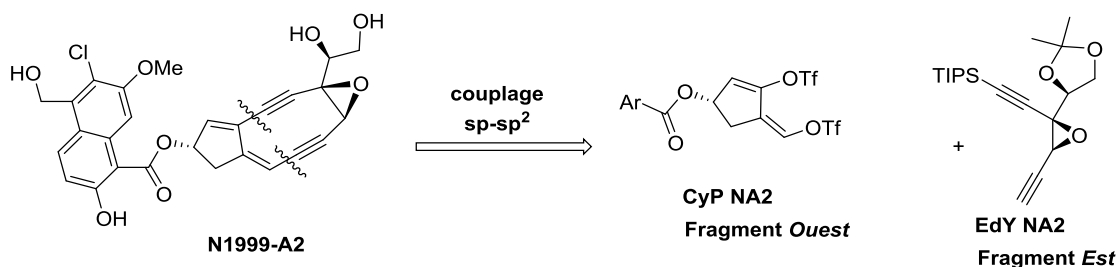


Figure 21 : Déconnection 1-2, 7-8 de la N1999-A2

IV.1. Rappel bibliographique et travaux préliminaires

Il n'existe que quelques exemples de couplages de Sonogashira régiosélectifs de bistriflates d'énol cyclopenténiques **99** et **100** et cyclohexéniques **114** et **115** (Figure 22).¹¹⁸ Ces travaux, effectués par les groupes de Terashima et de Brückner, sont en lien avec des approches synthétiques du chromophore de la NCS.

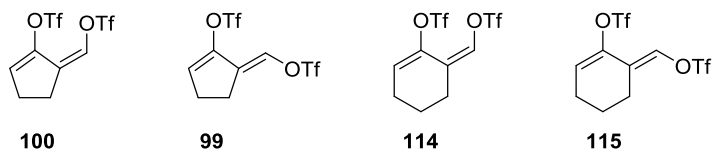


Figure 22 : Bistriflates d'énol engagés dans un couplage de Sonogashira

¹¹⁸ Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Tetrahedron* **2013**, 69 (37), 7869–7909.

En 1994, Suffert et Brückner évaluent l'influence de divers solvants, bases et catalyseurs sur le rendement et la régiosélectivité du couplage de **100** (Schéma 48).¹¹⁹

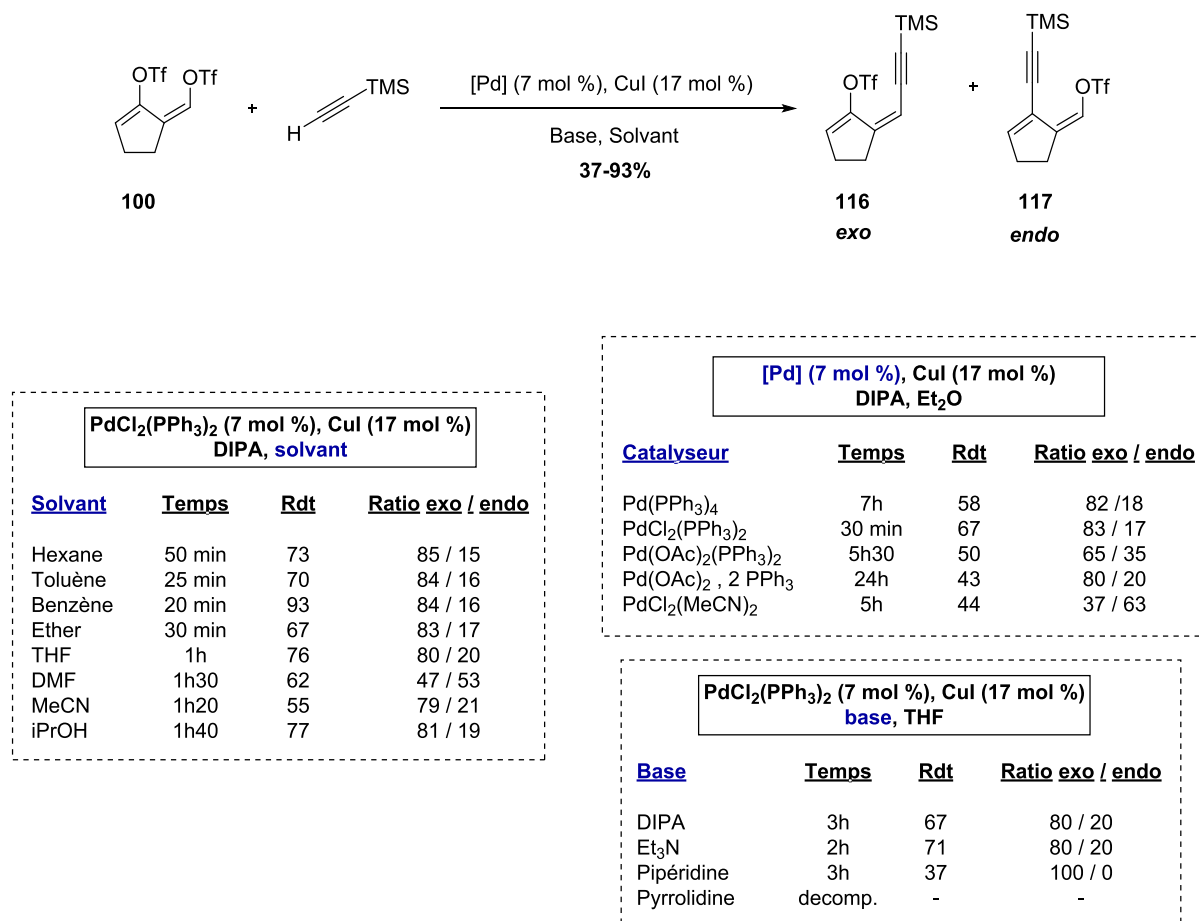


Schéma 48 : Le couplage des bistriflates d'énol de Suffert et Brückner

Le solvant n'a qu'une très faible influence sur la sélectivité du couplage. Dans la plupart des cas, des sélectivités d'environ 8/2 en faveur du produit de couplage exocyclique **116** sont observés, sauf dans le cas de la DMF où un mélange quasi-équimolaire des deux produits de couplage est obtenu. De plus, les solvants apolaires permettent des transformations rapides. En ce qui concerne les bases étudiées, une sélectivité de 8/2 est observée dans le cas de la diisopropylamine et la triéthylamine. La pipéridine permet d'obtenir une sélectivité totale pour le produit de couplage exocyclique **116**, cependant avec un faible rendement. À l'inverse, seule la décomposition du produit de départ **100** est observée en utilisant la pyrrolidine. Enfin, parmi les

¹¹⁹ Moniatte, M.; Eckhardt, M.; Brickmann, K.; Brückner, R.; Suffert, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (13), 1965–1968.

catalyseurs étudiés, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ permet d'accéder rapidement (en 30 min) aux produits de couplage **116** et **117** avec une sélectivité de 8/2. Il est également intéressant de noter que l'utilisation de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ permet d'inverser la sélectivité du couplage, favorisant la formation du produit de couplage endocyclique **117**.

Le couplage subséquent du deuxième triflate d'énol est également possible dans des conditions similaires.¹¹⁹

Ces résultats très intéressants offrent un point de départ pour le développement du couplage des deux fragments *Est* et *Ouest* pour la N1999-A2.

Plusieurs études visant à développer ce couplage pallado-catalysé ont également été réalisées au laboratoire.^{110,120} Les premiers résultats obtenus ont été décevants. Très peu du produit de couplage a été observé dans les conditions classiques de couplage de Sonogashira sur des composés modèles – un monotriflate et un époxyne (Schéma 49).¹²¹

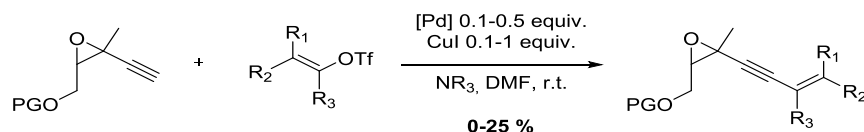


Schéma 49 : Premiers essais de couplage sp-sp^2

En effet, il a été prouvé que le cuivre catalyse la condensation des éthynyloxiranes et un allène est alors formé (Schéma 50). Ce dernier est issu de l'addition de l'alcynure de cuivre formé sur l'époxyne. Ainsi, dans les conditions de couplage de Sonogashira classiques, le produit majoritaire est toujours l'allène oxiranique.

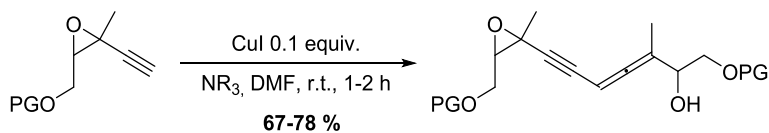


Schéma 50 : Condensation catalysée au cuivre (II)

¹²⁰ Létinois-Halbes, U Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, **2003**.

¹²¹ Bertus, P.; Fécourt, F.; Bauder, C.; Pale, P. *New J. Chem.* **2004**, 28 (1), 12–14.

Afin de minimiser cette transformation, des conditions utilisant un autre cocatalyseur – l’iodure d’argent, ont été développées.^{122,123,124} De très bons résultats ont alors été obtenus en utilisant Pd(PPh₃)₄, l’iodure d’argent et la DIPEA comme base dans la DMF. Dans ces conditions, le produit de condensation n’a jamais été observé. Cependant, ces couplages co-catalysés à l’argent nécessitent des temps réactionnels beaucoup plus longs comparés à ceux co-catalysés au cuivre.

Les premiers couplages sur des motifs cyclopentaniques substitués en position 4 ont été effectués par Simon Specklin lors de ses travaux de thèse. Les produits attendus ont été obtenus avec des rendements très modestes pour des temps réactionnels de l’ordre de plusieurs jours (Schéma 51).

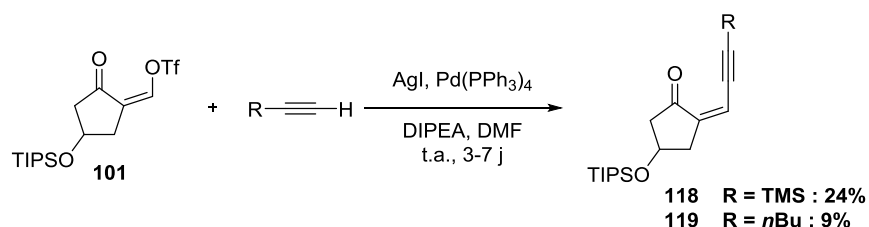


Schéma 51 : Couplage entre un triflate cyclopentanique et différents alcynes

Des résultats plus prometteurs ont été obtenus lorsque ces conditions ont été appliquées à des époxyalcynes dont la structure se rapproche de celles du synthon **EdY NA2** (Schéma 52).

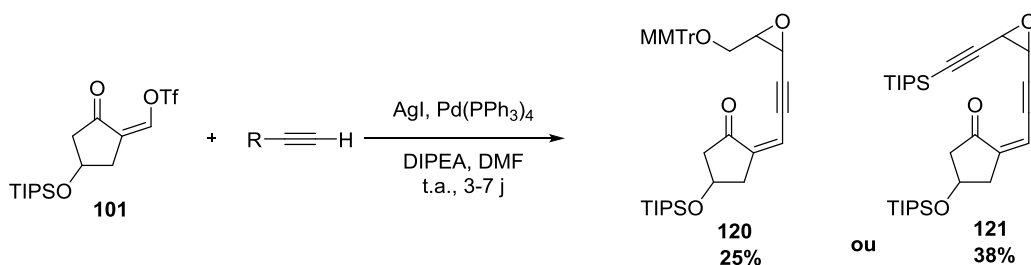


Schéma 52 : Couplage entre un triflate cyclopentanique et un époxyalcyne

En effet, la formation du motif bicyclo[7.3.0]dodécadiényne implique un couplage régiosélectif suivi par la formation du macrocycle insaturé (Figure 23). Pour ce faire, deux stratégies sont possibles. La première permet la formation de la molécule cible par la désilylation

¹²² Bertus, P.; Pale, P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567 (1–2), 173–180.

¹²³ Bertus, P.; Halbes, U.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001 (23), 4391–4393.

¹²⁴ Halbes-Létinois, U.; Pale, P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687 (2), 420–424.

de la triple liaison suivi d'une macrocyclisation grâce à un deuxième couplage sp-sp₂. La seconde stratégie permet la macrocyclisation directe grâce à un couplage désilylatif.

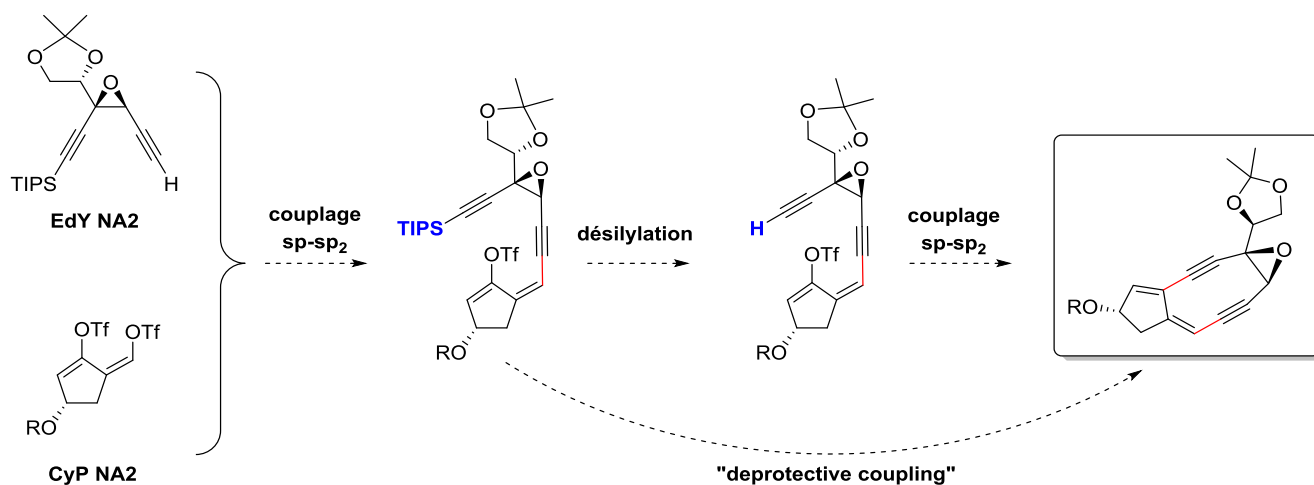


Figure 23: Stratégie synthétique pour la N1999-A2

Cette séquence a déjà été appliquée avec succès avec un bistriflate d'énol **100** et un diyne modèle **122** (Schéma 53).¹²⁴ Ainsi, le macrocycle a été formé en deux étapes. Cependant, l'instabilité du produit **124** n'a pas permis son isolement et il a été détecté uniquement par RMN du brut réactionnel.

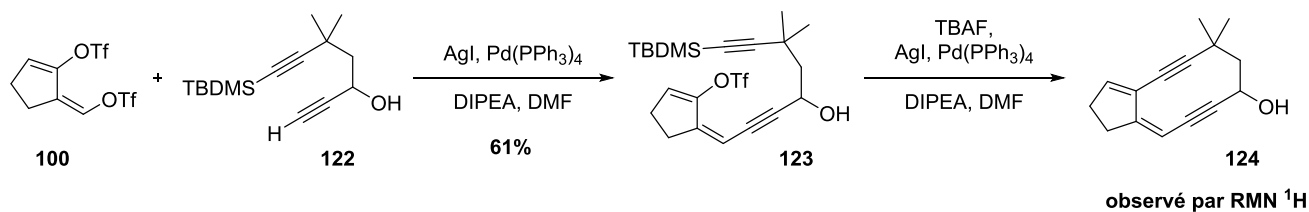


Schéma 53 : Tentative de formation d'un diénydiyne cyclique analogue à la NA2

IV.2. Résultats

Fort de ces premiers résultats, nous avons appliqué ces mêmes conditions de couplage afin d'associer les deux fragments *Est* et *Ouest* dans le cadre de la synthèse de la N1999-A2 (Schéma 54). Ainsi, en utilisant du tetrakis(triphénylphosphine)palladium (10 mol%) et de l'iodure

d'argent (20 mol%), le produit de couplage a pu être isolé avec un rendement de 36%, sous forme de mélange inséparable de deux régioisomères **125** et **126** dans un ratio 83/17 (Schéma 54). Par comparaison des déplacements chimiques propres aux protons vinyliques décrits dans la littérature et obtenus au laboratoire, nous avons pu déduire que le produit de couplage exocyclique attendu est majoritaire. En effet, ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Suffert et Brückner en utilisant un système catalytique similaire (Pd(PPh₃)₄/CuI).¹¹⁹

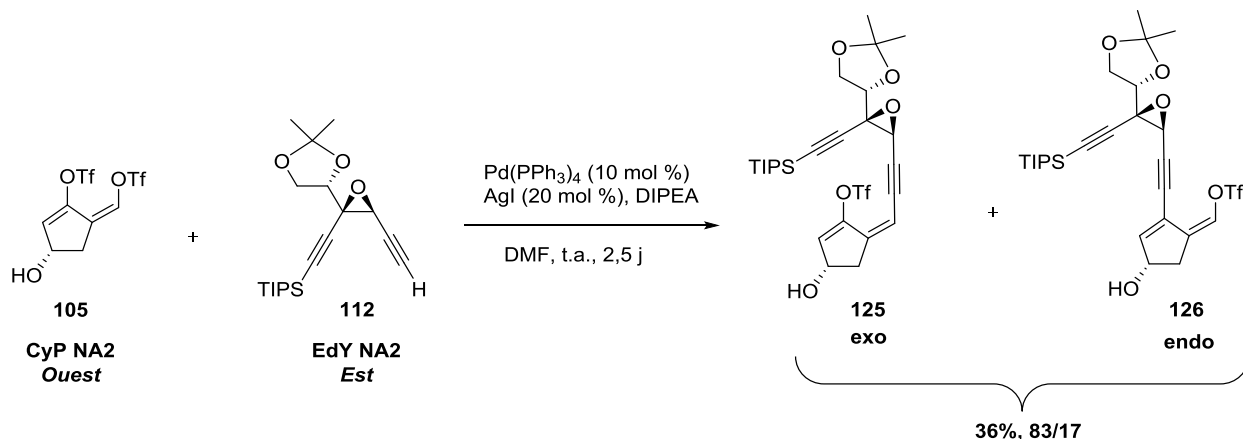


Schéma 54: Premier couplage des fragments *Est* et *Ouest*

Il est important de noter que dans ces conditions aucune dégradation des deux substrats n'a été observée. De plus, le bistriflate d'énol de départ **105** a pu être récupéré en fin de réaction (63%). En considérant ceci, la conversion de l'électrophile est quasi quantitative, le rendement obtenu pour cette transformation est alors excellent (97% basé sur le produit de départ récupéré).

Il est intéressant de noter que nous avons observé la consommation totale de l'époxydiyne **112** lors de la réaction (quantités utilisées : 1,2 équiv. de **112** et 1 équiv. de **105**). De façon surprenante, le produit d'auto-condensation **127** a été obtenu en quantité élevée lors de cette transformation (Schéma 55). C'est le premier exemple de ce type de réaction catalysée à l'argent.

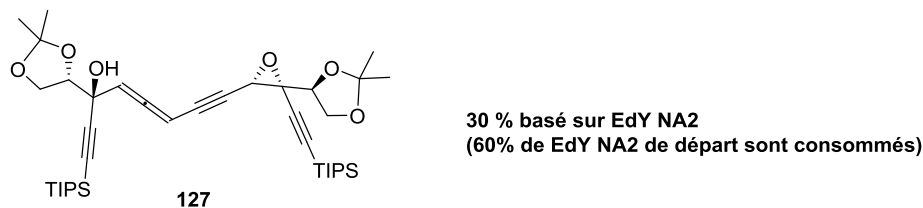


Schéma 55: Produit secondaire observé lors de la réaction de couplage

Au vu de ce résultat surprenant, nous supposons que l'acétonide au pied de l'époxyde joue un rôle important sur cette réactivité inattendue de l'époxyne **112**. En effet, dans les mêmes conditions en utilisant un époxyne modèle dépourvu de cette fonctionnalité, aucune trace de produit d'auto-condensation n'a été observée, alors qu'il a été rapidement obtenu dans la réaction de contrôle utilisant un catalyseur au Cu(I) (Schéma 56).

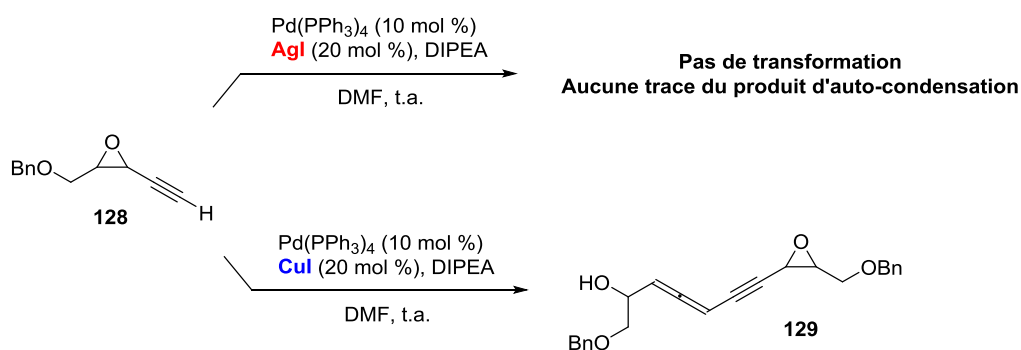


Schéma 56 : Essais de contrôle sur un époxyne modèle

Nous avons également envisagé d'améliorer cette transformation en mettant en place un couplage sp-sp² sans co-catalyseur dans les conditions décrites par Linstrumelle (Schéma 57).¹²⁵ Cependant le triflate d'énol **101** employé n'a pas été suffisamment stable dans ces conditions et seul le produit d'ouverture de l'époxyde **131** par addition de la base a été observé.

¹²⁵ Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (40), 6403–6406.

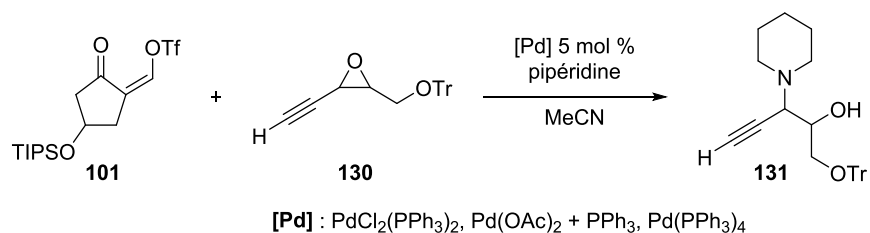


Schéma 57 : Essais de couplage sans co-catalyseur

V. Bilan général

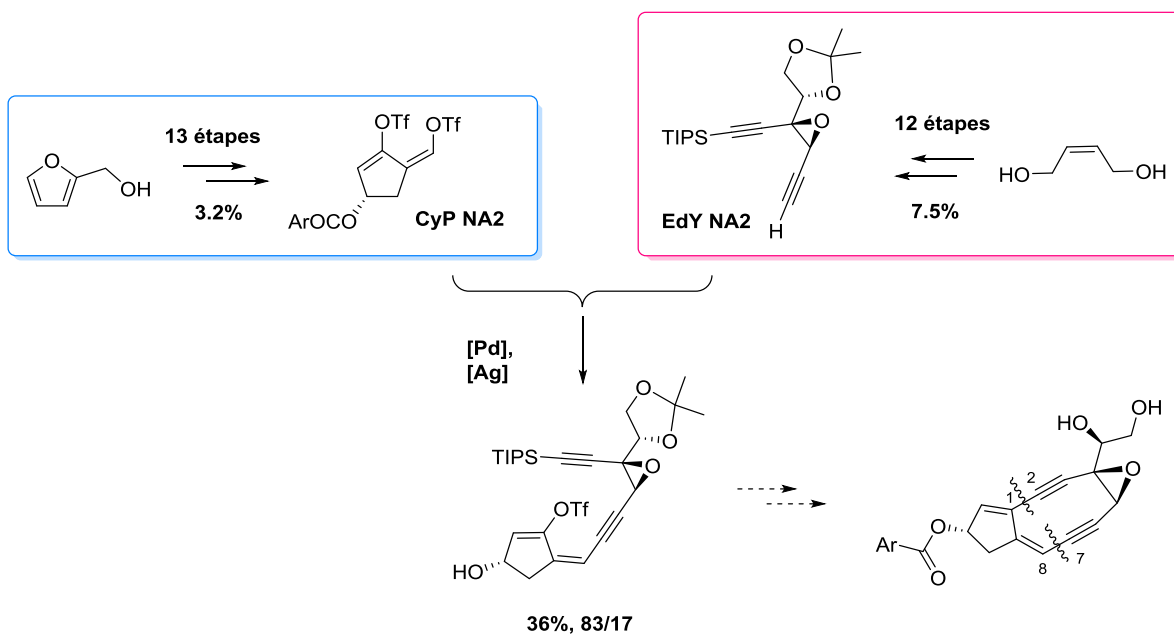


Figure 24: Récapitulatif de l'approche synthétique de la N1999-A2

En résumé, grâce à la méthodologie développée au laboratoire, nous avons pu lors de ce projet réaliser la synthèse asymétrique des deux fragments nécessaires pour accéder à la N1999-A2. Nous avons également pu, pour la première fois, les associer (Figure 24).

L'approche synthétique adoptée pour la NA2 est une approche convergente qui repose sur la préparation de deux synthons clés – **CyP NA2** et **EdY NA2**. Leur préparation repose sur

Chapitre II : Approche synthétique de la N1999-A2

l'introduction de la chiralité en utilisant des transformations enzymatiques. Ainsi, le fragment *Ouest* (**CyP NA2**) a été obtenu en 13 étapes à partir de l'alcool furfurylique avec un rendement global de 3,2%, et le fragment *Est* (**EdY NA2**) a été obtenu en 12 étapes avec un rendement global de 7,5%.

L'association des deux synthons a été réalisée grâce à un couplage pallado-catalysé, co-catalysé à l'argent. Le produit de couplage désiré a été obtenu avec un rendement quasi-quantitatif basé sur le produit de départ récupéré. La régiosélectivité du couplage n'est cependant pas parfaite, mais reste cohérente avec la littérature.

Cette approche synthétique de la N1999-A2 basée sur deux déconnexions, entre les carbones 1-2 et 7-8 du macrocycle a permis le développement de nouveaux outils synthétiques. Parmi ceux-ci, d'une grande importance, sont la réduction diastéréosélective et les transformations enzymatiques de dérivés cyclopenténiques, la mise en place de la réaction de Baylis-Hillman sur des cyclopenténones substituées en position 4, la préparation de triflates d'énol de stéréochimie Z, la fonctionnalisation d'anions oxiraniques, et le développement des couplages $sp-sp^2$ co-catalysés à l'argent.

En conclusion, nous avons pu progresser dans le développement de cette nouvelle stratégie de synthèse de la N1999-A2 et approcher la formation du motif bicyclo[7.3.0]dodécadiényne, motif clé de ce type de diényynes. Le travail effectué au cours de cette thèse a permis de valider la déconnection 7-8, toutefois des efforts supplémentaires devront être entrepris pour valider la déconnection 1-2 (Figure 25).

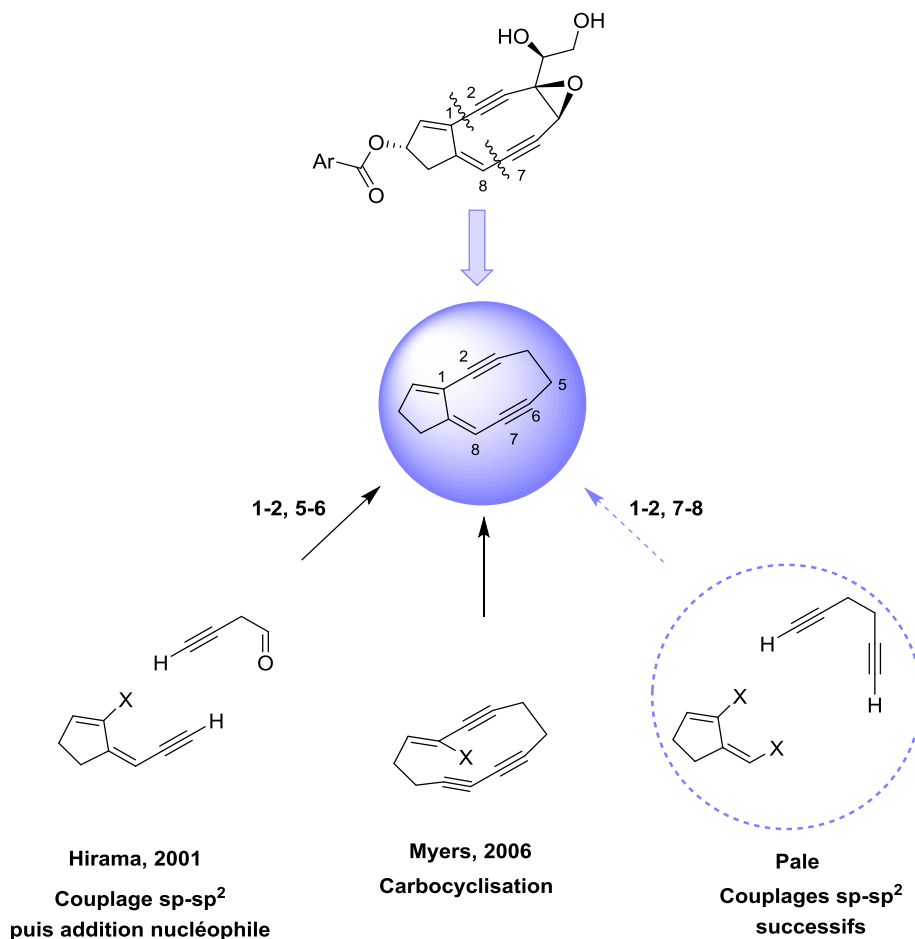


Figure 25 : Les différentes stratégies de formation du motif bicyclo[7.3.0]dodécadiényne de la N1999-A2

La pierre angulaire de cette approche est la formation de mono- et bistriflates d'énol. Cependant leur isolement, manipulation et stockage sont extrêmement difficiles. Confrontés à ces difficultés, mais aussi pour contrer les problèmes de régiosélectivité lors du couplage des deux fragments clés, nous avons envisagé l'introduction d'un autre groupement sulfonate – les nitrobenzènesulfonates (nosylates). Étant aromatique, ce sulfonate devrait être suffisamment stable et la présence du groupement nitro conférerait une très bonne réactivité lors de l'addition oxydante. Ainsi, les nosylates, en tant que partenaire électrophile dans les couplages croisés pallado-catalysés, seraient un bon compromis entre la réactivité des triflates et la stabilité des tosylates.

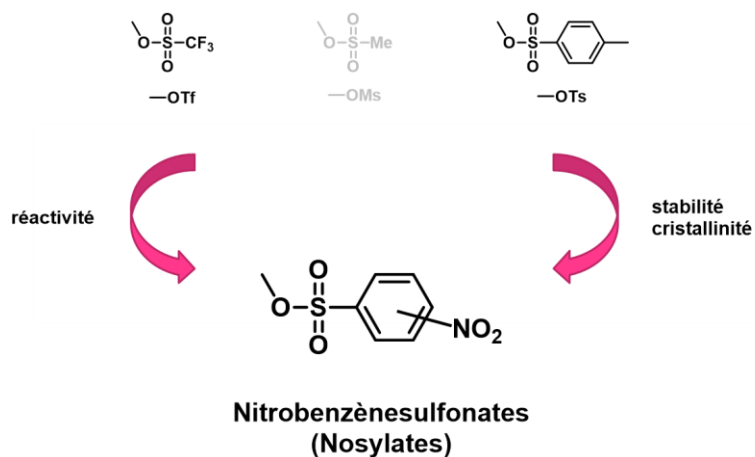


Figure 26 : Les nosylates comme une alternative aux sulfonates « classiques »

Nos travaux sur la préparation et l'utilisation des nosylates dans les réactions de couplage, ainsi que les avancées vers leur application dans notre approche synthétique de la N1999-A2 seront présentés dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III :

Les Nosylates

I. Introduction

Les nosylates sont très peu utilisés dans les réactions de couplage croisés et leur formation est également très peu explorée.

Avant de débiter ce nouveau projet de synthèse du fragment **CyP NA2** qui implique la préparation de synthons de type mono- et bisnosylates d'énol, voire des combinaisons triflate-nosylate d'énol, quelques points clefs doivent être vérifiés.

- Nous devons vérifier qu'il est possible de mettre au point de méthodes simples et efficaces pour la préparation des substrats. En effet, la formation contrôlée et sélective des sulfonates de nosyle Z est extrêmement importante dans la synthèse de la **CyP NA2**.
- Nous devons nous assurer que les substrats préparés sont suffisamment stables. Ceci dans le but d'éviter les problèmes de dégradation rencontrés avec les mono- et bistriflates d'énol.
- Nous devons valider le potentiel des nosylates en tant que partenaires électrophiles dans les couplages croisés pallado-catalysés, et plus particulièrement dans le couplage de Sonogashira.

II. Les sulfonates d'aryle et de vinyle : rappel bibliographique

Grâce à leur réactivité, les sulfonates de vinyle et d'aryle sont devenus des briques de base incontestables pour la synthèse de produits naturels et bioactifs.¹²⁶ Ces composés sont obtenus à partir de produits de départ souvent très simples et faciles d'accès, et donnent ensuite accès à des structures beaucoup plus complexes par des réactions de couplage croisé. Dans cette famille, les triflates (Tf) sont de loin les plus connus et utilisés. Néanmoins, on peut citer d'autres sulfonates tels que les mésylates (Ms), les nonaflates (Nf), les tosylates (Ts), ainsi que d'autres benzènesulfonates substitués (Figure 27).

¹²⁶ *Applied Cross-Coupling Reactions*; Nishihara, Y., Ed.; Lecture Notes in Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2013; Vol. 80.

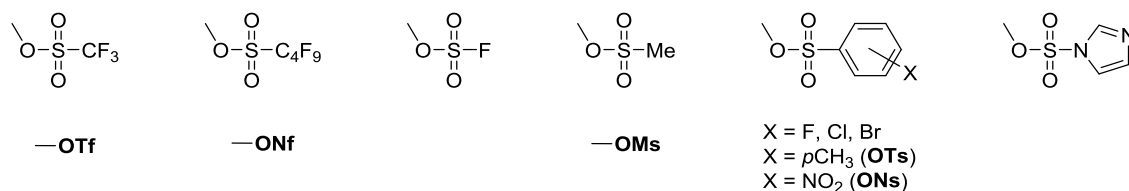


Figure 27 : Quelques représentants de la famille des sulfonates

II.1. Préparation des sulfonates d'aryle et de vinyle

Les méthodes de préparation des sulfonates de vinyle et d'aryle peuvent être divisées en deux grandes classes en fonction de la nature du substrat de départ choisi (Schéma 58). Les phénols, les aldéhydes et cétones énolisables, ainsi que des dérivés carbonylés analogues, peuvent être transformés dans des conditions basiques, en utilisant un agent de sulfonylation et une base adéquate (Schéma 58 : A et B). Deux types de mécanismes sont cependant possibles, soit *via* une énolisation suivie du piégeage de l'énolate résultant par le réactif de sulfonylation, soit par activation du carbonyle puis élimination. La formation de sulfonates de vinyle est également possible sans passer par un énolate, donc sans milieu basique. En milieu acide, l'addition de l'acide sulfonique sur un alcyne conduit au vinylsulfonate correspondant (Schéma 58 : C).

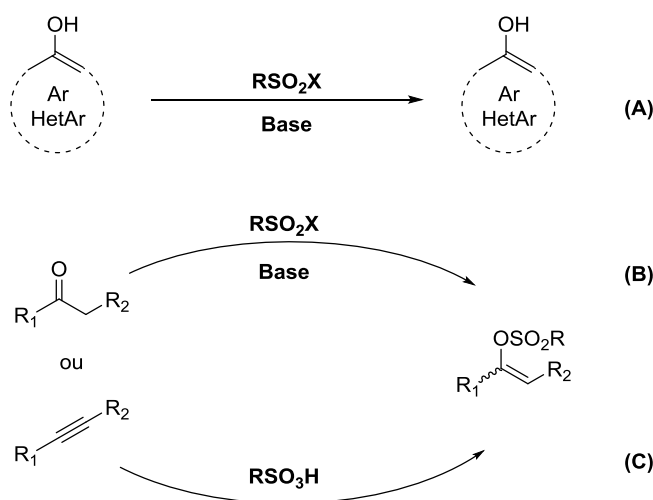


Schéma 58 : Préparation d'aryle et de vinyle sulfonates

Dans ces transformations, trois grandes classes de donneurs de sulfonates peuvent être distinguées : les halogénures de sulfonyle, les anhydrides de sulfonyle et les sulfonimides.

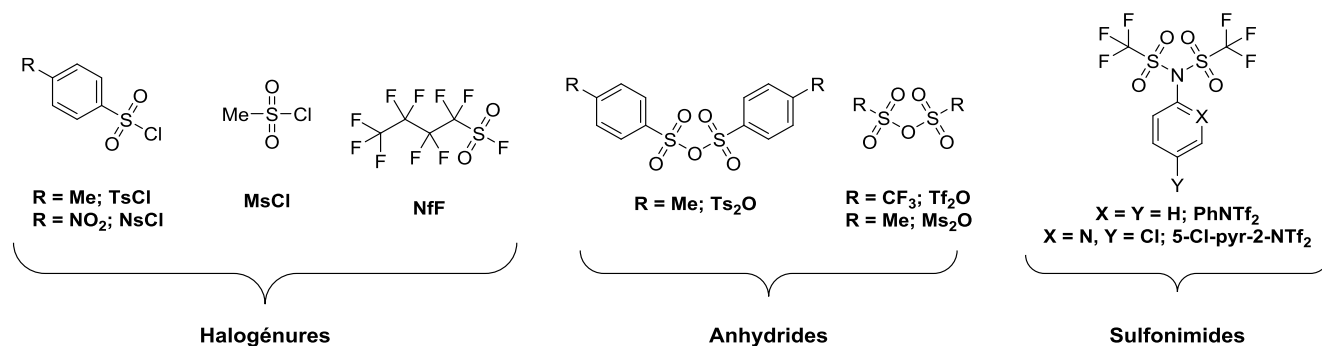


Figure 28: Principaux donneurs de sulfonate

Parmi ces agents de sulfonylation, les plus communs et les plus utilisés sont les chlorures ($X = \text{Cl}$) et les anhydrides ($X = \text{RSO}_2\text{O}$). Les chlorures sont souvent commercialement disponibles et moins chers comparés aux anhydrides.

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes particulièrement intéressés à la sulfonylation contrôlée des composés 1,3-dicarbonylés acycliques. Ces derniers sont des briques de base avec un potentiel intéressant. En effet, ce sont des substrats modèles tout à fait adaptés à notre synthèse totale de la N1999-A2 et particulièrement du synthon **CyP NA2**.

Curieusement, la formation contrôlée de ce type de motifs n'a été que très peu étudiée à ce jour.^{103,104} Pourtant, ces dérivés peuvent être une plateforme intéressante en synthèse de produits naturels et bioactifs, car en disposant de méthodes appropriées de préparation, les deux isomères pourraient être facilement disponibles (Schéma 59).

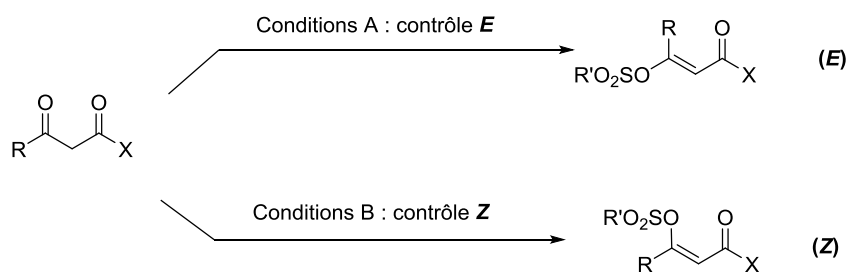


Schéma 59 : Sulfonylation *Z/E* contrôlée

En effet, il n'existe que très peu d'exemples décrits sur la préparation sélective des isomères *E* et *Z* des sulfonates de vinyle obtenus à partir de composés 1,3-dicarbonylés (dicétones, cétoaldéhydes, cétoesters, cétoamides) et de leurs analogues (cétophosphonates, cétosulfones).

II.2. Sulfonylation de composés 1,3-dicarbonylés

Dans cette partie, nous allons nous concentrer sur les procédures de sulfonylation sélective qui sont relativement générales et applicables à une large variété de substrats. Parmi les dérivés 1,3-dicarbonylés, les 1,3-cétoesters font partie de la famille de composés les plus étudiés dans la formation de sulfonates de vinyle contrôlée.

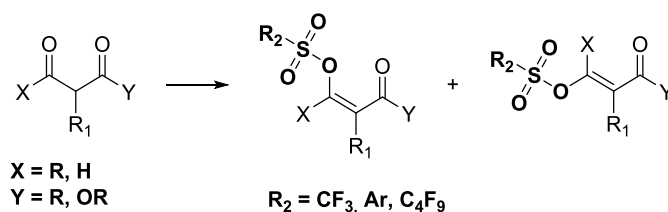


Schéma 60 : Sulfonylation de composés 1,3-dicarbonylés

II.2.1. Triflates

Plus de 300 exemples de triflation de composés 1,3-dicarbonylés sont déjà répertoriés et les réactifs utilisés sont généralement soit l'anhydride triflique soit le phényltriflimide. Plusieurs exemples isolés de triflations *E*- ou *Z*-sélectives sur des 1,3-cétoesters et des 1,3-dicétones, ont également été reportés. Cependant, ce n'est qu'en 2008, que les premières procédures plus générales de triflations sélectives ont été décrites.

Cette année-là, le groupe de Frantz rapporte la triflation sélective de 1,3-cétoesters en milieu biphasique (Schéma 61).¹²⁷ En fonction de la base employée, chacun des deux isomères peut être obtenu avec généralement de bons rendements et une excellente sélectivité.

¹²⁷ D. Babinski, O. Soltani, D. E. Frantz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2901-2904.

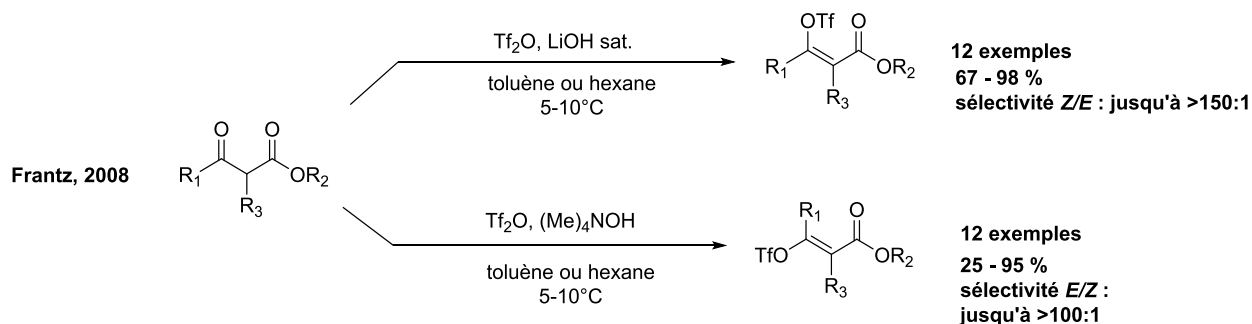


Schéma 61: Triflation décrite par le groupe de Frantz

Cependant, cette procédure n'est pas aussi efficace et sélective appliquée à d'autres représentants de la famille des dérivés 1,3-dicarbonylés comme les 1,3-dicétones et β-cétoamides.

La même année, le groupe de Pale a décrit la triflation Z-sélective des 1,3-dicétones (Schéma 62).¹⁰⁷ Contrairement à la méthode de Frantz, celle-ci a l'avantage d'être très douce et plus générale ; elle a pu être étendue à divers dérivés 1,3-dicarbonylés. Cependant, ces conditions ne permettent que l'obtention de l'isomère Z.

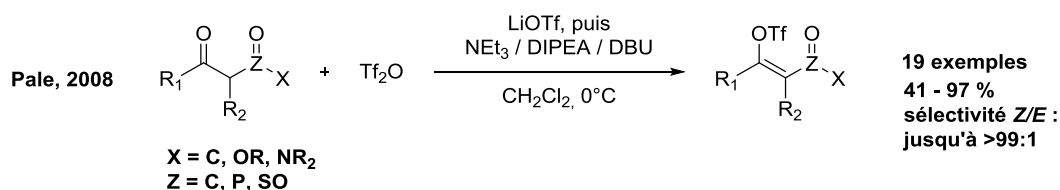


Schéma 62: Triflation décrite par le groupe de Pale

Il est important de noter ici que le seul exemple de triflation efficace Z-sélective d'un α-cétoamide a été décrit par Pale *et al.* (Schéma 63).

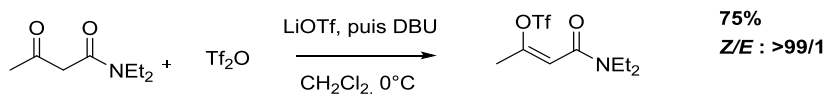


Schéma 63 : Triflation Z-sélective de α-cétoamides

Depuis ces travaux décrits par l'équipe de Frantz et l'équipe de Pale, les triflations *E*- ou *Z*-sélectives reportées dans la littérature se reposent généralement sur l'une de ces deux procédures.

Il existe néanmoins quelques rares alternatives pour cette transformation qui restent cependant proches des travaux de Frantz ou Pale. La triflation décrite par Larsson en 2012 d'un ester α -formylacétique en est un rare exemple (Schéma 64).¹²⁸ Sur ce substrat, le diisopropylamide de lithium conduit majoritairement au dérivé *Z*, probablement grâce à la chélation du lithium. Une base plus douce et encombrée mène à l'inverse au dérivé *E*.

Cependant, cette procédure n'a pas été étendue à d'autres substrats.

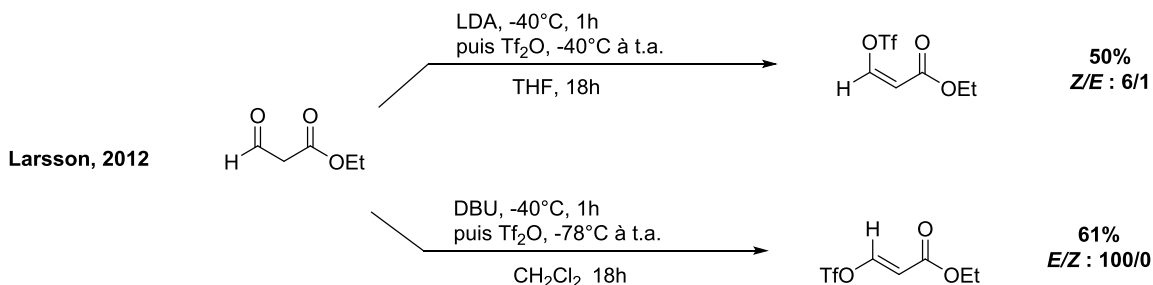


Schéma 64: Triflation décrite par le groupe de Larsson

II.2.2. Tosylates :

Le premier exemple de formation efficace d'un tosylate de vinyle *Z* est décrit par Jalander dans des années 1990 (Schéma 65).¹²⁹

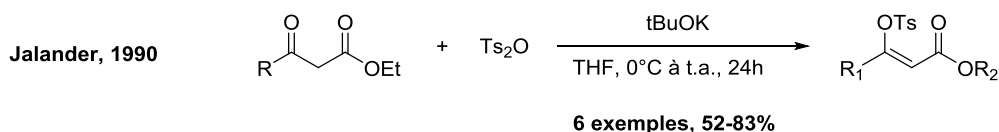


Schéma 65: Tosylation décrite par le groupe de Jalander

Beaucoup plus tard, Steinhuebel décrit une méthode qui permet d'accéder sélectivement aux deux isomères *E* et *Z* en utilisant l'anhydride tosylique (Schéma 66).^{130,131} Cependant, là non plus, cette procédure n'a pas été étendue à d'autres substrats.

¹²⁸ Edvinsson, S.; Johansson, S.; Larsson, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (50), 6819–6821.

¹²⁹ Jalander, L.; Mattinen, J.; Oksanen, L.; Rosling, A. *Synth. Commun.* **1990**, 20 (6), 881–886.

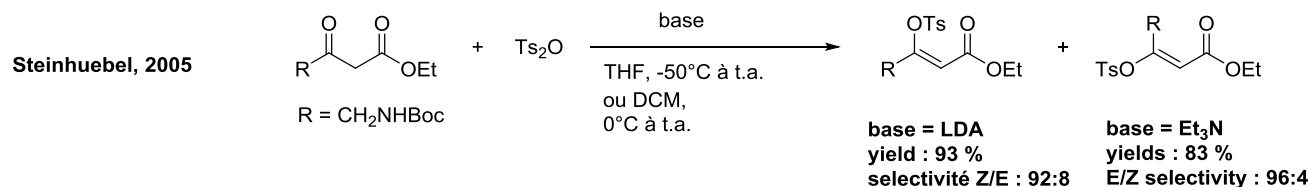


Schéma 66: Tosylation décrite par le groupe de Steinhuebel

Quelques années plus tard, le groupe de Tanabe décrit une autre méthode, plus générale, très sélective qui permet l'utilisation du chlorure de tosyloyle, un réactif très commun, commercial, stable et peu cher (Schéma 67).¹³²

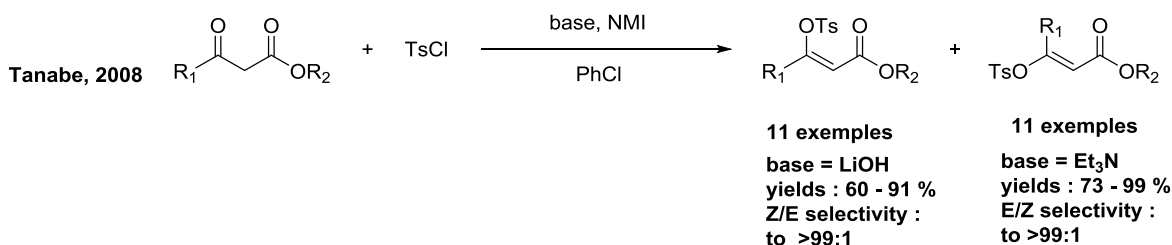


Schéma 67: Tosylation décrite par le groupe de Tanabe

Tanabe a également appliqué cette méthode aux α -formylcétones un an plus tard.¹³³ Sa procédure reste extrêmement efficace, les sulfonates de vinyle *Z* et *E* ont été obtenus avec d'excellentes sélectivités (>99/1) et rendements (85-99% et 66-99%, respectivement). Cette procédure est maintenant la plus utilisée pour la tosylation sélective des cétoesters (dérivés 1,3-dicarbonylés) acycliques.¹³⁴

¹³⁰ Baxter, J. M.; Steinhuebel, D.; Palucki, M.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2005**, 7 (2), 215–218.

¹³¹ Steinhuebel, D.; Palucki, M.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (8), 3282–3284.

¹³² Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, 10 (11), 2131–2134.

¹³³ Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11 (19), 4258–4261.

¹³⁴ a) Totsuka, Y.; Ueda, S.; Kuzuyama, T.; Shinada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88 (4), 575–577; b) Ashida, Y.; Sato, Y.; Suzuki, T.; Ueno, K.; Kai, K.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Chem. – Eur. J.* **2015**, 21 (15), 5934–5945; c) Li, H.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (33), 10720–10727; d) Zi, W.; Wang, Y.-M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (37), 12864–12867; e) Manabe, A.; Ohfuné, Y.; Shinada, T. *Synlett* **2012**, 23 (08), 1213–1216; f) Kaihara, K.; Kotaki, T.; Numata, H.; Ohfuné, Y.; Shinada, T. *Tetrahedron* **2012**, 68 (1), 106–113.

II.2.3. Autres sulfonates

La formation d'autres sulfonates à partir de dérivés 1,3-dicarbonylés avec contrôle de la configuration de la double liaison n'a été que très peu étudiée. En effet, la formation sélective de mésylates et de benzènesulfonates n'a, à ce jour, pas été répertoriée. Seule la mésylation non-contrôlée des 1,3-cétoesters a été décrite.¹³⁵

En ce qui concerne les nonaflates, à notre connaissance, seuls deux exemples de formation sélective ont été répertoriés. En 1999, le seul exemple de formation *E*-sélective d'un nonaflate de vinyle à partir d'un β -cétoester en utilisant du NaH et du NfF a été décrit par Bellina.¹³⁶

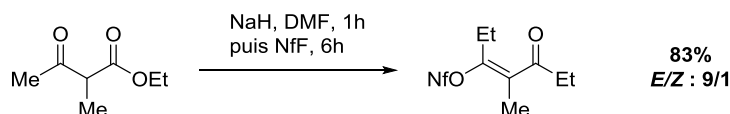


Schéma 68: Sulfonation décrite par le groupe de Bellina

En 2006, Bräse décrit une procédure alternative pour obtenir le nonaflate de vinyle *E* à partir d'une dicétone en deux étapes (Schéma 69). Malgré le fait qu'elle soit sélective, cette procédure donne l'isomère *E* avec un rendement modeste.¹³⁷ De plus, cette transformation ne repose pas sur une sulfonation stéréocontrôlée ; de ce fait elle reste moins intéressante dans le cadre de notre projet.

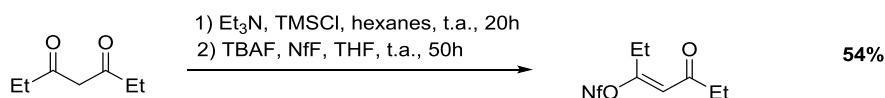


Schéma 69: La formation de nonaflate *E* décrite par le groupe de Bräse

¹³⁵ a) Kametani, T.; Kanaya, N.; Nakayama, A.; Mochizuki, T.; Yokohama, S.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (5), 624–629; b) Alpegiani, M.; Bedeschi, A.; Perrone, E.; Franceschi, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (26), 3041–3044; c) Cook, S. P.; Gaul, C.; Danishefsky, S. *J. Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (5), 843–847; d) Danishefsky, S.; Cook, S. Processes of Making Sesquiterpenoid Tashironin, Its Analogs and Their Uses. WO2006083417 (A2), August 10, 2006; e) Debarge, S.; McDaid, P.; O'Neill, P.; Frahill, J.; Wong, J. W.; Carr, D.; Burrell, A.; Davies, S.; Karmilowicz, M.; Steflik, J. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (1), 109–121.

¹³⁶ Bellina, F.; Ciucci, D.; Rossi, R.; Vergamini, P. *Tetrahedron* **1999**, *55* (7), 2103–2112.

¹³⁷ Keck, D.; Muller, T.; Bräse, S. *Synlett* **2006**, *2006* (20), 3457–3460.

II.3. Sulfonylation de 1,3-cétoaldéhydes cycliques/ α -formylcétones cycliques/ α -formylcycloalcanones

Dans le cadre de notre projet, nous nous sommes particulièrement intéressés à la sulfonylation sélective de dérivés cyclopentaniques formylés en position 2. La plupart des exemples décrits de triflation des α -formylcétones ont toujours un lien avec des approches synthétiques des diènediynes et du chromophore de la néocarzinostatine. Nous avons déjà abordé les travaux de Terashima¹⁰⁵ et de Brückner et Suffert¹⁰⁶ sur la formation sélective des triflates d'énol sur des dérivés cyclopenténiques dans le *CHAPITRE II : II.3.1.1 Synthèse des bistriflates d'énol : Rappel bibliographique* (page 79). La stratégie employée par Brückner et Suffert a été étendue en 1995 aux dérivés cyclohexaniques.¹³⁸

La triflation *Z*-sélective de l'équipe de Pale a également été employée pour la transformation des α -formylcétones cycliques (Schéma 70). Il s'est avéré que les rendements et les sélectivités sont très dépendants de la taille du cycle, néanmoins, ces transformations restent très efficaces. Il est important de noter que ces travaux aussi sont en lien direct avec l'approche de la N1999-A2 et cette méthodologie a déjà été appliquée en synthèse. En effet, nous avons appliqué cette triflation stéréosélective pour la préparation de fragment *Ouest* de la N1999-A2.

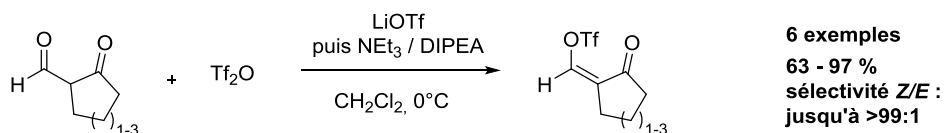


Schéma 70 : Triflation de α -formylcétones décrite par le groupe de Pale

¹³⁸ Eckhardt, M.; Brückner, R.; Suffert, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (29), 5167–5170.

II.4. Sulfonylation de substrats atypiques

Parmi les substrats atypiques, la sulfonylation des cétophosphonates et des cétosulfones a déjà été décrites. Néanmoins, il n'existe que très peu d'exemples et les stratégies de sulfonylation sélective restent généralement les mêmes que celles mentionnées précédemment.

En effet, les cétophosphonates et les cétosulfones ont été très peu étudiés. Quelques exemples de triflation de cétophosphonates,¹³⁹ ainsi que de triflation¹⁴⁰ et de tosylation¹⁴¹ de cétosulfones ont été répertoriés. Cependant, les conditions employées sont souvent peu efficaces. De plus, une procédure plus générale applicable à d'autres substrats n'a pas été développée dans ces cas-là.

La procédure la plus efficace et sélective pour la formation des triflates de vinyle Z correspondants est celle développée au laboratoire du Pr. Pale (Schéma 71).¹⁰⁷

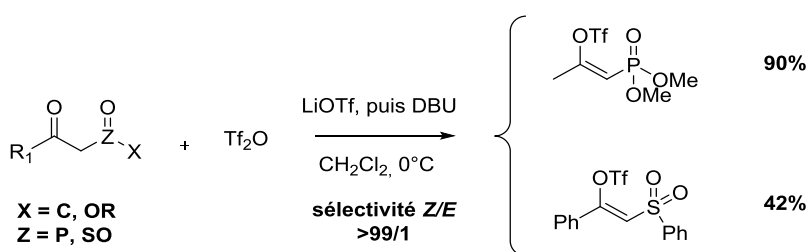


Schéma 71: Triflation de substrats atypiques

II.5. Bilan

En résumé, il n'existe que très peu de procédures de sulfonylation sélective à partir de dérivés 1,3-dicarbonylés. Parmi celles-ci, deux procédures permettent d'obtenir les deux isomères Z ou

¹³⁹ Saini, V.; O'Dair, M.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (2), 608–611.

¹⁴⁰ a) Mastalerz, H.; Vinet, V. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (36), 4315–4318; b) Brak, K.; Doyle, P. S.; McKerrow, J. H.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (20), 6404–6410.

¹⁴¹ a) Almeida, J. F.; Castedo, L.; Fernández, D.; Neo, A. G.; Romero, V.; Tojo, G. *Org. Lett.* **2003**, *5* (26), 4939–4941; b) Neo, A. G.; Pérez, A.; López, C.; Castedo, L.; Tojo, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (8), 3203–3206; c) Neo, A. G.; López, C.; Romero, V.; Antelo, B.; Delamano, J.; Pérez, A.; Fernández, D.; Almeida, J. F.; Castedo, L.; Tojo, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (20), 6764–6770.

E : la triflation de Frantz (Schéma 61, page 113) et la tosylation de Tanabe (Schéma 66, page 115). Cependant, seule la sulfonylation des β -cétoesters a été étudiée en détail.

En revanche, la procédure décrite par l'équipe de Pale est applicable sur une large variété de substrats 1,3-dicarbonylés (Schéma 72). Parmi les substrats sulfonylés, il est important de noter que la transformation de cétoamides, cétophosphonates, cétosulfones a été non seulement possible mais efficace et sélective. Cependant, les conditions mises au point se limitent à la formation de l'isomère Z.

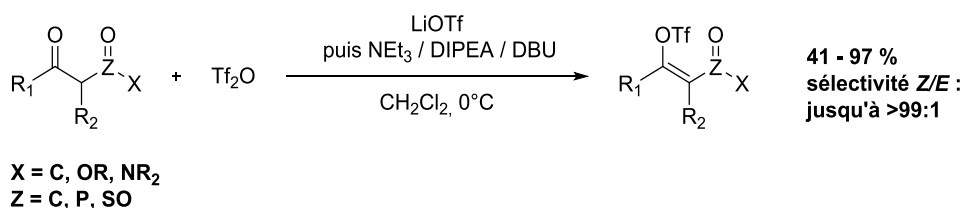


Schéma 72: Triflation décrite par le groupe de Pale – bilan

III. Les nosylates

Dans le cadre de notre projet, nous nous sommes intéressés aux sulfonates en tant que partenaires électrophiles dans les réactions de couplage croisé pallado-catalysées. Un des avantages majeurs de ces transformations est la possibilité de les appliquer à l'échelle industrielle. La communauté scientifique s'est toujours intéressée au développement et à l'amélioration de ce type de réactions. Des systèmes catalytiques très performants ont ainsi été développés avec des partenaires nucléophiles variés. Pendant que ce développement a eu lieu, le partenaire électrophile n'a été que faiblement étudié.¹⁴² Cet aspect reste donc encore très peu exploré et encore moins exploité.

Parmi les différents sulfonates, les triflates sont les plus utilisés et les plus connus en tant que partenaire électrophile. L'agent de triflation utilisé de façon courante est l'anhydride triflique

¹⁴² Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5062–5085.

(Tf₂O).¹⁴³ Malgré sa réactivité, il est particulièrement sensible, ce qui a conduit au développement d'autres réactifs tels que le bis(triflimide) de phényle (PhNTf₂)¹⁴⁴ ou le réactif de Comins (5-Cl-2-pyrNTf₂).¹⁴⁵ Ces derniers sont solides et donc plus faciles à manipuler. Cependant, comparés aux autres réactifs de sulfonylation, ils sont extrêmement onéreux (Tableau 12, entrées 1-3 vs entrées 4-10) et sensibles en milieu basique.¹⁴⁶

Comme nous avons pu voir lors de la synthèse du synthon **CyP NA2**, les composés obtenus après triflation sont également relativement instables, et doivent être conservés à basse température et utilisés rapidement après leur préparation.

Tableau 12: Coût des principaux réactifs de sulfonylation (Sigma-Aldrich : juillet 2016)

Entrée	Réactif	M (g/mol)	Prix (€/mol)
1	Tf ₂ O	282.14	~2048
2	PhN(Tf) ₂	357.25	~3370
3	5-Cl-2-pyN(Tf) ₂	392.68	~19634
4	TsCl	190.65	~20
5	Ts ₂ O	326.39	~2330
6	MsCl	114.55	~21
7	Ms ₂ O	174.20	~536
8	NfF	302.09	~1036
9	NsCl	221.62	~568
10	4-FPhSO ₂ Cl	194.61	~753

Il est incontestable que les triflates sont très intéressants du point de vue de leur réactivité. Cependant, ils s'avèrent peu appropriés pour une application à l'échelle industrielle du fait de leur prix de revient et des problèmes liés à leur stockage et leur stabilité. Au vu de ces inconvénients, il serait donc intéressant de trouver des alternatives aux triflates, plus stables, mais tout aussi réactifs en couplage. Les nonafluorobutanesulfonates (nonaflates), par exemple, sont décrits comme un excellent groupement partant. Malgré cela, ils n'ont été que très peu exploités à ce jour.^{147,148}

¹⁴³ Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 1982 (02), 85–126.

¹⁴⁴ Mc Murry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (10), 979–982.

¹⁴⁵ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (42), 6299–6302.

¹⁴⁶ Coe, J. W.; Bianco, K. E.; Boscoe, B. P.; Brooks, P. R.; Cox, E. D.; Vetelino, M. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9964-9970.

¹⁴⁷ Rottländer, M.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 203-208.

Ce besoin de nouveaux groupements électrophiles, suffisamment réactifs et à la fois stables, nous a incités à étudier les nosylates en tant que partenaires électrophiles dans les couplages croisés pallado-catalysés. Cependant, pour que notre projet soit viable, nous avons dû vérifier trois points essentiels. En premier lieu, nous devons préparer efficacement des substrats de départ (nosylates de vinyle et d'aryle). Ensuite, nous devons évaluer leur stabilité et pour terminer, déterminer leur réactivité dans des couplages pallado-catalysés.

III.1. Les réactifs de nosylation : rappel bibliographique

Nous allons brièvement décrire les principaux réactifs de nosylation reportés dans la littérature.

III.1.1. Halogénures de 4-nitrobenzènesulfonates (Ns-X)

Parmi les halogénures de nosyle, seul le chlorure est disponible commercialement. C'est le réactif le plus employé pour la nosylation d'amines et d'alcools. De plus, son prix reste intéressant (Tableau 12, entrée 9, page 120), il est environ quatre fois inférieur à celui de l'anhydride triflique.

Le bromure, l'iodure et le fluorure de nosyle, n'étant pas commerciaux, nécessitent leur préparation à partir du chlorure de nosyle.^{149,150,151} En effet, ces réactifs sont instables et, en conséquence, ne seraient probablement pas de bons candidats pour la mise en place de procédures de nosylation.

III.1.2. Anhydrides de 4-nitrobenzènesulfonyle (Ns₂O et NsOTf)

Contrairement à l'anhydride tosylique, l'anhydride de nosyle (Ns₂O) n'est pas disponible commercialement. Il n'existe qu'une méthode de préparation. Elle a été décrite par la société Merck.¹⁵² La synthèse est basée sur la déshydratation de l'acide 4-nitrobenzènesulfonique à l'aide

¹⁴⁸ Bellina, F.; Ciucci, D.; Rossi, R.; Vergamini, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2103-2112.

¹⁴⁹ Gilbert, E. E. *Synthesis* **1969**, 3-10.

¹⁵⁰ Truce, W. E.; Heuring, D. L. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 245-246.

¹⁵¹ Lee, I.; Shim, C. S.; Chung, S. Y.; Kim, H. Y.; Lee, H. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1919-1923.

¹⁵² Christensen, B. G.; Ratcliffe, R. W. (Merck and Co., Inc., USA), **1989**, US4820817A & **1991**, US5021566A

du pentoxyde de phosphore (Schéma 73). Dans cette transformation, les rendements décrits sont modestes et le temps réactionnel relativement long.

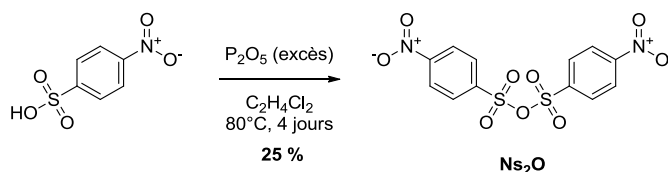


Schéma 73: Synthèse de l'anhydride de 4-nitrobenzènesulfonyle (Ns₂O)

Ce réactif a été par la suite utilisé pour la nosylation en conditions douces d'un dérivé de carbapénème (Schéma 74). À notre connaissance, c'est une des seules références concernant la synthèse d'un nosylate de vinyle antérieur à notre projet.

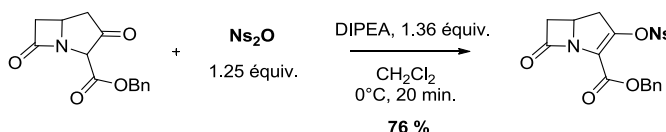


Schéma 74: Application de l'anhydride nosylique à la synthèse de nosylate de carbapénème

Un anhydride mixte de nosyle et de triflate a également déjà été décrit par Effenberger et Huthmacher en 1976.¹⁵³ Il a été préparé en utilisant un mélange stœchiométrique de triflate d'argent (AgOTf) et de bromure de nosyle (NsBr) (Schéma 75). L'anhydride mixte ainsi préparé s'est révélé être extrêmement réactif. Il a permis la sulfonylation à basse température du benzène. En effet, la nitrophénylesulfone a pu être sulfonylée avec un rendement de 34% en 30 minutes dans le nitrométhane à 0°C.

¹⁵³ Effenberger, F.; Huthmacher, K. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2315-2326.

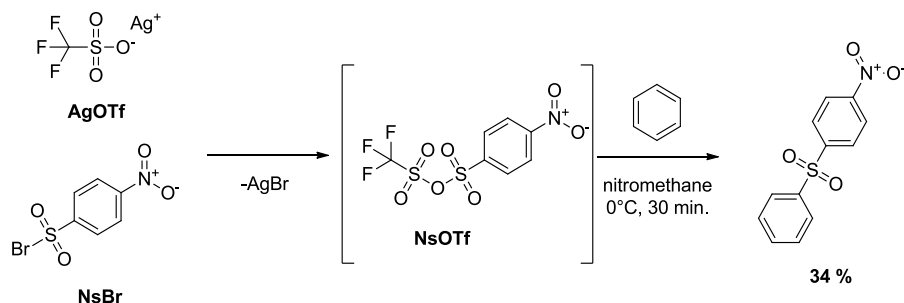


Schéma 75: Préparation et utilisation de l'anhydride mixte de triflate et de nosyle

III.1.3. Autres réactifs de nosylation

Le peroxyde de nosyle (NsO)₂ a été décrit en 1966.¹⁵⁴ Il est préparé à partir du NsCl et de l'eau oxygénée (Schéma 76). Il est décrit comme extrêmement dangereux car il est inflammable à très haute pureté et du fait de sa partie peroxyde. Cet inconvénient rend cet agent de sulfonation inadapté dans le cadre de nos travaux.

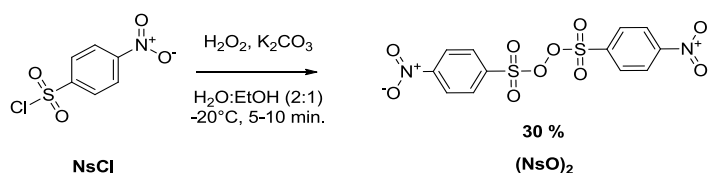


Schéma 76: Préparation du peroxyde de nosyle

Il existe également l'équivalent nosylé de PhNTf₂. Il a été préparé par Barber en 1943 (Schéma 77).¹⁵⁵ Toutefois, ce composé a une très faible solubilité dans les solvants organiques communs et est très peu réactif.

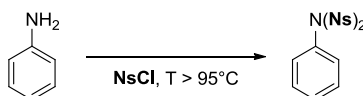


Schéma 77 : Préparation du nosylimide de phényle

¹⁵⁴ a) Dannley, R. L.; Corbett, G. E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 153-156.; b) Dannley, R. L.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2426-2429.

¹⁵⁵ H. J. Barber, *J. Chem. Soc.* **1943**, 101-104.

Le dernier réactif de nosylation que l'on abordera est le nosylimidazole (NsIm).¹⁵⁶ Il a été préparé par Teranishi à partir de NsCl et d'imidazole en présence d'hydrure de sodium avec un rendement de 66% (Schéma 78).

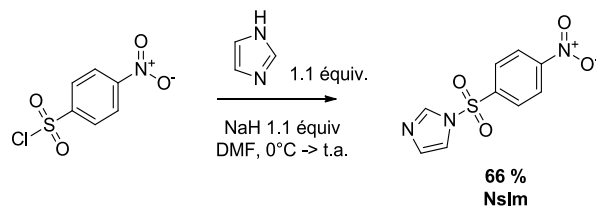


Schéma 78: Synthèse du *N*-nosylimidazole (NsIm)

Ce réactif a été par la suite utilisé pour la mono-nosylation de la γ -cyclodextrine (Schéma 79). En effet, dans ces conditions a lieu la nosylation sélective sur l'alcool en C-2. En revanche, dans des conditions plus classiques – en utilisant le chlorure de sulfonyle dans la pyridine, c'est la sulfonylation de l'alcool primaire en C-6 qui peut être réalisée.

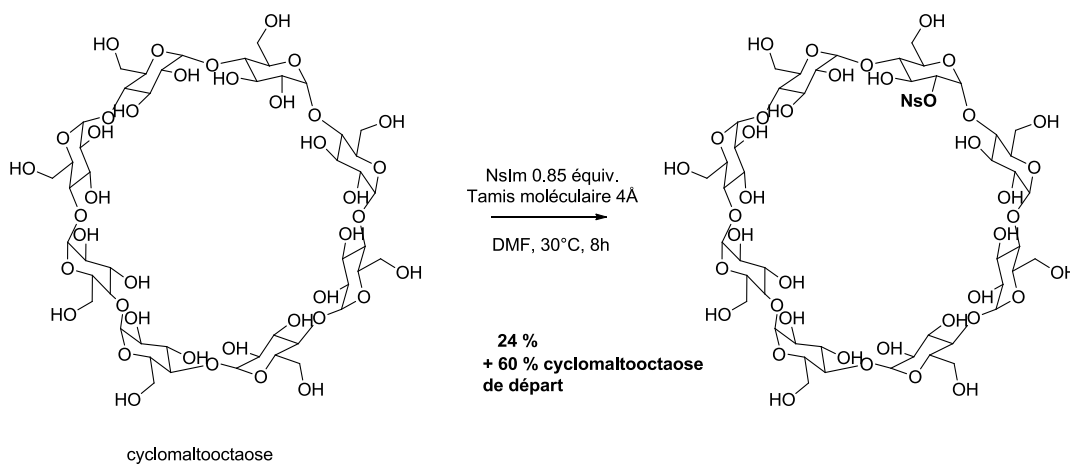


Schéma 79: Nosylation d'une cyclodextrine par du nosylimidazole

III.1.4. Bilan

En résumé, il n'existe que très peu de réactifs de nosylation décrits qui sont à la fois stables et permettent de mettre en place des procédures efficaces en termes de rendement ou de praticité.

¹⁵⁶ Teranishi, K.; Tanabe, S.; Hisamatsu, M.; Yamada, T. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1998**, 62, 1249-1252.

Parmi ces réactifs, seuls le chlorure de nosyle et l'anhydride nosylique semblent être intéressants dans le cadre de notre projet.

Au vu du manque de données dans la littérature, il est évident qu'il faudra développer de nouveaux protocoles de formation de nosylates de vinyle et d'aryle efficaces, reproductibles, simples et avec le moins d'inconvénients possibles. Finalement, notre choix s'est tourné tout naturellement vers le chlorure de nosyle, étant donné qu'il est le seul réactif commercialement disponible et stable.

III.2. Préparation des nosylates de vinyle et d'aryle – résultats

Dans ce projet, nous avons voulu préparer une bibliothèque de nosylates de vinyle et d'aryle susceptibles d'être engagés dans des couplages pallado-catalysés. Pour ce faire, différentes familles de composés ont été étudiées : des composés 1,3-dicarbonylés cycliques, leurs analogues 1,3-dicarbonylés acycliques, les phénols et dérivés, et les cétones énolisables non activées (Figure 29).

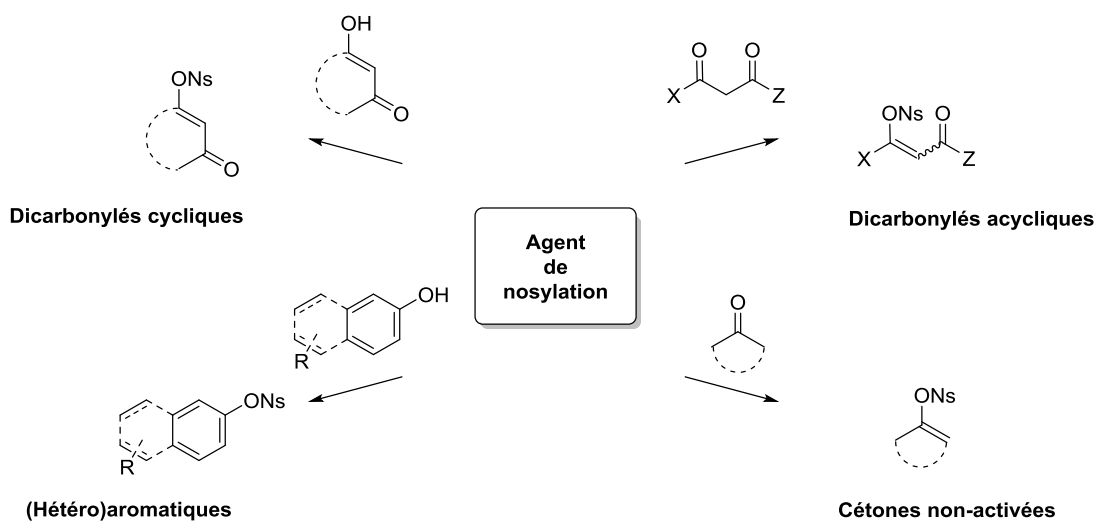


Figure 29 : Les différentes familles de précurseurs de nosylates explorées

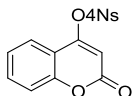
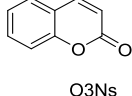
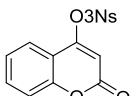
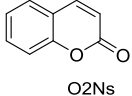
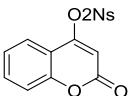
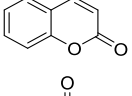
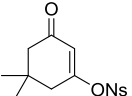
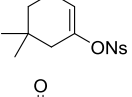
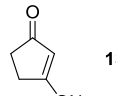
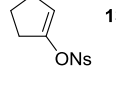
Pour chaque famille, nous avons voulu développer une nosylation simple et efficace, facile à mettre en œuvre et à mettre en échelle. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Nicolas Cheval.¹⁵⁸

III.2.1. Les nosylates de vinyle

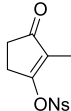
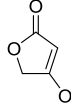
III.2.1.1. Nosylation des composés 1,3-dicarbonylés cycliques

Afin de pouvoir étudier le potentiel et les limites de la nosylation des dérivés 1,3-dicarbonylés cycliques, nous avons mis en place deux types de conditions (Tableau 13).¹⁵⁷ Le premier est basé sur l'énolisation de dérivés 1,3-dicarbonylés cycliques en présence de DIPEA à température ambiante, suivi d'un piégeage de l'énolate correspondant par le chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyle (NsCl) (Tableau 13, Condition A). Le second utilise une base inorganique faible, le carbonate de potassium dans l'acétonitrile (Tableau 13, Condition B). Les deux conditions mises au point se sont montrées d'une efficacité comparable.

Tableau 13: Nosylation des 1,3-dicétones cycliques

Entrée	Produit	Conditions ^a	Temps (h)	Rendement ^b (%)
1	 132	A	1	96
2	 132	B	0.5	97
3	 133	A	0.5	92
4	 133	B	0.5	95
5	 134	A	0.5	94
6	 134	B	0.5	97
7	 135	A	1	88
8	 135	B	0.5	79
9	 136	A	1	58
10	 136	B	0.5	99

¹⁵⁷ Dikova, A.; Cheval, N. P.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (18), 4093–4100.

11		A	1	79
12		B	0.5	95
13		A	0.3	-[c]
14		A'	0.3	74[d]
15		B	0.5	73

^a Conditions A: substrat (1 équiv.), DIPEA (1.2 équiv.), NsCl (1.05 équiv.) dans DCM (0.125M) à t.a.; Conditions B: substrat (1 équiv.), K₂CO₃ (1.8 équiv.), NsCl (1.1 équiv.) dans MeCN (0.1M) à t.a.

^b Rendement isolé.

^c De la polymérisation est observée.

^d Et₃N utilisé dans du THF à 0°C.

Pour cette étude, la 4-hydroxycoumarine est choisie comme substrat modèle et les trois isomères du chlorure de nosyle ont été évalués comme agent de nosylation. Quelles que soient les conditions et l'agent de nosylation employés, la transformation s'est révélée très efficace (Tableau 13, entrées 1-6).

Pour la suite de cette étude, seul le chlorure de *para*-nitrobenzènesulfonyl a été utilisé pour sa – légère – plus grande efficacité et les deux types de conditions ont été appliqués à d'autres substrats. Ainsi, à partir des 1,3-dicétones cycliques correspondants, les nosylates **132** à **135** sont efficacement obtenus. Les conditions B se sont révélées particulièrement utiles dans les cas où les produits obtenus sont relativement fragiles. En effet, le nosylate **136** est moins stable dans les conditions A comparé à son équivalent méthylé **137** (Tableau 13, entrée 9 vs 11). Néanmoins, il a pu être obtenu avec un excellent rendement en utilisant le carbonate de potassium comme base (Tableau 13, entrée 10 vs 9). Des observations similaires sont obtenues avec l'acide tétronique. Dans les conditions A, uniquement de la polymérisation est observée, alors que dans les conditions B, plus douces, le nosylate correspondant **138** est obtenu avec un rendement raisonnable (Tableau 13, entrée 13 vs 15). En utilisant une base aminée à basse température, le produit attendu peut également être obtenu avec un rendement de 74% (Tableau 13, entrée 14).

Ainsi, deux procédures simples et efficaces qui permettent d'obtenir les nosylates de vinyle cycliques avec d'excellents rendements ont été développées. Il est important de noter que ces nosylations sont conduites à l'échelle de plusieurs grammes et que les produits sont facilement isolables par simple recristallisation. Les nosylates de vinyle sont tous des solides cristallins et peuvent être conservés à température ambiante pendant plusieurs mois et sans précautions

particulières. La seule exception est le nosylate **138**, qui se dégrade rapidement même à basse température et sous atmosphère inerte.

III.2.1.2. Nosylation des 1,3-dicétones acycliques

i. Travaux antérieurs

La nosylation des composés dicarboxylés acycliques s'est révélée être beaucoup moins « triviale ». Les deux procédures développées pour leurs équivalents cycliques n'ont pas conduit aux résultats esprérés ; aucune conversion n'est observée. Néanmoins, cette nosylation peut être faite en ajoutant une solution de NsCl sur des énolates de sodium en présence de 3 équivalents d'hexaméthylphosphoramide (HMPA) (Schéma 80).¹⁵⁸ Dans ces conditions, aucun contrôle de la sélectivité n'a pu être fait, un mélange équimolaire des deux isomères *E* et *Z* est systématiquement obtenu. Les deux isomères peuvent ensuite être séparés par chromatographie sur gel de silice dans la plupart des cas.

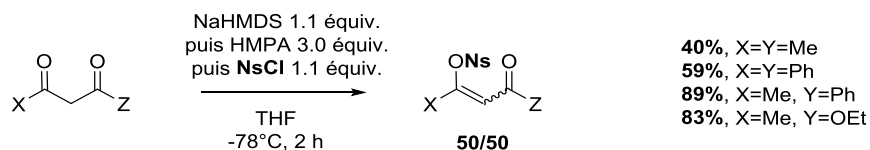


Schéma 80 : La synthèse de nosylates de vinyle acycliques conduit à des mélanges¹⁵⁸

Étant donné qu'une bonne sélectivité est indispensable pour qu'une transformation soit intéressante en synthèse totale, nous avons voulu développer des conditions permettant d'obtenir sélectivement les nosylates de vinyle *E* et *Z*. Une étude préliminaire de diverses conditions a montré que l'utilisation de l'anhydride nosylique à la place du chlorure de nosyle, et sans HMPA, permet d'obtenir sélectivement l'isomère *E* avec un rendement de 65% (Schéma 81).

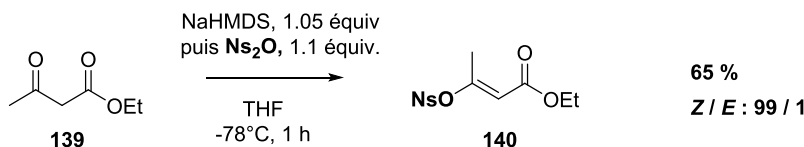
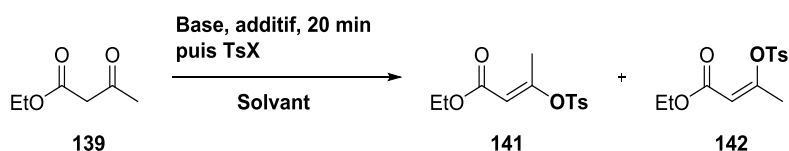


Schéma 81 : Nosylation sélective de l'acétoacétate d'éthyle

ii. Utilisation de l'anhydride nosylique

Au vu de ces résultats, nous avons supposé que le chlorure de nosyle utilisé ne serait pas assez électrophile pour que cette transformation soit efficace. Ceci nous a amenés à envisager l'utilisation de l'anhydride nosylique. Cependant, ce réactif n'est pas commercial et le processus de sa production est laborieux. Par contre, l'anhydride tosylique est commercial, et donc, la mise en place d'outils pour la synthèse sélective des sulfonates *Z* et *E* a tout d'abord été étudiée sur les tosylates avec ce réactif. Nous avons voulu développer une procédure facile à mettre en œuvre et surtout applicable à d'autres sulfonates. Pour ce faire, différentes conditions ont été étudiées et nous nous sommes dirigés vers l'utilisation des bases aminées. L'acétoacétate d'éthyle est choisi comme substrat modèle (Tableau 14).

Tableau 14: Tosylation sélective de l'acétoacétate d'éthyle



Entrée	TsX	Base	Additif	Solvant	Temps (h)	Ratio E/Z ^a	Rendement (%) ^b
1	TsCl	Et ₃ N	–	CH ₂ Cl ₂	18	–	Traces
2	"	"	NMI	PhCl	2	93/7	89
3	Ts ₂ O	DIPEA	–	CH ₂ Cl ₂	18	–	Traces
4	"	DIPEA	–	PhCl	18	–	–
5	"	DIPEA	–	MeCN	18	97/3	51
6	TsCl	Et ₃ N	LiOTf	CH ₂ Cl ₂	18	–	–
7	Ts ₂ O	"	"	"	2	1/99	64
8	"	DIPEA	"	"	18	1/99	76

^a Déterminé sur le brut réactionnel par RMN ¹H ;

^b Rendement isolé de l'isomère majoritaire ;

^c Ajout de l'additif à 0°C.

Comme attendu, le chlorure de tosyne n'a pas été assez réactif et dans les conditions classiques, les sulfonates de vinyle désirés **141** et **142** n'ont pas été obtenus (Tableau 14, entrée 1). À notre grande surprise, seules les conditions en présence de *N*-méthylimidazole (conditions de Tanabe)¹³² ont permis d'obtenir l'isomère *E* de façon majoritaire. Le rendement obtenu est

comparable à celui décrit mais le ratio *E/Z* est un peu moins prononcé (Tableau 14, entrée 2). Pour pallier au manque de réactivité du TsCl, inspirés par les travaux de Steinhuebel,^{130,131} nous nous sommes tournés vers l'utilisation du Ts₂O (Tableau 14, entrées 3-5). Dans les solvants usuels, aucune conversion n'est observée. Par contre, dans l'acétonitrile l'isomère *E* est obtenu majoritairement avec un rendement de 51% (Tableau 14, entrée 5). Pour la synthèse de l'isomère *Z* nous nous sommes tournés vers les conditions développées au laboratoire (Tableau 14, entrées 6-8). Seule l'utilisation de Ts₂O et de LiOTf nous a permis d'obtenir le produit désiré de façon efficace et sélective. Le meilleur rendement est obtenu en utilisant la base de Hünig (Tableau 14, entrée 8).

Grâce à ces résultats prometteurs, nous avons continué en appliquant nos meilleures conditions aux nosylates (Schéma 82). Comme dans le cas du TsCl, les produits de sulfonylation attendus n'ont pas été observés en utilisant le chlorure de nosyle (Schéma 82, haut). Dans les conditions de Tanabe, la nosylation a bien eu lieu. Néanmoins, une faible sélectivité est obtenue et l'isomère majoritaire *E* **140** est isolé avec un rendement modeste de 55%. En revanche, l'isomère *Z* **143** est bien obtenu dans les conditions du laboratoire avec l'anhydride nosylique et ce, avec une excellente sélectivité et un rendement quasi-quantitatif.

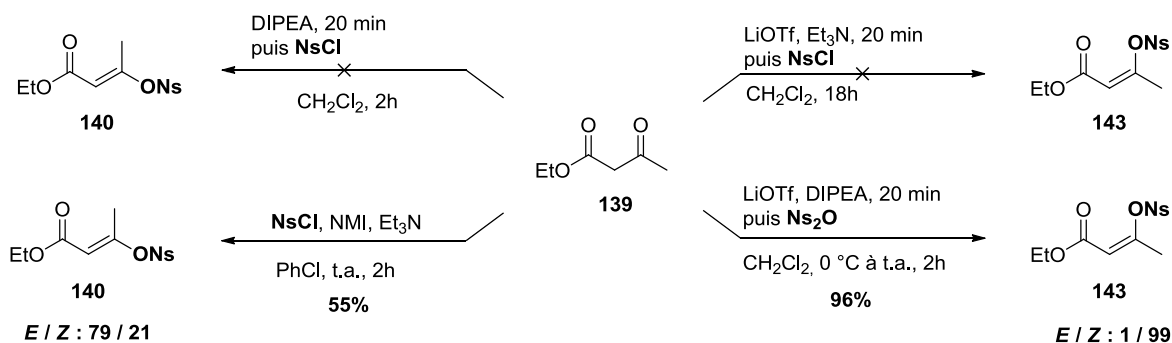


Schéma 82: Nosylation sélective de l'acétoacétate d'éthyle

Malgré le fait que des conditions efficaces pour la sulfonylation sélective des composés 1,3-dicarbonylés acycliques aient été mises au point, la sélectivité obtenue pour l'isomère *E* est insatisfaisante dans le cas de la nosylation. De plus, l'utilisation de l'anhydride nosylique dans la préparation de l'isomère *Z* reste un inconvénient étant donné qu'à ce jour nous ne disposons pas de procédure efficace pour sa synthèse.

iii. Utilisation d'autres réactifs de nosylation

Pour cela, l'activation du TsCl par le *N*-méthylimidazole de Tanabe nous a servi comme source d'inspiration. En effet, cette procédure est très efficace car un meilleur électrophile est généré *in situ* dans le milieu réactionnel (Schéma 83).

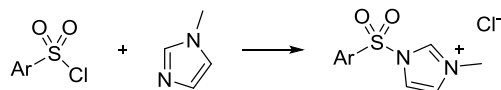


Schéma 83: Génération *in situ* de l'agent de nosylation

Différents réactifs de nosylation **144** à **147** ont donc été préparés (Schéma 84 et Schéma 85). Ce sont les premiers exemples de ces composés dérivés de *p*-nitrobenzènesulfonate, à l'exception du nosylimidazole NsIm **144**.¹⁵⁶

Ces réactifs ont été par la suite employés pour la nosylation de notre substrat modèle – l'acétoacétate d'éthyle **139**.

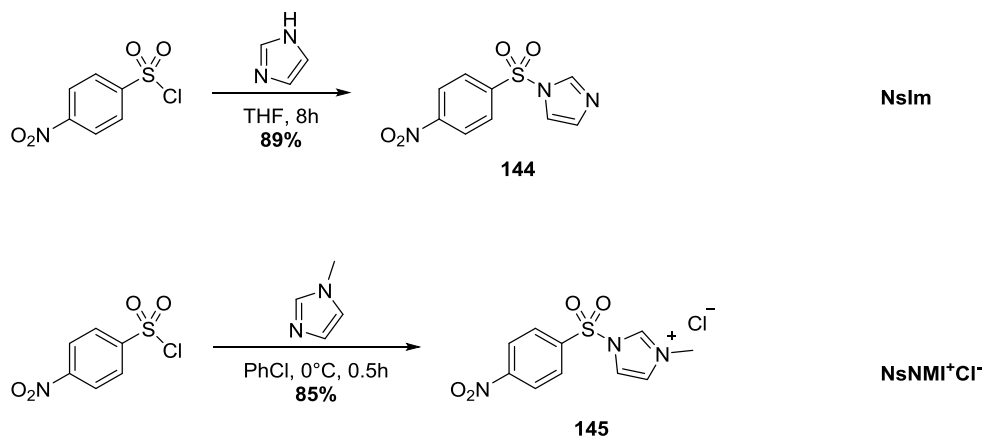
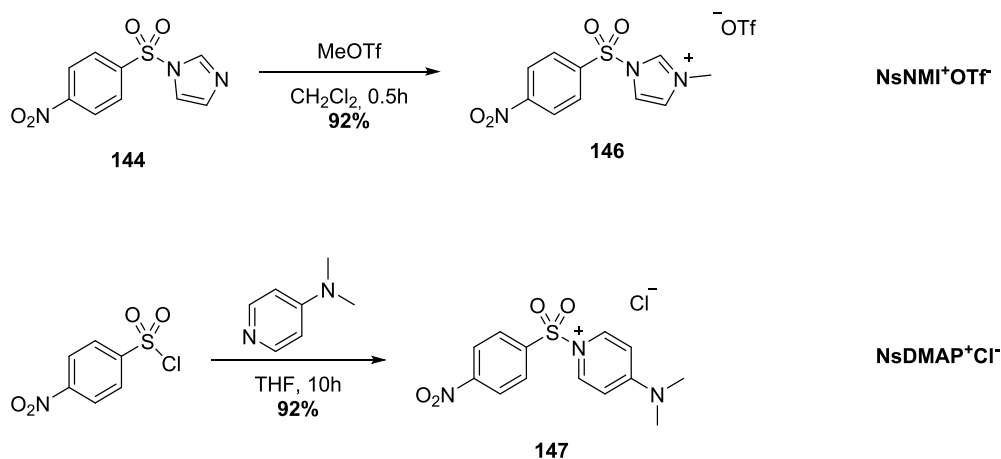


Schéma 84 : Préparation de NsIm et NsNMICI



Nous avons tout d'abord exploré la nosylation *Z*-sélective en utilisant la DIPEA et le triflate de lithium (Tableau 15).

Tableau 15: Nosylation *Z*-sélective de 139

Entrée	NsX (équiv.)	Temps (h)	Ratio Z/E ^a	Rendement (%) ^b
1	NsIm (1,1)	2	–	–
2	NsNMICl (1,1)	1	>99	36
3	"	2.5	"	60
4	NsNMIOTf (1,1)	1	"	75
5	"	2.5	"	85
6	NsNMIOTf (1,5)	2.5	"	74

^a Déterminé sur le brut réactionnel par RMN ¹H.

^b Rendement isolé de l'isomère majoritaire **143**.

Dans ces conditions aucune réaction n'a eu lieu avec le nosylimidazole **144** (NsIm) (Tableau 15, entrée 1). En revanche, d'excellentes sélectivités (>99/1) sont obtenues avec les sels d'imidazolium NsNMICl **145** et NsNMIOTf **146** (Tableau 15, entrées 2-6), mais avec des rendements variables selon le contre-ion. Des rendements modestes sont obtenus avec le sel NsNMICl **145** (Tableau 15, entrées 2-3), alors que lorsque le NsNMIOTf **146** est utilisé, le

produit désiré **143** est isolé avec un rendement de 75% en seulement 1 heure de réaction (Tableau 15, entrée 4). Un temps réactionnel prolongé a permis de maximiser le rendement (Tableau 15, entrée 5 vs 4). Cependant, l'augmentation du nombre d'équivalents du réactif de nosylation n'a pas permis d'améliorer cette transformation (Tableau 15, entrée 6).

Par la suite, nos meilleures conditions ont été appliquées au *N,N*-diéthyl-3-oxobutanamide **148**, un substrat 1,3-dicarbonylé plus sensible comparé à notre substrat modèle (Schéma 86). Le protocole s'est avéré très efficace et le produit désiré **149** est alors obtenu avec un bon rendement.

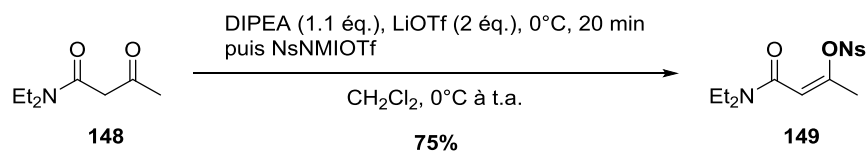


Schéma 86 : Nosylation Z-sélective de **148**

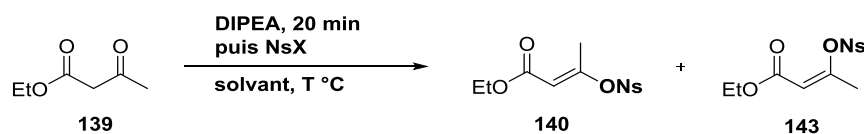
Par faute de temps, nous n'avons pas pu étendre cette méthode de nosylation Z-sélective à d'autres substrats. Cependant, étant donné que d'excellents résultats ont été obtenus sur les substrats sensibles, la nosylation d'autres composés 1,3-dicarbonylés ne devrait pas être problématique. De façon surprenante, la nosylation E-sélective, en revanche, s'est avéré un réel défi.

L'utilisation du NsIm n'a conduit à aucune transformation quelles que soient les conditions employées (Tableau 16, entrée 1). Aucune réaction n'a lieu même en utilisant une base forte comme l'hydrure de sodium (Tableau 16, entrée 2). Des résultats similaires ont été observés pour le sel de pyridinium NsDMAPCl (Tableau 16, entrée 3). En revanche, le sel d'imidazolium triflate NsNMIOTf a permis d'obtenir les nosylates de vinyle avec une bonne sélectivité pour l'isomère E **140** (78/22), en moins de 3 heures (Tableau 16, entrée 4). En changeant le solvant, la sélectivité pour le sulfonate E a été d'avantage améliorée

Le milieu réactionnel a eu un effet bénéfique pour cette transformation. Lorsque la réaction est conduite à 40°C, la sélectivité observée est excellente 93/7 en faveur de l'isomère E désiré **140**, cependant le rendement isolé reste modeste. Il s'est avéré que l'efficacité de cette nosylation est très dépendante du nombre d'équivalents de base et de sel d'imidazolium (Tableau 16, entrées 7

vs 8 vs 9). L'utilisation de deux équivalents de chaque, sans formation préalable de l'énolate, nous a permis d'atteindre une conversion totale (Tableau 16, entrée 10). Ainsi, l'isomère *E* est isolé avec un rendement de 86% en moins de trois heures de réaction. L'utilisation du DBU comme base n'a pas permis d'améliorer la sélectivité, ni les rendements (Tableau 16, entrées 11-12). Finalement, l'utilisation du sel d'imidazolium NsNMICl n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (Tableau 16, entrée 13). Le réactif NsNMIOTf reste alors le meilleur candidat pour cette réaction.

Tableau 16: Nosylation E-sélective de 139



Entrée	NsX (équiv.)	Base (équiv.)	Solvant	Temps (h)	Ratio E / Z ^a (140 / 143)	Rendement (%) ^b (140 isolé)
1	NsIm (1,1)	DIPEA (1,1)	– ^c	20	–	–
2	"	NaH	CH ₂ Cl ₂	20	–	–
3	NsDMAPCl (1,1)	DIPEA (1,1)	–	20	–	–
4	NsNMIOTf (1,1)	DIPEA (1,1)	CH ₂ Cl ₂	2.5	78/22	67
5	"	"	THF	"	72/28	18
6	"	"	MeCN	15	91/9	25
7	"	"	MeCN, 40°C	2.5	93/7	42
8	NsNMIOTf (1,5)	DIPEA (1,5)	"	"	94/6	48
9	NsNMIOTf (2)	DIPEA (2)	"	"	94/6	84 (75)
10	"	"	"	"	93/7	92 (86) ^d
11	NsNMIOTf (1,1)	DBU (1,1)	CH ₂ Cl ₂	2.5	82/18	36
12	"	"	MeCN	15	90/10	38
13	NsNMICl (2)	DIPEA (2)	MeCN, 40°C	2.5	99/1	60

^a Déterminé sur le brut réactionnel par RMN 1H.

^b Rendement isolé des deux isomères **140+143**.

^c Plusieurs solvants ont été employés.

^d Sans préformation de l'énolate, tous les réactifs sont ajoutés en même temps.

Afin d'ajuster davantage ces conditions de nosylation, des travaux ont été conduits en collaboration avec Philippe Gantzer au cours de son stage volontaire au laboratoire. Le nombre d'équivalents du réactif et de la base l'un par rapport à l'autre ont été variés (de 1,1 à 2 équivalents), les réactions ont été également conduites à des températures différentes. Néanmoins, une conversion totale n'a jamais été atteinte.

Afin d'explorer le potentiel et les limites de cette transformation, nos meilleures conditions ont ensuite été appliquées au *N,N*-diéthyl-3-oxobutanamide **148**. Malheureusement, quelles que furent les modifications apportées au protocole, le produit désiré **150** n'a pas été obtenu et uniquement de la dégradation a été observée (Schéma 87).

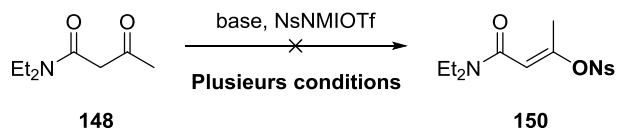


Schéma 87 : Nosylation *E*-sélective de **148**

En effet, les conditions de sulfonylation *E*-sélective se sont avérées être efficaces et sélectives uniquement sur notre substrat modèle, et pour l'instant, nous ne disposons pas de conditions polyvalents pour cette transformation.

III.2.1.3. Nosylation des cétones simples

Ces travaux ont été effectués par Nicolas Cheval lors de ces travaux de thèse de doctorat.¹⁵⁸ En utilisant l'anhydride nosylique après énoilisation par la NaHMDS, le produit désiré **152** a pu être isolé avec un rendement modeste de 60% (Schéma 88). Ce dernier s'est révélé également très stable, il a pu être conservé pendant plusieurs années à froid.

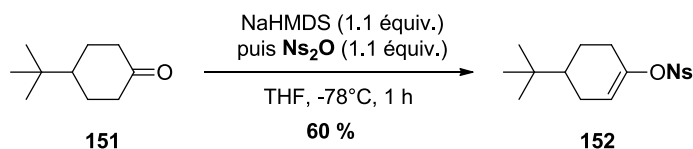
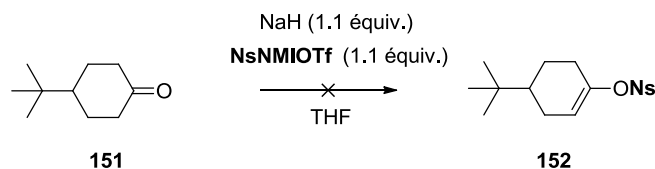


Schéma 88: Nosylation de la *t*-butylcyclohexanone

Nous avons également essayé d'effectuer cette transformation en utilisant un sel d'imidazolium et du NaH (Schéma 89). Néanmoins, le produit attendu n'a pas été obtenu même à des températures élevées. Nous supposons que l'énoilisation de la *t*-butylcyclohexanone **151** dans ces conditions n'est pas suffisamment efficace.

¹⁵⁸ Cheval, N. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2013.



Sch\u00e9ma 89: Essais de nosylation de la *t*-butylcyclohexanone

Par manque de temps, nous n'avons pas cherch\u00e9 des conditions plus adapt\u00e9es pour cette transformation. Cependant, nous pensons qu'en utilisant la base ad\u00e9quate, un sel d'imidazolium (NsNMIOTf ou NsNMICl) pourrait nous permettre de remplacer l'anhydride nosylique.

III.2.2. Les nosylates aromatiques et h\u00e9teroaromatiques

La nosylation des d\u00e9riv\u00e9s aromatiques a pu \u00eatre d\u00e9velopp\u00e9e en utilisant du chlorure de nosyle en conditions basiques (Tableau 17). Trois bases de nature diff\u00e9rente ont \u00e9t\u00e9 employ\u00e9es, le carbonate de potassium, l'hydrure de sodium et la DIPEA (Tableau 17, Conditions A, B et C respectivement).

Tableau 17: Nosylation des aryles et h\u00e9teroaryles

Entr\u00e9e	Produit		Conditions ^a	Temps (h)	Rendement (%) ^b
1			A	1	53
2		1a	B	1	84
3			C	1	98
4			A	16	52 ^c
5		1b	B ^d	2	63
6			C	7	79
7			A	2	98
8		1c	B	1	73
9			C	1	98
10			A	2	71
11		1d	B	1	77
12			C	1	87
13			A	3	67
14		1e	B	4	76
15			C	3	88

16		158	1f	A	1	85
17		158	1f	B	1	87
18		158	1f	C	1	95
19		159	1g	A	1	82
20		159	1g	B	1	93
21		159	1g	C	1	97
22			1h	A	16	84
23			1h	B ^d	1	85
24		160		C	7	96
25		161	1i	C	1	88
26		162	1j	C	1	96
27			1k	A	0.5	99
28		163	1k	B	1	70
29		163	1k	C	1	96
30			1l	A	0.5	65 ^e
31		164	1l	B	1	57 ^e
32		164	1l	C	1	58 ^e
33			1m	A	7 d.	19
34		165	1m	B ^f	1	75
35		165	1m	C	16	27

^a Conditions A: K₂CO₃ (1.8 équiv.), NsCl (1.1 équiv.), MeCN (0.1M), t.a.
 Conditions B: NaH (1.25 équiv.), NsCl (1.05 équiv.), THF (0.5M), à 30°C.
 Conditions C: NEt₃Pr₂ (1.2 équiv.), NsCl (1.05 équiv.), CH₂Cl₂ (0.125M), t.a.

^b Rendement isolé

^c Conversion incomplète.

^d Réaction réalisée à 50°C.

^e La *N*-nosyl pyridinone est également isolée (8, 26 and 32% respectivement).

^f Addition lente d'une solution de NsCl dans du THF (1M) sur 20 min.

Globalement, l'utilisation de la base de Hünig (Conditions C) a permis d'obtenir les nosylates correspondants de façon très efficace (79-99%) et rapide (1-7h). Un rendement moyen plus faible est obtenu en utilisant le carbonate de potassium (Conditions A) et l'hydrure de sodium (Conditions B), 73% et 78% respectivement. Les substrats les plus encombrés comme le *o,o'*-diméthylphénol (Tableau 17, entrées 4-6) et le 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL) (Tableau 17, entrées 22-24) ont également été efficacement sulfonylés. Néanmoins, cette transformation a nécessité un temps réactionnel plus long dans les conditions A et C (Tableau 17, entrées 4 et 22, 6 et 24) ou le

chauffage du milieu réactionnel dans les conditions B (Tableau 17, entrées 5 et 23). De plus, les trois conditions de nosylation développées se sont révélées parfaitement compatibles avec différents groupements fonctionnels (Tableau 17, entrées 7-15 et entrées 25-35).

La nosylation des dérivés hétéroaromatiques, en revanche, a été plus difficile à mettre en œuvre. La 3-hydroxypyridine est facilement sulfonylée quelle que soit la base employée (Tableau 17, entrées 27-29). De plus, des rendements quasi-quantitatifs ont été obtenus en utilisant le carbonate de potassium ou la DIPEA. En revanche, lors de la nosylation de la 2-hydroxypyridine un mélange de deux sulfonates – les produits *O*- et *N*-nosylés, est systématiquement obtenu. Des résultats similaires sont obtenus par Skrydstrup lors de la tosylation du même substrat.¹⁵⁹ De plus, en fonction des conditions employées, la proportion entre ces deux produits varie, de 2:1 à 9:1, en faveur du produit *O*-nosylé. Dans les conditions A, la formation du produit *N*-nosylé est minimisée et le produit désiré a pu être isolé avec un rendement de 65% (Tableau 17, entrée 30). La 2-hydroxyquinoline n'a pu être sulfonylée avec un bon rendement de 75% qu'en utilisant des conditions B par ajout lent du chlorure de nosyle (Tableau 17, entrée 34).

En résumé, nous avons développé un accès simple et rapide aux divers nosylate d'aryle et hétéroaryle à partir des phénols ou hétéroarènes hydroxy-substitués correspondants. Ainsi, nous avons pu élaborer une bibliothèque de divers nosylates aromatiques et hétéroaromatiques. Ces nosylations sont très faciles à mettre en œuvre. De plus, leur mise en échelle n'a aucune influence sur les rendements obtenus ; les nosylates **153**, **155**, **156**, **158**, **159**, **160** ont été préparés à l'échelle de 5 grammes.

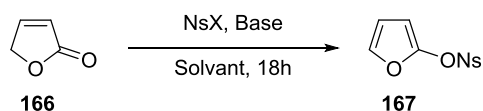
Nous avons également voulu mettre au point la nosylation sur d'autres dérivés hétéroaromatiques, plus sensibles et intéressants en synthèse, telle que la γ -crotonolactone **166**. Pour cette transformation, différentes conditions sont employées (Tableau 18).

Les conditions classiques ne permettent pas d'obtenir le produit désiré **167**, et seules des traces sont observées (Tableau 18, entrée 1). En remplaçant l'agent de nosylation par le sel NsNMIOTf, 30% du produit **167** ont pu être isolés (Tableau 18, entrée 2). L'utilisation d'un acide de Lewis ou la modification du solvant sont défavorables à la réaction et le produit n'est observé que sous forme de

¹⁵⁹ Gogsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Dekhane, M.; Grouleff, M.; Skrydstrup, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5950–5955

traces (Tableau 18, entrées 3-4). L'augmentation de la quantité de l'agent de nosylation et de la base employés (2 équiv. vs 1,1 équiv.) permet de maximiser le rendement en produit **167** isolé (Tableau 18, entrée 5). Il est important de noter que nous n'avons pas pu atteindre une conversion totale de la lactone de départ quelles que soient les conditions employées. Nous avons aussi observé la dégradation du furane nosylé **167** dans le milieu réactionnel, ainsi que sa décomposition rapide après isolement (environ 2 heures à température ambiante).

Tableau 18 : Nosylation de la γ -crotonolactone **166**



Entrée	NsX (équiv.)	Base (équiv.)	Solvant	Rendement (%)
1	NsCl (1,1)	DIPEA (1,1)	CH ₂ Cl ₂	Traces
2	NsNMIOTf (1,1)	DIPEA (1,1)	"	30
3	NsNMIOTf (1,1)	DIPEA (1,1) LiOTf (1,1)	"	Traces
4	NsNMIOTf (2)	DIPEA (2)	MeCN	Traces
5	NsNMIOTf (2)	DIPEA (2)	CH ₂ Cl ₂	46

III.2.3. Préparation de nosylates pour la synthèse totale de la N1999A2

Finalement cette nosylation sélective a été appliquée à des substrats 1,3-dicarbonylés d'intérêt pour la synthèse du fragment CyP NA2.

La 2-formylcyclopentanone **96** est alors utilisée comme modèle. Nous avons d'abord procédé à la nosylation de cette dernière en utilisant le chlorure de nosyle. De façon surprenante, contrairement aux autres dérivés 1,3-dicarbonylés nosylés, la nosylation de ce substrat est en effet possible (Schéma 90). Cependant, un parfait contrôle de la configuration du sulfonate de vinyle n'est pas possible, un mélange des deux isomères *Z* et *E* est alors obtenu. Ces derniers se dégradent rapidement.

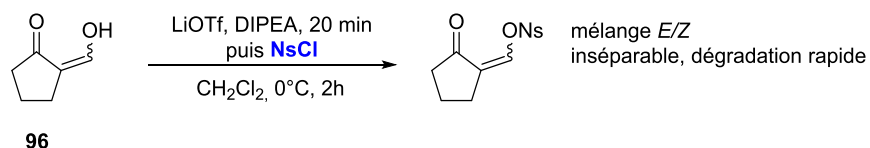


Schéma 90 : Nosylation de la 2-formylcyclopentanone **96** par le NsCl

En revanche, lorsque l'anhydride nosylique est employé le contrôle de la double liaison formée est excellent, le produit *Z*-désiré **168** est isolé avec un rendement de 47% et seules des traces de l'isomère *E* sont détectées (Schéma 91).

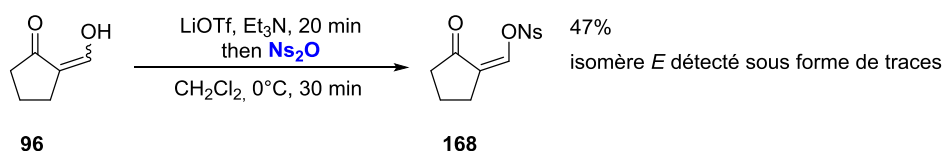


Schéma 91 : Nosylation de la 2-formylcyclopentanone **96** par le Ns₂O

Nous avons ensuite procédé à la nosylation de la cyclopentanone substituée **79**. Pour ce faire, nous avons utilisé le sel imidazolium triflate **146** dans les conditions développées précédemment (Schéma 92). Le nosylate attendu **169** est obtenu avec un bon rendement, avec une bonne sélectivité de en faveur de l'isomère *Z*.

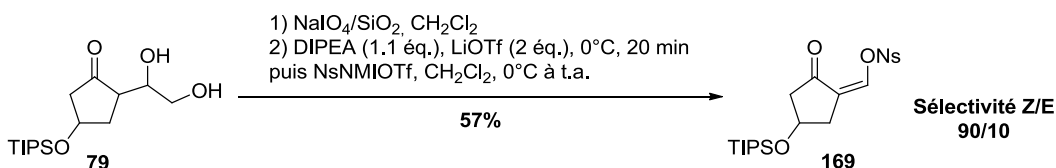


Schéma 92 : Nosylation de **79** par le NsNMIOTf

Il est important de noter que ces sulfonates de nosyle sont plus stables et plus faciles à manipuler que les triflates correspondants. Les nosylates **168** et **169** sont des solides blancs cristallins, sous cette forme, ils sont stables pendant quelques heures à température ambiante et à l'air. Cependant, en solution, ils peuvent être conservés pour une durée de l'ordre d'une semaine.

III.3. Bilan

Nous pouvons désormais proposer des méthodes simples et reproductibles pour la préparation de nosylates de vinyle et d'aryle. Nous avons mis en place une procédure rapide et efficace pour la nosylation de composés 1,3-dicarbonylés cycliques. Nous avons exploré des méthodes de nosylation de composés 1,3-dicarbonylés acycliques pour lesquelles il semble que l'anhydride de nosyle et le sel d'imidazolium NsNMIOTf soient les meilleurs candidats. Nous avons également mis au point une méthode simple de nosylation de dérivés phénoliques. Enfin, nous avons débuté l'étude de la nosylation des dérivés hétéroaromatiques.

De plus, nous avons pu appliquer la nosylation Z-sélective des substrats d'intérêt pour la synthèse du synthon **CyP NA2**. Ainsi, nous avons pu démontrer qu'il serait envisageable d'employer ce sulfonate dans notre approche synthétique de la N1999-A2.

En effet, nos observations sur les nosylates sont à la hauteur de nos espérances. Nous avons pu observer que ces composés sont pour la plupart bien plus stables que les triflates correspondants. Ils sont faciles à manipuler car ils sont solides et cristallins. D'ailleurs, cette propriété a permis l'obtention de monocristaux, qui ont confirmé les structures par diffraction aux rayons X.

Nous disposons désormais d'un large éventail de substrats. Ainsi, nous allons pouvoir étudier les applications des nosylates de vinyle et d'aryle, ainsi que leur potentiel et leurs limites en tant que partenaires électrophiles dans les couplages croisés au palladium.

IV. Les nosylates comme partenaire électrophile dans les couplages croisés

Analogues aux triflates et à priori plus réactifs que des tosylates, les nosylates devraient être de bons partenaires dans ces couplages pallado-catalysés. Pourtant, ils n'ont quasiment pas été étudiés. En effet, avant le début de notre projet, il n'existait que cinq exemples de couplages

croisés métallo-catalysés utilisant les nosylates. De plus, les exemples décrits se limitent aux nosylates d'aryle.

IV.1. Rappel bibliographique

IV.1.1. Les couplages pallado-catalysés

En 1992, la société Sanofi décrit un exemple de couplage de Stille employant un nosylate d'aryle (Schéma 93).¹⁶⁰ Le produit de couplage attendu est obtenu avec un très bon rendement de 78%, accompagné du produit désulfonylé. Néanmoins, d'autres sulfonates d'aryle ont été engagés dans cette réaction. Ainsi, dans cette étude comparative, l'analogue triflate était plus réactif mais avec une conversion incomplète, tout comme l'analogue para-fluorobenzènesulfonate qui a quant à lui donné de meilleurs résultats.

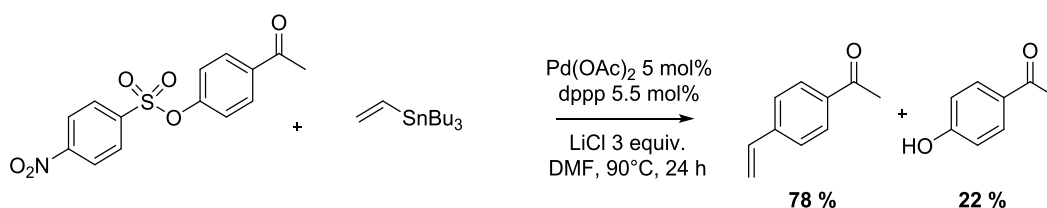


Schéma 93: Couplage de Stille

Deux exemples de couplage de Suzuki impliquant des nosylates ont également été décrits dans les années 2000 (Schéma 94).^{161,162} En 2005, l'équipe de Lakshman décrit une étude comparative d'une réaction de Suzuki entre un acide arylboronique et différents sulfonates d'aryle. À nouveau le nosyle ne se met pas en valeur. Dans une deuxième étude comparative, le para-nitrobenzènesulfonate a pu être couplé à un ester arylboronique, cependant ce n'était pas là non plus le meilleur partenaire dans ce couplage.

¹⁶⁰ Badone, D.; Cecchi, R.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6321-6323.

¹⁶¹ Lakshman, M. K.; Gunda, P.; Pradhan, P. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10329-10335.

¹⁶² Makarasen, A.; Kuse, M.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2009, 82, 870-878.

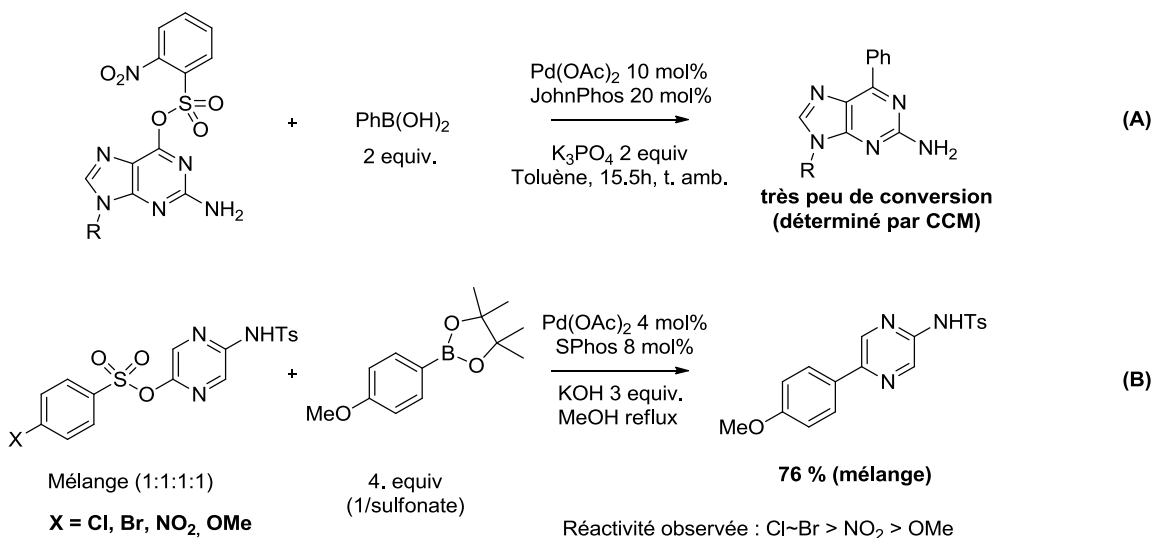


Schéma 94: Couplages de Suzuki

En conclusion, il n'y a que très peu d'exemples de couplages croisés avec un nosylate de (hétéro)aryle catalysés au palladium. Les rares exemples décrits montrent les limites de ce dernier et un manque de réactivité comparé à d'autres partenaires de la même famille.

IV.1.2. Autres réactions impliquant des nosylates

Pour aller plus loin dans notre étude bibliographique, nous avons examiné l'utilisation de métaux de transition autres que le palladium dans les réactions de couplage croisé. Tout comme pour les transformations pallado-catalysées référencés où il n'existe que peu d'exemples, les réactions de nosylates impliquant d'autres métaux sont également peu nombreuses.

À notre connaissance, il n'existe que deux exemples de ce type de transformation. Le premier c'est une alkoxy-carbonylation catalysée au cobalt décrite en 1993 par Cabri (Schéma 95, A).¹⁶³ Le second exemple est une réaction de Heck catalysée au nickel décrite en 2012 par Skrydstrup (Schéma 95, B).¹⁶⁴ Dans les deux cas, les nosylates d'aryle ne sont pas assez réactifs et de faibles conversions sont observées. Finalement, d'autres arylsulfonates se sont révélés plus efficaces.

¹⁶³ Cometti, G.; Du Vosel, A.; Francalanci, F.; Santi, R.; Cabri, W.; Foà, M. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *451*, C13-C14.

¹⁶⁴ Gøgsig, T. M.; Kleimark, J.; Nilsson Lill, S. O.; Korsager, S.; Lindhardt, A. T.; Norrby, P.-O.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 443-452.

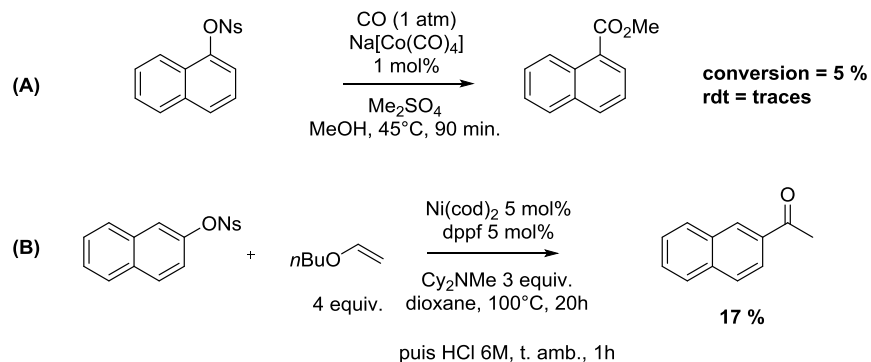


Schéma 95: Autres réactions impliquant de nosylates

IV.1.3. Bilan

En résumé, avant le début de notre projet, il n'existait que cinq exemples de couplage croisé de nosylates d'aryle métallo-catalysés. De plus, aucun exemple de couplage de nosylate de vinyle n'a été répertorié. Or, les sulfonates de vinyle sont plus réactifs que les sulfonates d'aryle dans les couplages croisés étant donné que l'étape d'addition oxydante est plus aisée.

Le manque de protocoles efficaces et faciles à mettre en œuvre est certainement la raison pour laquelle les nosylates ont été si peu utilisés en tant que partenaire électrophile dans les réactions de couplage métallo-catalysés.

Disposant désormais de procédures efficaces et sélectives pour la synthèse de nosylates de vinyle et d'aryle, nous avons procédé à l'étude de quelques réactions de couplage pallado-catalysés.

IV.2. Les couplages croisés impliquant des nosylates

IV.2.1. Premiers travaux

Les premiers travaux sur le couplage pallado-catalysé des nosylates de vinyle, initiés par Nicolas Cheval lors de sa thèse au laboratoire, ont permis d'explorer le potentiel de ces substrats dans les réactions de Suzuki, Sonogashira, Stille et Heck (Figure 30).¹⁶⁵ Dans la plupart des cas, les

¹⁶⁵ Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 8765–8768.

réactions mises en place sont rapides et les produits de couplage attendus sont obtenus avec d'excellents rendements.

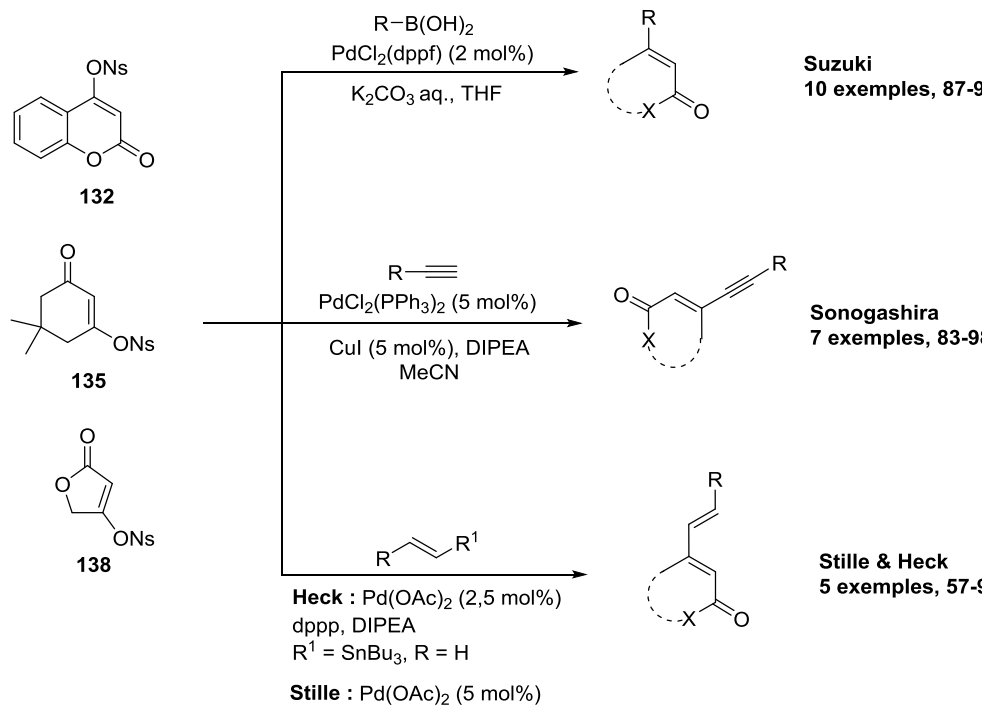


Figure 30 : Premiers travaux sur le couplage des nosylates de vinyle

IV.2.2. Le couplage de Suzuki-Miyaura

Fort de ces résultats très encourageants, nous avons exploré plus en détail le potentiel et les limites de l'utilisation des nosylates en tant que partenaires électrophiles dans le couplage croisé de Suzuki-Miyaura. L'étude de cette réaction a été débutée par Nicolas Cheval pendant ces travaux de thèse¹⁵⁸ et a été étouffée au cours de ce travail.

IV.2.2.1. Les nosylates de vinyle

i. Couplage

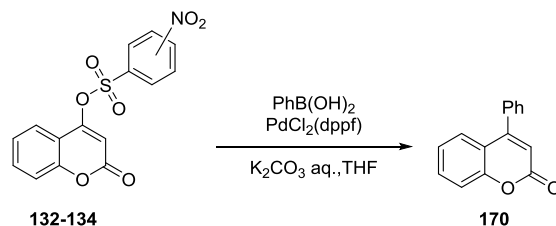
La mise au point de la réaction de a été effectuée sur le *para*-nitrobenzènesulfonate de la 4-hydroxycoumarine. Les meilleures conditions pour le couplage se sont avérés être l'emploi de PdCl₂(dppf) comme catalyseur en présence d'une solution aqueuse de K₂CO₃ dans du THF à température ambiante.

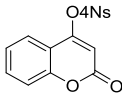
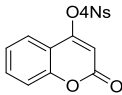
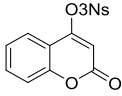
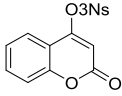
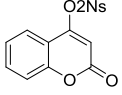
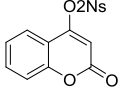
De nombreux sels de palladium permettent le couplage ; ce dernier est cependant en compétition avec la réaction d'hydrolyse du partenaire électrophile. Pour limiter cette dernière et améliorer les rendements, le PdCl₂(dppf) s'est avéré le meilleur compromis. En comparant les résultats obtenus pour cette réaction avec d'autres couplages décrits dans la littérature impliquant des partenaires électrophiles différents, nous avons pu mettre en avant son utilité en synthèse organique.

Pour la continuité de ces travaux, nous avons tout d'abord examiné l'influence de la position du groupement nitro des nosylates de la 4-hydroxycoumarine **132**, **133** et **134** (Tableau 19) dans deux types de conditions.¹⁵⁷

Dans cette étude, lorsqu'une charge catalytique de 4 mol% est utilisée, aucune différence significative n'a été observée (Tableau 19, entrées 2 vs 4 vs 6), et le produit de couplage attendu est obtenu en une heure avec de très bons rendements. Cependant, lorsque la charge catalytique est diminuée, le couplage s'est avéré être beaucoup plus lent avec une légère perte d'efficacité, spécialement avec le dérivé *ortho* **133** (Tableau 19, entrées 5 vs 3 vs 1). Cette différence est certainement due au plus grand encombrement stérique généré par le groupement nitro en *ortho*, l'étape d'addition oxydante se retrouvant ainsi ralentie. Les deux autres substrats (les *mé*ta et *para* nosylates) ont montré une réactivité similaire. Cependant, l'aspect économique a motivé notre choix de travailler avec les dérivés de 4-nitrobenzènesulfonates, le prix du chlorure de *m*-nosyle étant plus élevé que celui du *p*-nosyle.

Tableau 19 : Couplage des nosylates de la 4-hydroxycoumarine

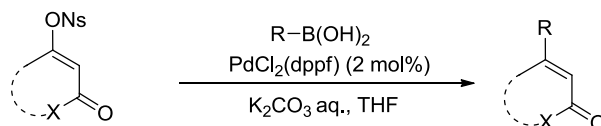


Entrée	Substrat	Charge catalytique (mol %)	Temps (h)	Rendement (%) ^a
1		2	1	95
2		4	1	93
3		2	2	96
4		4	1	94
5		2	10	90
6		4	1	96

Conditions réactionnelles : substrat (1 équiv.), PhB(OH)₂ (1,2 équiv.), PdCl₂(dppf) and K₂CO₃ (2M, 2.8 équiv.) dans THF (0.17M) à t.a.

^a Rendement isolé.

Dans ces conditions de couplage, différents 4-nitrobenzènesulfonates de vinyle sont alors couplés avec succès avec divers acides boroniques (Figure 31).¹⁵⁷



21 exemples, 44-99%

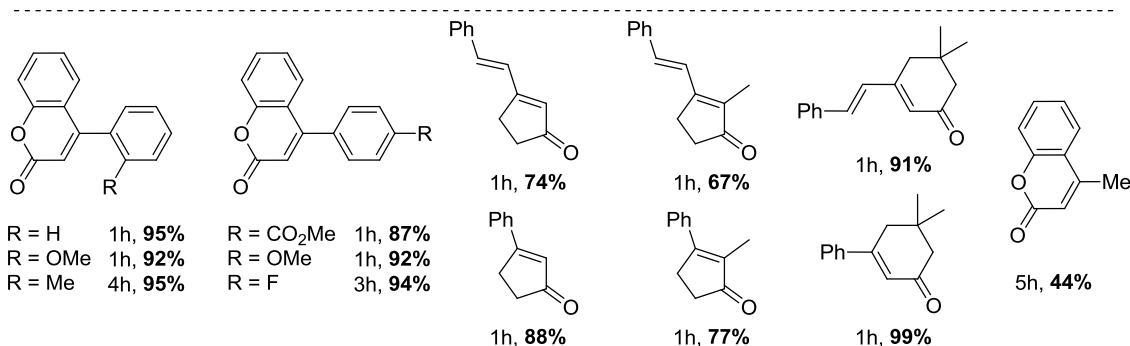


Figure 31 : Couplage de nosylates de vinyle avec de divers acides boroniques

De façon intéressante, un substituant en *ortho* porté par l'acide boronique, n'a pas eu d'influence significative sur l'efficacité de la transformation. De plus, quelle que soit la nature du groupement (électrodonneur ou électroattracteur) présent sur les acides phénylboroniques employés, les résultats obtenus restent très bons, 87-95% de rendement isolé. D'autres nosylates de vinyle sont également couplés dans ces conditions et se sont avérés être d'excellents partenaires électrophiles.

Le couplage de l'acide *E*-2-phényléthenylboronique avec différents nosylates est également très efficace (67-91% isolés), même si les rendements obtenus sont un peu moins élevés que dans le cas des acides arylboroniques. Enfin, l'acide méthylboronique conduit à la méthylcoumarine correspondante avec un rendement modeste de 44%.

ii. Couplage *in situ*

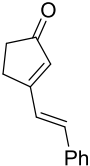
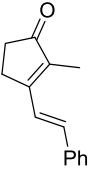
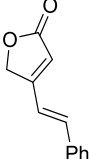
Au vu de l'efficacité ces réactions de couplage (1-3h), ainsi que l'efficacité de l'étape de nosylation (≤ 30 min) en utilisant le carbonate de potassium (*CHAPITRE III : III.2.1.1* : Tableau 13, page 126), nous nous sommes orientés vers le développement d'un protocole permettant d'effectuer la sulfonylation et le couplage croisé dans le même pot. Pour ce faire, deux types de conditions ont été développés pour cette transformation : un protocole où tous les réactifs sont mis en même temps dans le milieu réactionnel (Tableau 20, *Méthode A*), et un deuxième, où l'ajout des réactifs se fait de façon séquentielle, les dérivés nosylés sont ainsi préparés *in situ* avant l'ajout de l'acide boronique et du catalyseur (Tableau 20, *Méthode B*).

Les deux méthodes ont permis d'obtenir de façon efficace la 4-phénylcoumarine **170** en utilisant le chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyle. Une transformation plus lente est observée dans le cas de la méthode A, néanmoins le produit attendu est obtenu avec un meilleur rendement comparé à la méthode B (Tableau 20, entrée 1 vs 2). De plus, ce protocole « one pot » s'est avéré légèrement plus efficace que la séquence optimisée sur deux étapes (94% vs 92%). Nous avons comparé ces résultats avec ceux obtenus en utilisant les isomères *mé*ta et *ortho* (Tableau 20, entrées 3-4). Dans les deux cas, le produit de couplage **170** est obtenu avec des rendements moins élevés que précédemment pour un temps réactionnel prolongé. Ces résultats nous ont confortés dans notre

choix d'utiliser préférentiellement les dérivés *para*-nosylates dans les couplages croisés pallado-catalysés.

Tableau 20: Couplage de dérivés 1,3-dicarbonylés selon le protocole *in situ*

Entrée	Produit	Conditions ^a	Temps (h)	Rendement (%) ^{b,c}
1		A, 4NsCl	3,5	94 (92)
2		B, 4NsCl	1,5	85
3	170	A, 3NsCl	7	84 (91)
4		A, 2NsCl	18	84 (93)
5		A, 4NsCl	3,5	76 (87)
6		A, 4NsCl	4	81 (87)
7		A ^d , 4NsCl	45	57 (73)
		B ^d , 4NsCl	29	54
8		A, 4NsCl,	4,5	62 (73)
		B, 4NsCl	3,5	56 ^e
9		A, 4NsCl	22	52
10		A, 4NsCl	20	— ^f
	176	B, 4NsCl	3	91 (69)
11		B, 4NsCl	3	92 (80)

12		178	B, 4NsCl	9	67 (73)
13		179	B, 4NsCl	72	26 (64)
14		180	B, 4NsCl	72	n.r.

^a Conditions réactionnelles : Méthode **A**: substrat (1 équiv.), NsCl (1,1 équiv.), RB(OH)₂ (1,2 équiv.), PdCl₂(dppf) (4 mol%) et K₂CO₃ (7 équiv.) dans MeCN (0.17M) à t.a.; Méthode **B**: substrat (1 équiv.), NsCl (1,1 équiv.), K₂CO₃ (4 équiv.) dans THF (0.17M) à t.a. puis RB(OH)₂ (1,2 équiv.), H₂O (1,4 mL/mmol) et PdCl₂(dppf) (4 mol%).

^b Rendement isolé.

^c Entre parenthèses, rendement isolé sur deux étapes (nosylation puis couplage).

^d Conditions modifiées : 12 mol% de PdCl₂(dppf) et 2,4 équiv. de Ph-B(OH)₂.

^e 10 % du nosylate correspondant ont été récupérés.

^f Décomposition.

D'autres substrats, tels que la dimédone, la cyclopentane-1,3-dione, la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione et la 4-hydroxy-2-furanone, sont également efficacement couplés avec l'acide phénylboronique en utilisant ces protocoles (Tableau 20, entrées 5-8). L'atout majeur de cette procédure one-pot est sa possibilité d'utilisation avec des partenaires électrophiles instables. Par exemple, l'isomère *E* du (2-oxocyclopentylidène)méthylnitrobenzènesulfonate est stable uniquement en solution, et ce pour une courte période de temps. La formation *in situ* de ce dernier a permis de maîtriser les problèmes liés à sa manipulation et d'obtenir le produit de couplage **175** avec un bon rendement (Tableau 20, entrée 9). Tous les couplages avec l'acide *E*-2-phénylvinylboronique, avec la méthode A, se sont avérés inefficaces. En revanche, dans les conditions B, les produits attendus **176**, **177** et **178** sont obtenus avec de très bons rendements. Ces derniers sont meilleurs que ceux obtenus pour les séquences optimisées sur deux étapes pour **132**, **135** et **136**. Malgré ces excellents résultats, nous avons quand même rencontré un certain nombre de limites. La diénone **179** n'est isolée qu'avec un rendement modeste de 26% (Tableau 20, entrée 13). L'inefficacité de cette transformation est expliquée par la présence du méthyle en position 2 qui ralentit l'addition oxydante du palladium. Dans les mêmes conditions, la furanone n'a pas réagi (Tableau 20, entrée 14).

En conclusion, nous avons pu démontrer que les nosylates sont des partenaires efficaces dans les réactions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura. De plus, nous avons montré qu'un couplage avec formation *in situ* du nosylate de vinyle est possible à température ambiante.

IV.2.2.2. Les nosylates d'aryle

Nous avons ensuite appliqué les conditions précédemment développées pour les nosylates de vinyle aux nosylates d'aryle. Cependant, dans ce cas, l'utilisation du PdCl₂(dppf) comme catalyseur s'est révélée inefficace, même à des températures élevées. Ceci n'est pas surprenant, étant donné que les triflates d'aryle sont moins réactifs que les triflates de vinyle dû à une addition oxydante plus difficile.¹⁶⁶

Nous avons donc dû développer de nouvelles conditions pour une procédure de couplage des nosylates d'aryle. Les résultats antérieurs obtenus pour les nosylates de vinyle avaient montré que l'utilisation de l'acétate de palladium, en présence d'une solution aqueuse de carbonate de potassium dans le THF, était envisageable pour la réaction de couplage.¹⁵⁸ Ce catalyseur est idéal car sa réactivité peut être modulée par l'ajout de ligands.

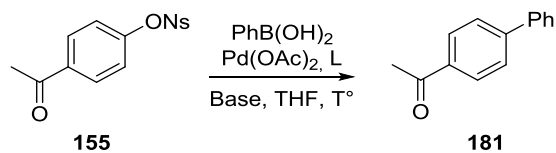
i. Mise au point des conditions réactionnelles

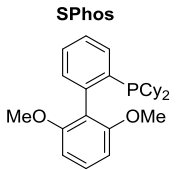
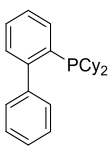
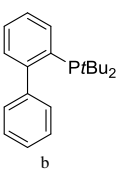
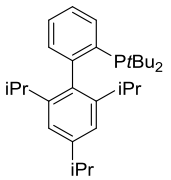
Nous avons choisi, comme réaction modèle pour cette étude, le couplage entre le nosylate **155** et l'acide phénylboronique (Tableau 21).¹⁶⁷ Comme aucune conversion n'a été observée lorsque l'acétate de palladium est utilisé seul (Tableau 21, entrée 1), nous avons ensuite exploré des conditions utilisant divers ligands phosphine monodentates.

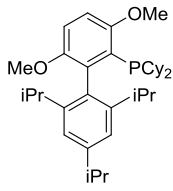
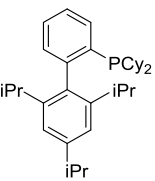
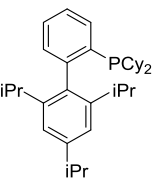
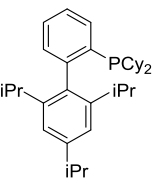
¹⁶⁶ Jutand, A.; Négri, S. *Organometallics* **2003**, 22, 4229–4237.

¹⁶⁷ Dikova, A.; Cheval, N. P.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron* **2016**, 72 (16), 1960–1968.

Tableau 21 : Mise au point des conditions réactionnelles pour le couplage des nosylates d'aryle



Entrée	Ligand	Base	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%) ^a
1	–	K ₂ CO ₃	80	20	–
2	PPh ₃ ^b	K ₃ PO ₄	80	20	n.r.
3	P(<i>o</i> -tol) ₃ ^b	K ₃ PO ₄	80	20	n.r.
4	SPhos 	K ₃ PO ₄	80	21	Traces
5	^b CyJohnPhos 	K ₃ PO ₄	80	21	Traces
6	JohnPhos 	K ₃ PO ₄	80	21	27 ^c
7	tBuXPhos 	K ₃ PO ₄	80	21	Traces

	Ligand	Base	Temp.	Yield (%)	Yield (%)
8	BrettPhos 	K ₃ PO ₄	80	2	41 ^c
9	XPhos 	K ₂ CO ₃ ^d	30	22	18 ^e
10	XPhos 	K ₂ CO ₃	80	2	56
11	XPhos 	K ₃ PO ₄	80	2	93

Conditions réactionnelles : substrat (1 équiv.), PhB(OH)₂ (2 équiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), L (4 mol%) et base (2.8 équiv.) dans THF (0.17M).

^a Rendement isolé.

^b Pd:L = 1:3

^c Déterminé par spectroscopie RMN ¹H sur le brut réactionnel en utilisant l'hexaméthylbenzène comme étalon interne.

^d Solution aqueuse 2M.

^e 62% du produit de départ non réagi sont récupérés.

Nous avons commencé notre étude en utilisant des simples phosphines aromatiques – PPh₃ et P(*o*-tol)₃. Avec ces ligands, aucune transformation n'est observée, même avec des temps réactionnels prolongés à 80°C (Tableau 21, entrées 2-3). Au vu de ce manque de réactivité, nous avons utilisé les ligands de type biarylphosphine, communément employés dans les couplages croisés de Suzuki-Miyaura.¹⁶⁸ Dans ces conditions, des résultats décevants sont obtenus avec des ligands de type SPhos, CyJohnPhos, JohnPhos, *t*BuXPhos (Tableau 21, entrées 4-7). Parmi ceux-ci, seul le JohnPhos a permis l'obtention du produit de couplage **181** avec un rendement de 27% (Tableau 21, entrée 6). En revanche, l'utilisation du BrettPhos et du XPhos s'est avérée être plus appropriée pour cette transformation. Ainsi le produit désiré est obtenu avec un rendement de 41% lorsque le BrettPhos est employé (Tableau 21, entrée 8) et jusqu'à 93% dans le cas du XPhos (Tableau 21, entrées 9-11).

Une fois les conditions de couplage optimales établies, nous avons procédé à l'étude du potentiel et des limites du couplage des nosylates aromatiques avec de divers acides boroniques (Tableau 22 et Tableau 23).

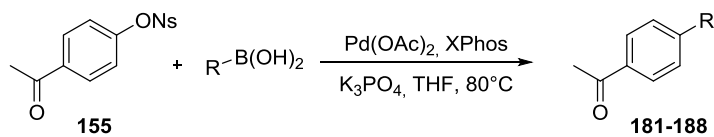
¹⁶⁸ Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.

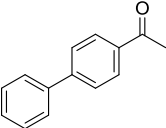
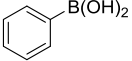
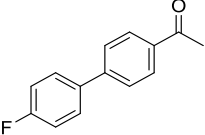
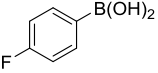
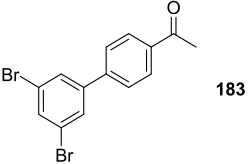
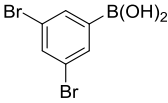
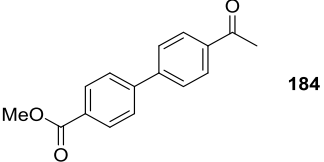
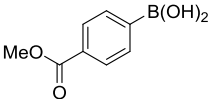
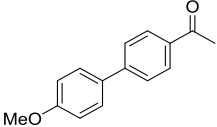
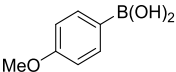
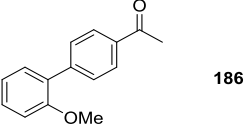
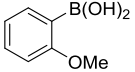
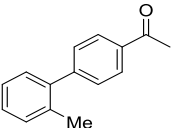
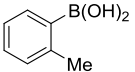
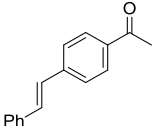
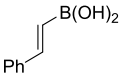
ii. Variation de l'acide boronique

Nous avons tout d'abord repris le couplage de notre substrat modèle **155** dans nos conditions réactionnelles, mais en faisant varier la nature de l'acide boronique (Tableau 22).

Dans cette étude, lorsque l'acide boronique employé porte des groupements électroattracteurs halogénés en différentes positions, aucune trace du produit de couplage n'a été détectée, malgré les temps réactionnels prolongés (Tableau 22, entrées 2-3). En revanche, un acide boronique plus réactif, comme l'acide 4-méthoxycarbonylphénylboronique **192**, a rapidement réagi avec **155** pour donner le produit de couplage **184** avec un très bon rendement de 93% (Tableau 22, entrée 4). Comme attendu, les acides phénylboroniques portant des groupements électrodonneurs **193** et **194**, se sont avérés très réactifs et ont donné les produits de couplage correspondants, **185** et **186**, avec d'excellents rendements (Tableau 22, entrées 5-6). Contrairement au dérivé méthoxylé **193**, le dérivé *ortho*-méthylé **194** n'a pas réagi dans ces conditions (Tableau 22, entrée 6 vs 7). Le substituant méthyl en *ortho* génère certainement un encombrement stérique plus important près du centre réactif en inhibant une ou plusieurs étapes du cycle catalytique. L'acide *trans*-2-phénylvinyboronique **196** est également couplé avec succès dans ces conditions. Cependant, le produit **188** est obtenu avec un rendement modeste et la réaction a nécessité plusieurs heures (Tableau 22, entrée 8).

Tableau 22 : Variation de l'acide boronique



Entrée	Produit	Acide boronique	Temps (h)	Rendement (%) ^a
1	 181	 189	2	93
2	 182	 190	23	–
3	 183	 191	70	–
4	 184	 192	1,5	93
5	 185	 193	1,5	98
6	 186	 194	1,5	95
7	 187	 195	21	–
8	 188	 196	9	49

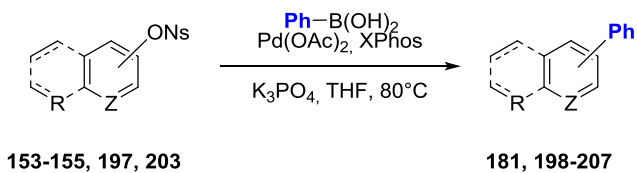
Conditions réactionnelles : substrat (1 équiv.), $RB(OH)_2$ (2 équiv.), $Pd(OAc)_2$ (2 mol%), XPhos (4 mol%) et K_3PO_4 (2.8 équiv.) dans THF (0.17M).

^a Rendement isolé.

iii. Variation du partenaire électrophile

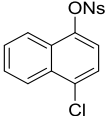
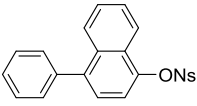
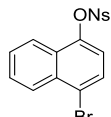
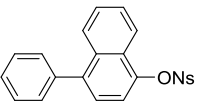
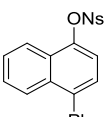
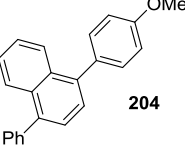
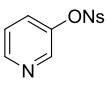
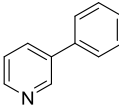
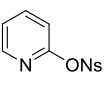
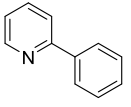
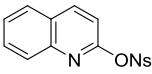
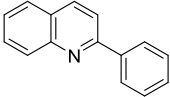
Nous avons ensuite exploré le couplage de l'acide phénylboronique avec divers nosylates aromatiques et hétéroaromatiques (Tableau 23).

Tableau 23 : Variation du partenaire électrophile



Entrée	Substrat	Produit	Temps (h)	Rendement (%) ^a
1	153	198	16	61
2	197	199	16	Traces ^b
3	154	—	40 ^c	— ^b
4	157	—	20	— ^b
5	156	200	2 6 21	71 ^d 78 ^d 64 ^{d,e}
6	155	181	2	93
7	159	201	16	98
8	158	202	16	91
9	160	—	40 ^c	— ^f

Chapitre III : Les Nosylates

10	 161	 203	18	72
11	 162	 203	18	71
12	 203	 204	16	98 ^g
13	 163	 205	18 18 ^h	Traces "
14	 164	 206	18 18 ^h	Traces 48
15	 165	 207	20 ⁱ	90

Conditions réactionnelles : substrat (1 équiv.), RB(OH)₂ (2 équiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), XPhos (4 mol%) et K₃PO₄ (2.8 équiv.) dans THF (0.17M).

^a Rendement isolé.

^b Le produit de départ est récupéré.

^c Charge doublée de l'acide boronique, le catalyseur et le ligand.

^d [1,1'-biphényl]-4-yl(phényl)méthanol formé comme sous-produit.

^e 13% du [1,1'-biphényl]-4-yl(phényl)méthanol isolés.

^f Mélange complexe.

^g Acide boronique utilisé : *p*-MeOPhB(OH)₂

^h Conditions réactionnelles : substrat (1 équiv.), PhB(OH)₂ (2 équiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), XPhos (4 mol%), NaOH (1.7 équiv.) dans *n*BuOH/H₂O (4/1, 0.14M) à 30°C.

ⁱ Pd(OAc)₂ (4 mol%) et XPhos (8 mol%) sont utilisés.

La substitution par un méthyle du phénylnosylate en diverses positions sensibles joue un rôle néfaste sur l'efficacité du couplage (Tableau 23, entrées 1-3). En effet, seul le substrat non substitué **153** a conduit au biphényle désiré **198**, mais le rendement est toutefois modeste. L'introduction d'un substituant diminuant la réactivité de l'électrophile n'a pas permis d'obtenir le produit désiré (Tableau 23, entrée 4). En revanche, l'introduction de groupement électroattracteur a permis l'obtention des biaryles **200** et **181** (Tableau 23, entrées 5-6).

Dans ces conditions, lors du couplage du 4-formylphénylnosylate **156**, la formation d'un produit secondaire, le [1,1'-biphényl]-4-yl(phényl)méthanol, est observée. Ce dernier se forme lentement

au fil du temps (13% isolés après 21h de réaction) au détriment du produit **200** (Tableau 23, entrée 5). Il résulte de l'addition de l'acide boronique sur le groupement formyle du produit de couplage **200**. Ce type de réaction secondaire a déjà été observé par Buchwald.¹⁶⁹

Les dérivés naphthyle **159** et **158** ont bien donné les produits attendus **201** et **202**, mais les réactions ont nécessité un temps réactionnel prolongé (18h). Cependant, la transformation de **159** est plus efficace que celle de **158** (Tableau 23, entrée 7 vs 8). Cette différence de réactivité pourrait être expliquée par une contrainte stérique plus importante lors de l'étape d'addition oxydante dans le cas de **158**. Des raisons similaires peuvent également expliquer les difficultés rencontrées lors du couplage de **160**. Ce dernier conduit à un mélange complexe de produits de mono- et dicouplage, accompagnés du produit de départ (Tableau 23, entrée 9). En effet, dans le cas des triflates d'aryle, il a été démontré qu'une déformation importante est nécessaire lors de l'étape d'addition oxydante.¹⁷⁰ De façon intéressante, la réaction des 4-chloro- et 4-bromonaphtyl nosylates **161** et **162** a eu lieu en position « *halo* » pour donner le nosylate **203** avec de bons rendements (Tableau 23, entrées 10-11). Ici, le groupement nosyle, étant fortement électroattracteur et en position *para* par rapport à l'halogène, peut jouer un rôle d'activateur. Une telle réactivité a déjà été observée, quelle que soit la position relative des deux substituants.¹⁷¹ De plus, il a été démontré qu'une telle sélectivité de couplage (halogène vs triflate) est spécifique à la réaction de Suzuki-Miyaura.¹⁷² En outre, comme un ligand phosphine monodentate volumineux favorise le déplacement d'un chlorure par rapport à un triflate,^{170,171b} nos conditions réactionnelles pourraient également jouer un rôle important pour la sélectivité observée (cf plus loin dans le chapitre). Quoi qu'il en soit, le dérivé naphtylnosylé **203** résultant a pu être couplé par la suite avec l'acide *p*-méthoxyphényl boronique pour donner le produit **204** avec un excellent rendement (Tableau 23, entrée 12).

Enfin, le couplage de nosylates hétéroaromatiques contenant un motif pyridine avec l'acide phénylboronique a été étudié (Tableau 23, entrées 13-15). Dans cette série, le meilleur substrat s'est avéré être le nosylate de quinolin-2-yle **165**. Ce dernier, nous a permis d'obtenir le produit

¹⁶⁹ Nho Nguyen, H.; Huang, X.; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818–11819.

¹⁷⁰ Schoenebeck, F.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2496–2497.

¹⁷¹ a) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1990**, 221–223; b) Kamikawa, T.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7087–7090; c) Littke, A. F.; Dai, C. Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.

¹⁷² Espino, G.; Kurbangalieva, A.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **2007**, 1742–1744.

de couplage correspondant **207** avec un très bon rendement de 90% (Tableau 23, entrée 15). Il est important de noter que le couplage du nosylate **165** permet l'accès direct à une famille d'alcaloïdes naturels.¹⁷³ Par exemple, en utilisant la méthodologie développée, nous avons pu obtenir la dubamine¹⁷⁴ avec un très bon rendement (Schéma 96).¹⁶⁵

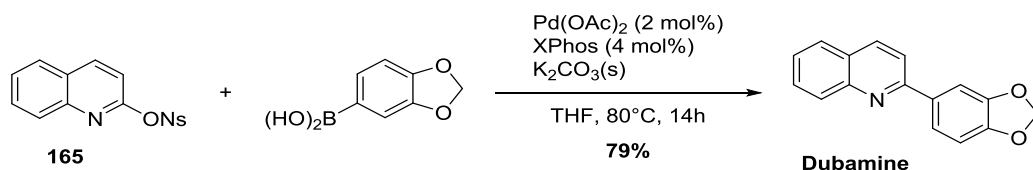


Schéma 96 : Synthèse de la dubamine par couplage de 165 avec l'acide boronique correspondant

IV.3. Aspects mécanistiques – l'addition oxydante

IV.3.1. Nature des intermédiaires observés

Les premiers travaux sur les aspects mécanistiques du couplage des nosylates ont été effectués par Nicolas Cheval.¹⁵⁸ En s'appuyant sur les travaux de Scott et Stille¹⁷⁵ et de Jutand,¹⁷⁶ le nosylate de 4-*tert*butylcyclohex-1-ényle **152** a été mis en présence d'une quantité stœchiométrique de tetrakis(triphénylphosphine)palladium dans le THF deutéré. L'évolution de ce mélange était suivie par spectroscopie RMN ³¹P. Un nouveau complexe **209** a été rapidement observé, avec un seul singulet à 21,9 ppm. Un tel déplacement est en accord avec les observations de Stille pour le triflate analogue **210** (pic à 22,9 ppm) et de Jutand (pic entre 20,9 et 22,0 ppm pour des triflates d'aryle). Ces résultats suggèrent qu'un nosylate de vinyle formerait des complexes cationiques comme pour les triflates correspondants. Ceci semble confirmé lors de l'ajout de LiCl. En effet, un nouveau complexe **211** est observé, avec un pic à 25,5 ppm de façon similaire aux observations de Stille et Jutand. Dans leur cas, ce complexe a été attribué au chlorure de vinylpalladium **211** correspondant (Figure 32).

¹⁷³ Koyama, J.; Toyokuni, I.; Tayahara, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1038–1039.

¹⁷⁴ Produit naturel isolé de *Dictamnus angustifolius*, *Haplophylum dubium*, *H. latifolium*.

¹⁷⁵ Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033–3040.

¹⁷⁶ Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810–1817.

à 31.26 ppm ($\Delta = 42,99$ ppm). Ce signal correspond le plus probablement à l'espèce monoligandée Pd^0L . En effet, il a été déjà démontré qu'au vu de l'encombrement des ligands biarylphosphines, l'équilibre $\text{Pd}^0\text{L}_2/\text{Pd}^0\text{L}$ est déplacé vers l'espèce Pd^0L .¹⁷⁷

Différents électrophiles ont été alors ajoutés à ce mélange, afin de pouvoir déterminer la nature de l'espèce obtenue après l'addition oxydante (complexe coordonné neutre ou complexe dissocié cationique, voir Figure 33). Les déplacements chimiques observés sont résumés ci-dessous (Figure 34). Dans le cas du nosylate **155**, un signal à 28,12 ppm est observé, alors que le chlorure **213** donne un signal à 27,81 ppm. Par contre, le triflate **212** conduit à un signal plus déblindé à 36,26 ppm.

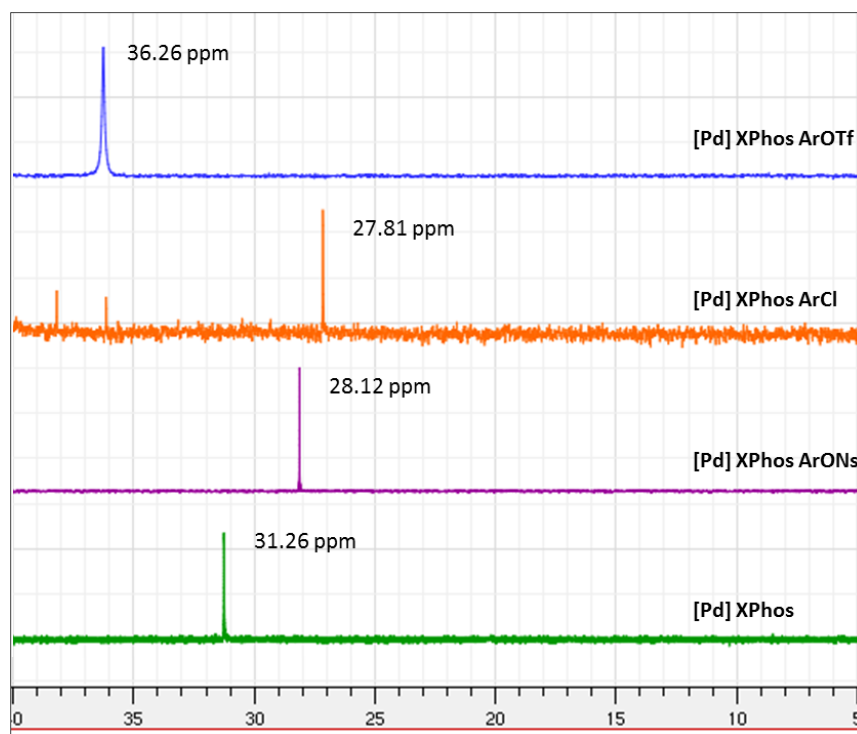


Figure 34 : Spectres RMN ^{31}P après l'addition oxydante de **155**, **212** et **213** sur $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-XPhos}$ dans du THF- d^8 à 298 K

Malheureusement, du fait de la différence de ligand phosphine utilisé lors de cette étude, les valeurs obtenues ne peuvent pas être directement comparées avec celles observées par Jutand et utilisées lors de l'étude des complexes d'addition oxydante issus des nosylates de vinyle.

¹⁷⁷ Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.

Néanmoins, nous pouvons les comparer avec des données de la littérature portant sur des complexes similaires utilisant la *t*BuBrettPhos comme ligand à la place de la XPhos.¹⁷⁸ En comparant la différence Δ ($\Delta = \delta_{\text{complexe}} - \delta_{\text{ligand libre}}$), nous constatons que nos résultats restent très cohérents. En effet, dans le cas des triflates, un déplacement du signal vers les champs faibles est observé (Tableau 24, entrée 5 vs 2), alors que dans le cas des chlorures, le déplacement du signal est vers les champs forts (Tableau 24, entrée 4 vs 2). Ces déplacements sont en parfait accord avec les observations réalisées sur le complexe XPhosPd(Ph)I.¹⁷⁹

Tableau 24 : Comparaison entre l'addition oxydante des dérivés de 4-acétylphényl (Ar) sur Pd(OAc)₂-XPhos et des dérivés de 4-butylphényl sur PdX-*t*BuBrettPhos.

R = COCH₃; LG = Cl, Ns, Tf
R = nBu; LG = Cl, I, Tf

Entrée	L ou [Pd]	δ (ppm)	Δ (ppm) ^[a]	Solvant
1	XPhos	-11,73	-	<i>d</i> ⁸ -THF ^[b]
2	XPhos·Pd(OAc) ₂	31,26	-	„
3	XPhos·Pd ^{II} (<i>p</i> -(Ac)-Ph)ONs	28,12	39,85	„
4	XPhos·Pd ^{II} (<i>p</i> -(Ac)-Ph)Cl	27,81	39,54	„
5	[XPhos·Pd ^{II} (<i>p</i> -(Ac)-Ph)] ⁺ OTf ⁻	36,27	48,00	„
6 ¹⁷⁹	XPhos·Pd ^{II} (Ph)I	21,40	33,13	CDCl ₃
7 ¹⁸⁰	<i>t</i> BuBrettPhos	34,78	-	CDCl ₃ ^[c]
8 ¹⁷⁸	<i>t</i> BuBrettPhos·Pd ^{II} (<i>p</i> -(<i>n</i> Bu)-Ph)Cl	70,50	35,72	<i>d</i> ⁸ -THF
9 ¹⁷⁸	<i>t</i> BuBrettPhos·Pd ^{II} (<i>p</i> -(<i>n</i> Bu)-Ph)I	62,90	28,12	<i>d</i> ⁸ -THF
10 ¹⁷⁸	[<i>t</i> BuBrettPhos·Pd ^{II} (<i>p</i> -(<i>n</i> Bu)-Ph)] ⁺ OTf ⁻	111,90	77,12	C ₆ D ₆

^[a] Δ (coordination chemical shift) = $\delta_{\text{complexe}} - \delta_{\text{ligand libre}}$.
^[b] à 298K.

En examinant la différence entre les complexes nouvellement formés et le ligand libre Δ (Tableau 24), un comportement similaire entre le nosylate et le chlorure est clairement observé, ainsi qu'une différence marquée avec le triflate (Tableau 24, entrée 5). Il est intéressant de noter

¹⁷⁸ Milner, P. J.; Maimone, T. J.; Su, M.; Chen, J.; Müller, P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19922-19934.

¹⁷⁹ Andersen, T. L.; Friis, S. D.; Audrain, H.; Nordeman, P.; Antoni, G.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1548-1555.

¹⁸⁰ Fors, B. P.; Dooleweerd, K.; Zeng, Q.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2009**, *65* (33), 6576-6583.

qu'une série similaire a été décrite pour les complexes d'halogénures et triflate de *i*BuBrettPhosPd(4-butylphenyl).¹⁷⁸ Des déplacements chimiques de coordination similaires ont été rapportés pour le chlorure (Tableau 24, entrée 8 vs 4) et l'iodure (Tableau 24, entrée 9 vs 6). Dans cette étude, le triflate montre une variation plus importante (Tableau 24, entrée 10 vs 5) attribuée à un complexe cationique dans ce cas, la nature de ce dernier a été démontrée par la structure rayon X correspondante.

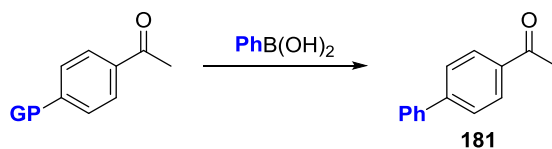
Les similarités entre les valeurs de Δ obtenues dans le cas des chlorures et des nosylates suggèrent un comportement similaire, et donc la formation d'un adduit d'addition oxydante covalent pour le nosylate d'aryle **155**. L'addition oxydante sur les nosylates d'aryle semble alors former des intermédiaires covalents avec le palladium, contrairement aux espèces de palladium cationiques obtenues dans le cas des nosylates de vinyle.

IV.3.2. Ordre de réactivité

Pour tenter de définir un ordre de réactivité relatif entre les nosylates et les électrophiles étudiés, nous avons tout d'abord comparé le couplage des dérivés 4-acétylphénylsulfonyles (Tableau 25). En effet, ces derniers ont déjà été engagés dans le couplage de Suzuki-Miyaura dans différentes conditions (Tableau 25, entrée 1-4). Ces données ont pu être alors comparées à nos propres résultats obtenus avec le nosylate correspondant.

Ici, la comparaison est en faveur des nosylates, bien que les conditions développées par Nolan *et al.* pour les triflates sont aussi efficaces (Tableau 25, entrée 5 vs 2). Cependant, en raison de variations dans les conditions réactionnelles, un ordre de réactivité n'a pas pu clairement être établi avec ces résultats.

Tableau 25 : Comparaison du couplage des dérivés 4-acétylphényle



Entrée	GP	[Pd]	Conditions	Temps (h)	Rendement (%)
1 ¹⁸¹	OTf 212	NHC-Palladacycle	NaOtBu, iPrOH, t.a.	1	90
2 ¹⁸²	„	Pd(OAc) ₂ + NHC	Cs ₂ CO ₃ , Dioxane, 80°C	5	94
3 ¹⁸³	OMs 217	Pd(OAc) ₂ + P,N-Ligand	Na ₂ CO ₃ , tBuOH, 120 °C	18	86
4 ¹⁸⁴	OTs 218	Pd(OAc) ₂ + morpholine	K ₃ PO ₄ , iPrOH, 80 °C	14	63-92
5	ONs 155	Pd(OAc)₂/XPhos	K₃PO₄, THF, 80 °C	2	93

Ceci nous a conduit à réaliser une série d'études de compétitivité entre le même nosylate **155** et les triflate **212**, tosylate **217** et chlorure **213** correspondants, comme illustré dans le Schéma 98.

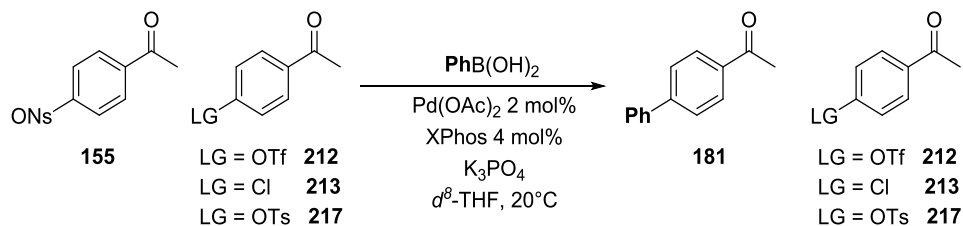


Schéma 98 : Nosylates vs autres électrophiles : comparaison intermoléculaire

Les conditions que nous avons développées pour le couplage de Suzuki-Miyaura des nosylates d'aryle demandent la présence de Pd(OAc)₂ et XPhos comme système catalytique, dans le THF à reflux avec K₂CO₃ comme base. Avec ces conditions, les réactions sont malheureusement trop rapides pour être suivies de façon efficace. Ainsi, pour mieux suivre la réaction, les expériences

¹⁸¹ Navarro, O.; Marion, N.; Oonishi, Y.; Kelly III; R. A.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 685-692.

¹⁸² Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J.; Zhang, C.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 2866-2873.

¹⁸³ Chung, K. H.; So, C. M.; Wong, S. M.; Luk, C. H.; Zhou, Z.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1967-1969.

¹⁸⁴ Abe, T.; Mino, T.; Watanabe, K.; Yagishita, F.; Sakamoto, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3909-3916.

ont été menées à 25°C dans le THF deutéré en tube RMN, et l'évolution a été suivie par RMN. Sous ces conditions, une réaction plus rapide est observée pour le triflate comparé au nosylate (Figure 35, A), mais ce dernier réagit bien plus rapidement que le tosylate (Figure 35, B). Lorsque la même expérience est réalisée avec le dérivé chloré comme compétiteur, il en ressort que le chlorure d'aryle est plus réactif que le nosylate (Figure 35, C).

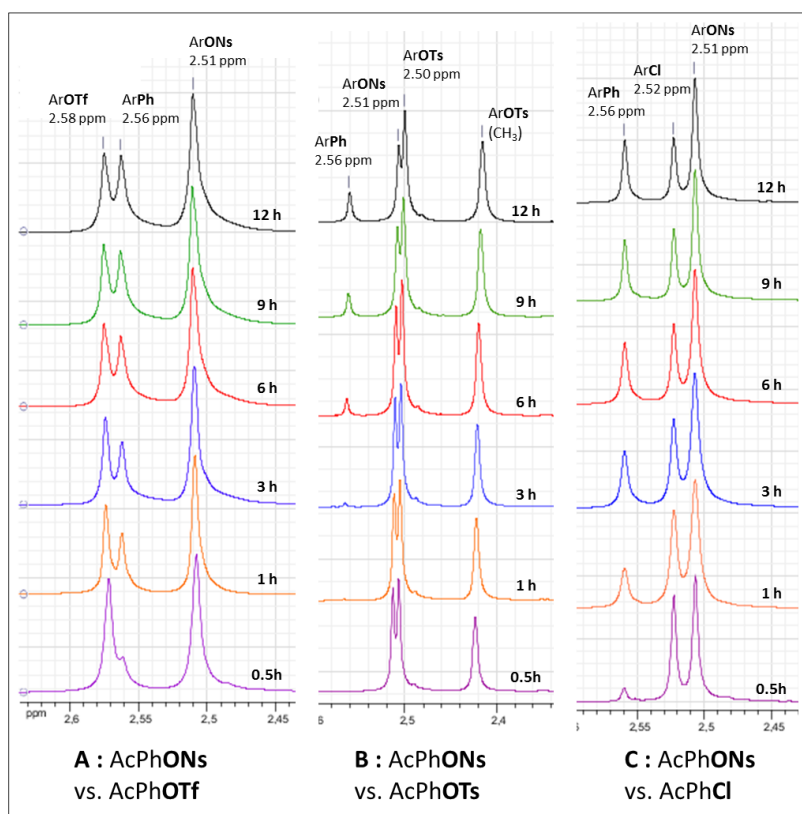


Figure 35 : Suivi RMN ^1H ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) de l'addition oxydante de $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-XPhos}$ sur les nosylate, chlorure et triflate de 4-acétylphényle dans le THF deutéré à 303 K.

Ces résultats montrent que, dans un couplage croisé de Suzuki-Miyaura, les nosylates réagissent plus rapidement que les tosylates, mais moins que les triflates et chlorures. Cette tendance est encore plus visuelle, si l'on observe la formation du produit de couplage attendu au cours du temps (Figure 36).

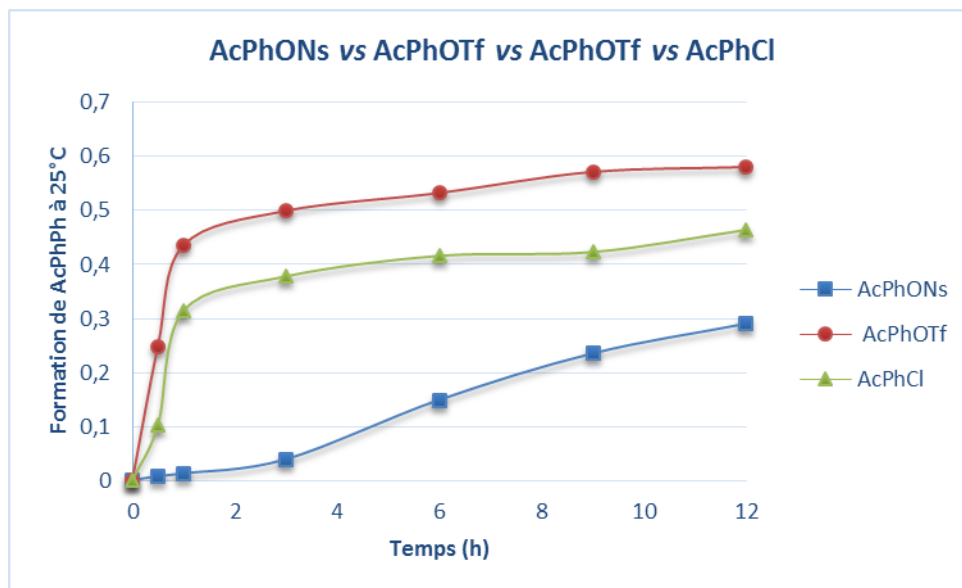


Figure 36 : Formation de AcPhPh en fonction du temps

Cette chimiosélectivité (nosylate vs chlorure) rappelle l'anomalie du couplage de Suzuki-Miyaura (voir intro), et mérite donc une étude plus approfondie.

Pour observer une possible anomalie du couplage de Suzuki-Miyaura avec les nosylates, les nosylates de 4-chloro et 4-bromo-1-naphtyle **161** et **162** ont été préparés et engagés en couplage avec l'acide phénylboronique (Schéma 99)

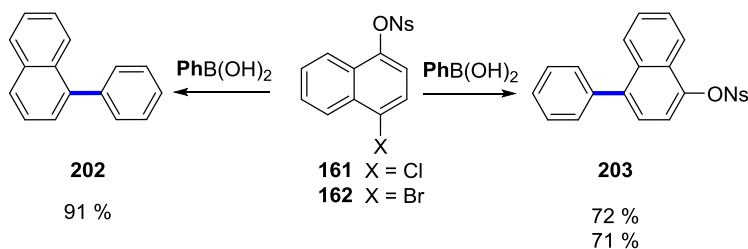


Schéma 99 : Nosylates vs halogénures: comparaison intramoléculaire

Comme dans la réaction de compétition intermoléculaire (Schéma 98), les chlorures et bromure **161** et **162** se montrent plus réactifs que le nosylate dans les conditions employées ci-dessus (Schéma 99 ; système catalytique : Pd(OAc)₂ et XPhos). Bien que cohérents, ces résultats de compétition sont surprenants, étant donné que des conditions similaires (système catalytique :

Pd(OAc)₂ et PCy₃) conduisent à la sélectivité opposée avec le 4-chlorophényltriflate (Schéma 100).¹⁸⁵

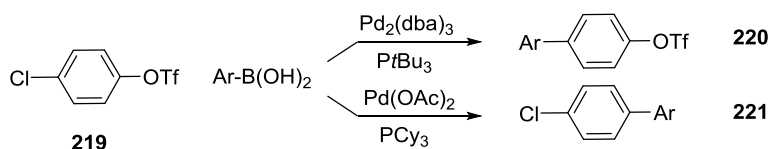


Schéma 100 : Couplage chimiosélectif en fonction du système catalytique employé ¹⁸⁵

Une explication possible à ce comportement a récemment été fournie au travers d'études théoriques sur l'étape d'addition oxydante.¹⁸⁶ Ces calculs ont montré que l'état de coordination du palladium est un élément clé pour le contrôle de la régiosélectivité, mais aussi que des distorsions pendant l'état de transition sont responsables d'une telle discrimination. Le palladium monoligandé est plus réactif, principalement dû au fait d'une faible distorsion des entités de palladium, favorisant l'insertion dans la liaison la plus faible et facile à tordre, *i.e.* la liaison C-Cl. Mais la nature du catalyseur actif, neutre ou cationique, ainsi que son encombrement stérique, induit par le ligand, sont tout aussi importants pour la dissociation initiale du ligand pour former l'entité de palladium monoligandée.

Des différences de chimiosélectivité lors du couplage pallado-catalysé des triflates et des halogénures d'aryle ont déjà été identifiées (Schéma 101).¹⁸⁷

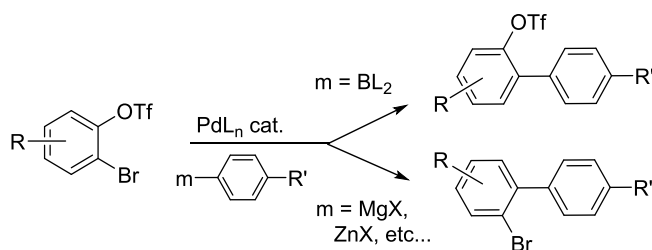


Schéma 101 : « The Suzuki-Miyaura anomaly » ¹⁸⁷

¹⁸⁵ Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028.

¹⁸⁶ Kégl, T. R.; Kollár, L.; Kégl, T. Adv. Phys. Chem. 2015, 2015, 1-6.

¹⁸⁷ a) Kamikawa, T.; Hayashi, T. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7087-7090 ; b) Espino, G.; Kurbangalieva, A.; Brown, J. M. Chem. Commun. 2007, 1742-1744.

Elles découlent très certainement des différences mécanistiques entre les réactions de couplage. Cette sélectivité inattendue est la plus marquée dans les couplages croisés de type Suzuki-Miyaura, ce qui a conduit à l'appeler « The Suzuki-Miyaura anomaly ».

IV.3.3. Bilan

Les résultats obtenus lors de cette première étude des aspects mécanistiques du couplage pallado-catalysé des nosylates d'aryle et de vinyle montrent que ces derniers présentent une réactivité complexe. Nous observons très certainement une dualité de comportement entre un état de transition cationique ou covalent. Afin de mieux comprendre leur comportement pendant la réaction des études plus approfondies seront nécessaires. Ces nouvelles découvertes seraient particulièrement utiles dans les cas où une faible réactivité est observée, permettant ainsi de moduler le système catalytique et ainsi l'améliorer en tenant compte des étapes limitantes du mécanisme.

V. Détermination structurale des sulfonates de vinyle

V.1. Introduction

Dans la synthèse de produits (naturels), la bonne attribution des stréréocentres est d'une importance cruciale. De plus, une mauvaise détermination structurale peut avoir des conséquences dramatiques, étant donné que l'activité biologique de deux énantiomères ou diastéréoisomères peut être complètement différente.

Lors de ce projet nous nous sommes particulièrement intéressés à la détermination de la configuration des sulfonates de vinyle trisubstitués. Nous avons été confrontés à beaucoup d'exemples de triflates et de nosylates de vinyle où il était crucial de déterminer ou de confirmer la position des substituants autour de la double liaison. Ce type de vérification nous a été particulièrement utile dans le cas des sulfonylations contrôlées ainsi que dans les couplages pallado-catalysés des nosylates de vinyle acycliques, afin de vérifier qu'il s'agissait effectivement d'un couplage et non d'une réaction d'addition-élimination.

Généralement, la méthode la plus fiable et concluante, pour confirmer ou élucider des structures moléculaires, est la diffractométrie de rayons X (DRX). Cependant, l'obtention de cristaux est une étape très délicate, voire impossible dans certains cas. En revanche, les techniques de spectroscopie RMN présentent une solution très intéressante et élégante. D'autres méthodes d'élucidation de structure existent également,¹⁸⁸ cependant en ce qui concerne les doubles liaisons disubstituées, leur nature *Z* ou *E* peut facilement être déterminée par spectroscopie RMN ¹H.

L'analyse des constantes de couplage ³*J* (H-H) des protons vicinaux révèle une importante différence entre les isomères *Z* et *E* (Figure 37) et ceci permet de déterminer avec aisance la configuration du composé étudié.¹⁸⁹ En revanche, dans le cas des doubles liaisons trisubstituées, l'attribution de la stéréochimie *Z* ou *E* devient beaucoup moins simple du fait de la faible différence entre les constantes de couplage ⁴*J* (H-H) des deux isomères.

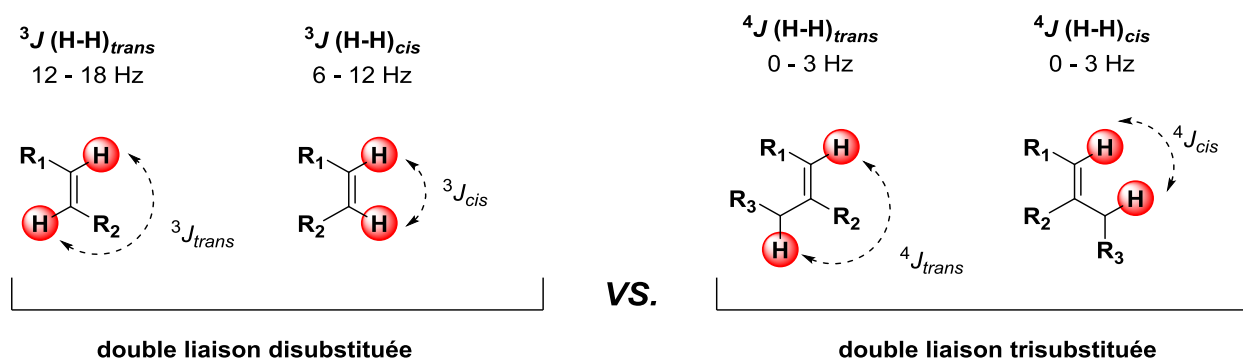


Figure 37 : Couplages *cis* et *trans* *J* (H-H) des doubles liaisons

¹⁸⁸ a) Elyashberg, M.; Williams, A.J.; Blinov, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1296-1328 ; b) Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946-12959 ; c) Bihlmeier, A.; Bourcet, E.; Arzt, S.; Müller, T.; Bräse, S.; Klopper, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2154-2160 ; d) Gross, L.; Mohn, F.; Moll, N.; Meyer, G.; Ebel, R.; Abdel-Mageed, W. M.; Jaspars, M. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 821-825 ; e) Roberts, J. D.; Dorman, D. E.; Jautelat, M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2757-2766.

¹⁸⁹ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7th Edition, Wiley Global Education, **2005**.

V.2. Contexte des travaux

Dans le cadre de nos travaux, nous avons été confrontés à plusieurs exemples de sulfonates de vinyle trisubstitués. Les analyses standards, tels que la spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C , ne nous ont pas permis de déterminer leur configuration.

En effet, pour ce faire, les isomères *E* et *Z* du sulfonate en question doivent être obtenus, et le déplacement chimique des protons vinyliques de l'un par rapport à l'autre peut donner une indication sur la configuration du sulfonate de vinyle étudié. Cependant, cette différence est dans la plupart des cas infime.

Afin d'illustrer la difficulté de différenciation entre les isomères *Z* et *E*, nous avons choisi deux exemples – le tosylate et le nosylate de vinyle issus de l'acétoacétate d'éthyle (Figure 38).

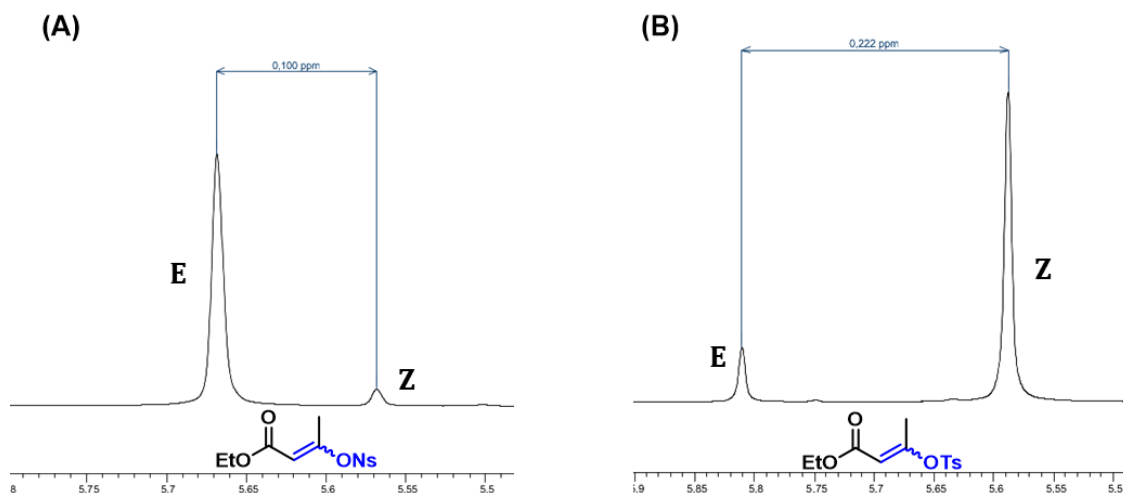


Figure 38 : Différence entre le déplacement chimique des protons vinyliques spectroscopie RMN ^1H

Ici, les protons vinyliques des isomères *E* sont déblindés par rapport à ceux des isomères *Z*. Néanmoins, la différence de déplacement chimique entre les protons vinyliques *Z* et *E* est variable – 0.1 ppm pour le nosylate (Figure 38, (A)) et 0.2 ppm pour le tosylate (Figure 38, (B)).

Cette différence de déplacement chimique a également été observée par Tanabe *et al.*¹⁹⁰ Ils ont décrit 22 exemples de tosylates de vinyle issus de cétoesters. Nous avons donc pu comparer les déplacements caractéristiques des isomères *E* et *Z* (Figure 39). De manière générale, les signaux de l'isomère *E* sont caractérisés par des déplacements à champ faible et ceux de l'isomère *Z*, par des déplacements à champ fort. Cependant, cette différence est négligeable pour les protons vinyliques (en rose) et devient plus importante pour les carbones d'hybridation sp^2 portant le groupement tosylé (en orange).

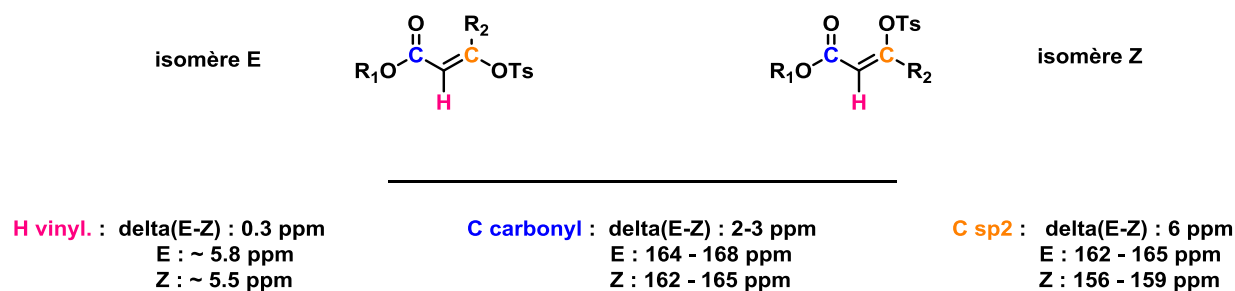


Figure 39 : Différence de déplacement chimique des signaux caractéristiques des tosylates de vinyle

Nous avons pu obtenir les mêmes conclusions dans le cas d'un nosylate (Figure 40). De plus, la différence de déplacement chimique reste quasi inchangée entre le tosylate et le nosylate.

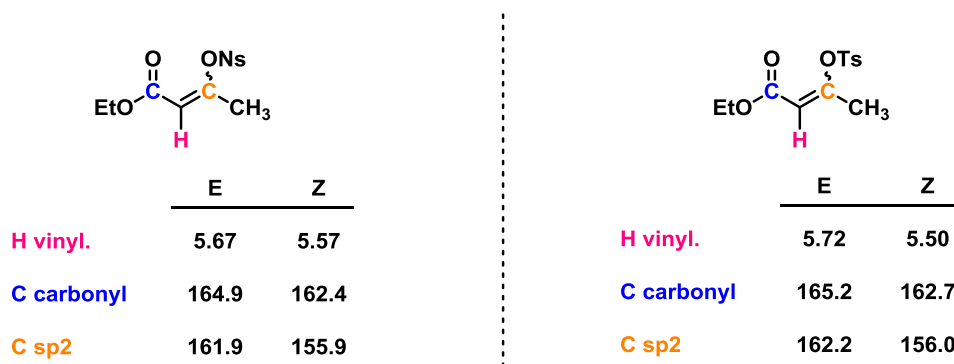


Figure 40 : Comparaison du déplacement chimique des signaux caractéristiques du tosylate du nosylate de l'acétoacétate d'éthyle

En conclusion, les deux isomères seraient nécessaires afin de pouvoir déterminer leur configuration *Z* ou *E* par comparaison des déplacements chimiques. Ceci est généralement

¹⁹⁰ Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10* (11), 2131–2134.

envisageable dans le cadre d'un travail méthodologique où les deux isomères sont facilement accessibles. Cependant, dans le cas d'une synthèse totale de produits naturels ou biologiquement actifs, comme pour la synthèse du synthon **CyP NA2**, cela s'avère beaucoup plus difficile à mettre en œuvre.

La spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C ne peut servir donc que d'indication sur la position des substituants autour d'une double liaison trisubstituée. Cette technique n'est pas suffisante pour permettre la détermination de la configuration d'un sulfonate de vinyle lorsqu'un seul isomère est présent.

Dans ces cas-là, les techniques de spectroscopie RMN à deux dimensions peuvent être très utiles. Parmi ces dernières, nous pouvons distinguer deux types : celles qui utilisent des corrélations à travers l'espace via le couplage dipolaire – la spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire (NOESY – nuclear Overhauser effect spectroscopy) – et celles qui utilisent des corrélations à travers les liaisons via les constantes de couplage scalaires comme la spectroscopie de corrélation (COSY – correlation spectroscopy) et la spectroscopie hétéronucléaire *J*-résolue (JRES – selective *J*-resolved spectroscopy).

La spectroscopie de corrélation (COSY) permet de détecter des corrélations (couplages) entre des protons adjacents (de 2 à 4 liaisons, en fonction du nombre d'insaturations et de l'angle des liaisons). Cette technique n'est pas applicable dans le cas des doubles liaisons trisubstituées dû à l'absence de protons vicinaux susceptibles de coupler ensemble. Cette technique ne sera donc pas abordée ici.

V.3. Détermination par observation des corrélations spatiales – la NOESY

La spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire est basée sur la relaxation croisée des spins *via* l'interaction dipolaire à travers l'espace. Elle permet de démontrer des corrélations entre protons qui sont à proximité dans l'espace (moins de 5 Å) mais pas forcément adjacents.

V.3.1. La NOESY dans le cas des sulfonates de vinyle

En général, la NOESY est employée pour prouver la position dans l'espace de différents substituants portés par une molécule en observant les corrélations spatiales entre des protons d'intérêt. Dans le cadre de nos travaux nous avons pu l'appliquer sur le bistriflate **106**. Cette technique nous a permis effectivement d'observer la corrélation entre le proton vinylique exocyclique et le CH₂ endocyclique (Figure 41).

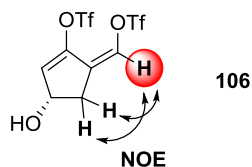


Figure 41: Corrélations observées pour le bistriflate **106** par NOESY

Nous avons donc voulu appliquer cette technique afin de déterminer la nature *Z* ou *E* des sulfonates de vinyle trisubstitués. Pour ce faire, nous avons observé la corrélation spatiale entre le proton vinylique et le groupement méthyle dans les nosylates de vinyle *Z* **143** et *E* **140** issus de l'acétoacétate d'éthyle (Figure 42). Curieusement, une corrélation spatiale peut être observée dans le cas des deux isomères. Il apparaît donc nécessaire non seulement d'« observer », mais de quantifier cette corrélation spatiale.

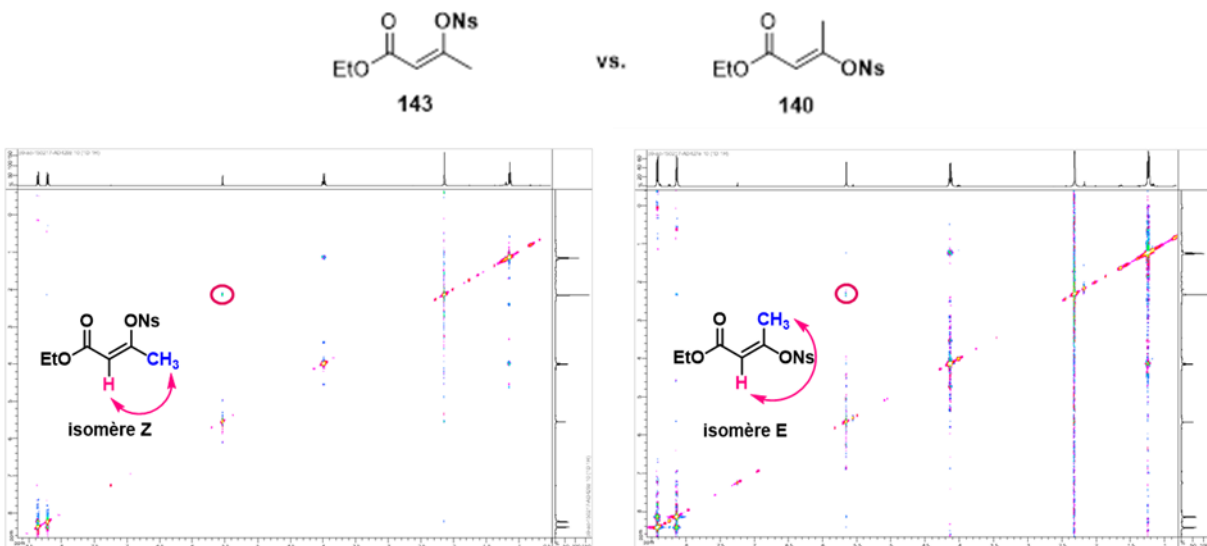


Figure 42 : Spectres NOESY obtenus pour **143** et **140**

Pourquoi une corrélation spatiale est observée dans les deux cas ?

En effet, la mise en place de l'expérience est une étape cruciale pour la fiabilité de la mesure. Généralement, cette dernière comprend quatre étapes : le temps de préparation, le temps d'évolution, le temps de mélange et la détection.

L'effet Overhauser nucléaire est très dépendant du temps de mélange appliqué pendant l'expérience. En effet, pendant le temps de mélange, l'effet NOE augmente avec la relaxation croisée des spins perturbés (Figure 43, partie ascendante linéaire de la courbe) ; et diminue par le phénomène de relaxation (Figure 43, partie descendante de la courbe). Ainsi, d'une molécule à l'autre (temps de relaxation) et d'une expérience à l'autre (temps de mélange), de grandes différences peuvent être observées dans ce type de spectroscopie.

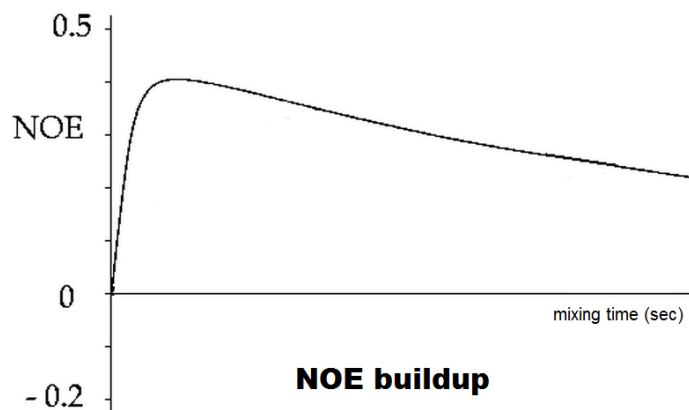


Figure 43 : Courbe d'accumulation de NOE (NOE buildup)

Dans la spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire le choix du temps de mélange est donc très important. Ceci permet se placer dans la partie linéaire ascendante de la courbe d'accumulation de NOE.

Étant donné que le temps de relaxation (T1) peut être différent entre deux molécules, il serait nécessaire de mesurer la gamme de temps de mélange pour laquelle l'on est dans la partie linéaire de cette courbe. En effet, pour des temps de relaxation très différents, l'effet NOE sera différent,

donc la courbe d'accumulation de NOE peut se retrouver décalée, ce qui résultera en mesures faussées et des résultats non comparables.

Pour deux isomères, un *Z* et un *E* du nosylate étudié par exemple, on peut supposer que ce temps de relaxation est similaire étant donné que les deux molécules diffèrent uniquement par la configuration de la double liaison. Néanmoins, nous avons vérifié ce paramètre (Figure 44). Comme prévu, les T1 sont du même ordre de grandeur (T1 4,57 s pour l'isomère *Z* et T1 3,62 s pour l'isomère *E*), une comparaison entre ces deux molécules est donc possible.

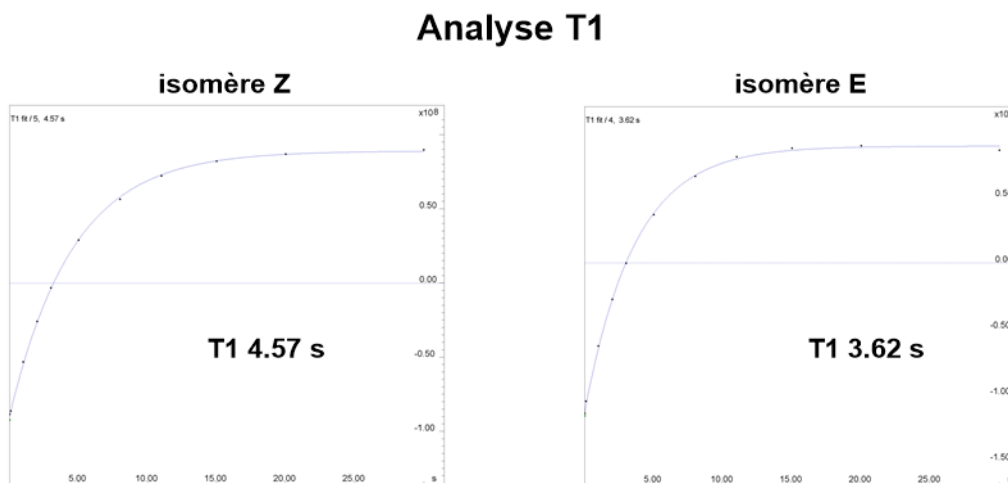


Figure 44 : T1 mesurés dans le cas des deux isomères *Z* et *E*

Comment quantifier les corrélations NOE observées ?

La quantification des corrélations spatiales se fait en comparant la corrélation d'intérêt par rapport à une corrélation qui sert de référence dans les deux isomères. Dans notre cas, la corrélation spatiale d'intérêt est $1\text{H}_{\text{vinyl}} / \text{CH}_3$, et la corrélation de référence est $1\text{H-Ns} / \text{CH}_3$.

Afin de comparer ces deux corrélations, l'effet NOE des deux peut être intégré sur une coupe en une dimension du spectre NOESY (Figure 45). La valeur de l'intégrale $1\text{H-Ns} / \text{CH}_3$ est alors fixée à 100 et la valeur de l'intégrale à quantifier $1\text{H}_{\text{vinyl}} / \text{CH}_3$ est relevée. Ainsi, des valeurs numériques comparables entre elles sont obtenues pour les NOEs de $1\text{H}_{\text{vinyl}} / \text{CH}_3$.

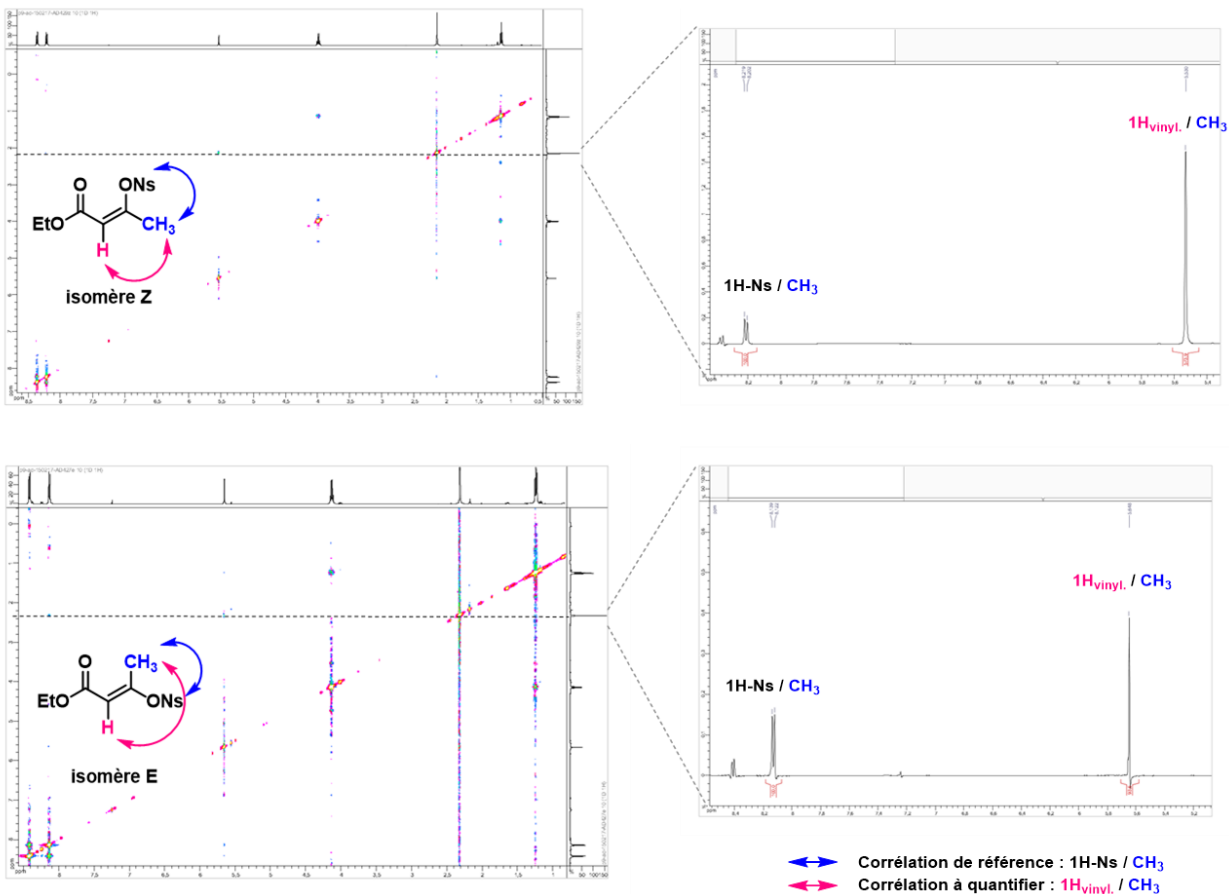


Figure 45: Principe de la quantification à partir d'un spectre NOESY

Les résultats obtenus pour les deux isomères du nosylate de l'acétoacétate d'éthyle sont présentés ci-dessous (Figure 46).

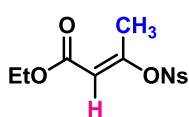
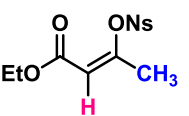
	<i>Expérience 1</i>		<i>Expérience 2</i>	
	1H-Ns / CH ₃	1H _{vinyl.} / CH ₃	1H-Ns / CH ₃	1H _{vinyl.} / CH ₃
	100	93	100	-17
	100	573	100	251
temps de mélange	800ms		200ms	

Figure 46: Valeurs relevées après analyse des corrélations spatiales pour le nosylate de l'acétoacétate d'éthyle

Pour un temps de mélange de 800 ms, la corrélation $1H_{\text{vinyl.}} / CH_3$ de l'isomère *Z* est très bien définie (573), alors que celle de l'isomère *E* est faible mais non négligeable (93). Ces valeurs démontrent bien que la corrélation entre le proton vinylique et le groupement méthyl vicinal de l'isomère *Z* est très supérieure à l'isomère *E* (Figure 46, *Expérience 1*).

Pour s'assurer que le temps de mélange de 800 ms est bien dans la partie linéaire ascendante de la courbe d'accumulation de NOE (Figure 43ci-dessus) nous avons réalisé une expérience sur les mêmes substrats avec un temps de mélange inférieur de 200 ms (Figure 46, *Expérience 2*). Dans ce cas, la corrélation $1H_{\text{vinyl.}} / CH_3$ de l'isomère *Z* est bien définie (251), et celle de l'isomère *E* est inexistante (-17). Le temps de mélange plus court de 200 ms permet donc une détermination plus aisée de la configuration de cette double liaison.

Cette technique est également applicable à d'autres sulfonates, comme par exemple le tosylate de l'acétoacétate d'éthyle. Dans ce cas-ci, un temps de mélange intermédiaire de 400 ms est choisi (Figure 47). La corrélation $1H_{\text{vinyl.}} / CH_3$ de l'isomère *Z* est toujours très bien définie (798), et celle de l'isomère *E* reste faible mais non négligeable (89). Au vu de ces résultats, il serait plus judicieux de privilégier un temps de mélange plus court comme dans l'exemple précédent. Toutefois, les valeurs obtenues nous permettent de déterminer sans ambiguïté la configuration des deux isomères.

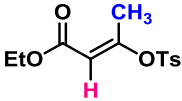
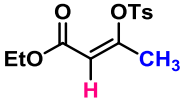
	$1H\text{-Ts} / CH_3$	$1H_{\text{vinyl.}} / CH_3$
	100	89
	100	798
temps de mélange	400ms	

Figure 47 : Valeurs relevées après analyse des corrélations spatiales du tosylate de l'acétoacétate d'éthyle

En conclusion, cette approche qui utilise la spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire s'avère donc très utile lors de la détermination de la configuration d'un sulfonate de vinyle. Cependant, elle présente également deux inconvénients non négligeables. Le temps de mise en place de ce

type d'expérience est souvent très long. Le temps d'acquisition nécessaire pour une NOESY est souvent de l'ordre de deux à trois heures. Ce temps peut être multiplié dans le cas où la recherche d'un temps de mélange adéquat s'impose. De plus, la spectroscopie NOESY ne peut pas être appliquée avec des sulfonates qui ne portent pas d'atomes d'hydrogène, comme par exemple les triflates. L'alternative HOESY (heteronuclear Overhauser effect spectroscopy) est envisageable, toutefois cette technique est moins sensible et la détection des corrélations est plus difficile.

La NOESY est une technique qui permet bien la mise en évidence des corrélations spatiales nécessaires pour l'attribution de la configuration des sulfonates de vinyle. Malgré ceci, son utilisation reste exceptionnelle. D'une part, les coûts engendrés par les temps d'acquisition souvent très longs ne sont pas négligeables. D'autre part, la relation entre la distance et le NOE n'est pas facile à déterminer sans réaliser plusieurs expériences. En effet, lorsqu'on change de substrat, la dépendance NOE – distance change également. Pour ceci, nous nous sommes tournés vers une autre constante physique mesurable par RMN – les constantes de couplage scalaires.

V.4. Détermination par mesure des constantes de couplage 3J (^{13}C - 1H)

Dans le cadre de nos travaux la spectroscopie RMN 1H n'étant pas suffisante nous avons envisagé de nous tourner vers la détermination structurale basée sur l'analyse des constantes de couplage 3J (C-H) – Figure 48.

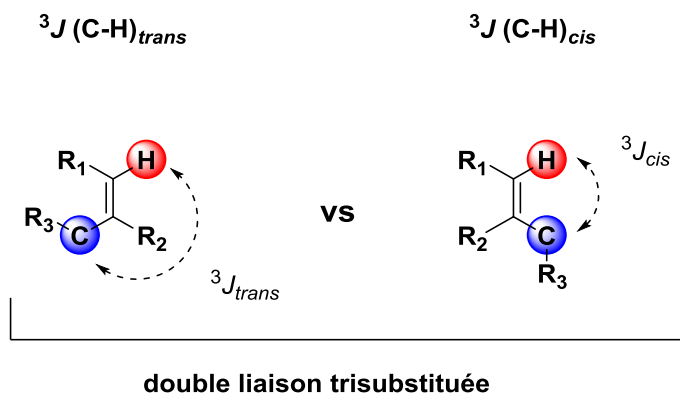


Figure 48 : Couplages *cis* et *trans* 3J (C-H) des doubles liaisons trisubstituées

Pour mesurer cette constante de couplage, la méthode classique est la lecture sur un spectre ^{13}C non-découplé ^1H .¹⁹¹ Cependant, cette approche a certains inconvénients non négligeables. En effet, l'interprétation des résultats s'avère très difficile lorsque le même carbone est couplé avec plusieurs protons. Le signal résultant est alors un multiplet complexe ; ceci ne permet donc pas d'extraire et d'attribuer avec précision les constantes de couplage. De plus, cette expérience n'est pas très sensible du fait de l'absence d'effet NOE. En effet, lorsqu'un spectre est découplé, l'on profite de l'effet NOE, ce qui a comme conséquence de rendre l'expérience plus sensible.

Il existe une autre séquence – la RMN *J*-résolue hétéronucléaire (JRES) intéressante et qui pourrait répondre à nos attentes.¹⁹² Ces expériences RMN permettent la séparation en deux dimensions des déplacements chimiques et des constantes de couplage (*J*).¹⁹³ Ainsi, toutes les constantes de couplage nJ (^{13}C - ^1H) sont mesurables directement sur le spectre 2D. De façon intéressante, la JRES est utilisée principalement comme un outil pour identification de biomarqueurs¹⁹⁴ en médecine et en biologie.¹⁹⁵

Une variante sélective de cette spectroscopie est également connue – la SELJRES (Figure 49). Cette dernière permet de contourner les problèmes liés à la lecture des valeurs et ainsi de simplifier la mesure des constantes de couplage *J* (C-H). La SELJRES permet de cibler un proton et d'inverser sa résonance. Ceci a comme résultat d'éliminer du spectre 2D toutes les constantes de couplage non pertinentes. Les constantes de couplages restantes sont celle du proton d'intérêt et elles peuvent être facilement relevées par mesure de la distance **d**.

¹⁹¹ a) Tadesse, M.; Strom, M. B.; Svenson, J.; Jaspars, M.; Milne, B. F.; Torfoss, V.; Andersen, J. H.; Hansen, E.; Stensvag, K.; Haug, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4752-4755 ; b) García, P.; Martín-Pastor, M.; de Lera, A. R.; Alvarez, R. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 543-549 ; c) Contreras, R. H.; Provasi, P. F.; dos Santos, F. P.; Tormena, C.F. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 113-120.

¹⁹² a) Aue, W. P.; Bartholdi, E.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.*, **1976**, *64*, 2229-2246; b) Bodenhausen, G.; Freeman, R.; L. Turner, D. *J. Magn. Reson.*, **1977**, *27*, 511-514.

¹⁹³ a) Bruch, M. *NMR Spectroscopy Techniques, Second Edition*, CRC Press, **1996**; b) Claridge, T. D. W. Chapter 7: Separating shifts and couplings: J-resolved spectroscopy, in *High-resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Elsevier, Oxford, 2nd edn, **2009**, *27*, ch. 7, Tetrahedron Organic Chemistry Series, 233-246.; c) Martinez, A.; Bourdreux, F.; Riguet, E.; Nuzillard, J.-M. *Magn. Reson. Chem.*, **2012**, *50*, 28-32.

¹⁹⁴ a) Ludwig, C.; Viant, M. R. *Phytochem. Anal.*, **2010**, *21*, 22-32; b) Lange, T.; Schulte, R. F.; Boesiger, P. *Magn. Reson. Med.*, **2008**, *59*, 966-972.

¹⁹⁵ Fonville, J. M.; Maher, A. D.; Coen, M.; Holmes, E.; Lindon, J. C.; Nicholson, J. K.; *Anal. Chem.*, **2010**, *82*, 1811-1821.

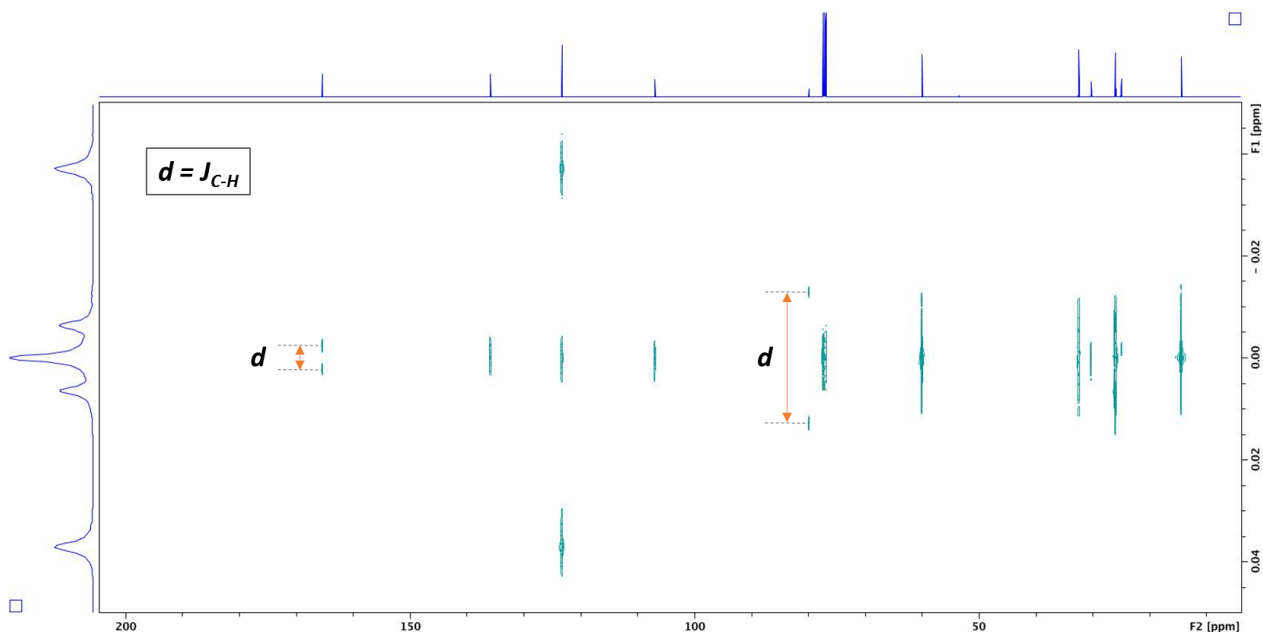


Figure 49 : Spectre SELJRES de 143 (isomère Z)

V.4.1. Constantes de couplage 3J (^{13}C - ^1H) – rappel bibliographique

Dans les années 1970, l'équipe de Durham décrit plusieurs exemples de valeurs de constantes de couplage 3J (^{13}C - ^1H).¹⁹⁶ Ces dernières sont classées en fonction de l'hybridation du carbone **C** (Tableau 26).

Tableau 26 : Gamme des constantes de couplage 3J ^{13}C - ^1H en fonction de l'hybridation du carbone **C** observées par Durham¹⁹⁶

C Hybridation	3J (^{13}C - ^1H)		
	Hz (Hz)	H_E (Hz)	
	sp (CN , CC)	8.2–9.0	13.8–15.0
	sp ² (CO)	4.3–10.0	9.5–16.9
sp ³ (CH₂X)	5.7–8.0	7.7–11.0	
Moyenne	7.2 (± 2.9)	13.3 (± 4.6)	

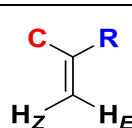
De manière générale, les résultats obtenus démontrent que la tendance est la même pour les valeurs des constantes de couplage 3J (^{13}C - ^1H) des alcènes trisubstitués sont comparables aux

¹⁹⁶ Kingsbury, C. A.; Draney, D.; Sopchik, A.; Rissler, W.; Durham, D. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3863–3868.

constantes de couplage 3J (^1H - ^1H) des alcènes disubstitués. En effet, les $^3J_{trans}$ sont supérieures aux $^3J_{cis}$.

Cette observation est également confirmée par les récents travaux effectués dans notre laboratoire sur l'attribution des relations régio- et diastéréoisomériques d'alcènes trisubstitués par la méthode SELJRES.^{197,198} La même tendance générale est observée $^3J_{trans} > ^3J_{cis}$ (Tableau 27). Cependant, des variations importantes en fonction de l'hybridation du carbone **C** n'ont pas été relevées, comme dans les travaux de Durham. En effet, il a été démontré que c'est la nature du groupement **R** qui régit les variations des constantes de couplage. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous (Tableau 27).

Tableau 27 : Gamme des constantes de couplage 3J ^{13}C - ^1H en fonction de la nature du groupement **R observées par Blanc et Pale^{197,198}**

 $\text{C}(\text{sp}^2) = \text{C-cétone}, \text{C-ester}$ $\text{C}(\text{sp}^3) = \text{C-alcool}, \text{C-alkyle}$	R	3J (^{13}C - ^1H)	
		H_Z (Hz)	H_E (Hz)
	O-ester/éther	3.5 (± 0.4)	7.2 (± 1.0)
	C-alkyle	6.9 (± 0.2)	13.5 (± 0.2)
	C-ester	–	9.9 (± 0.2)
	C-cétone	8.1 (± 0.2)	–
Moyenne sur tous les exemples		5.7 (± 2.6)	10.0 (± 3.8)

Compte tenu de ces données, nous pouvons considérer qu'une constante de couplage 3J (^{13}C - ^1H) entre un carbone allylique et un hydrogène vinylique de l'ordre de 5-7 Hz serait traduite par une relation *cis* entre ces deux éléments, alors qu'une constante de couplage 3J (^{13}C - ^1H) de l'ordre de 10-13 Hz indiquerait une relation *trans*.

V.4.2. Résultats

L'identification structurale par mesure des constantes de couplage 3J (^{13}C - ^1H) semble donc un bon compromis pour nos travaux sur les sulfonates de vinyle. Nous nous sommes donc tournés vers la séquence SELJRES. Elle est simple à interpréter, nécessite des temps d'acquisition

¹⁹⁷ Hoffmann, M.; Miaskiewicz, S.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A. *RSC Adv.* **2015**, 5 (47), 37138–37148.

¹⁹⁸ Hoffmann, M. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, **2015**.

relativement courts, et peut alors être utilisé comme une analyse (quasi) de routine pour vérifier la configuration d'une double liaison trisubstituée.

Nous avons examiné tout d'abord les deux isomères *E* et *Z* du nosylate et du tosylate de l'acétoacétate d'éthyle (Figure 50).

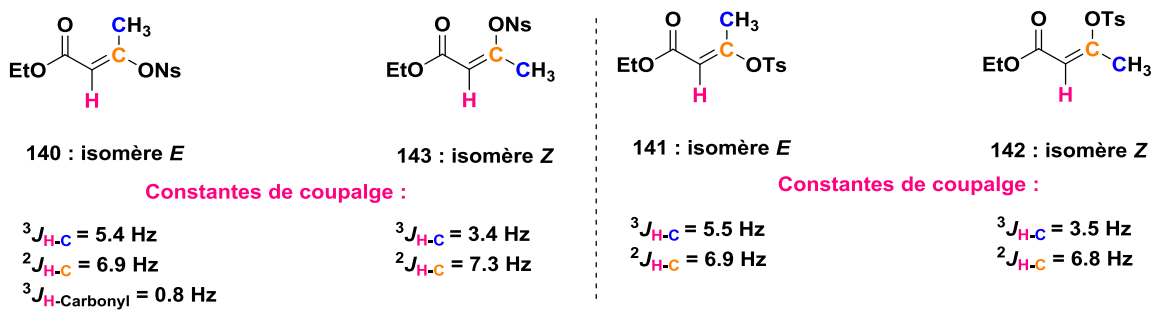


Figure 50 : Comparaison des résultats obtenus par spectroscopie SELJRES pour les isomères *Z* et *E* du nosylate et du tosylate de l'acétoacétate d'éthyle

Dans le but d'éviter toute confusion, il est important de noter que dans le cas des sulfonates de vinyle étudiés, les isomères *E* correspondent à une relation *trans* entre le proton vinylique **H** et le carbone allylique **C** d'intérêt, alors que pour les isomères *Z* ces substituants ont une relation *cis*. Les sulfonates de vinyle *E* devraient alors être caractérisés par des constantes de couplages supérieures à celles des isomères *Z*.

Comme attendu, les constantes de couplage 3J (^{13}C - ^1H) pour les isomères *E* sont bien supérieures à celles des isomères *Z*. Nous avons également pu remarquer que quel que soit le groupement sulfonate, les valeurs observées sont quasi inchangées : 5.4 Hz pour les isomères *E* et 3.4 Hz pour les isomères *Z*. Ceci reste également vrai pour le substrat de type « amide » **149** (Figure 51).

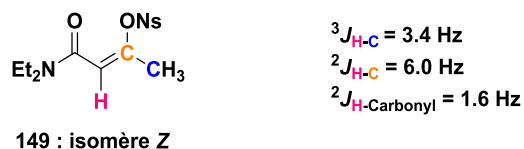


Figure 51 : Constantes de couplage obtenues par spectroscopie SELJRES pour **149** (l'isomère *Z*)

Ces premiers résultats nous ont permis de vérifier que la spectroscopie SELJRES est bien applicable sur les substrats qui nous intéressent. De plus, la différence entre les constantes de

couplage 3J (^{13}C - ^1H) entre les deux isomères peut servir d'indicateur de la stéréochimie. La différence observée dans le cas des sulfonates est moins marquée (environ 2 Hz) que celle décrite précédemment (environ 5 Hz).^{196,197} Cependant, les valeurs restent du même ordre : environ 5.4 Hz pour les isomères *E* et environ 3.4 Hz pour les isomères *Z*. Nous pouvons alors se fier aux valeurs obtenues, même si nous avons un seul des deux isomères à disposition.

Forts de ces premiers résultats, nous avons voulu étendre cette méthodologie aux triflates de vinyle préparés lors de la synthèse de la brique **CyP NA2**. La configuration du triflate d'énol exocyclique est d'une importance cruciale pour la synthèse de la N1999-A2. Nous avons voulu vérifier que la méthodologie utilisée pour la synthèse de la **CyP NA2**, n'a pas d'influence sur cette double liaison *Z* exocyclique.

Au vu de l'instabilité des triflates d'énol, nous avons choisi de travailler tout d'abord avec un composé modèle plus stable – un nosylate d'énol **169**. Les constantes de couplage des deux isomères *E* et *Z* de **169** sont mesurées (Figure 52) et, comme attendu, la constante de couplage 3J entre le proton vinylique et le carbone endocyclique en position 3 est plus grande pour l'isomère *E* que pour l'isomère *Z*, à savoir 5,4 Hz vs. 3,0 Hz.

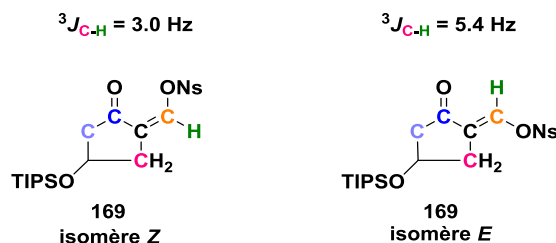


Figure 52: Constantes de couplage obtenues par spectroscopie SELJRES des nosylates d'énol **169** *E* et *Z*

Ces données sont ensuite comparées aux valeurs obtenues pour les intermédiaires portant un ou plusieurs groupements triflate (Figure 53). Les constantes de couplage relevées dans tous les cas sont de l'ordre de 3 Hz, tout comme pour le nosylate **169** *Z*. Cette observation permet de confirmer la stéréochimie *Z* du triflate d'énol exocyclique.

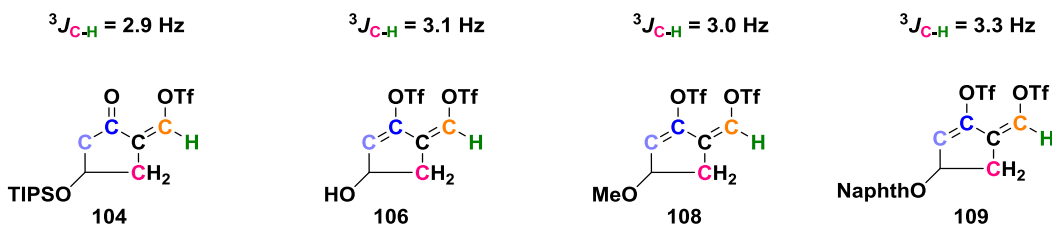


Figure 53: Constantes de couplage obtenues par spectroscopie SELJRES des triflates d'énol Z d'intérêt pour la synthèse du fragment CyP NA2 : 104, 106, 108-109

V.5. Bilan

Les travaux sur attribution de la configuration des sulfonates de vinyle acycliques par des méthodes de spectroscopie RMN 2D se sont avérés très prometteurs et intéressants.

En effet, dans notre projet sur les sulfonations sélectives, seules deux substrats ont pu être cristallisés et leur structure résolue : le triflate Z¹⁰⁷ et le nosylate Z (Figure 54).

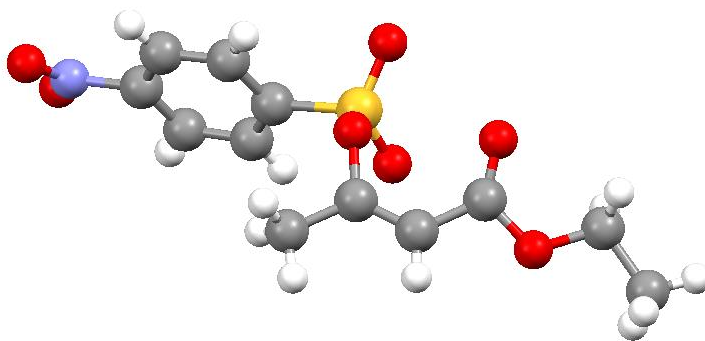


Figure 54 : Structure DRX de 143

Ceci nous a permis de confirmer sans ambiguïté que la méthodologie développée en utilisant du triflate de lithium en tant qu'agent chélatant permet bien d'obtenir sélectivement les isomères Z. Par la suite, tous les autres sulfonates de vinyle obtenus avec cette même méthode/méthodologie ont été supposés d'une stéréochimie Z. Cependant, une preuve concrète sur leur configuration n'a pas été obtenue.

Nous avons donc voulu vérifier si une autre technique pourrait nous permettre de déterminer sans ambiguïté la configuration des sulfonates de vinyle trisubstitués. Pour ce faire, les techniques de spectroscopie RMN 2D présentent une solution très intéressante.

En effet, la méthode hétéronucléaire sélective *J*-résolue – la SELJRES, s’est avérée parfaitement adaptée. Elle s’est avérée être suffisamment générale, rapide et fiable pour efficacement vérifier la configuration des triples liaisons trisubstituées. De plus, elle a deux importants avantages par rapport à l’autre technique explorée lors de notre projet, la NOESY. D’une part le temps d’acquisition est environ cinq fois plus rapide et de l’autre, elle est extrêmement facile à interpréter.

Nous avons pu appliquer cette technique, très peu connue, pour vérifier la configuration des triflates d’énol, intermédiaires clefs du synthon **CyP NA2**. Ceci nous a permis de confirmer qu’aucune isomérisation de la double liaison exocyclique n’est observée dans la séquence réactionnelle mise au point et ainsi confirmer qu’aucune des étapes de la séquence réactionnelle développée ne conduit à l’isomérisation de la double liaison exocyclique.

VI. Bilan général

Lors de cette première étude sur les nosylates en tant que partenaires électrophiles dans les réactions de couplage croisé pallado-catalysées, nous avons obtenus des résultats très encourageants.

Nous avons pu démontrer que les nosylates sont un bon compromis entre réactivité et stabilité et représentent donc une bonne alternative aux triflates dans les couplages pallado-catalysés. Ils sont stables, cristallins, faciles à préparer et leur stockage à température ambiante sans précaution particulière est possible. De plus, ils sont peu onéreux et ils sont d’excellents partenaires dans les couplages croisés.

Nous avons réussi à développer des méthodes simples, robustes et faciles à effectuer sur une grande échelle pour la nosylation. Ainsi, des bibliothèques de divers de nosylates de vinyle cycliques issus de composés 1,3-dicarbonylés et de nosylates d’aryles ont été préparées. De plus,

des avancées intéressantes ont également été faites dans le cadre de la nosylation contrôlée des composés acycliques issus de dérivés 1,3-dicarbonylés. Lors de ce dernier projet, nous nous sommes particulièrement intéressés à la détermination de la configuration des sulfonates de vinyle. Nous avons ainsi réussi à démontrer qu'en utilisant des techniques de RMN 2D peu répandues, mais simples à interpréter, il est possible d'avoir des preuves concrètes sur la nature *Z* ou *E* des sulfonates de vinyle étudiés.

Par suite, les nosylates préparés ont été couplés avec succès avec divers acides boroniques (Figure 55). Un protocole « *in situ* », où le nosylate est directement généré dans le milieu réactionnel a également été développé. Ce dernier s'est avéré très performant et il est particulièrement intéressant dans le cas des nosylates sensibles, difficiles à stocker.

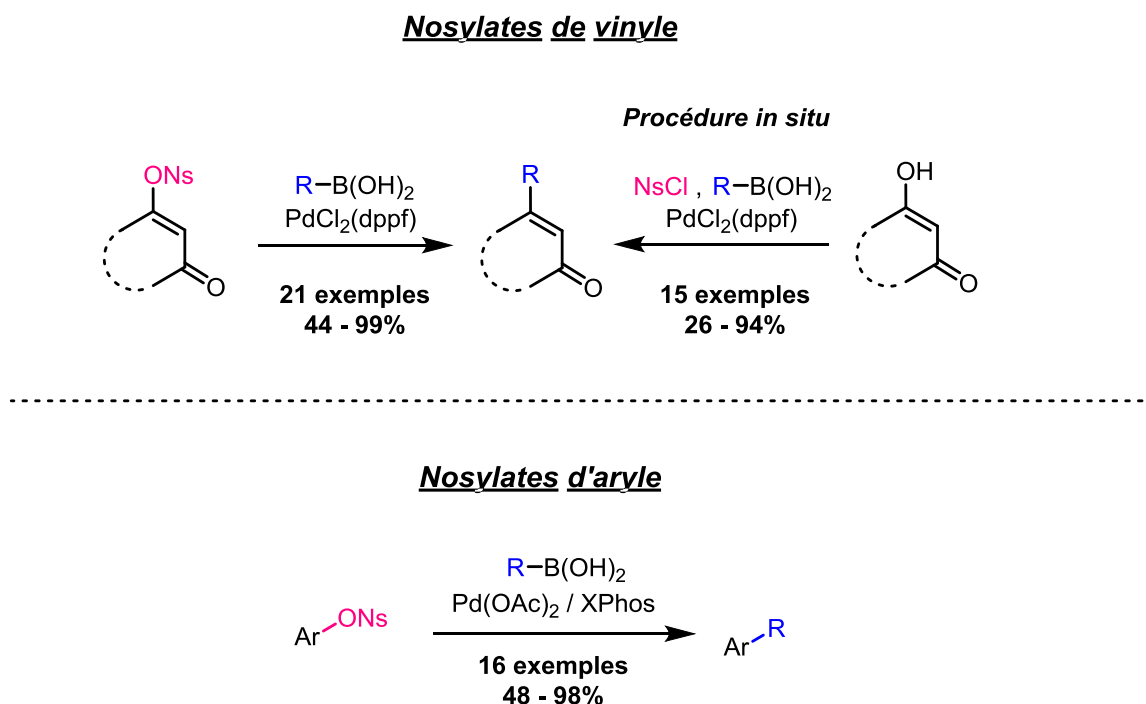


Figure 55 : Bilan général des couplages des nosylates d'aryle et de vinyle

Outre le couplage de Suzuki-Miyaura, les premiers résultats obtenus au laboratoire pour les couplages pallado-catalysés de Stille, de Heck et de Sonogashira ont également été très prometteurs.

Chapitre III : Les Nosylates

Ces travaux permettent donc d'envisager le démarrage d'une étude plus approfondie sur les nosylates dans le cadre d'une thèse. Cette dernière pourrait porter d'une part sur l'étude des nosylations contrôlées dans le cadre de substrats acycliques 1,3-dicarbonylés, et d'autre part sur l'étendue de l'utilisation des nosylates en tant que partenaires électrophiles dans les couplages pallado-catalysés, voire le développement de nouveaux couplages « *in situ* ». Enfin, les travaux débutés sur les aspects mécanistiques du couplage des nosylates pourraient apporter les informations nécessaires afin de développer des réactions encore plus efficaces et sélectives.

CHAPITRE IV :

Conclusion Générale

Chapitre IV : Conclusion Générale

Au cours de ces travaux de thèse nous nous sommes intéressés d'une part à la préparation et à l'association de synthons clés pour la synthèse de la N1999-A2, et d'autre part à l'utilisation des nosylates en tant que partenaires électrophiles dans les couplages croisés pallado-catalysés.

Dans un premier travail, nous avons préparé avec succès, à partir de produits de départ commerciaux et peu onéreux, les deux fragments énantiopurs **CyP NA2** et **EdY NA2**, avec un rendement de 3,2% et de 7,5% respectivement (Figure 56).

Ces derniers ont ensuite été associés grâce à un couplage sp - sp^2 pallado-catalysé, utilisant l'iodure d'argent en tant que co-catalyseur. Malgré les quelques problèmes rencontrés, en tenant compte de la sélectivité du couplage et de la quantité du produit de départ récupéré, le produit de couplage désiré **125** a pu être obtenu avec un rendement de 81%.

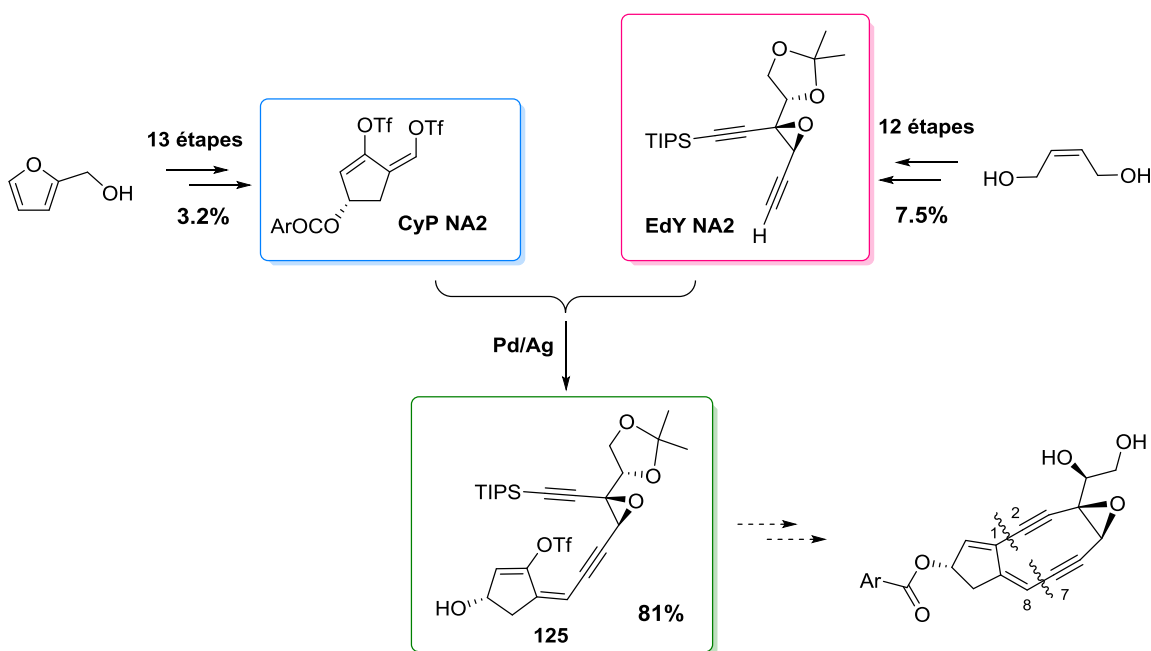


Figure 56 : Bilan général de l'approche synthétique de la N1999-A2

Au vu de ces premiers résultats fort encourageants, nous avons envisagé deux stratégies qui permettraient d'améliorer le rendement et la sélectivité de la réaction.

Afin d'améliorer le rendement obtenu, ou plus précisément maximiser la consommation du bistriflate de départ, notre stratégie principale sera le développement de transformations sans co-

catalyseur. Ainsi, la formation du produit d'auto-condensation du diyne de départ, obtenu en quantité non négligeable lors de notre essai, sera limitée et le couplage des deux fragments sera favorisé.

L'amélioration de la sélectivité du couplage (triflate d'énol exocyclique vs. endocyclique) pourrait être réalisée par un ajustement du système catalytique (source de palladium, solvant, base). Comme nous l'avons vu précédemment chacun de ces paramètres peut avoir une influence importante sur la sélectivité (cf. *CHAPITRE II II.3.1.1.ii* : Schéma 48, page 97).

De plus, nous avons également envisagé de varier le sulfonate d'énol porté par le fragment **CyP NA2** par un groupement nosyle. Ainsi, différentes combinaisons de bissulfonates pourraient être imaginées et préparées (Figure 57). Chacun de ses substrats présente des avantages pour l'approche synthétique de la **NA2**. Le dérivé bisnosylate permettrait d'améliorer la stabilité du produit final et des intermédiaires synthétiques, Alors que les dérivés mixtes triflate/nosylate, permettraient d'améliorer ou éventuellement d'inverser la sélectivité du couplage.

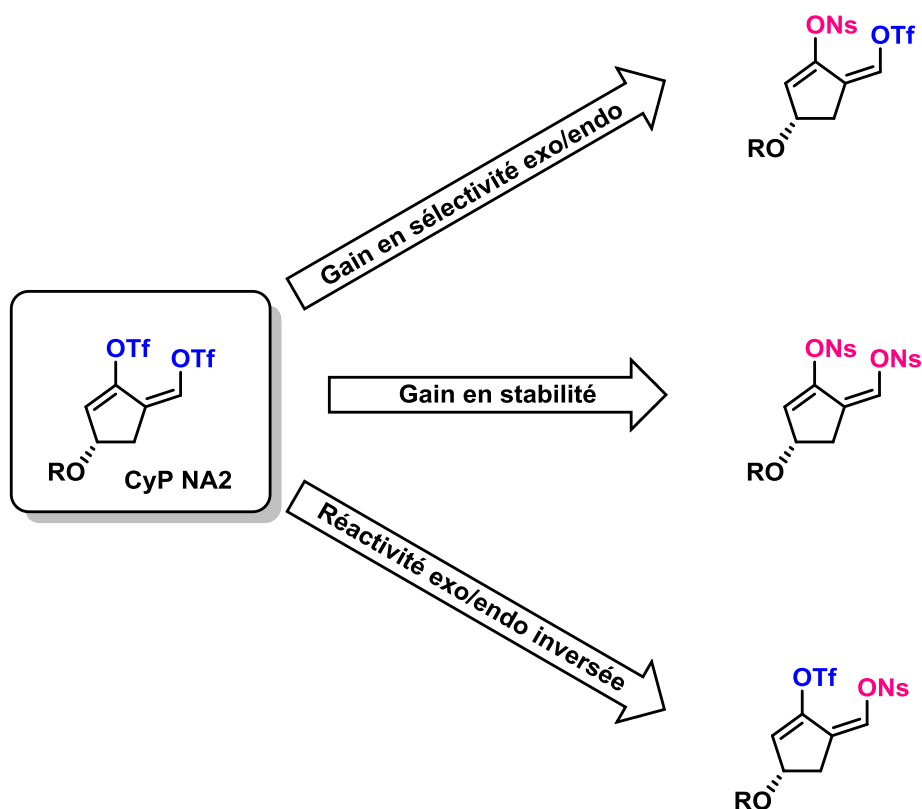


Figure 57 : Possibilités de modification du groupement sulfonate

Chapitre IV : Conclusion Générale

Nous nous sommes donc intéressés dans un deuxième travail aux nosylates et sur le développement de méthodes efficaces pour leur préparation ainsi que pour leur couplage. Étant donné le peu de références dans la littérature sur ce type de substrats, avant de débiter la synthèse de fragments de type **CyP NA2** portant un ou deux groupements nosylate, nous avons tout d'abord voulu vérifier sur des substrats plus simples que la préparation sélective et le couplage efficace de ce type de dérivés est en effet possible.

Lors de ce second travail, nous avons réussi à montrer que les nosylates sont des partenaires électrophiles polyvalents dans des réactions de couplage croisé catalysées au palladium. Ce type de partenaire électrophile permet d'effectuer des transformations très efficaces en conditions douces. De plus, grâce à leur bonne réactivité, leur facilité de préparation à partir de produits de départ simples et peu onéreux, les nosylates sont parfaitement adaptés pour la synthèse à grande échelle, ainsi que pour la synthèse de produits naturels.

Dans ce but, nous avons préparé avec succès et de bon rendement des substrats très proches du synthon cible **CyP NA2** (Figure 58). La sélectivité *Z* / *E* obtenue dans ces cas est excellente pour le produit **168**, ainsi que pour le produit **169** qui représente notre cible.



Figure 58 : Nosylates d'énol d'intérêt pour l'approche synthétique de la N1999-A2

Il nous faut maintenant étendre notre travail vers des couplages type *sp*-*sp*₂ avec les nosylates de vinyles acycliques, afin de mettre au point une méthode de couplage de Sonogashira applicable à notre synthèse totale, pour coupler les fragments **CyP NA2** et **EdY NA2**.

Des premiers tests de réaction de couplage de Sonogashira ont été réalisés par Nicolas Cheval lors de ses travaux de thèse.¹⁵⁸ Les transformations sont rapides pour la plupart des exemples et

les produits attendus sont isolés avec de bons à excellents rendements (Schéma 102). Une partie des résultats obtenus a déjà été publiée.¹⁶⁵

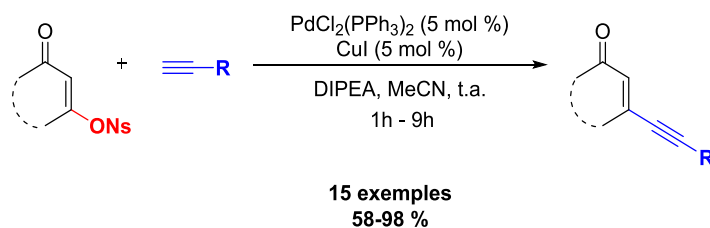


Schéma 102 : Couplage de Sonogashira des nosylates de vinyle cycliques

Nous avons continué ses travaux en étendant les couplages décrits aux nosylates de vinyle *E* et *Z* issus de l'acétoacétate d'éthyle. Ces derniers sont couplés dans les mêmes conditions que les dérivés cycliques avec de très bons rendements (Schéma 103).

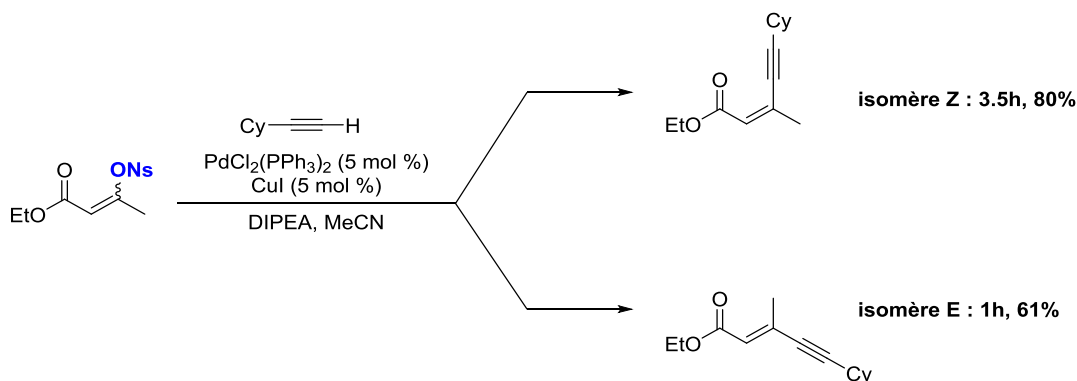


Schéma 103 : Couplage de Sonogashira des nosylates de vinyle *E* et *Z* issus de l'acétoacétate d'éthyle

Nous avons pu observer que le couplage de l'isomère *E* est plus rapide que celui de l'isomère *Z*. Néanmoins, le rendement isolé pour ce dernier est nettement supérieur à celui obtenu pour l'isomère *E*. Ceci pourrait s'expliquer par une stabilité plus importante de l'isomère *Z*, conduisant à une plus faible dégradation du substrat au cours de la réaction, au profit du produit de couplage.

Grâce à des expériences RMN 2D nous avons pu confirmer la configuration de la double liaison trisubstituée des produits formés par comparaison des constantes de couplage 3J ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$) autour de la double liaison. Nous avons pu ainsi mettre en évidence que le produit est bien formé par une réaction de couplage croisé.

Chapitre IV : Conclusion Générale

En effet, le même produit pourrait être formé par une réaction d'addition suivi d'élimination. Dans le cas du sulfonate de vinyle *E*, cette réaction procède avec une rétention de la configuration, et dans le cas du sulfonate de vinyle *Z*, avec une inversion de la configuration. Le produit thermodynamique serait alors formé dans les deux cas.

Ces résultats préliminaires de couplage de Sonogashira avec les nosylates vinyle acycliques confortent donc la faisabilité d'un couplage sp-sp₂ entre les fragments **CyP NA2** et **EdY NA2** dans le cadre de notre synthèse de la **N1999-A2**.

CHAPITRE V :

Partie Expérimentale

I. General Information

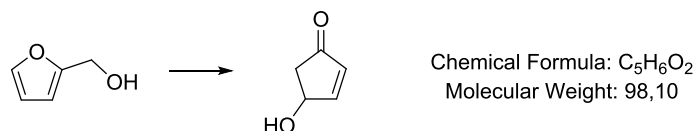
Proton (^1H NMR) and Carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on the following 300, 400 or 500 MHz instruments. The chemical shifts are given in part per million on the delta scale. The solvent peak was used as reference values. For ^1H NMR: $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm. For ^{13}C NMR: $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm. Data are presented as follow; chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, b = broad), coupling constants (J/Hz) and integration. IR spectra were recorded as neat sample on a Bruker Alpha spectrophotometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded by Electrospray Ionisation (ESI) on an Agilent 6520 Accurate Mass Q-TOF. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F254 plates with visualization by ultraviolet light, para-anisaldehyde or potassium permanganate dip. Flash column chromatography was carried out using silica gel 60 (40–63 μm) and the procedure included the subsequent evaporation of solvents *in vacuo*.

Reagents and solvents were purified using standard means. Tetrahydrofuran was dried using Glasstechnology DryStation ST100 purification system (filtration over alumina) under an argon atmosphere. Acetonitrile; *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) and triethylamine were distilled from CaH_2 and stored under an argon atmosphere. Anhydrous reactions were carried out in flame-dried glassware and under an argon atmosphere. The palladium complexes $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (99%; 99.9+%-Pd) were purchased from STREM Chemicals. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and SPhos were purchased from Alfa Aesar. XPhos was purchased from ABCR. JohnPhos, CyJohnPhos, *t*BuXPhos and BrettPhos were purchased from Sigma-Aldrich. Phenylboronic acid was recrystallized from water and all other chemicals were used as received. All extractive procedures were performed using non distilled solvents and all aqueous solutions used were saturated unless details are given.

II. N1999-A2

II.1. Synthesis of CyP NA2

4-Hydroxycyclopent-2-en-1-one (**55**)



4-Hydroxycyclopent-2-en-1-one **55** was prepared according to the microwave-assisted procedure described by Reiser *et al.*⁸² A microwave glass vessel was charged with furfuryl alcohol (0.5 mL, 5.76 mmol) in distilled water (25 mL, 0.23 M). The mixture was heated in the microwave at 300 W for 4 min (Fixed maximum parameters: 19 bar, 230°C). The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate 1/1 to 3/7) to afford **55** (416 mg, 4.24 mmol, 74 %) as a yellow oil.

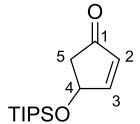
TLC Rf = 0,12 (cHex/EtOAc 1/1); ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 2.25 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 18.7 Hz, ³J_{H5a-H4} = 2.3 Hz, H_{5a}), 2.75 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 18.7 Hz, ³J_{H5b-H4} = 6.2 Hz, H_{5b}), 3.14 (1H, d, ³J_{OH-H4} = 6.2 Hz, -OH), 4.98-5.06 (1H, m, H₄), 6.19 (1H, dd, ³J_{H2-H3} = 5.7 Hz, ⁴J_{H2-H4} = 1.2 Hz, H₂), 7.57 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 5.7 Hz, ³J_{H3-H4} = 2.3 Hz, H₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 44.3 (C₅), 70.3 (C₄), 134.9 (C₂), 163.9 (C₃), 207.3 (C₁). The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.⁸²

4-((Triisopropylsilyl)oxy)cyclopent-2-en-1-one (**58**)

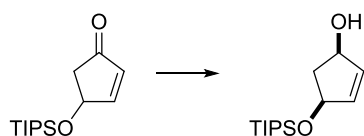


To a stirred solution of **55** (1.08 g, 11 mmol, 1 equiv.), triethylamine (2 mL, 13.7 mmol, 1.2 equiv.) and DMAP (140 mg, 1.1 mmol, 0.1 equiv.) in dichloromethane (7 mL, 1.6 M) was added triisopropylsilyl chloride (2.9 mL, 13.6 mmol, 1.2 equiv.) at 0°C and the mixture was

then stirred at r.t. for 23h. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of ammonium chloride (10 mL). The resulting mixture was extracted with dichloromethane (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed successively with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate 98/2 to 9/1) to afford **58** (2.39 g, 9.4 mmol, 85 %) as a colorless oil.

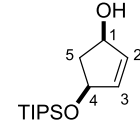

 TLC Rf = 0,32 (cHex/EtOAc 1/1); ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.02-1.12 (21H, m, TIPS), 2.29 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 18.0 Hz, ³J_{H5a-H4} = 2.3 Hz, H_{5a}), 2.74 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 18.0 Hz, ³J_{H5b-H4} = 5.7 Hz, H_{5b}), 5.07 (1H, dddd, ³J_{H4-H5b} = 5.7 Hz, ³J_{H4-H5a} = 2.3 Hz, ³J_{H4-H3} = 2.2 Hz, ³J_{H4-H2} = 1.2 Hz, H₄), 6.17 (1H, dd, ³J_{H2-H3} = 5.7 Hz, ³J_{H2-H3} = 1.2 Hz, H₂), 7.49 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 5.7 Hz; ³J_{H3-H4} = 2.2 Hz, H₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 12.0 (CH TIPS), 17.9 (3×CH₃ TIPS), 45.4 (C₅), 71.0 (C₄), 134.4 (C₂), 163.9 (C₃), 206.6 (C₁). The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.⁶⁶

(1*R,4*S**)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclopent-2-en-1-ol (61)**



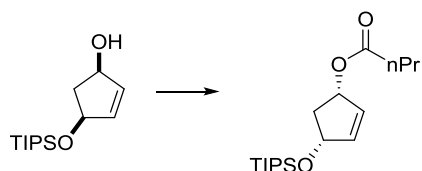
Chemical Formula: C₁₄H₂₈O₂Si
Molecular Weight: 256,46

To a stirred solution of the enone **58** (1.630 g, 6.406 mmol, 1 equiv.) and cerium(III) chloride heptahydrate (4.774 g, 12.812 mmol, 2 equiv.) in methanol (40 mL, 0.16 M) was added at -20 °C sodium borohydride (0.242 g, 6.406 mmol, 1 equiv.). After stirring for 30 min at -20 °C, the reaction mixture was quenched with 5% hydrochloric acid solution (50 mL). After warming to room temperature, the mixture was extracted with dichloromethane (3 × 100 mL) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The resulting crude oil was purified by chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 9/1 to 2/1) to yield pure compound (±)-*cis*-**61** as colorless oil (1.210 g, 4.718 mmol, 74%) and a mixture of isomers (0.131 g, 0.512 mmol, 8%).


 TLC Rf = 0,67 (cHex/EtOAc 1/1); ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.00-1.14 (21H, m, TIPS), 1.57 (1H, ddd, ²J_{H5a-H5b} = 13.7 Hz, ³J = 4.5 Hz, ³J = 4.5 Hz; H_{5a} or H_{5b}), 2.71 (1H, ddd, ²J_{H5a-H5b} = 13.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, ³J = 6.9 Hz, H_{5a} or H_{5b}), 4.54-4.63 (1H, m, H₄ or H₅), 4.71-4.77 (1H, m, H₄ or H₅), 5.97-5.91 (2H, m, H₂ and H₃); ¹³C NMR

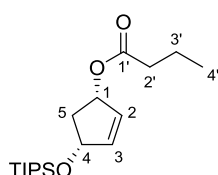
(CDCl₃, 75 MHz) δ 12.2 (CH TIPS), 18.1 (CH₃ TIPS), 45.1 (C₅), 75.3 (C₁ or C₄), 75.3 (C₁ or C₄), 135.7 (C₂ or C₃), 137.3 (C₂ or C₃). The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.⁶⁶

(1S,4R)-4-((triisopropylsilyloxy)cyclopent-2-en-1-yl) butyrate (69)

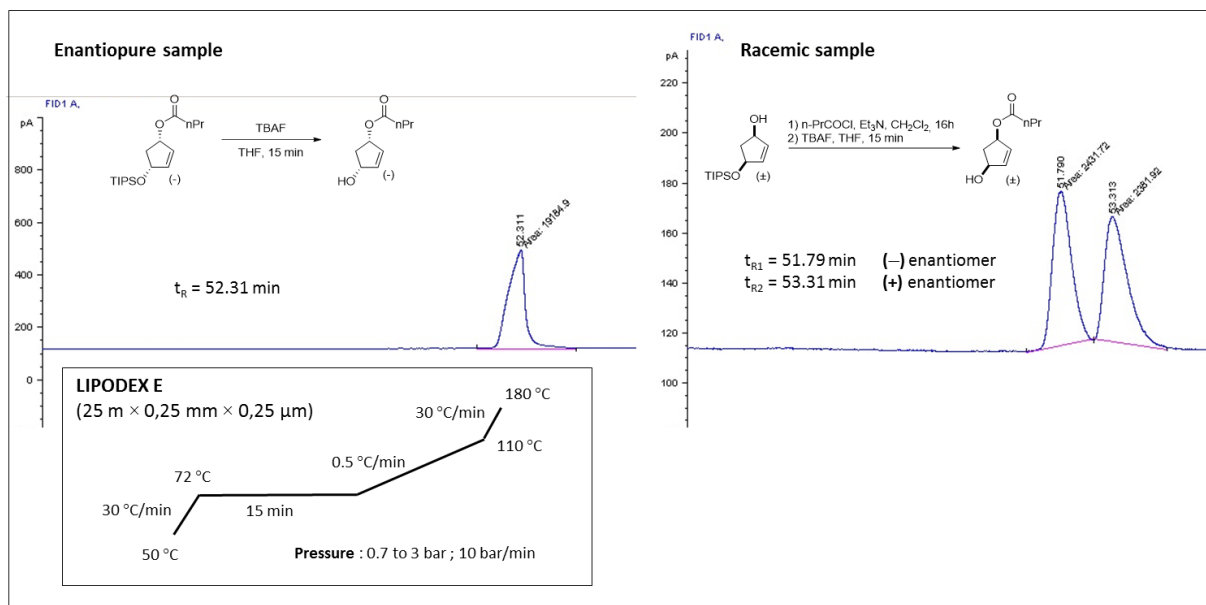


Chemical Formula: C₁₈H₃₄O₃Si
Molecular Weight: 326,55

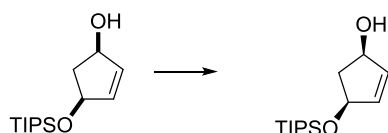
To a stirred mixture of (\pm)-cis-**61** (0.402 g, 1.569 mmol, 1 equiv.), vinyl butyrate (1.00 mL, 7.843 mmol, 5 equiv.), and triethylamine (0.15 mL, 1.098 mmol, 0.7 equiv.) in THF (16 mL, 0.1 M) was added *Candida antarctica* CAL-B Novozyme 435 (0.044 g, 28 mg/mmol of enone). The suspension was stirred at room temperature for 4 h then filtered over a pad of Celite[®]. The solid residue was then washed with ethyl acetate (20 mL) and the filtrate evaporated under reduced pressure. The resulting crude oil was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9/1) to yield the butyrate derivative (–)-**69** (0.243 g, 0.744 mmol, 47%) and the alcohol (–)-**61** (0.208 g, 0.811 mmol 52%).



TLC R_f = 0,87 (cHex/EtOAc 1/1); ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.94 (3H, t, ³J_{H4'-H3'} = 7.3 Hz, H_{4'}), 1.01-1.10 (21H, m, TIPS), 1.59-1.71 (3H, m, 2 × H_{3'} and H_{5a} or H_{5b}), 2.28 (2H, t, ³J_{H2'-H3'} = 7.5 Hz, 2 × H_{2'}), 2.85 (1H, dddd, ²J_{H5a-H5b} = 14.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, ³J = 6.1 Hz, J = 0.9 Hz, H_{5a} ou H_{5b}), 4.80 (1H, br t, ³J = 5.8 Hz, H₁ or H₄), 5.47 (1H, t large, ³J = 6.1 Hz, H₁ or H₄), 5.88 (1H, dt large, ³J_{H2-H3} = 5.6 Hz, J = 1.5 Hz, H₂ or H₃), 6.02 (1H, br dt, ³J_{H2-H3} = 5.6 Hz, J = 1.4 Hz, H₂ or H₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 12.2 (CH TIPS), 13.8 (C_{4'}), 18.1 (CH₃ TIPS), 18.6 (C_{3'}), 36.46 (C_{2'}), 41.7 (C₅), 75.0 (C₄), 76.7 (C₁), 131.3 (C₃), 139.1 (C₂), 173.6 (C_{1'}). Spectral data are identical to those already reported.⁶⁶ [α]_D²⁰ – 3 (c 0.5, MeOH). 99.6 ee determined by GC measurement on the crude product after desilylation (Lipodex E, 25 m × 0.25 mm).



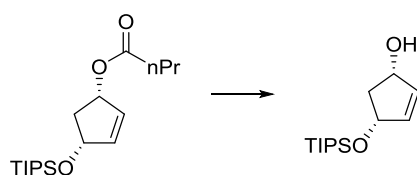
(1R,4S)-4-((triisopropylsilyloxy)cyclopent-2-en-1-ol (66)



Chemical Formula: C₁₄H₂₈O₂Si
 Molecular Weight: 256,46

Spectral data are identical to those already reported for (±)-cis-**61**. $[\alpha]_D^{20} = 12.8$ (c 0.5, MeOH). TLC R_f = 0,67 (cHex/EtOAc 1/1).

(1S,4R)-4-((triisopropylsilyloxy)cyclopent-2-en-1-ol (66a)



Chemical Formula: C₁₄H₂₈O₂Si
 Molecular Weight: 256,46

To a mixture of butyrate **69** (240 mg, 0.735 mmol, 1 equiv.) in methanol (7 mL, 0.1 M) was added potassium carbonate (124 mg, 0.882 mmol, 1.2 equiv.). The suspension was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with water (15 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The resulting crude oil was purified by chromatography on silica gel

(cyclohexane/ethyl acetate 98/2 to 9/1) to yield the corresponding alcohol **66a** as colorless oil (180 mg, 0.702 mmol, 95%).

Spectral data are identical to those already reported for (\pm)-cis-**61**. $[\alpha]_D^{20} + 14$ (c 0.5, MeOH). TLC Rf = 0,67 (cHex/EtOAc 1/1).

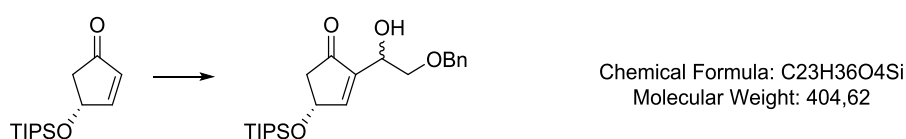
(R)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclopent-2-en-1-one (70)



To a solution of alcohol **66a** (180 mg, 0.702 mmol, 1 equiv.) in dry dichloromethane (7 mL, 0.1 M) pyridinium chlorochromate (183 mg, 0.843 mmol, 1.2 mmol) was added. After 18 h of stirring at room temperature, the mixture was filtrated over a silica gel pad, the residue washed with cyclohexane/ethyl acetate (2/1) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The oily residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95/5) to yield the enone **70** as colorless oil (172 mg, 0.674 mmol, 96%).

Spectral data are identical to those already reported for **58**. $[\alpha]_D^{20} + 59$ (c 1.05, MeOH). TLC Rf = 0,67 (cHex/EtOAc 1/1).

(4R)-2-(2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclopent-2-en-1-one (90)

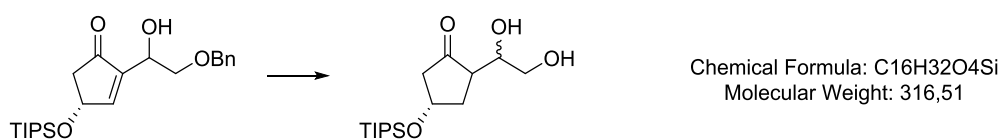


To a stirred mixture of **70** (1.231 g, 4.838 mmol, 1 equiv.) and benzyloxyacetaldehyde (1.394 g, 9.285 mmol, 1.92 equiv.) was added DMAP (59 mg, 0.484 mmol, 0.1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 76 h. The reaction was then diluted with THF (7 ml) and sodium bisulfite (1.06 g) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min, and then extracted with dichloromethane (3 times). The combined organic layers were washed with a saturated solution of sodium bisulfite, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9/1) to yield the expected adduct as a mixture of two diastereoisomers **90a** and **90b** (1.389 g, 3.435 mmol, 71%, ratio **90a/90b** : 1/1.2).

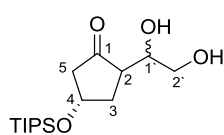
90a (white solid, mp = 49°C); TLC Rf = 0.38 (cHex/EtOAc 8/2); IR ν_{\max} 3460, 2942, 2865, 1709 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.95-1.18 (21H, m, TIPS), 2.38 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 18.2$ Hz, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 2.1$ Hz, H_{5a}), 2.78 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 18.2$ Hz, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5.9$ Hz, H_{5b}), 3.46 (1H, dd, $^2J_{\text{H2'a-H2'b}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H2'a-H1'}}$ = 7.2 Hz, H_{2'a}), 3.75 (1H, dd, $^2J_{\text{H2'b-H2'a}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H2'b-H1'}}$ = 3.3 Hz, H_{2'b}), 4.51 (1H, d, $^2J = 12.0$ Hz, CH Bn), 4.56 (1H, d, $^2J = 12.0$ Hz, CH Bn), 4.66-4.71 (1H, m, H_{1'}), 4.98 (1H, ddd, $^3J_{\text{H4-H5b}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5a}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{H4-H3}} = 2.1$ Hz, H₄), 7.14-7.37 (5H, m, H_{arom.} Bn), 7.42 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 12.0 (CH TIPS), 17.9 (CH₃ TIPS), 18.0 (CH₃ TIPS), 46.6 (C₅), 66.7 (C_{1'}), 69.1 (C₄), 72.4 (CH₂ Bn), 73.4 (C_{2'}), 127.9 (C_{arom.}), 128.5 (C_{arom.}), 137.7 (C_{arom.}), 145.4 (C₂), 159.2 (C₃), 205.1 (C₁); HR-MS 411.250 (C₂₃H₃₆O₄Si + Li calcd 411.254).

90b (colorless oil, in mixture with **90a** and benzyloxyacetaldehyde); TLC Rf = 0.29 (cHex/EtOAc 8/2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.95-1.11 (21H, m, TIPS), 2.29 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 18.5$ Hz, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 2.3$ Hz, H_{5a}), 2.74 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 18.5$ Hz, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5.9$ Hz, H_{5b}), 3.41 (1H, dd, $^2J_{\text{H2'a-H1'b}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H2'a-H1'}}$ = 7.2 Hz, H_{2'a}), 3.67 (1H, dd, $^2J_{\text{H2'b-H2'a}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H2'b-H1'}}$ = 3.3 Hz, H_{2'b}), 4.46 (1H, d, $^2J = 11.8$ Hz, CH Bn), 4.52 (1H, d, $^2J = 11.8$ Hz, CH Bn), 4.60-4.65 (1H, m, H_{1'}), 4.87-4.94 (1H, m, H₄), 7.17-7.34 (5H, m, H_{arom.} Bn), 7.58 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 12.0 (CH TIPS), 17.9 (CH₃ TIPS), 17.9 (CH₃ TIPS), 46.4 (C₅), 66.2 (C_{2'}), 68.9 (C₄), 72.6 (CH₂ Bn), 73.2 (C_{3'}), 127.7 (C_{arom.}), 128.4 (C_{arom.}), 137.7 (C_{arom.}), 145.4 (C₂), 158.8 (C₃), 204.8 (C₁).

(4S)-2-(1,2-dihydroxyethyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclopentan-1-one (91)



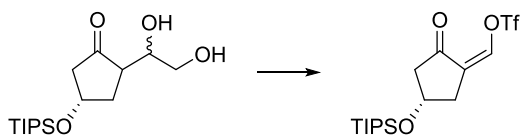
A suspension of enone **90** (0.400 g, 0.989 mmol, 1 equiv.) and palladium on carbon 10 % Degussa type E101 NE/W wet (\approx 50% of water) (0.053 g, 0.025 mmol, 0.025 equiv.) in ethyl acetate (20 mL) was stirred under hydrogen atmosphere at r.t. for 2h. The suspension was filtered, the residue washed with ethyl acetate and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 4/1 to ethyl acetate/ methanol 9/1) to yield **91** as a colorless oil (0.224 g, 0.708 mmol, 72%).



91a : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98-1.15 (21H, m, TIPS), 2.09-2.25 (1H, m, H_2), 2.26-2.51 (3H, m, H_3 and H_5), 2.56 (1H, dd, $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, H_3 or H_5), 3.56-3.68 (2H, m, $2 \times \text{H}_2$), 4.10-4.17 (1H, m, $\text{H}_{1'}$), 4.55-4.63 (1H, m, H_4); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.1 (CH TIPS), 18.0 (CH_3 TIPS), 18.0 (CH_3 TIPS), 33.9 (C_3), 49.2 (C_5), 50.3 (C_2), 65.6 ($\text{C}_{2'}$), 69.3 ($\text{C}_{1'}$), 70.5 (C_4), 217.5 (C_1); HR-MS 399.2032 ($\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}$ calcd 399.1962).

91b : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.14 (21H, m, TIPS), 1.73-1.85 (1H, m, H_2), 2.19-2.55 (4H, m, H_3 , H_5 and OH), 2.65 (1H, ddt, $^2J = 18.5$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz t, H_3 or H_5), 3.57 (1H, ddd, $^2J_{\text{H}_{2'a}-\text{H}_{2'b}} = 11.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_{2'a}-\text{H}_{1'}} = 4.3$ Hz, $\text{H}_{2'a}$), 3.75 (1H, ddd, $^2J_{\text{H}_{2'b}-\text{H}_{2'a}} = 11.6$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz, $\text{H}_{2'b}$), 3.89 (1H, dddd, $J = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_{1'}-\text{H}_{2'a}} = 4.3$ Hz, $J = 3.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 4.29 (1H, br s, OH), 4.52-4.62 (1H, m, H_4); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.1 (CH TIPS), 18.0 (CH_3 TIPS), 36.8 (C_3), 49.2 (C_2), 49.2 (C_5), 64.3 ($\text{C}_{2'}$), 68.9 ($\text{C}_{1'}$), 73.2 (C_4), 220.7 (C_1).

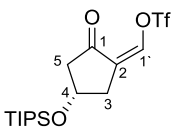
(*S,Z*)-(2-oxo-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclopentylidene)methyl trifluoromethanesulfonate (104)



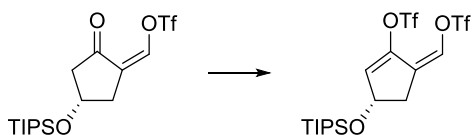
Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{SSi}$
Molecular Weight: 416,53

To a stirred solution of **91** (75 mg, 0.234 mmol, 1 equiv.) in dry dichloromethane (6 mL, 0.4 M) was added sodium periodate on silica gel (14.8 % sodium periodate, 685 mg, 0.474 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2h at room temperature. The suspension was then filtered, the residue washed with dichloromethane (25 mL) and the filtrate evaporated under reduced pressure. The resulting oily residue was dissolved in dry dichloromethane (7 mL, 0.033 M), cooled to 0°C and lithium triflate (74 mg, 0.474 mmol, 2 equiv.) was added. The suspension was kept at cold and stirred for 15 min. Triethylamine (36 μL , 0.261 mmol, 1.1 equiv.) was then added and the suspension was stirred at 0°C . After 20 min, triflic anhydride (44 μL , 0.261 mmol, 1.1 equiv.) was then added and the mixture was stirred for additional 30 min. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of ammonium chloride (25 mL). After extraction with dichloromethane (3 x 25 mL), the combined organic layers were dried over sodium sulfate and carefully concentrated to about 0.2-0.5 mL. This mixture was immediately purified by chromatography on silica gel

(cyclohexane/ethyl acetate 95/5) yielding **104** as a colorless oil (64 mg, 0.153 mmol, 65%, contaminated with triisopropylsilanol). The triflate **104** can be conserved for several days in benzene or in benzene-*d*6 at -60°C .


 TLC Rf = 0.56 (cHex/EtOAc 8/2); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.83-0.99 (21H, m, TIPS), 1.97-2.14 (4H, m, H₃ and H₅), 3.91-3.97 (1H, m, H₄), 5.98-6.00 (1H, m, H_{1'}); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 12.2 (CH TIPS), 18.0 (CH₃ TIPS), 37.5 (C₃), 49.7 (C₅), 67.8 (C₄), 119.2 (CF₃ $J_{\text{C-F}} = 321.0$ Hz), 125.6 (C₂), 133.9 (C_{1'}), 198.2 (C₁); ^{19}F NMR (282 MHz, C_6D_6) δ -75.33; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98-1.11 (21H, m, TIPS), 2.46 (1H, ddd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 17.9$ Hz, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 3.5$ Hz, $^4J_{\text{H5a-H3a}} = 1.9$ Hz, H_{5a}), 2.61 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 17.9$ Hz, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5.1$ Hz, H_{5b}), 2.70 (1H, dddd, $^2J_{\text{H3a-H3b}} = 16.2$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 3.4$ Hz, $^4J_{\text{H3a-H5a}} = 1.9$ Hz, $^4J_{\text{H3a-H1'}}$ = 1.8 Hz, H_{3a}), 2.70 (1H, ddd, $^2J_{\text{H3b-H3a}} = 16.2$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 5.2$ Hz, $^4J_{\text{H3b-H1'}}$ = 2.4 Hz, H_{3b}), 4.63 (1H, dddd, $^3J_{\text{H4-H3b}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5b}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5a}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{H4-H3a}} = 3.4$ Hz, H₄), 6.60 (1H, dd, $^4J_{\text{H1'-H3b}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{H1'-H3a}} = 1.8$ Hz, H_{1'}); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -73.73; ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, C_6D_6 , chosen proton: H_{1'} 5.99 ppm) δ 37.5 ($^3J_{\text{C3-H}} = 2.9$ Hz), 49.7 ($^4J_{\text{C5-H}} = 1.6$ Hz), 125.6 ($^2J_{\text{C2-H}} = 8.1$ Hz), 133.9 (folded $^1J_{\text{C1'-H}}$), 198.2 ($^3J_{\text{C1-H}} = 7.2$ Hz); HR-MS 439.1251 (C₁₆H₂₇F₃O₅SSi + Na calcd 439.1193).

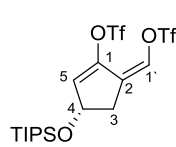
(*S,Z*)-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclopent-2-en-1-ylidene)methyl trifluoromethanesulfonate (105**)**



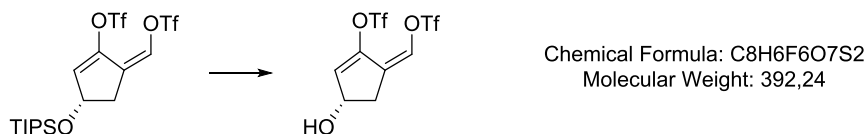
Chemical Formula: C₁₇H₂₆F₆O₇S₂Si
Molecular Weight: 548,58

To a stirred solution of triflate **104** (101 mg, 0.243 mmol, 1 equiv. with traces of silanol) in THF (7 mL, 0.035 M) at -78°C a solution of *n*-butyllithium (1.11 M in hexanes, 280 μL , 0.316 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise (1 drop / 2 sec). After 1 min, trifluoromethanesulfonate anhydride (53 μL , 0.316 mmol, 1.3 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred -78°C for 30 min. The reaction was quenched by addition of saturated solution of ammonium chloride (15 mL). After extraction with dichloromethane (3 \times 15 mL), the combined organic layers were dried over sodium sulfate and carefully concentrated to about 0.2-0.5 mL. This mixture was immediately purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 98/2) yielding **105** as a colorless oil (72 mg, 0.131

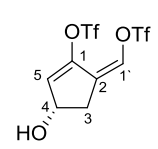
mmol, 54%). The bistriflate **105** can be conserved for several days in benzene or in benzene-*d6* at -60°C .


 TLC Rf = 0.72 (cHex/EtOAc 8/2); IR ν_{max} 3471, 2943, 2866, 1740, 1652, 1463, 1428, 1346, 1283, 1247, 1211, 1139, 1062, 1026, 969, 881, 843, 805, 674, 611 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 0.87-1.00 (21H, TIPS), 1.92 (1H, ddd, $^2J_{\text{H3a-H3b}} = 16.1$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 2.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H_{3a}), 2.09 (1H, ddd, $^2J_{\text{H3b-H3a}} = 16.1$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 6.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H_{3b}), 4.37 (1H, dddd, $^3J_{\text{H4-H3b}} = 6.7$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $^3J_{\text{H4-H3a}} = 2.6$ Hz, $J = 0.6$ Hz, H₄), 5.92 (1H, m, H₅), 5.96 (1H, br s, H₁); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 12.2 (CH TIPS), 18.0 (CH₃ TIPS), 36.0 (C₃), 70.7 (C₄), 119.0 (CF₃ $J_{\text{C-F}} = 319.7$ Hz), 119.1 (CF₃ $J_{\text{C-F}} = 321.0$ Hz), 124.1 (C₂), 127.7 (C₅), 130.2 (C₁), 145.8 (C₁); HR-MS 571.069 (C₁₇H₂₆F₆O₇S₂Si + Na calcd 571.069).

(*S,Z*)-(4-hydroxy-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cyclopent-2-en-1-ylidene)methyl trifluoromethanesulfonate (106)

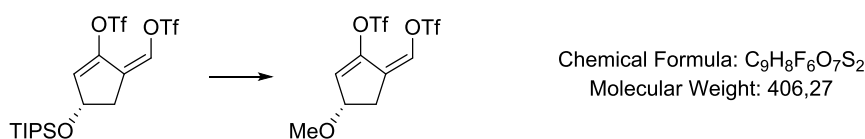


To a stirred solution of **105** (134 mg, 0.244 mmol, 1 equiv.) in a 49/1 mixture of acetonitrile/methanol (5 mL, 0.05M) copper (II) bromide (6 mg, 0.027 mmol, 0.1 equiv.) was added. The mixture was stirred for 15h at room temperature. The reaction was quenched by addition of water (30 mL). After extraction with dichloromethane (3 \times 30 mL), the combined organic layers were dried over sodium sulfate and carefully concentrated to about 0.2-0.5 mL. This mixture was immediately purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 8/2 to 5/5) yielding **106** as a colorless oil (68 mg, 0.174 mmol, 71%) and methoxy derivative **108** (20 mg, 0.049 mmol, 20%). The bistriflates **106** and **108** can be conserved for several days in benzene or in benzene-*d6* at -60°C .


 TLC Rf = 0.1 (cHex/EtOAc 8/2); IR ν_{max} 2279, 1680, 1610, 1432, 1330, 1213, 1141? 1094, 1022, 843, 812, 606, 493 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 1.59-1.69 (1H, m, H_{3a}), 1.95 (1H, dddd, $^2J_{\text{H3b-H3a}} = 16.4$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 6.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H_{3b}), 3.93 (1H, ddd, $^3J_{\text{H4-H3b}} = 6.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 1.9$ Hz, H₄), 5.52 (1H, br s, H₅), 5.87 (1H, br s, H₁); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 34.5 (C₃), 69.6 (C₄), 119.0 (CF₃

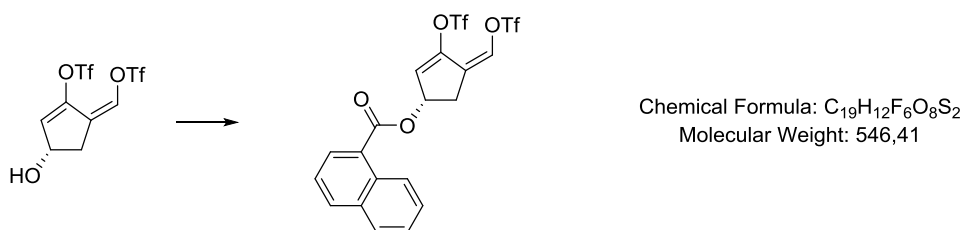
$J_{C-F} = 320.6$ Hz), 119.1 (CF₃ $J_{C-F} = 321.1$ Hz), 124.1 (C₂), 127.8 (C_{1'}), 129.7 (C₅), 145.9 (C₁); ¹³C–{¹H} selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, C₆D₆, chosen proton: H₅ 5.52 ppm) δ 34.5 (³ $J_{C3-H} = 5.8$ Hz), 69.6 (² $J_{C4-H} = 2.7$ Hz), 129.7 (folded ¹ J_{C5-H}), 145.9 (² $J_{C1-H} = 1.0$ Hz); ¹³C–{¹H} selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, C₆D₆, chosen proton: H_{1'} 5.87 ppm) δ 34.5 (³ $J_{C3-H} = 3.1$ Hz), 124.1 (² $J_{C2-H} = 9.6$ Hz), 127.8 (folded ¹ $J_{C1'-H}$), 145.9 (³ $J_{C1-H} = 8.4$ Hz); HR-MS 414.9340 (C₈H₆F₆O₇S₂ + Na calcd 414.9351).

(*S,Z*)-4-methoxy-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cyclopent-2-en-1-ylidene)methyl trifluoromethanesulfonate (108)



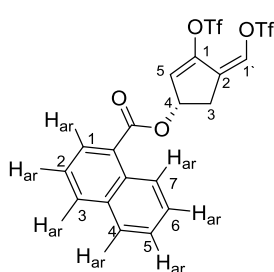
TLC R_f = 0.24 (cHex/EtOAc 8/2); IR ν_{max} 3104, 2932, 2829, 2281, 1706, 1681, 1610? 1429, 1208, 1138, 1080, 1020, 849, 604? 497 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 1.80 (1H, ddd, ² $J_{H3a-H3b} = 16.2$ Hz, ³ $J_{H3a-H4} = 2.3$ Hz, *J* = 2.1 Hz, H_{3a}), 1.86 (1H, ddd, ² $J_{H3b-H3a} = 16.2$ Hz, ³ $J_{H3b-H4} = 6.5$ Hz, *J* = 1.7 Hz, H_{3b}), 2.74 (3H, s, CH₃), 3.59 (1H, ddd, ³ $J_{H4-H3b} = 6.4$ Hz, *J* = 2.8 Hz, ³ $J_{H4-H3a} = 2.4$ Hz, H₄), 5.76 (1H, br s, H₅), 5.88 (1H, br s, H_{1'}); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 31.7 (C₃), 55.7 (CH₃), 77.9 (C₄), 119.0 (CF₃ $J_{C-F} = 320.7$ Hz), 119.1 (CF₃ $J_{C-F} = 321.1$ Hz), 123.8 (C₂), 127.2 (C₅), 127.8 (C_{1'}), 146.8 (C₁); ¹³C–{¹H} selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, C₆D₆, chosen proton: H₅ 5.76 ppm) δ 31.7 (³ $J_{C3-H} = 5.9$ Hz), 77.9 (² $J_{C4-H} = 2.6$ Hz), 127.2 (folded ¹ J_{C5-H}); ¹³C–{¹H} selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, C₆D₆, chosen proton: H_{1'} 5.88 ppm) δ 31.7 (³ $J_{C3-H} = 3.0$ Hz), 127.8 (folded ¹ $J_{C1'-H}$); MS (EI) : 406.0, 374.9, 273.0, 242.0, 181.0, 140.0, 123.0, 85.0, 69.0, 53.0.

(*S,Z*)-3-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)methylene)cyclopent-2-en-1-yl 2-naphthoate (109)



Chapitre V : Partie Expérimentale

To a stirred solution of alcohol **106** (10 mg, 0.027 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL, 0.03 M) were added 1-naphthoyl chloride (10 μ L, 0.066 mmol, 2.4 equiv.), triethylamine (5 μ L, 0.036 mmol, 1.3 equiv.) and DMAP (1 mg, 0.008 mmol, 0.3 equiv.). After 5h of stirring, additional 1-naphthoyl chloride (10 μ L, 0.066 mmol, 2.4 equiv.) and triethylamine (10 μ L, 0.072 mmol, 2.6 equiv.) were added. The reaction was quenched after a total of 22h of stirring by addition of saturated solution of ammonium chloride (5 mL). After extraction with ethyl acetate (10 mL), the organic layer was washed successively with a saturated sodium hydrogen carbonate solution (5 mL), water (5 mL) and brine (5 mL), dried over magnesium sulfate and carefully concentrated to about 0.2-0.5 mL. This mixture was immediately purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 98/2 to 95/5) yielding **109** as a light yellow solid (14 mg, 0.026 mmol, 95%).



TLC Rf = 0.29 (cHex/EtOAc 9/1); IR ν_{max} 2925, 1716, 1682, 1510, 1432, 1278, 1212, 1136, 1099, 1078, 1030, 850, 782, 763, 653, 605, 507 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.86 (1H, ddd, $^2J_{\text{H3a-H3b}} = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 2.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, H_{3a}), 1.95 (1H, ddd, $^2J_{\text{H3b-H3a}} = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 7.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H_{3b}), 6.10 (1H, ddd, $^3J_{\text{H4-H3b}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H4-H3a}} = 2.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H₄), 6.45 (1H, br s, H₅), 6.69 (1H, br s, H_{1'}), 7.51 (1H, dd, $^3J_{\text{H2ar-H3ar}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H2ar-H1ar}} = 7.3$ Hz, H_{2ar}), 7.56 (1H, ddd, $^3J_{\text{H6ar-H7ar}} = 7.8$ Hz, $^3J_{\text{H6ar-H5ar}} = 7.1$ Hz, $J = 0.8$ Hz, H_{6ar}), 7.65 (1H, ddd, $^3J_{\text{H5ar-H4ar}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H5ar-H6ar}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H5ar-H7ar}} = 1.0$ Hz, H_{5ar}), 7.91 (1H, d, $^3J_{\text{H7ar-H6ar}} = 8.1$ Hz, H_{7ar}), 8.07 (1H, d, $^3J_{\text{H3ar-H2ar}} = 8.3$ Hz, H_{3ar}), 8.19 (1H, dd, $^3J_{\text{H1ar-H2ar}} = 7.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, H_{1ar}), 8.91 (1H, d, $^3J_{\text{H4ar-H5ar}} = 8.6$ Hz, H_{4ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 32.2 (C₃), 72.5 (C₄), 118.6 (CF₃ $J_{\text{C-F}} = 320.7$ Hz), 118.6 (CF₃ $J_{\text{C-F}} = 321.2$ Hz), 123.2 (C₂), 124.6 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 125.7 (C_{qar}), 126.6 (C₅), 128.3 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.9 (C_{1'}), 130.9 (CH_{ar}), 131.5 (C_{qar}), 134.0 (C_{qar}), 134.4 (CH_{ar}), 148.4 (C₁), 166.7 (C_{carbonyl}); $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H₅ 6.45 ppm) δ 32.2 ($^3J_{\text{C3-H}} = 5.8$ Hz), 72.5 ($^2J_{\text{C4-H}} = 2.6$ Hz), 123.2 ($^3J_{\text{C2-H}} = 9.0$ Hz), 126.6 (folded $^1J_{\text{C5-H}}$), 148.4 ($^2J_{\text{C1-H}} = 0.9$ Hz); $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_{1'} 6.69 ppm) δ 32.2 ($^3J_{\text{C3-H}} = 3.3$ Hz), 128.9 (folded $^1J_{\text{C1'-H}}$), 148.4 ($^3J_{\text{C1-H}} = 8.4$ Hz); HR-MS 568.9771 (C₁₉H₁₂F₆O₈S₂ + Na calcd 568.9770).

II.2. Synthesis of EdY NA2

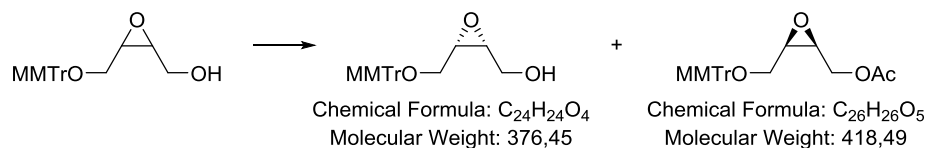
(3-(((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)methyl)oxiran-2-yl)methanol (**112**)



To a mixture of *Z*-2-butene-1,4-diol (71.33 g, 809.6 mmol, 10 equiv.), triethylamine (12.4 mL, 89.1 mmol, 1.1 equiv.) and 4-(dimethylamino)pyridine (0.989 g, 8.095 mmol, 0.1 equiv.) in dry dichloromethane (800 mL) was added 4-methoxytriphenylmethyl chloride (25.000 g, 80.956 mmol, 1 equiv.) at 0°C and the mixture was stirred for one night at r.t. . A saturated solution of ammonium chloride (600 mL) and dichloromethane (200 mL) were added. The organic layer was washed with water (400 mL) and brine (400 mL), dried over sodium sulfate and concentrated. To the resulting oily residue in dichloromethane (300 mL) were added sodium hydrogencarbonate (13.60 g, 161.91 mmol, 2 equiv.) and 3-chloroperbenzoic acid 70% (29.94g, 121.43 mmol, 1.5 equiv.) at 0°C and the reaction mixture was stirred for 1h45 at r.t. A saturated solution of ammonium chloride (400 mL) and dichloromethane (100 mL) were added. The organic layer was washed successively with saturated sodium sulfite solution (200mL), water (200 mL) and brine (200), dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 2/1) yielding **112** as a yellow oil. The product was diluted and then co-evaporated with diethyl ether several times before drying on vacuum for 1 day (25.588 g, 67.974 mmol, 84%).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 1.15 (1H, t, ³J = 6.4 Hz, OH), 2.87 (1H, dt, J = 5.5 Hz, J = 4.6 Hz, H₂), 3.07 (1H, dt, J = 6.2 Hz, J = 4.6 Hz, H₃), 3.16 (1H, dd, J = 10.4 Hz, J = 4.8 Hz, H₄), 3.26 (3H, s, OMe), 3.27 (2H, t, J = 5.9 Hz, 2 × H₁), 3.48 (1H, dd, J = 10.4 Hz, J = 6.2 Hz, H₄), 6.72-6.67 (2H, m, H_{ar}), 7.06-6.99 (2H, m, H_{ar}), 7.14-7.09 (4H, m, H_{ar}), 7.42-7.36 (2H, m, H_{ar}), 7.60-7.54 (4H, m, H_{ar}); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 54.7 (OMe), 55.0 (H₂ or H₃), 56.1 (H₃ or H₂), 60.8 (H₁ or H₄), 62.8 (H₄ or H₁), 87.2 (C_{ar} quat.), 113.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 130.7 (C_{ar}), 135.6 (C_{ar} quat.), 144.7 (C_{ar} quat.), 144.9 (C_{ar} quat.), 159.2 (C_{ar} quat.); HR-MS 399.1597 (C₂₄H₂₄O₄+Na calcd 399.1567).

((2R,3S)-3-(((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)methyl)oxiran-2-yl)methanol (113)



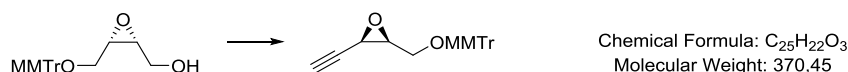
A mixture of the racemic alcohol **112** (11.631 g, 30.897 mmol, 1 equiv.), vinyl acetate (5.70 mL, 61.79 mmol, 2 equiv.) and Amano lipase PS (0.772 g) in diethyl ether (125 mL) was stirred in diethyl ether for 3 days. The suspension was then filtered and the residue was washed with ethyl acetate (250 mL). The filtrate was concentrated and the residue was purified by chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 9/1 to 2/1) to afford the alcohol **113** (5.445 g, 14.464 mmol, 47 %) and the acetate derivative **114** (6.556 g, 15.666 mmol, 50 %).

Spectral data are identical to those already reported for (\pm)-**112**. $[\alpha]_D^{20}$ 28.1 (c 1, CH_2Cl_2). ee 99.7 determined by HPLC on a chiral column.

((2S,3R)-3-(((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)methyl)oxiran-2-yl)methyl acetate (114)

1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.54 (3H, s, CH_3 OAc), 2.94 (1H, dt, $J = 7.1$ Hz, $J = 4.0$ Hz, H_2), 3.04 (1H, dt, $J = 6.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, H_3), 3.22 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, H_4), 3.28 (3H, s, OMe), 3.42 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 6.3$ Hz, H_4), 3.80 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, H_1), 4.08 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, $J = 3.7$ Hz, H_1), 6.73-6.70 (2H, m, H_{ar}), 7.14-7.03 (6H, m, H_{ar}), 7.42-7.39 (2H, m, H_{ar}), 7.61-7.57 (4H, m, H_{ar}); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 52.9 (H_2 or H_3), 19.8 (CH_3 OAc), 54.4 (OMe + H_3 or H_2), 62.1 (H_4 or H_1), 62.4 (H_4 or H_1), 87.1 (C_{ar} quat.), 113.3 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 135.8 (C_{ar} quat.), 144.6 (C_{ar} quat.), 159.1 (C_{ar} quat.), 170.2 ($C_{carbonyl}$ OAc); HR-MS 441.155 ($C_{28}H_{26}O_5+Na$ calcd 441.167). ee 98.4 determined by HPLC on a chiral column.

(2R,3S)-2-ethynyl-3-(((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)methyl)oxirane (115)

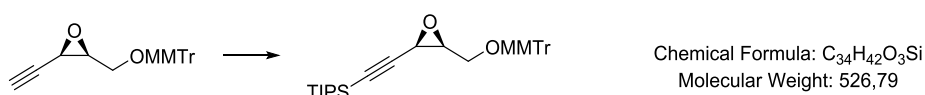


To a mixture of **113** (5.426 g, 14.414 mmol, 1 equiv.) in dry dichloromethane/dimethylsulfoxide (2/1, 150 mL) were added triethylamine (14.1 mL, 100.9

mmol, 7 equiv.) and sulfur trioxide-pyridine complex (9.177 g, 57.656 mmol, 4 equiv.) at 0°C. The resulting solution was stirred at r.t. for 1h30. Water (200 mL) and ethyl acetate (200 mL) were then added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The combined organic layers were washed successively with water (3 x 30 mL) and brine (100 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and dried under reduced pressure. To the resulting orange oil was diluted in dry methanol (55 mL). Then dimethyl 1-diazo-2-oxopropyl phosphonate (3.877 g, 20.180 mmol, 1.4 equiv. in 15 mL of dry methanol added dropwise.) and sodium carbonate (4.781 g, 34.593 mmol, 2.4 equiv.) were added and the mixture was stirred at r.t. for 2h. The mixture was then concentrated and a saturated solution of ammonium chloride was added (100 mL). The mixture was then extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100 mL) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95/5) affording **115** as a yellow oil. The product was diluted and then co-evaporated with diethyl ether several times before drying on vacuum for 1 day (4.421 g, 11.934 mmol, 83%).

IR ν_{\max} 3284, 3058, 2932, 2836, 1607, 1509, 1446, 1372, 1299, 1250, 1179, 1073, 1033, 976, 902, 830, 706 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.63 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H_5), 2.94 (1H, ddd, $J = 5.7$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz, H_2), 2.97 (1H, dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H_3), 3.27 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 4.1$ Hz, H_1), 3.63 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 5.6 Hz, H_1), 6.73-6.66 (2H, m, H_{ar}), 7.07-6.99 (2H, m, H_{ar}), 7.14-7.08 (4H, m, H_{ar}), 7.47-7.39 (2H, m, H_{ar}), 7.66-7.57 (4H, m, H_{ar}); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 43.4 (C_2), 54.7 (OMe), 56.2 (C_3), 63.8 (C_1), 73.9 (C_4), 78.8 (C_5), 87.3 (C quat. MMTTr), 113.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 135.7 (C_{ar} quat.), 145.0 (C_{ar} quat.), 159.3 (C_{ar} quat.); HR-MS 393.147 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 393.146).

Triisopropyl(((2R,3S)-3-(((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)methyl)oxiran-2-yl)ethynyl)silane (116)

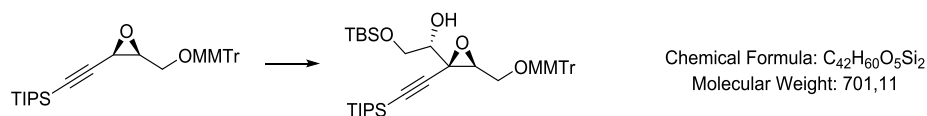


To a solution of **115** (1.000 g, 2.699 mmol, 1 equiv.) in dry THF (27 mL) was added dropwise over 45 sec. at -65°C *n*BuLi (1.11 M in hexanes, 2.70 mL, 2.83 mmol, 1.05 equiv.). After 30 sec. at -65°C, triisopropylsilylchloride was added (0.63 mL, 2.97 mmol, 1.1 equiv.) over 15

sec. and the mixture was stirred for 1h45 at -65°C . A saturated solution of ammonium chloride was added to the cold solution (75 mL) and the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 98/2 to 95/5) to yield **116** as a colorless oil. The product was diluted and then co-evaporated with diethyl ether several times before drying on vacuum for 1 day (1.314 g, 2.494 mmol, 92%).

IR ν_{max} 3060, 2943, 2890, 2865, 1609, 1510, 1463, 1367, 1367, 1299, 1251, 1180, 1074, 1035, 996, 883, 832, 707, 679 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.05-0.87 (21H, m, TIPS), 3.00 (1H, ddd, $J = 7.1$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H_2), 3.05 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H_5), 3.30 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, dd, $J = 10.8$, $J = 2.9$ Hz, H_1), 3.69 (1H, dd, $J = 10.8$, $J = 7.0$ Hz, H_1), 6.77-6.70 (2H, m, H_{ar}), 7.08-6.99 (2H, m, H_{ar}), 7.20-7.13 (4H, m, H_{ar}), 7.52-7.45 (2H, m, H_{ar}), 7.70-7.61 (4H, m, H_{ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 11.4 (CH TIPS), 18.8 (*i*Pr TIPS), 43.5 (C_2), 54.7 (OMe), 56.7 (C_3), 64.9 (C_1), 86.9 (C_5), 87.3 (C quat. MMTr), 102.9 (C_4), 113.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 135.8 (C_{ar} quat.), 145.0 (C_{ar} quat.), 145.1 (C_{ar} quat.), 159.3 (C_{ar} quat.); HR-MS 549.2776 ($\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}$ calcd 549.2795).

(S)-2-((tert-butyldimethylsilyloxy)-1-((2S,3S)-3-(((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)methyl)-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)ethan-1-ol (119)

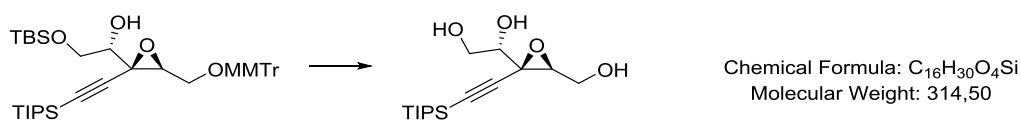


To a solution of **116** (0.107 g, 0.204 mmol, 1 equiv.) in dry THF (4 mL) was added dropwise over 10 sec. at -78°C nBuLi (1.53 M in hexanes, 0.15 mL, 0.224 mmol, 1.1 equiv.). After 2 min. at -78°C , a solution of ethyl 2-(tert-butyldimethylsilyloxy) acetate (0.049 g, 0.224 mmol, 1.1 equiv.) in THF (1 mL) was added over 15 sec. and the resulting mixture was stirred at -78°C for 1h. A saturated solution of ammonium chloride (25 mL) was then added to the cold solution and the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The resulting oil was diluted in methanol/dichloromethane (2/1, 6 mL). Then cerium chloride

heptahydrate (0.152 g, 0.408 mmol, 2 equiv.) was added and the solution was cooled to 0°C. After 20 min, sodium borohydride (0.0077 g, 0.204 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. A saturated solution of ammonium chloride (25 mL) was then added to the cold solution and the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated under reduces pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 98/2 to 9/1) to yield **119** as a light yellow oil. The product was diluted and then co-evaporated with diethylether several times before drying on vacuum for 1 day (0.101 g, 0.144 mmol, 71%).

IR ν_{\max} 2942, 2928, 2864, 2280, 2169, 1608, 1509, 1298, 1250, 1061, 882, 831, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 0.01 (3H, s, Me TBS), 0.03 (3H, s, Me TBS), 0.89 (18H, s, *t*Bu TBS), 1.05-0.91 (21H, m, TIPS), 2.07 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, OH *anti* isomer, major), 2.27 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, - OH *syn* isomer, minor), 3.31 (3H, s, OMe MMTr), 3.83-3.62 (4H, m, $2 \times \text{H}_1 + \text{H}_2 + \text{H}_1'$), 3.97-3.87 (2H, m, H_2'), 6.77-6.70 (2H, m, H_{ar}), 7.08-7.00 (2H, m, H_{ar}), 7.20-7.13 (4H, m, H_{ar}), 7.55-7.48 (2H, m, H_{ar}), 7.73-7.64 (4H, m, H_{ar}); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ -5.3 (CH_3 TBS), -5.2 (CH_3 TBS), 11.4 (CH TIPS), 18.8 (*i*Pr TIPS), 26.1 (*t*Bu TBS), 54.7 (OMe MMTr), 55.0 (C_3), 59.8 (C_2), 65.1 (C_1 or C_2'), 64.6 (C_2' or C_1), 72.8 (C_1'), 87.2 (C quat. MMTr), 88.6 (C_5), 102.9 (C_4), 113.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar} quat.), 145.0 (C_{ar} quat.), 145. (C_{ar} quat.), 159.2 (C_{ar}); HR-MS 723.3879 ($\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2+\text{Na}$ calcd 723.3871).

(S)-1-((2S,3S)-3-(hydroxymethyl)-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)ethane-1,2-diol (119a)

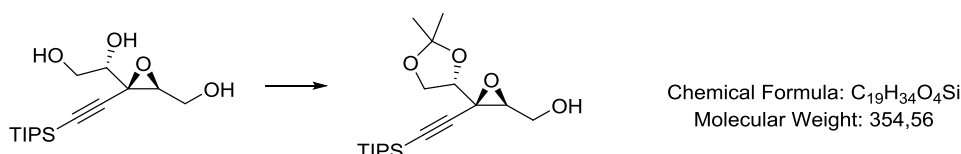


A solution of **119** (0.537 g, 0.766 mmol, 1 equiv.) in a mixture of acetic acid/water/dichloromethane (4/1/1, 19 mL) was stirred at r.t. for 15h. The solution was concentrated and the residue was purified by chromatography on silica gel (diethyl ether) to yield the triol **119a** as a white solid (0.185 g, 0.588 mmol, 77%).

IR ν_{\max} 3361, 2942, 2865, 2169, 2159, 1660, 1462, 1382, 1194, 1115, 1036, 882, 675 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.1-0.87 (21H, m, TIPS), 1.27 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, OH C_1), 1.58 (1H,

t, $J = 6.6$ Hz, OH C_{2'}), 1.90 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, OH C_{1'}), 3.23 (1H, dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz, H₂), 3.62 (1H, dt, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.2$ Hz, H_{1'}), 3.88-3.68 (4H, m, $2 \times H_1 + 2 \times H_2'$); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 11.5 (CH TIPS), 18.8 (CH₃ TIPS), 56.7 (C₃), 60.2 (C₂), 62.2 (C₁ or C_{2'}), 63.6 (C_{2'} or C₁), 72.4 (C_{1'}), 90.1 (C₄), 102.3 (C₅); HR-MS 337.1831 (C₁₆H₃₀O₄Si+Na calcd 337.1806).

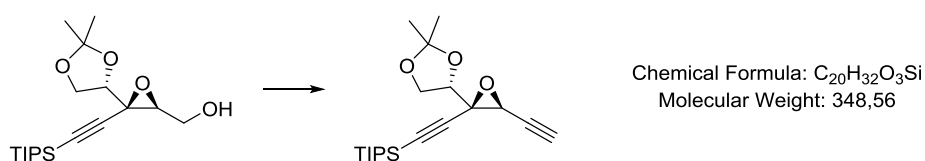
((2*S*,3*R*)-3-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-((triisopropylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)methanol (112)



A mixture of **119a** (0.173 g, 0.550 mmol, 1 equiv.), 2,2-dimethoxypropane (0.27 mL, 2.20 mmol, 4 equiv.) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.010 g, 0.055 mmol, 0.1 equiv.) in acetone (16 mL) was stirred at r.t. for 2h. A saturated solution of sodium hydrogencarbonate (40 mL) was then added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9/1 to 4/1) to yield **112** as a colorless oil (0.159 g, 0.448 mmol, 82%).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 1.13-1.02 (21H, m, TIPS), 1.22 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 3.11 (1H, dd, $J = 5.9, 4.6$ Hz, H₂), 3.81-3.70 (3H, m, $2 \times H_1 + H_1'$), 3.94 (1H, dd, $J = 8.5, J = 6.6$ Hz, H_{2'}), 4.21 (1H, dd, $J = 8.5, J = 6.3$ Hz, H_{2'}); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 11.4 (CH TIPS), 18.8 (CH₃ TIPS), 25.4 (CH₃), 26.5 (CH₃), 55.6 (C₃), 62.4 (C₁), 67.1 (C_{2'}), 78.2 (C_{1'}), 89.2 (C₅), 101.9 (C₄), 110.5 (C quat.); HR-MS 377.2163 (C₁₉H₃₄O₄Si+Na calcd 377.2119).

(((2*R*,3*S*)-2-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-ethynyloxiran-2-yl)ethynyl)triisopropylsilane (113)

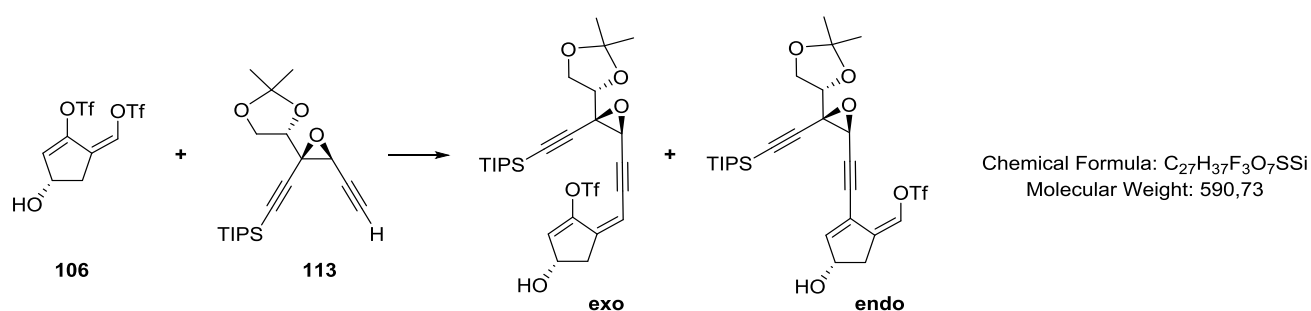


To a mixture of alcohol **112** (0.148 g, 0.417 mmol, 1 equiv.) in dry dichloromethane/dimethylsulfoxide (2:1, 12 mL) were added triethylamine (0.41 mL, 2.916

mmol, 7 equiv.) and sulfur trioxide-pyridine complex (0.265 g, 1.666 mmol, 4 equiv.) at 0°C and the resulting solution was stirred at r.t. for 1h30. Water (15 mL) and ethyl acetate (15 mL) were then added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (3 x 5 mL) and brine (15 mL), dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. To the resulting orange oil in dry methanol (8 mL) were added dimethyl 1-diazo-2-oxopropyl phosphonate (0.112 g, 0.583 mmol, 1.4 equiv.) in dry methanol (4 mL) dropwise and potassium carbonate (0.138 g, 1.000 mmol, 2.4 equiv.) and the mixture was stirred at r.t. for 1.5h. The mixture was concentrated and a saturated solution of ammonium chloride was added (15 mL). The mixture was then extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with water (15 mL) and brine (15 mL) and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95/5) affording **113** (0.096 g, 66 %) as a light yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.15-1.05 (21H, m, TIPS), 1.16 (3H, s, Me), 1.38 (3H, s, Me), 1.97 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H_1), 3.41 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H_3), 3.33 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H_1'), 3.89 (1H, dd, $J = 8.6, 6.6$ Hz, H_2'), 4.12 (1H, dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, H_2); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 11.4 (CH TIPS), 18.8 (CH₃ TIPS), 25.4 (Me), 26.5 (Me), 49.6 (C₄), 66.8 (C_{2'}), 74.3 (C₁), 76.6 (C_{1'}), 78.2 (C₂), 89.1 (C₆), 100.8 (C₅), 110.3 (C quat.); HR-MS 371.200 (C₂₀H₃₂O₃Si+Na calcd 371.201); $[\alpha]_D^{20} - 48$ (c 1; C_6H_6).

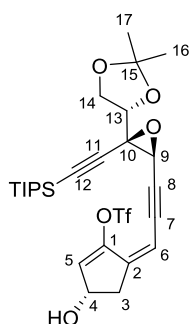
II.3. Coupling of CyP and EdY NA2



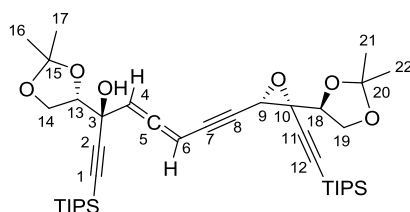
125 exo product: *(S,Z)*-5-(3-((2*S*,3*R*)-3-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-((triisopropylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)prop-2-yn-1-ylidene)-3-hydroxycyclopent-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate

126 endo product: (Z)-((S)-2-(((2S,3R)-3-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-((triisopropylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)ethynyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-ylidene)methyl trifluoromethanesulfonate

To a mixture of the bistriflate **106** (37 mg, 0.094 mmol, 1 equiv.) in degassed DMF (1.5 mL) were successively added tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (13 mg, 0.011 mmol, 0.12 equiv.), silver iodide (7 mg, 0.029 mmol, 0.3 equiv.) and DIPEA (20 μ L, 0.115 mmol, 1.2 equiv.) under inert atmosphere. A solution of epoxydiyne **113** (38 mg, 0.109 mmol, 1.16 equiv.) in DMF (0.5 mL) was added after 5 min at r.t. and then the mixture was stirred for 5 days. Water and diethyl ether were then added and the resulting mixture was filtered over Celite[®]. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 times) and the combined organic layers were washed with water (3 times), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 8/2 to 100% ethyl acetate) to afford the coupling product as an inseparable mixture of the exo and endo product (20 mg, 0.034 mmol, 36 % (97% brsm), exo/endo: 83/17) as a yellow oil. The dimerization product **127** was also obtained (23 mg, 0.033 mmol, 30 % based on **113**) as a yellow oil.



¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 1.03-1.49 (27H, m, TIPS + 2 \times Me), 1.87-1.98 (1H, m, *exo* H₃), 2.09-2.17 (1H, m, *endo* H₃), 2.22-2.32 (1H, m, *exo* H₃), 3.87 (1H, t, J = 6.6 Hz, H₁₃), 3.95-4.07 (3H, m, H₄ + H₉ + H₁₄), 4.19-4.25 (1H, m, H₁₄), 5.22 (1H, br s, *exo* H_{5/6}), 5.68 (1H, br s, *exo* H_{5/6}), 5.96 (1H, br s, *endo* H_{5/6}), 6.09 (1H, br s, *endo* H_{5/6}); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 11.8 (CH TIPS), 19.1 (CH₃ TIPS), 25.8 (Me), 26.6 (Me), 39.4 (C₃), 51.2 (C₉), 59.3 (C₁₀), 67.7 (C₁₄), 69.5 (C₄), 77.1 (C₁₃), 82.1 (C₈), 89.4 (C₁₂), 92.2 (C₇), 101.2 (C₆), 102.3 (C₁₁), 111.2 (C₁₅), 119.5 (CF₃ J_{C-F} = 320.7 Hz), 129.8 (C₅), 145.7 (C_{1/2}), 150.0 (C_{2/1}); HR-MS 613.1804 (C₂₇H₃₇O₇F₃SSi+Na calcd 613.1874).



Chemical Formula: C₄₀H₆₄O₆Si₂
Molecular Weight: 697,12

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 1.0-1.19 (42H, m, TIPS), 1.33-1.48 (12H, m, 4 \times Me), 2.40 (1H, br s, OH), 3.57 (1H, br s, H₉), 3.72 (1H, d, J = 6.5 Hz, H₁₈), 3.91 (1H, dd, J = 8.6 Hz, J = 6.7

Hz, H₁₉), 4.03 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, H₁₄), 4.09-4.19 (2H, m, H₁₄ + H₁₉), 4.25 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H₁₃), 5.60 (1H, dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H₄), 5.76 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H₆);

¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 11.8 (CH TIPS), 11.9 (CH TIPS), 19.1 (CH₃ TIPS), 19.2 (CH₃ TIPS), 19.2 (CH₃ TIPS), 25.5 (Me), 25.8 (Me), 26.7 (Me), 26.8 (Me), 51.2 (C₉), 59.0 (C₁₀), 66.8 (C₁₄), 67.6 (C₁₉), 71.5 (C₃), 77.3 (C₁₈), 78.8 (C₇), 80.0 (C₆), 82.0 (C₁₃), 87.2 (C₈), 87.9 (C₁), 89.7 (C₁₂), 98.2 (C₄), 101.9 (C₁₁), 106.9 (C₂), 110.9 (C₁₅), 111.1 (C₂₀), 213.2 (C₅); HR-MS 719.4148 (C₄₀H₆₄O₆Si₂+Na calcd 719.4134).

III. Nosylates

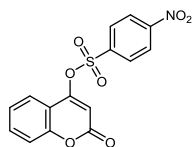
General procedure A – Nosylation of cyclic diketones

Diisopropylethylamine (DIPEA) (1.2 equiv.) was dropwise added to a suspension of 1,3-diketone (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (3 mL/mmol) at room temperature under argon. After 10 min of stirring, a solution of 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.05 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) was added. The mixture was then stirred at room temperature under inert atmosphere for 30 min to 1 h. The reaction was quenched by addition of 1M HCl. After extractions with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. The crude was triturated in EtOH (7 mL/g) and filtered, if necessary the product was recrystallized in EtOH.

General procedure B – Nosylation of cyclic diketones

To a solution of diketone (1 equiv.) in dry acetonitrile (0.1 M) were added successively nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv.) and potassium carbonate (1.8 equiv.). The mixture was then stirred at 30 °C under inert atmosphere for 30 min to 2 h. The reaction was quenched by addition of aqueous NH₄Cl. After extractions with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The pure compound was obtained by precipitation in ether or by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate).

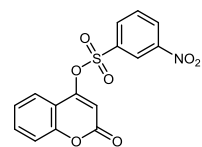
2-Oxo-2H-chromen-4-yl 4-nitrobenzenesulfonate (132)



Following the general procedure A, DIPEA (6.53 mL, 37.5 mmol), 4-hydroxycoumarin (4.8 g, 30 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (7.31 g, 33 mmol), after 1 h of stirring, afforded nosylate **132** (10 g, 28.8 mmol, 96 %) as a white crystalline solid.

Following the general procedure B, 4-hydroxycoumarin (82 mg, 0.506 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (123 mg, 0.555 mmol) and potassium carbonate (126 mg, 0.912 mmol), after 30 min of stirring, afforded nosylate **132** (169 mg, 0.487 mmol, 97 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (s, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.0, 2H), 8.47 (d, *J* = 9.0, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 104.5, 114.6, 117.4, 122.9, 124.9, 125.1, 130.0, 133.9, 140.3, 151.7, 153.6, 157.4, 160.3. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁶⁵

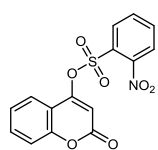
2-Oxo-2H-chromen-4-yl 3-nitrobenzenesulfonate (133)



Following the general procedure A, DIPEA (1.05 mL, 6 mmol), 4-hydroxycoumarin (810 mg, 5 mmol) and 3-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.22 g, 5.5 mmol) after 30 min of stirring, afforded nosylate **133** (1.59 g, 4.6 mmol, 92 %) as a white crystalline solid.

Following the general procedure B, 4-hydroxycoumarin (82 mg, 0.506 mmol), 3-nitrobenzenesulfonyl chloride (123 mg, 0.555 mmol) and potassium carbonate (125 mg, 0.904 mmol), after 30 min of stirring, afforded nosylate **133** (167 mg, 0.481 mmol, 95 %). TLC *R_f* = 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 8/2); mp = 162°C (ethanol); IR ν_{max} 3088, 3070, 1720, 1625, 1602, 1567, 1530, 1485, 1450, 1373, 1351, 1312, 1274, 1208, 1189, 1175, 1147, 1124, 1052, 1030, 997, 934, 877, 865, 776, 765, 755, 743, 731, 712, 682, 668, 661, 647, 604, 589, 550, 525, 493, 464, 412 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (s, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 7.57-7.63 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 8.36 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.61 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 104.6, 114.6, 117.4, 123.0, 123.8, 125.0, 129.9, 131.6, 133.9, 133.9, 137.0, 148.7, 153.7, 157.5, 160.4.; HR-MS 369.999 (C₁₅H₉NO₇S + Na calcd 369.999).

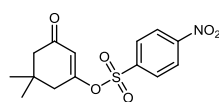
2-Oxo-2H-chromen-4-yl 2-nitrobenzenesulfonate (134)



Following the general procedure A, DIPEA (2.1 mL, 12 mmol), 4-hydroxycoumarin (1.62 g, 10 mmol) and 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.4 g, 10.5 mmol) after 30 min of stirring, afforded nosylate **134** (3.4 g, 9.4 mmol, 94 %) as a white crystalline solid.

Following the general procedure B, 4-hydroxycoumarin (81 mg, 0.506 mmol), 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (122 mg, 0.55 mmol) and potassium carbonate (126 mg, 0.912 mmol), after 30 min of stirring, afforded nosylate **134** (170 mg, 0.489 mmol, 97 %). TLC R_f = 0.49 (Cyclohexane/EtOAc 1/1); mp = 162°C (ethanol); IR ν_{\max} 3095, 1720, 1697, 1626, 1606, 1548, 1535, 1488, 1458, 1376, 1364, 1326, 1226, 1180, 1123, 1056, 1030, 939, 876, 852, 826, 782, 767, 741, 703, 679, 654, 622, 587, 545, 519, 501, 418, 403 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.22-8.26 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 104.1, 114.6, 117.0, 123.5, 124.9, 125.8, 128.1, 132.3, 132.9, 133.6, 136.7, 148.5 153.5, 157.6, 160.5.; HR-MS 370.000 ($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_7\text{S} + \text{Na}$ calcd 369.999).

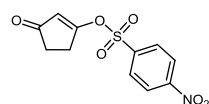
5,5-Dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate (135)



Following the general procedure A, DIPEA (2.18 mL, 12.5 mmol), dimedone (1.4 g, 10 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.44 g, 11 mmol) after 1 h of stirring, afforded nosylate **135** (2.86 g, 8.8 mmol, 88 %) as a white crystalline solid.

Following the general procedure B, dimedone (72 mg, 0.511 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (123 mg, 0.555 mmol) and potassium carbonate (126 mg, 0.912 mmol), after 30 min of stirring, afforded nosylate **135** (143 mg, 0.406 mmol, 79 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (s, 6H), 2.24 (s, 2H), 2.43 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 5.80 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 33.2, 42.7, 50.6, 116.6, 124.9, 129.8, 141.2, 151.4, 166.2, 198.3. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁶⁵

3-Oxocyclopent-1-en-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate (136)

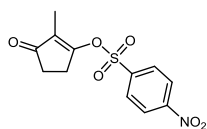


Following the general procedure A, DIPEA (650 μL , 3.75 mmol), cyclopentane-1,3-dione (294 mg, 3 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl

chloride (732 mg, 3.3 mmol) after 1 h of stirring, afforded nosylate **136** (493 mg, 1.74 mmol, 58 %) as a white crystalline solid.

Following the *general procedure B*, cyclopentane-1,3-dione (51 mg, 0.52 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (122 mg, 0.55 mmol) and potassium carbonate (128 mg, 0.926 mmol), after 30 min of stirring, afforded **136** (147 mg, 0.519 mmol, 99 %). Nosylate **2c** being unstable, NMR spectra from the crude product are provided. TLC $R_f = 0.51$ (Cyclohexane/EtOAc 1/1); mp = 113-116°C (decomp.); IR ν_{\max} 3107, 3059, 2972, 2522, 2160, 2031, 1977, 1713, 1607, 1533, 1481, 1431, 1404, 1349, 1315, 1284, 1246, 1197, 1123, 1110, 1083, 1012, 996, 960, 914, 876, 865, 855, 844 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.41-2.53 (m, 2H), 2.65-2.76 (m, 2H), 5.97 (br s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 28.8, 34.3, 115.9, 125.0, 130.0, 140.3, 151.6, 178.2, 204.2; HR-MS 306.002 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_6\text{S} + \text{Na}$ calcd 306.004).

2-Methyl-3-oxocyclopent-1-en-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate (137)

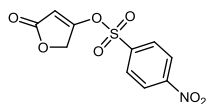


Following the *general procedure A*, DIPEA (2.2 mL, 12.5 mmol), 2-methylcyclopentane-1,3-dione (1.12 mg, 10 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.32 g, 10.5 mmol) after 1 h of stirring, afforded nosylate **137** (2.36 g, 7.94 mmol, 79 %) as a white crystalline solid.

Following the *general procedure B*, 2-methylcyclopentane-1,3-dione (57 mg, 0.507 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (122 mg, 0.55 mmol) and potassium carbonate (126 mg, 0.912 mmol), after 30 min of stirring, afforded nosylate **137** (143 mg, 0.482 mmol, 95 %). TLC $R_f = 0.18$ (Cyclohexane/EtOAc 8/2); mp = 136-137°C; IR ν_{\max} 3118, 2937, 2160, 2034, 1702, 1670, 1609, 1529, 1474, 1440, 1400, 1377, 1363, 1349, 1312, 1245, 1224, 1189, 1156, 1103, 1084, 1058, 1009, 993, 964, 899, 856, 828 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.7, 27.4, 34.7, 125.0, 128.4, 129.6, 141.5, 151.4, 172.8, 204.3; HR-MS 320.021 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_6\text{S} + \text{Na}$ calcd 320.020).

5-Oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-nitrobenzenesulfonate (138)

Triethylamine (700 μL , 5.02 mmol, 1.26 equiv.) was dropwise added to a suspension of tetronic acid (400 mg, 4 mmol, 1 equiv.) in THF (8 mL) at 0 °C under argon. After 5 min of stirring, a solution of 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (975 mg, 4.4 mmol, 1.1 equiv.) in THF



(5 mL) was added. The mixture was then stirred at 0 °C for 30 min. The product was precipitated by addition of EtOH (15 mL). The mixture was allowed to stand at 0 °C for 30 min, and then filtered. The precipitate was washed with cold EtOH (5 mL) and then dried *in vacuo*. The nosylate **138** was obtained as a white crystalline solid (844 mg, 2.96 mmol, 74 %).

Following the general procedure B, tetronic acid (1.04 g, 10.393 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.6 g, 11.432 mmol) and potassium carbonate (2.7 g, 18.707 mmol), after 30 min afforded nosylate **138** (2.154 mg, 7.544 mmol, 73 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 5.91 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 67.9, 101.8, 125.2, 130.1, 139.4, 151.9, 167.4, 170.3. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁶⁵

General procedure C for the nosylation of phenol derivatives:

To a solution of phenolic compound (1 equiv.) in dry acetonitrile (0.1 M) were added successively nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv.) and potassium carbonate (1.8 equiv.). The mixture was then stirred at 30 °C under inert atmosphere for 0.5 h to 16 h. The reaction was quenched by addition of NH₄Cl satd. and ethyl acetate. After extraction with ethyl acetate (3 times), the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The pure compound was obtained by precipitation in ether or by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate).

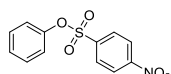
General procedure D for the nosylation of phenol derivatives:

Sodium hydride (NaH 60 % dispersion in mineral oil) (1.25 equiv.) was added by portions to a solution of phenolic compound (1 equiv.) in THF (4 mL/mmol). After 15 min of stirring, a solution of 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.05 equiv.) in THF (4 mL/mmol) was added. The mixture was then stirred under inert atmosphere at room temperature for 1 h to 4 h. The reaction was quenched by addition of water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 times), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude was triturated in EtOH (7 mL/g), filtered and dried *in vacuo*, then purified by recrystallization in EtOH.

General procedure E for the nosylation of phenol derivatives:

Diisopropylethylamine (DIPEA) (1.2 equiv.) was dropwise added to a suspension of phenolic compound (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (3 mL/mmol) at room temperature under argon. After 10 min of stirring, a solution of 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.05 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) was added. The mixture was then stirred at room temperature under inert atmosphere for 0.5 h to 16 h. The reaction was quenched by addition of HCl 1M. After extraction with CH₂Cl₂ (3 times), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and evaporated *in vacuo*. The crude was triturated in EtOH (7 mL/g), filtered and dried *in vacuo*, then purified by recrystallization in EtOH.

Phenyl 4-nitrobenzenesulfonate (153)

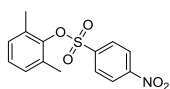


Following the general procedure C, phenol (96 mg, 1.02 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (244 mg, 1.1 mmol) and potassium carbonate (249 mg, 1.8 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **153** (151 mg, 0.541 mmol, 53 %) as a white crystalline solid.

Following the general procedure D, NaH (60 % dispersion in mineral oil, 1 g, 25 mmol), phenol (1.88 g, 20 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.65 g, 21 mmol), afforded the compound **153** (4.69 g, 16.8 mmol, 84 %).

Following the general procedure E, phenol (241 mg, 2.56 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (603 mg, 2.72 mmol) and DIPEA (550 μ L, 3.07 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **153** (701 mg, 2.51 mmol, 98 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.96-7.02 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 122.2, 124.5, 127.9, 130.0, 130.1, 141.1, 149.3, 151.1. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁹⁹

2,6-Dimethylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate (154)



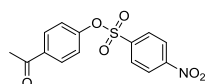
Following the general procedure C, 2,6-dimethylphenol (200 mg, 1.64 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (400 mg, 1.8 mmol) and potassium carbonate (407 mg, 2.95 mmol), after 16 h of stirring, afforded the compound **154** (261 mg, 0.848 mmol, 52 %) as a light yellow solid.

¹⁹⁹ Choi, J. H.; Lee, B. C.; Lee, H. W.; Lee, I. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (4), 1277–1281.

Following the *general procedure D*, NaH (800 mg, 22 mmol), 2,6-dimethylphenol (2.45 g, 20 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.65 g, 21 mmol) at 50°C during 2 h gave **154** (3.87 g, 12.6 mmol, 63 %) as a light yellow powder.

Following the *general procedure E*, 2,6-dimethylphenol (1.04 g, 8.48 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.98 g, 8.91 mmol) and DIPEA (1.82 mL, 10.18 mmol), after 7 h of stirring, afforded the compound **154** (2.06 g, 6.72 mmol, 79 %). TLC R_f 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 9/1); mp 112-114°C; IR ν_{max} 3110, 1608, 1531, 1502, 1469, 1452, 1404, 1354, 1306, 1292, 1192, 1170, 1130, 1109, 1079, 861, 848 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.15 (s, 6H), 7.04-7.12 (m, 3H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 17.6, 124.6, 127.4, 129.5, 129.6, 132.0, 143.0, 147.5, 151.0; HR-MS 330.041 (C₁₄H₁₃NO₅S + Na calcd 330.041).

4-Acetylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate (155)

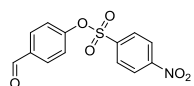


Following the *general procedure C*, 4-hydroxyacetophenone (1.37 g, 10.06 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.49 g, 11.24 mmol) and potassium carbonate (2.5 g, 18.09 mmol), after 2 h of stirring, afforded the compound **155** (3.16 g, 9.84 mmol, 98 %) as a light yellow solid.

Following the *general procedure D*, NaH (60 % dispersion in mineral oil, 800 mg, 22 mmol), 4-hydroxyacetophenone (2.72 g, 20 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.65 g, 21 mmol), afforded the compound **155** (4.69g, 14.6 mmol, 73%).

Following the *general procedure E*, 4-hydroxyacetophenone (345 mg, 2.53 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (597 mg, 2.69 mmol) and DIPEA (540 μL, 3 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **155** (7.95 g, 2.48 mmol, 98 %). Mp 102-104°C (ethanol); IR ν_{max} 3100, 3062, 1679, 1592, 1530, 1405, 1382, 1366, 1350, 1311, 1291, 1260, 1238, 1200, 1174, 1154, 1108, 1012, 870, 852, 826, 767, 737, 681, 664, 633, 618, 585, 553, 527, 464 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.59 (s, 3H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.8, 122.4, 124.7, 130.0, 130.5, 136.4, 140.8, 151.3, 152.4, 196.5; HR-MS 344.019 (C₁₄H₁₁NO₆S + Na calcd 344.020).

4-Formylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate (156)



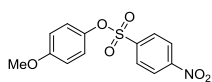
Following the *general procedure C*, 4-hydroxybenzaldehyde (12.4 mg, 0.102 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (24.8 mg, 0.112 mmol) and

potassium carbonate (25 mg, 0.182 mmol), after 2 hours of stirring, afforded the compound **156** (22 mg, 0.072 mmol, 71 %) as a white solid.

Following the *general procedure D*, NaH (60 % dispersion in mineral oil, 800 mg, 22 mmol), 4-hydroxybenzaldehyde (2.44 g, 20 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.65 g, 21 mmol), afforded the compound **156** (4.73 g, 15.4 mmol, 77 %).

Following the *general procedure E*, 4-hydroxybenzaldehyde (1.45 g, 11.87 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.76 mg, 12.47 mmol) and DIPEA (2.5 mL, 14.25 mmol), after 1 hour of stirring, afforded the compound **156** (3.16 mg, 10.281 mmol, 87 %). TLC R_f = 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 9/1); Mp = 142-144°C; IR ν_{max} 3102, 3068, 2853, 2746, 1700, 1610, 1592, 1529, 1496, 1379, 1364, 1348, 1307, 1293, 1198, 1169, 1146, 1109, 1090, 1012, 873, 847, 755, 741, 727, 702, 680, 651, 623, 601, 563, 529, 487, 473, 464 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 9.99 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 123.0, 124.7, 130.0, 131.7, 135.4, 140.7, 151.3, 153.3, 190.5; HR-MS 330.004 (C₁₃H₉NO₆S + Na calcd 330.005).

4-Methoxyphenyl 4-nitrobenzenesulfonate (157)



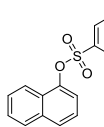
Following the *general procedure C*, 4-methoxyphenol (447 mg, 3.6 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (878 mg, 3.96 mmol) and potassium carbonate (896 mg, 6.48 mmol), after 2 hours of stirring, afforded the compound **157** (745 mg, 2.41 mmol, 67 %) as a white solid.

Following the *general procedure D*, NaH (60 % dispersion in mineral oil, 80 mg, 2.01 mmol), 4-methoxyphenol (200 mg, 1.61 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (375 mg, 1.69 mmol), afforded the compound **157** (376 mg, 1.22 mmol, 76 %).

Following the *general procedure E*, 4-methoxyphenol (956 mg, 7.7 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.8 g, 8.09 mmol) and DIPEA (1.65 mL, 9.24 mmol), after 3 hours of stirring, afforded the compound **157** (2.1 g, 6.8 mmol, 88 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 55.8, 114.9, 123.2, 124.4, 130.1, 141.1, 142.7, 151.1, 158.7; HR-MS 332.0176 (C₁₃H₁₁NO₆S + Na calcd 332.0199). The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰⁰

²⁰⁰ C.-Gaudreault, R.; Fortin, S., WO Patent 2012/142698, 2012.

Naphthalen-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate (158)

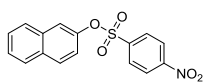


Following the *general procedure C*, 1-naphtol (72 mg, 0.5 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (124 mg, 0.56 mmol) and potassium carbonate (126 mg, 0.91 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **158** (139 mg, 0.42 mmol, 85 %) as a light brown solid.

Following the *general procedure D*, NaH (60 % dispersion in mineral oil, 1 g, 25 mmol), 1-naphtol (2.88 g, 20 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.65 g, 21 mmol), afforded the compound **158** (4.69 g, 17.4 mmol, 87 %).

Following the *general procedure E*, 1-naphtol (1.11 g, 7.70 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.15 g, 8.09 mmol) and DIPEA (1.62 mL, 9.24 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **158** (2.41 g, 7.32 mmol, 95 %). Mp 160-162°C ; IR ν_{max} 3108, 1608, 1598, 1531, 1377, 1346, 1309, 1184, 1164, 1147, 1065, 1032, 1010, 887, 856, 809, 772, 735, 703, 679, 610, 565, 534, 519, 445 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.29 (m, 1H), 7.36-7.54 (m, 3H), 7.75-7.88 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 118.6, 121.2, 124.5, 125.3, 126.9, 127.2, 127.2, 127.9, 128.1, 130.0, 134.9, 141.4, 145.4, 151.1; HR-MS 352.023 ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S} + \text{Na}$ calcd 352.025).

Naphthalen-2-yl 4-nitrobenzenesulfonate (159)



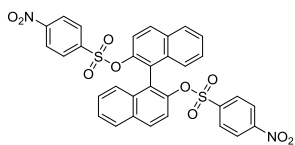
Following the *general procedure C*, 2-naphtol (75 mg, 0.52 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (123 mg, 0.56 mmol) and potassium carbonate (130 mg, 0.94 mmol), after 1 hour of stirring, afforded the compound **159** (140 mg, 0.425 mmol, 82 %) as a light brown solid.

Following the *general procedure D*, NaH (60 % dispersion in mineral oil, 1 g, 25 mmol), 2-naphtol (2.88 g, 20 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.65 g, 21 mmol), afforded the compound **159** (6.13 g, 18.6 mmol, 93 %).

Following the *general procedure E*, 2-naphtol (890 mg, 6.17 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (917 mg, 6.45 mmol) and DIPEA (1.3 mL, 7.40 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **159** (1.97 g, 5.99 mmol, 97 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.73-7.87 (m, 3H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H); 8.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 120.0, 120.6, 124.5,

127.0, 127.4, 128.0, 128.0, 130.1, 130.0, 132.2, 133.5, 141.1, 146.8, 151.1. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰¹

[1,1'-Binaphthalene]-2,2'-diyl bis(4-nitrobenzenesulfonate) (160)

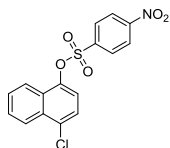


Following the general procedure C, BINOL (rac.) (500 mg, 1.75 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (851 mg, 3.84 mmol) and potassium carbonate (870 mg, 6.30 mmol), after 16 h of stirring, afforded the compound **160** (971 mg, 1.48 mmol, 84 %) as a white powder.

Following the general procedure D, NaH (320 mg, 9 mmol), BINOL (rac.) (858 mg, 3 mmol) and NsCl (1.59 g, 7.2 mmol) at 50°C during 1h gave **160** (1.67 g, 2.55 mmol, 85 %).

Following the general procedure E, BINOL (rac.) (2.12 g, 7.40 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (3.45 g, 15.55 mmol) and DIPEA (3.2 mL, 17.77 mmol), after 4 h of stirring, afforded the compound **160** (4.68 g, 7.12 mmol, 96 %). TLC Rf 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 5/5); mp 269-271°C (ethanol); IR ν_{\max} 3107, 1609, 1591, 1539, 1528, 1508, 1472, 1403, 1381, 1361, 1345, 1314, 1258, 1201, 1175, 1155, 1147, 1133, 1103, 1090, 1068, 1042, 1013, 967, 938, 902, 879, 868, 853, 824 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.06 (ddd, $J = 8.3, 7.2$ and 1.1 Hz, 2H), 7.29 (ddd, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.34 (ddd, $J = 8.2, 7.1$ and 1.1 Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H); 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 126.8, 126.8, 127.4, 128.0, 128.1, 131.0, 131.7, 132.5, 140.9, 145.6, 149.7; HR-MS 679.045 ($\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2 + \text{Na}$ calcd 679.045).

4-Chloronaphthalen-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate (161)



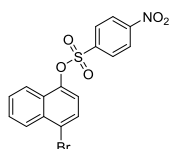
Following the general procedure E, 4-chloronaphthalen-1-ol (1.14 g, 6.40 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.49 g, 6.72 mmol) and DIPEA (1.4 mL, 7.68 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **161** (2.04 g, 5.60 mmol, 88 %) as light yellow solid. Mp = 187-189°C (DCM); IR ν_{\max}

3110, 3101, 3068, 1599, 1529, 1503, 1378, 1347, 1313, 1255, 1181, 1088, 1038, 1019, 946, 846, 803, 763, 740, 701, 678, 664, 624, 592, 542, 458, 416 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.62 (ddd, $J = 8.1, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, J

²⁰¹ Chapman, E. E.; Langler, R. F. *Journal of Sulfur Chemistry* 2010, 31, 19-26.

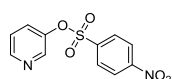
= 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 118.5, 121.7, 124.6, 125.1, 125.4, 127.9, 128.0, 128.3, 130.0, 131.5, 131.9, 141.1, 144.2, 151.2; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5\text{S}$: C, 52.83; H, 2.77; N, 3.85. Found C, 52.78; H, 2.78; N, 3.79.

4-Bromonaphthalen-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate (**162**)



Following the *general procedure E*, 4-bromonaphthalen-1-ol (941 mg, 4.04 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (944 mg, 4.24 mmol) and DIPEA (850 μL , 4.88 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **162** (1.58 g, 3.88 mmol, 96 %) light yellow solid. Mp = 197°C (dichloromethane); IR ν_{max} 3110, 3095, 3066, 1596, 1528, 1455, 1381, 1347, 1312, 1252, 1183, 1089, 1036, 1012, 842, 796, 759, 738, 702, 680, 655, 618, 581, 539, 508, 455, 409 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 118.9, 121.8, 122.1, 124.6, 127.8, 128.0, 128.0, 128.6, 129.1, 130.0, 133.2, 141.1, 145.0, 151.2; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_5\text{S}$: C, 47.08; H, 2.47; N, 3.43. Found C, 47.05; H, 2.47; N, 3.45.

Pyridin-3-yl 4-nitrobenzenesulfonate (**163**)



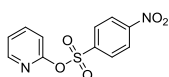
Following the *general procedure C*, 3-hydroxypyridine (100 mg, 1.05 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (252 mg, 1.14 mmol) and potassium carbonate (245 mg, 1.77 mmol), after 0.5h of stirring, afforded the compound **163** (291 mg, 1.04 mmol, 99 %) as a light brown solid.

Following the *general procedure D*, NaH (800 mg, 22 mmol), (1.9 g, 20 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.7 g, 22 mmol), after 1h afforded the compound **163** (3.92 g, 14 mmol, 70 %).

Following the *general procedure E*, 3-hydroxypyridine (693 mg, 7.29 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.7 g, 7.65 mmol) and DIPEA (1.5 mL, 8.74 mmol), after 1h of stirring, afforded the compound **163** (1.96 g, 7.0 mmol, 96 %). $R_f = 0.17$ (Cyclohexane/EtOAc 9/1); mp = 112-113°C; IR ν_{max} 3106, 3054, 3024, 2870, 2360, 2161, 1979, 1607, 1588, 1573, 1532, 1470, 1425, 1404, 1378, 1347, 1311, 1300 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, $J = 4.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.5, 2.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (ddd,

$J = 8.9, 2.2, 2.2$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.41 (ddd, $J = 8.8, 2.2, 2.2$ Hz, 2H), 8.56 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 124.7, 124.8, 130.0, 130.1, 140.4, 143.7, 146.2, 149.0, 151.3; HR-MS 303.003 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$ calcd 303.005).

Pyridin-2-yl 4-nitrobenzenesulfonate (164)

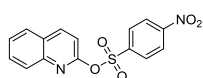


Following the *general procedure C*, 2-hydroxypyridine (46 mg, 0.484 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (122 mg, 0.55 mmol) and potassium carbonate (127 mg, 0.919 mmol), after 30 min of stirring, afforded the compound **164** (89 mg, 0.317 mmol, 65 %) as a light yellow crystalline solid.

Following the *general procedure D*, NaH (60 % dispersion in mineral oil, 60 mg, 1.5 mmol), 2-hydroxypyridine (114 mg, 1.2 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (293 g, 1.32 mmol), after 1 h of stirring, afforded the compound **164** (190 mg, 0.678 mmol, 57 %).

Following the *general procedure E*, 2-hydroxypyridine (131 mg, 1.38 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (321 mg, 1.45 mmol) and DIPEA (300 μL , 1.65 mmol), after 1h of stirring, afforded the compound **164** (223 mg, 0.795 mmol, 58 %). TLC $R_f = 0.14$ (Cyclohexane/EtOAc 8/2); Mp 84-86°C; IR ν_{max} 3115, 1610, 1593, 1567, 1532, 1463, 1428, 1403, 1375, 1362, 1348, 1308, 1205, 1158, 1106, 1087, 1042, 1011, 996, 885, 871, 851, 797, 759, 744, 736, 724, 678, 620, 603, 553, 495, 468, 428, 413 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (ddd, $J = 8.2, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 7.4, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 4.9, 2.0, 0.6$ Hz, 1H), 8.24 (ddd, $J = 9.0, 2.2, 2.2$ Hz, 2H), 8.39 (ddd, $J = 9.0, 2.2, 2.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 115.8, 123.3, 124.3, 130.2, 140.7, 142.8, 148.3, 150.9, 157.0; HR-MS 303.002 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$ calcd 303.005).

Quinolin-2-yl 4-nitrobenzenesulfonate (165)



Following the *general procedure C*, 2-hydroxyquinoline (232 mg, 1.6 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (804 mg, 3.63 mmol) and potassium carbonate (825 mg, 5.97 mmol), afforded the compound **165** (98 mg, 0.297 mmol, 19 %) as a white solid.

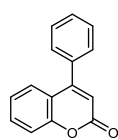
Following the *general procedure D*, NaH (88 mg, 2.2 mmol), 2-hydroxyquinoline (290 mg, 2 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (488 mg, 2.2 mmol), after 1 h afforded the compound **165** (490 mg, 1.5 mmol, 75 %).

Following the *general procedure E*, 2-hydroxyquinoline (300 mg, 2.07 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (481 mg, 2.17 mmol) and DIPEA (430 μ L, 2.48 mmol), after 16h of stirring afforded the compound **165** (205 mg, 0.62 mmol, 27 %). TLC Rf 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 9/1); mp 146-147°C; IR ν max 3104, 3062, 1609, 1578, 1535, 1502, 1427, 1407, 1372, 1352, 1312, 1300, 1253, 1196, 1164, 1107, 1088, 1013, 979, 958, 911, 875, 859, 837, 813 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.2, 6.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 9.0, 2.2, 2.2$ Hz, 2H), 8.44 (ddd, $J = 8.9, 2.1, 2.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 113.9, 124.2, 127.3, 127.3, 127.8, 128.4, 130.7, 131.0, 141.4, 143.2, 145.8, 151.0, 155.2. HR-MS 353.021 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$ calcd 353.020).

General procedure F – Suzuki-Miyaura cross coupling of nosylated diketones

To a solution of boron derivative (1.2 equiv.) in degassed THF (6 mL/mmol) was added freshly prepared degassed aqueous solution of potassium carbonate (2 M, 2.4 equiv.). After 5 min of stirring under inert atmosphere, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (2 or 4 mol%) and the nosylate derivative (1 equiv.) were successively added to the reaction mixture. The mixture was stirred at 30 °C under inert atmosphere until consumption of the starting material. The reaction was quenched by addition of satd. NH_4Cl . After extractions with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate: 9/1).

4-Phenyl-2H-chromen-2-one (170)



Following the *general procedure F*, phenylboronic acid (73 mg, 0.61 mmol), K_2CO_3 (0.6 mL, 2M in water), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8.4 mg, 2 mol%) and 2-oxo-2H-chromen-4-yl 4-nitrobenzenesulfonate **132** (174 mg, 0.5 mmol), after 1h of stirring, afforded **170** as a white solid (106 mg, 0.475 mmol, 95 %).

Following the *general procedure F*, phenylboronic acid (74 mg, 0.61 mmol), K_2CO_3 (0.6 mL, 2M in water), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (16.6 mg, 4 mol%) and 2-oxo-2H-chromen-4-yl 4-nitrobenzenesulfonate **132** (173 mg, 0.5 mmol), after 1 h of stirring, afforded **170** (103 mg, 0.464 mmol, 93 %).

Following the *general procedure F*, phenylboronic acid (74 mg, 0.61 mmol), K₂CO₃ (0.6 mL, 2M in water), PdCl₂(dppf) (8.8 mg, 2 mol%) and 2-oxo-2H-chromen-4-yl 3-nitrobenzenesulfonate **133** (174 mg, 0.5 mmol), after 2 h of stirring, afforded **170** (107 mg, 0.483 mmol, 96 %).

Following the *general procedure F*, phenylboronic acid (73 mg, 0.61 mmol), K₂CO₃ (0.6 mL, 2M in water), PdCl₂(dppf) (17.2 mg, 4 mol%) and 2-oxo-2H-chromen-4-yl 3-nitrobenzenesulfonate **133** (173 mg, 0.5 mmol), after 1 h of stirring, afforded **170** (105 mg, 0.471 mmol, 94 %).

Following the *general procedure F*, phenylboronic acid (75 mg, 0.61 mmol), K₂CO₃ (0.6 mL, 2M in water), PdCl₂(dppf) (8 mg, 2 mol%) and 2-oxo-2H-chromen-4-yl 2-nitrobenzenesulfonate **134** (174 mg, 0.5 mmol), after 18 h of stirring, afforded **170** (106 mg, 0.477 mmol, 90 %).

Following the *general procedure F*, phenylboronic acid (74 mg, 0.61 mmol), K₂CO₃ (0.7 mL, 2M in water), PdCl₂(dppf) (16.7 mg, 4 mol%) and 2-oxo-2H-chromen-4-yl 2-nitrobenzenesulfonate **134** (174 mg, 0.5 mmol), after 1 h of stirring, afforded **170** (106 mg, 0.477 mmol, 96 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.39 (s, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 115.3, 117.5, 119.1, 124.3, 127.1, 128.6, 129.0, 129.8, 132.1, 135.3, 154.3, 155.8, 160.9. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰²

General procedure G – In situ nosylation of cyclic diketones followed by Suzuki coupling

To a solution of diketone (1 equiv.) in dry and degassed acetonitrile (6 mL/mmol) were added successively nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv.), phenylboronic acid (1.2 equiv.), PdCl₂(dppf) (4 mol%) and potassium carbonate (7 equiv.). The mixture was stirred at 30 °C under inert atmosphere until consumption of the starting material. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the resulting suspension was filtered over a pad of Celite®. The

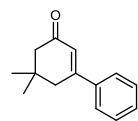
²⁰² Wu, J.; Zhang, L.; Gao, K. Eur. J. Org. Chem. **2006**, 5260.

filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate).

General procedure H – In situ nosylation of cyclic diketones followed by Suzuki coupling:

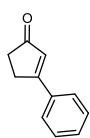
To a solution of diketone (1 equiv.) in dry and degassed THF (6 mL/mmol) were added successively nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv.) and potassium carbonate (4 equiv.). After 20 min were added degassed water (1.4 mL/mmol), phenylboronic acid (1.2 equiv.) and PdCl₂(dppf) (4 mol%). The mixture was stirred at 30 °C under inert atmosphere until consumption of the starting material. The reaction was quenched by addition of aqueous NH₄Cl. After extraction with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate).

5,5-Dimethyl-5,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-3(4H)-one (171)



Following the general procedure G, dimedone (70 mg, 0.5 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (125 mg, 0.56 mmol), phenylboronic acid (74 mg, 0.61 mmol), PdCl₂(dppf) (17.4 mg, 4 mol%) and K₂CO₃ (464 mg, 3.36 mmol), after 3.5 h of stirring, afforded **3h** (76 mg, 0.379 mmol, 76 %) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.14 (s, 6H), 2.35 (s, 2H), 2.66 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 28.6, 33.9, 42.5, 51.1, 124.6, 126.3, 128.9, 130.1, 139.2, 157.8, 200.2. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰³

3-Phenylcyclopent-2-enone (172)

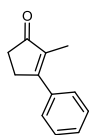


Following the general procedure G, cyclopentane-1,3-dione (50 mg, 0.5 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (125 mg, 0.56 mmol), phenylboronic acid (75 mg, 0.62 mmol), PdCl₂(dppf) (17.9 mg, 4 mol%) and K₂CO₃ (464 mg, 3.36 mmol), after 4 h of stirring, afforded **172** (64 mg, 0.406 mmol, 81 %) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.55-2.61 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 6.58 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 28.9, 35.5, 127.0,

²⁰³ Woods, G. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2549.

127.7, 129.7, 131.4, 134.3, 174.1, 209.5. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰⁴

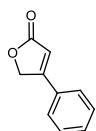
2-Methyl-3-phenylcyclopent-2-enone (**173**)



Following the *general procedure G*, 2-methyl-3-cyclopentanedione (56 mg, 0.5 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (126 mg, 0.56 mmol), phenylboronic acid (74 mg, 0.61 mmol), PdCl₂(dppf) (18 mg, 4 mol%) and K₂CO₃ (464 mg, 3.36 mmol) were added to the reaction mixture, after 24 h additional phenylboronic acid (75 mg, 0.62 mmol) and PdCl₂(dppf) (34 mg, 8 mol%) were added. Compound **173** was obtained after a total of 45 h of stirring (49 mg, 0.286 mmol, 57 %).

Following the *general procedure H*, 2-methyl-3-cyclopentanedione (56 mg, 0.497 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (123 mg, 0.55 mmol), K₂CO₃ (464 mg, 3.36 mmol), phenylboronic acid (146 mg, 1.2 mmol), PdCl₂(dppf) (49 mg, 12 mol%) and water (0.7 mL), after 29 h of stirring, afforded **173** (47 mg, 0.271 mmol, 54 %) as a white off-foam powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.96 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H); 2.53-2.57 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, *J* = 5. 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.1, 29.5, 34.2, 127.7, 128.8, 129.7, 136.6, 136.7, 166.8, 210.1. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰⁵

4-Phenylfuran-2(5H)-one (**174**)



Following the *general procedure G*, tetronic acid (51 mg, 0.5 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (126 mg, 0.56 mmol), phenylboronic acid (76 mg, 0.62 mmol), PdCl₂(dppf) (17.4 mg, 4 mol%) and K₂CO₃ (464 mg, 3.36 mmol), after 4.5 h of stirring, afforded **174** (50 mg, 0.312 mmol, 62 %).

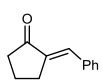
Following the *general procedure H*, tetronic acid (72 mg, 0.72 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (177 mg, 0.79 mmol), K₂CO₃ (317 mg, 2.29 mmol), phenylboronic acid (106 mg, 0.869 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 4 mol%) and water (1 mL), after 3.5 h of stirring, afforded **174** (64 mg, 0.402 mmol, 56 %) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

²⁰⁴ Iwasawa, N.; Matsuo, T.; Iwamoto, M.; Ikeno, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3903.

²⁰⁵ Okamoto, K.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1987.

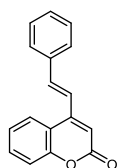
δ (ppm) 71.2, 113.3, 126.7, 129.5, 129.9, 132.00, 164.1, 174.0. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰⁶

(E)-2-benzylidenecyclopentan-1-one (175)



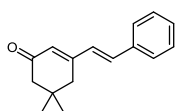
Following the *general procedure G*, 2-(hydroxymethylene)cyclopentan-1-one (49 mg, 0.437 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (109 mg, 0.481 mmol), phenylboronic acid (66 mg, 0.541 mmol), PdCl₂(dppf) (14 mg, 4 mol%) and K₂CO₃ (436 mg, 3.15 mmol), after 22 h of stirring, afforded **175** as a white solid (39 mg, 0.227 mmol, 52 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.04 (dt, $J = 15.1$ and 7.6 Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.99 (dt, $J = 7.5$ and 2.5 Hz, 2H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.49-7.58 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 20.3, 29.5, 37.9, 128.8, 129.4, 130.6, 132.4, 135.7, 136.2, 208.3. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰⁷

(E)-4-Styryl-2H-chromen-2-one (176)



Following the *general procedure H*, 4-hydroxycoumarin (163 mg, 1 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (250 mg, 1.12 mmol), K₂CO₃ (1.09 g, 4 mmol), *trans*-styrylboronic acid (178 mg, 1.2 mmol), PdCl₂(dppf) (33 mg, 4 mol%) and water (1.4 mL), after 3 h of stirring, afforded **176** (226 mg, 0.91 mmol, 91 %) as a yellow powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.61 (s, 1H), 7.28-7.47 (m, 7H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.81 (dd, $J = 7.9$ and 1.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 110.7, 117.6, 118.8, 120.5, 124.3, 124.6, 127.7, 129.2, 129.8, 132.0, 135.7, 137.9, 150.5, 154.0, 161.3. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰⁸

(E)-5,5-Dimethyl-3-styrylcyclohex-2-enone (177)



Following the *general procedure H*, dimedone (140 mg, 1 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (250 mg, 1.12 mmol), K₂CO₃ (1.09 g, 4 mmol), *trans*-styrylboronic acid (178 mg, 1.2 mmol), PdCl₂(dppf) (33 mg, 4 mol%) and water (1.4 mL), after 3 h of stirring, afforded **177** (207 mg, 0.915 mmol, 92 %) as a yellow powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.11 (s, 6H), 2.32 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.48-

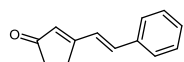
²⁰⁶ Wu, J.; Zhu, Q.; Wang, L.; Fathi, R.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 670.

²⁰⁷ Zhu, J.-L.; Ko, Y.-C.; Kuo, C.-W.; Shia, K.-S. *Synlett* **2007**, *8*, 1274-1278.

²⁰⁸ Joshi, U. K.; Kelkar, R. M.; Paradkar, M. V. *Indian J Chem B* **1983**, *22*, 1151.

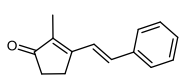
7.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 28.7, 33.5, 39.2, 51.6, 127.3, 127.4, 129.0, 129.2, 129.7, 135.1, 136.1, 154.8, 200.4. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁰⁹

(E)-3-Styrylcyclopent-2-enone (178)



Following the *general procedure H*, cyclopentane-1,3-dione (97 mg, 0.99 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (244 mg, 1.12 mmol), K_2CO_3 (553 mg, 4 mmol), *trans*-styrylboronic acid (178 mg, 1.2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (33 mg, 4 mol%) and water (1.4 mL), after 9 h of stirring, afforded **178** (122 mg, 0.662 mmol, 67 %) as a white powder. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.50-2.56 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 2H), 6.16 (br s, 1H), 7.07 (d, $J = 16.2$, 1H), 7.23 (d, $J = 16.2$, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 27.2, 35.0, 124.1, 127.7, 129.1, 129.7, 131.1, 135.7, 136.8, 172.0, 209.4. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²¹⁰

(E)-2-Methyl-3-styrylcyclopent-2-enone (179)



Following the *general procedure H*, 2-methyl-3-cyclopentanedione (112 mg, 1 mmol), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (250 mg, 1.12 mmol), K_2CO_3 (1.09 g, 4 mmol), *trans*-styrylboronic acid (178 mg, 1.2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (98 mg, 12 mol%) and water (1.4 mL), after 72 h of stirring, afforded **179** (122 mg, 0.257 mmol, 26 %) as a white powder. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.90 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.53-7.57 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.5, 25.8, 33.9, 122.8, 127.5, 129.1, 129.3, 135.3, 136.3, 137.4, 163.5, 209.7. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²¹¹

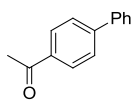
²⁰⁹ Kabas, G. *Tetrahedron* **1966**, 22, 1213; Lüthy, M.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3444.

²¹⁰ Sakai, A.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6859.

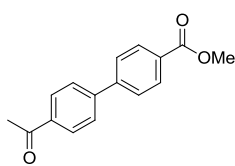
²¹¹ Hulce, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5851.

General procedure I for Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl nosylates:

To a solution of aryl nosylate (1 equiv.) in dry and degassed THF (6 mL/mmol) under inert atmosphere were added successively boronic acid (2 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos) (4 mol%) and potassium phosphate (2.8 equiv.). The flask was sealed and the mixture was stirred at 80 °C under inert atmosphere until consumption of the starting material. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the suspension was filtered over Celite[®]. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate).

1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)ethanone (181)

Following the general procedure I, 4-acetylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate **155** (162 mg, 0.504 mmol), phenylboronic acid (122 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.01 mmol), XPhos (9.8 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (298 mg, 1.4 mmol), after 2 h of stirring, afforded the compound **181** as a white solid (92 mg, 0.469 mmol, 93 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.64 (s, 3H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.8, 127.3, 127.4, 128.4, 129.0, 129.1, 135.9, 140.0, 145.9, 197.9. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²¹²

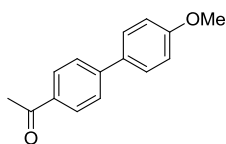
Methyl 4'-acetyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (184)

Following the general procedure I, 4-acetylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate **155** (162 mg, 0.503 mmol), 4-methoxycarbonylphenylboronic acid (180 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.01 mmol), XPhos (9.3 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (297 mg, 1.4 mmol), after 1.5 h of stirring, afforded the compound **184** as a white solid (119 mg, 0.468 mmol, 93 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.65 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR

²¹² Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2191-2194.

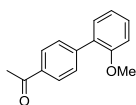
(125 MHz, CDCl₃) δ 26.9, 52.4, 127.4, 127.6, 129.1, 129.9, 130.4, 136.6, 144.3, 144.6, 166.9, 197.8. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²¹³

1-(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethanone (185)



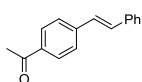
Following the general procedure I, 4-acetylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate **155** (161 mg, 0.500 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (152 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (2.6 mg, 0.01 mmol), XPhos (9.8 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (297 mg, 1.4 mmol), after 1.5 h of stirring, afforded the compound **185** as a white solid (111 mg, 0.491 mmol, 98 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.63 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.0 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.8, 55.5, 114.5, 126.8, 128.5, 129.1, 132.4, 135.4, 145.5, 160.0, 197.9. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.

1-(2'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethanone (186)



Following the general procedure I, 4-acetylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate **155** (163 mg, 0.506 mmol), 2-methoxyphenylboronic acid (156 mg, 1.03 mmol), Pd(OAc)₂ (2.8 mg, 0.01 mmol), XPhos (9.2 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (298 mg, 1.4 mmol), after 1.5 h of stirring, afforded the compound **186** as a white solid (109 mg, 0.482 mmol, 95 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.64 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.8, 55.6, 111.4, 121.0, 128.2, 129.5, 129.6, 129.8, 130.8, 135.5, 143.7, 156.5, 198.0. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²¹⁴

(E)-1-(4-styrylphenyl)ethan-1-one (188)



Following the general procedure I, 4-acetylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate **155** (163 mg, 0.507 mmol), (*E*)-phenylethenylboronic acid (148 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.01 mmol), XPhos (10 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (305 mg, 1.4 mmol), after 9 h of stirring, afforded the compound **188** as a white solid (55 mg, 0.247 mmol, 49 %).

²¹³ Papoian, V.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376–7379.

²¹⁴ Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363.

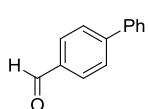
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.61 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 26.7, 126.6, 126.9, 127.5, 128.4, 128.9, 129.0, 131.6, 136.0, 136.8, 142.1, 197.6. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²¹⁵

*1,1'-Biphenyl (198)*²¹⁶



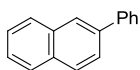
Following the *general procedure I*, phenyl 4-nitrobenzenesulfonate **153** (139 mg, 0.498 mmol), phenylboronic acid (122 mg, 1 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.4 mg, 0.01 mmol), XPhos (9.3 mg, 0.02 mmol) and K_3PO_4 (297 mg, 1.4 mmol), after 16 h of stirring, afforded the compound **198** as a white solid (47 mg, 0.304 mmol, 61 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 127.3, 127.4, 128.9, 141.3. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.

[1,1'-Biphenyl]-4-carbaldehyde (200)



Following the *general procedure I*, 4-formylphenyl 4-nitrobenzenesulfonate **156** (153 mg, 0.498 mmol), phenylboronic acid (123 mg, 1 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.7 mg, 0.01 mmol), XPhos (10 mg, 0.02 mmol) and K_3PO_4 (297 mg, 1.4 mmol), after 6 h of stirring, afforded the compound **200** as a white solid (71 mg, 0.39 mmol, 78 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.45 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 10.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 127.5, 127.8, 128.6, 129.2, 130.4, 135.3, 139.8, 147.3, 192.1. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.

2-Phenylnaphthalene (201)



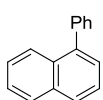
Following the *general procedure I*, naphthalen-2-yl 4-nitrobenzenesulfonate **159** (166 mg, 0.503 mmol), phenylboronic acid (122 mg, 1 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.4 mg, 0.01 mmol), XPhos (9.7 mg, 0.02 mmol) and K_3PO_4 (299 mg, 1.4 mmol), after 16 h of stirring, afforded the compound **201** as a white solid (101 mg, 0.494 mmol, 98 %). ^1H NMR

²¹⁵ Alacid, E.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2315-2322.

²¹⁶ Bandari, R.; Hoche, T.; Prager, A.; Dirnberger, K.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4650-4658.

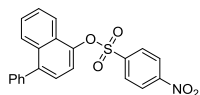
(500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.48 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.74-7.88 (m, 3H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.89-8.01 (m, 3H), 8.11 (br s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 125.7, 125.9, 126.0, 126.4, 127.5, 127.5, 127.8, 128.3, 128.5, 129.0, 132.7, 133.8, 138.6, 141.2. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²¹⁷

1-Phenylnaphthalene (202)²¹²



Following the general procedure I, naphthalen-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate **158** (167 mg, 0.504 mmol), phenylboronic acid (122 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.01 mmol), XPhos (9.8 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (298 mg, 1.4 mmol), after 16 h of stirring, afforded the compound **202** as a white solid (93 mg, 0.457 mmol, 91 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.53 (m, 3H), 7.54-7.63 (m, 6H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 125.5, 125.9, 126.1, 127.1, 127.3, 127.8, 128.4, 130.2, 131.7, 133.9, 140.4, 140.9. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.

4-Phenylnaphthalen-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate (203)

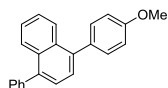


Following the general procedure I, 4-chloronaphthalen-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate **161** (186 mg, 0.511 mmol), phenylboronic acid (71 mg, 0.562 mmol), Pd(OAc)₂ (2.2 mg, 0.01 mmol), XPhos (10 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (304 mg, 1.43 mmol), after 18 h of stirring, afforded the compound **203** as a light yellow solid (149 mg, 0.367 mmol, 72 %).

Following the general procedure I, 4-bromonaphthalen-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate **162** (206 mg, 0.505 mmol), phenylboronic acid (70 mg, 0.555 mmol), Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 0.01 mmol), XPhos (9.5 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (298 mg, 1.41 mmol), after 18 h of stirring, afforded the compound **203** (145 mg, 0.358 mmol, 71%). Mp = 125°C (ether); IR ν_{\max} 3106, 3067, 2924, 2855, 1608, 1595, 1533, 1459, 1386, 1349, 1313, 1216, 1190, 1090, 1036, 1013, 941, 844, 810, 769, 742, 704, 716 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41-7.53 (m, 7H), 7.84-7.92 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 117.9, 121.5, 124.6, 126.2, 126.6, 127.1, 127.1, 127.2, 127.9, 128.6, 130.0, 130.1, 133.1, 139.6, 140.5, 141.6, 144.8, 151.1; HR-MS 428.0578 (C₂₂H₁₅NO₅S + Na calcd 428.0563).

²¹⁷ Shen, H.-C.; Pal, S.; Lian, J.-J.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15762–15763.

1-(4-Methoxyphenyl)-4-phenylnaphthalene (204)



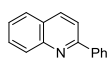
Following the general procedure I, 4-phenylnaphthalen-1-yl 4-nitrobenzenesulfonate **203** (124 mg, 0.306 mmol), 4-methoxyphenylboronic (93 mg, 0.612 mmol), Pd(OAc)₂ (1.5 mg, 0.006 mmol), XPhos (6 mg, 0.012 mmol) and K₃PO₄ (182 mg, 0.857 mmol), after 18 h of stirring, afforded the compound **204** as a white solid (93 mg, 0.3 mmol, 98%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42-7.60 (m, 11H), 7.97-8.07 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 55.5, 113.9, 125.9, 125.9, 126.5, 126.5, 126.6, 126.6, 127.3, 130.3, 131.3, 132.1, 132.2, 133.3, 139.6, 139.6, 141.0, 159.1. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²¹⁸

2-Phenylpyridine (206)



The title compound was prepared according to the procedure described for heteroaromatic tosylates.²¹⁹ To a solution of pyridin-2-yl 4-nitrobenzenesulfonate **164** (143 mg, 0.51 mmol) in degassed n-butanol (3 mL) under inert atmosphere were added successively boronic acid (124 mg, 1.02 mmol), Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.011 mmol), XPhos (10 mg, 0.022 mmol). After 15 min of stirring, degassed water (0.7 mL) and sodium hydroxide (35 mg, 0.867 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate and the suspension was filtered over silica gel pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl Acetate : 9/1). The title compound **206** was obtained as a white solid (38 mg, 0.247 mmol, 48%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.29 (m, 1H), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.98-8.05 (m, 2H), 8.72 (ddd, *J* = 4.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 120.7, 122.2, 127.0, 128.8, 129.1, 136.9, 139.5, 149.8, 157.6. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²²⁰

2-Phenylquinoline (207)



Following the general procedure I, quinolin-2-yl 4-nitrobenzenesulfonate **165** (64

²¹⁸ Chen, Z.; Shou, W.; Wang, Y. *Synthesis* **2009**, 7, 1075-1080.

²¹⁹ Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6248-6259.

²²⁰ Zhu, J.-L.; Chan, Y.-H. *Synlett* **2008**, 8, 1250-1254.

mg, 0.194 mmol), phenylboronic acid (48 mg, 0.39 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.046 mmol), XPhos (9.7 mg, 0.088 mmol) and K₃PO₄ (116 mg, 0.546 mmol), after 20 h of stirring, afforded the compound **207** as a white solid (39 mg, 0.191 mmol, 98 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 -7.49 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 6.9 and 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.1 and 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14-8.21 (m, 3H), 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 119.2, 126.4, 127.3, 127.6, 127.7, 129.0, 129.5, 129.8, 129.9, 136.9, 139.8, 148.4, 157.5. The product exhibits spectroscopic data identical to those reported in the literature.²²¹

²²¹ Haase, M.; Günther, W.; Görls, H.; Anders, E. *Synthesis* **1999**, 12, 2071–2081.

Chapitre V : Partie Expérimentale

Anna DIKOVA

Des Nosylates à la Synthèse Totale de Diènediynes

Résumé

La synthèse totale de la N1999-A2 représente un défi synthétique qui a intéressé plusieurs grandes équipes spécialisées dans ce domaine. L'approche synthétique envisagée repose sur le savoir-faire du laboratoire. Elle permet de former le cœur diènediyne dans les dernières étapes de la synthèse. Nous avons réussi à réaliser le premier couplage des deux synthons clefs, une avancée majeure dans le cadre de notre approche synthétique.

Ce travail a aussi permis le développement de nouvelles méthodologies. Notamment les couplages croisés au palladium avec un nouveau type de partenaire électrophile stable : les nosylates d'aryle ou vinyle. Cette découverte permettra de compenser l'instabilité de plusieurs intermédiaires synthétiques clefs (triflates d'énol).

Mots clés : *synthèse totale, N1999-A2, couplage croisé, palladium, nosylate.*

Résumé en anglais

The total synthesis of N1999-A2 is a synthetic challenge which mobilized several renown groups specialized in this field. Our group is also interested in the construction of this complex molecule. Our strategy is based on the know-how of our laboratory. The considered synthetic approach permits the formation of the dienediyne core at the lasts steps of the synthesis. We managed to achieve the first coupling of the two key building blocks. This is a major advance in our synthetic approach.

This project also allowed the development of new synthetic methodologies. In particular the palladium catalyzed cross-coupling reactions with aryl and vinyl nosylates, novel stable and reactive electrophilic partners. This discovery will allow us to bypass the extreme instability of several key intermediates (enol triflates).

Key words: *total synthesis, N1999-A2, cross-coupling, palladium, nosylate.*