

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

MÉTHODE DE COUPLAGE ALTERNATIVE AVEC DES FURANNES NON  
ACTIVÉS ET TRANSPOSITION OXYDANTE

MÉMOIRE PRÉSENTÉ COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR  
MARC-ANDRÉ GIROUX

NOVEMBRE 2010

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Je remercie mes collègues du laboratoire, et plus spécialement le Dr. Cyrille Sabot, K. Chantal Guérard et Marc-André Beaulieu.

Un grand merci au Pr. Sylvain Canesi de m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour sa grande patience et ses exigences élevées.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	i
LISTE DES SHÉMAS .....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xiii
INTRODUCTION.....	1
Le défi des liaisons C-C .....	1
Applications possibles.....	1
Couplage aux métaux de transition .....	2
Addition au carbonyle .....	3
Addition électrophile sur l'aromatique .....	4
Transposition.....	5
Umpolung aromatique.....	7
Umpolung .....	7
Umpolung aromatique.....	7
Diacétoxyiodobenzène (DIB).....	9
Objectif.....	10
CHAPITRE 1.	
MÉTHODE DE COUPLAGE ALTERNATIVE AVEC DES FURANNES NON ACTIVÉS .....	11
1.1. Introduction.....	11
1.2. Résultats et Discussion.....	12
1.2.1. Diénones versus dijénimines.....	12
1.2.2. Indice RMN sur la stéréosélectivité des diénosulfonimines .....	14
1.2.3. Michael-aromatisation avec le 2-(triméthylsiloxy)-furane .....	14

1.2.4. Formation d'un composé bicyclique .....	16
1.2.5. Diénimine polysubstitué et pentacyclo[5.4.0.0.0]undecane .....	17
1.3. Conclusions .....	18
1.4. Information supplémentaire.....	19

## CHAPITRE 2.

TRANSPOSITION WAGNER-MEERWEIN OXYDATIVE.....	21
2.1. Introduction .....	21
2.2. Résultats et Discussion .....	21
2.2.1. Homo-Wagner-Meerwein et méthode à basse température .....	21
2.2.2. Transposition/acétalisation tandem .....	22
2.2.3. Formation d'un composé allénique .....	23
2.3. Préparation des phénols.....	24
2.3.4. Le 4-(2-hydroxypent-4-ènyl)phénol .....	24
2.3.5. Le 4-(2-( <i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)phénol .....	25
2.3.6. Le 4-(2-(2-hydroxyéthoxy)pent-4-ényl)phénol .....	25
2.3.7. Le 4-(2-( <i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ynyl)phénol .....	26
2.4. Conclusion.....	27
2.5. Information supplémentaire.....	27

## CHAPITRE 3.

NOUVELLE RÉACTION DE PRINS OXYDATIVE .....	29
3.1. Introduction .....	29
3.2. Résultats et Discussions.....	31
3.2.1. L'addition d'un chlorure.....	31
3.2.2. Addition de l'hexafluoroisopropanol.....	32
3.2.3. Réaction tandem Prins/Friedel-Crafts .....	33
3.2.4. Addition-hydrolyse de l'acide trifluoroacétique.....	34
3.2.5. Addition 5-exo/élimination/hydrolyse.....	35
3.3. Préparation des phénols .....	36
3.3.6. Le 4-(pent-4-ynyl)phénol (116a) .....	36

3.3.7. Le 2,6-dibromo-4-(pent-4-ynyl)phénol (116b) .....	37
3.3.8. Le 4-(2-méthylpent-4-ynyl)phénol (116c) .....	38
3.3.9. Le 4-(6-triisopropylsilyloxyhex-4-ynyl)phénol (135).....	39
3.4. Conclusion.....	40
3.5. Information supplémentaire .....	41
 CONCLUSION .....	43
 ANNEXE 1.	
« ALTERNATIVE COUPLING REACTION WITH UNACTIVATED FURAN DERIVATIVES » ARTICLE <sup>26</sup> .....	45
 ANNEXE 2.	
« ALTERNATIVE COUPLING REACTION WITH UNACTIVATED FURAN DERIVATIVES » SUPPORTING INFORMATION <sup>26</sup> .....	51
 ANNEXE 3.	
« AN UNPRECEDENTED OXIDATIVE WAGNER-MEERWEIN TRANSPOSITION » ARTICLE <sup>38</sup> .....	61
 ANNEXE 4.	
« AN UNPRECEDENTED OXIDATIVE WAGNER-MEERWEIN TRANSPOSITION » SUPPORTING INFORMATION <sup>38</sup> .....	67
 ANNEXE 5.	
« RAPID FORMATION OF HINDERED CORES USING AN OXIDATIVE PRINS PROCESS » ARTICLE <sup>48</sup> .....	75
 ANNEXE 6.	
NOUVELLE RÉACTION DE PRINS OXYDATIVE, INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE.....	81

ANNEXE 7.	
CARACTÉRISATION DES PHÉNOLS AVANT OXYDATION ET MÉTHODES COMPLEXES .....	87
RÉFÉRENCES .....	91

## LISTE DES SHÉMAS

Shéma 1	Couplage d'Ullmann .....	2
Shéma 2	Couplage de Semmelhack .....	2
Shéma 3	Couplage au palladium.....	3
Shéma 4	Réaction de Barbier.....	3
Shéma 5	Réaction de Grignard .....	3
Shéma 6	Addition de Michael.....	4
Shéma 7	Alkylation de Friedel-Crafts .....	5
Shéma 8	Acylation de Friedel-Crafts.....	5
Shéma 9	Transposition de Wagner-Meerwein.....	6
Shéma 10	Réarrangement pinacolique.....	6
Shéma 11	Réaction de Prins.....	6
Shéma 12	Dithiane de Corey-Seebach, exemple du formaldéhyde .....	7
Shéma 13	Espèce électrophile formée par oxydation .....	8
Shéma 14	Oxydation au DIB dans le méthanol .....	8
Shéma 15	Structure DIB et PIFA.....	9
Shéma 16	Demi-réaction de réduction du DIB .....	10
Shéma 17	Trajet possible vers les composés 56 (article <sup>26</sup> figure 1) .....	12
Shéma 18	Addition de Michael intramoléculaire (article <sup>26</sup> Sheme 1) .....	13
Shéma 19	Diénone vs. Diénesulfonimine (article <sup>26</sup> Sheme 2).....	14
Shéma 20	Déplacement chimique RMN <sup>1</sup> H (article <sup>26</sup> Figure 2).....	14
Shéma 21	Mécanisme proposé.....	16

Shéma 22	Diénimine polysubstitué (article <sup>26</sup> Sheme 3).....	17
Shéma 23	Formation du système « cage à oiseau » (article <sup>26</sup> Sheme 4) .....	18
Shéma 24	Transposition Wagner-Meerwein oxydative (article <sup>38</sup> abstract) .....	21
Shéma 25	Transposition Homo-Wagner-Meerwein (article <sup>38</sup> Sheme 5) .....	22
Shéma 26	Transposition/acétalisation bimoléculaire (article <sup>38</sup> Sheme 6).....	22
Shéma 27	Transposition/acétalisation intramoléculaire (article <sup>38</sup> Sheme 8).....	23
Shéma 28	Formation d'un composé allénique (article <sup>38</sup> Sheme7) .....	24
Shéma 29	Le 4-(2-hydroxypent-4-ényl)phénol .....	24
Shéma 30	Le 4-(2-( <i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)phénol .....	25
Shéma 31	Le 4-(2-(2-hydroxyéthoxy)pent-4-ényl)phénol .....	26
Shéma 32	Le 4-(2-( <i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ynyl)phénol .....	27
Shéma 33	Addition d'un alcène .....	29
Shéma 34	Carbocation très tendu.....	29
Shéma 35	Conformation demi-chaise de Zimmerman-Traxler.....	30
Shéma 36	Migration de la chaîne et contraction de cycle .....	31
Shéma 37	Mécanisme proposé de la chloration .....	32
Shéma 38	Laurencènone B et C .....	32
Shéma 39	Platencin .....	35
Shéma 40	Addition 5 exo .....	35
Shéma 41	Hispidospermidine .....	36
Shéma 42	Le 4-(pent-4-ynyl)phénol, première partie .....	36
Shéma 43	Le 4-(pent-4-ynyl)phénol, deuxième partie.....	37
Shéma 44	Le 2,6-dibromo-4-(pent-4-ynyl)phénol .....	37

Shéma 45	Le 4-(2-méthylpent-4-ynyl)phénol, première partie .....	38
Shéma 46	Le 4-(2-méthylpent-4-ynyl)phénol, deuxième partie .....	39
Shéma 47	Le 4-(6-triisopropylsilyloxyhex-4-ynyl)phénol .....	40



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Nouvelle réaction tandem de Michael-aromatisation (article <sup>26</sup> table 1)	.15
Tableau 2	Formation du composé bicyclique 14 (article <sup>26</sup> Table 2).....	17
Tableau 3	Addition d'un chlorure .....	32
Tableau 4	Addition d'hexafluoroisopropanol .....	33
Tableau 5	Réaction tandem Prins/Friedel-Crafts avec le benzène.....	33
Tableau 6	Addition/hydrolyse de l'acide trifluoroacétique .....	34



## LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Ac	Acétyle
AcOEt	Acétale d'éthyle
All	Allyle
aq.	Aqueux
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DCM	Dichlorméthane
DIB	Diacétoxyiodobenzène
DIBAL-H	Hydrure de Diisobutylaluminium
DMF	Diméthylformamide
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
Et	Éthyle
HFIP	Hexafluoroisopropanol
KHMDS	Hexaméthyldisilazane de potassium
m-CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Ms	Mésyle
NBS	N-bromosuccinimide
n-Bu	n-Butyle
n-BuLi	n-Butyllithium
NOE	Nuclear Overhauser Effect
n-Pr	n-Propyle
Nu	Nucléophile
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Ph	Phényle
PIFA	bis(trifluoracétoxy)iodobenzène

RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
sat.	Saturée
SET	Single Electron Transfer
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBSCl	Chlorure de <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
t-Bu	<i>tert</i> -Butyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofuranne
TIPSOTf	trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle
Tp	Température pièce (~20-22°C)

## RÉSUMÉ

La réaction entre différents diénimides et le 2-(triméthylsiloxy) furane, induite par un acide de Lewis, conduit à la formation des anilines furan-2(5H)-ones correspondantes. Dans les mêmes conditions, l'utilisation du furane conduit à la formation d'un composé triaryle et un surprenant produit secondaire de structure pentacyclo[5.4.0.0.0]undécane. La formation de ce pentacycle contenant neuf centres stéréogéniques est produite avec une complète diastéréosélectivité. Une transposition oxydative de type Wagner-Meerwein impliquant différentes fonctionnalités par l'entremise d'un réactif d'iode hypervalent a été accomplie. Cette stratégie est en accord avec le concept de l'umpolung aromatique et permet un accès rapide à des structures très fonctionnalisées. L'obtention d'une espèce tendue hautement électrophile et capable de réagir avec de très faibles nucléophiles tels que le dichlorométhane et l'hexafluoroisopropanol a été obtenue comme intermédiaire réactionnel lors de réactions de Prins oxydantes.

Mots-clés: hétérocycle oxygéné / addition de Michael / aromaticité / couplage / Sulfonamides / phénol / transposition / iode hypervalent / umpolung aromatique

## ABSTRACT

Alternative coupling reaction with unactivated furan derivatives and oxidative transposition

Treatment of various dienimides in the presence of a Lewis acid and (2-trimethylsiloxy)furan leads to the corresponding aniline furan-2(5H)-ones. The same treatment with furan yields a triaryl product and, surprisingly, a by-product with a pentacyclo[5.4.0.0.0]undecane main core. The formation of this birdcage system containing nine stereogenic centres was produced with complete diastereoselectivity. An oxidative Wagner-Meerwein transposition involving different functionalities mediated by a hypervalent iodine reagent has been accomplished. The strategy fits within the concept of “aromatic ring umpolung” and allows rapid access to highly functionalised cores. A very electrophilic species able to react with very poor nucleophiles such as dichloromethane or hexafluoroisopropanol has been obtained as an intermediate during an oxidative Prins process.

Keywords: Oxygen heterocycles / Michael addition / Aromaticity / Cross-coupling / Sulfonamides / phenol / transposition / hypervalent iodine / aromatic umpolung



# INTRODUCTION

## *Le défi des liaisons C-C*

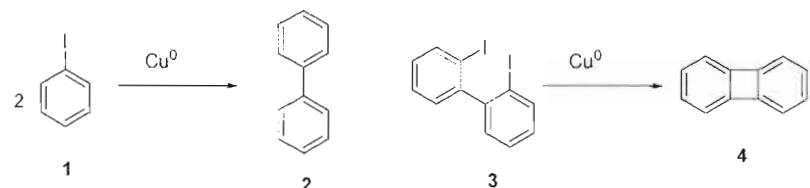
La formation de liaisons C-C a toujours été un défi pour la synthèse organique, particulièrement, lorsqu'il s'agit d'effectuer un couplage entre deux cycles aromatiques pour obtenir des composés biaromatiques ou d'introduire un groupe alkyle sur un cycle aromatique. De nos jours, pour des questions environnementales et économique, la réduction du nombre d'étapes et l'utilisation de réactifs peu toxiques et moins onéreux ont conduit au concept d'activation de liens C-H qui consiste à remplacer, sur un cycle aromatique, un hydrogène par un groupe alkyle ou aryle. De nouveaux développements dans la chimie de l'iode hypervalent ont démontré sa capacité à coupler des aryles non fonctionnalisés.<sup>1-4</sup>

## *Applications possibles*

Un très grand nombre de produits naturels comportent des cycles aromatiques dans leurs structures qui sont souvent reliés à la bioactivité de ces composés.<sup>5</sup> Les ligands biaryles et d'auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique<sup>6</sup> doivent être d'abord synthétisés puisqu'ils sont rarement disponibles commercialement. De plus, les composés biaryl et polyaryl sont d'un grand intérêt dans la chimie des matériaux et les nanotechnologies.<sup>7</sup>

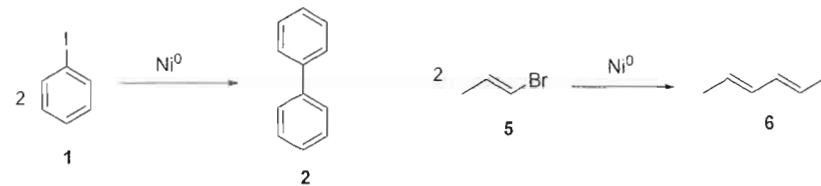
## Couplage aux métaux de transition

Antérieurement, plusieurs méthodes ont été développées pour former des liaisons C-C sur des composés aromatiques. Une des premières méthodes est la réaction d'Ullmann, induite par le cuivre(0).<sup>8</sup> Par exemple, l'iodobenzène (**1**) en présence de cuivre conduit à la formation du biphenyle (**2**) (voir Schéma 1), de même, le biphenyle **3** est couplé par le cuivre de façon intramoléculaire pour formé le tricycle **4**.



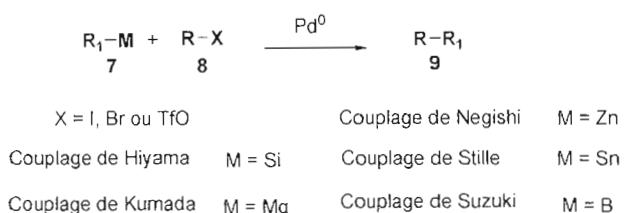
**Shéma 1**      **Couplage d'Ullmann**

Plus récemment, une réaction comparable à la réaction d'Ullmann, mais utilisant le nickel(0) a été développée par Semmelhack.<sup>9</sup> Par exemple, l'iodobenzène (**1**) en présence de nickel conduit à la formation du biphenyle (**2**) (voir Schéma 2), de plus, cette réaction ce produit aussi avec les halogénures de vinyle (tel **5**) pour formé le diène (tel **6**) correspondant.



**Shéma 2**      **Couplage de Semmelhack**

Mais bien entendu, les méthodes de couplage les plus connues et les plus utilisées sont à base de palladium.<sup>10</sup> En voici une représentation générale (Schéma 3), associant les organométalliques utilisés aux chercheurs ayant développé la réaction. L'organométallique **7** et un halogénure **8** sont couplés, par une catalyse au palladium(0), pour former le produit d'hétérocouplage **9**.

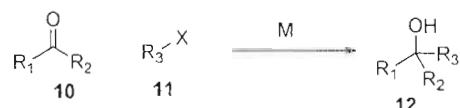


### Shéma 3      Couplage au palladium

Le développement de nouvelles méthodes pour les couplages aryle-aryle et aryle-alkyle, qui seraient plus efficaces et plus vertes, reste un domaine de recherche très actif.<sup>11</sup>

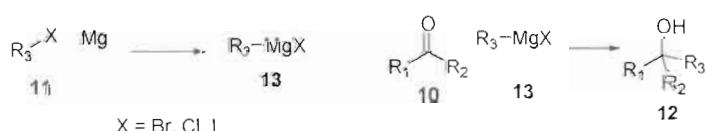
### Addition au carbonyle

Une autre méthode très utilisée pour la formation de liaisons C-C est l'addition au carbonyle. Elle peut se produire en 1,2, comme dans la réaction de Barbier<sup>12</sup> et la réaction de Grignard<sup>13</sup>. Pour la réaction de Barbier (voir Shéma 4), un composé carbonylé **10** et un halogénure **11** sont couplés par l'intermédiaire d'un métal, pouvant donner facilement des électrons (comme le lithium), pour former l'alcool **12** correspondant. Dans le cas d'une réaction de Grignard (voir Shéma 5) l'halogénure **11** réagit d'abord avec le magnésium pour former l'organomagnésien **13**. Par la suite, l'organomagnésien est ajouté à un composé carbonylé **10** pour former l'alcool **12**.



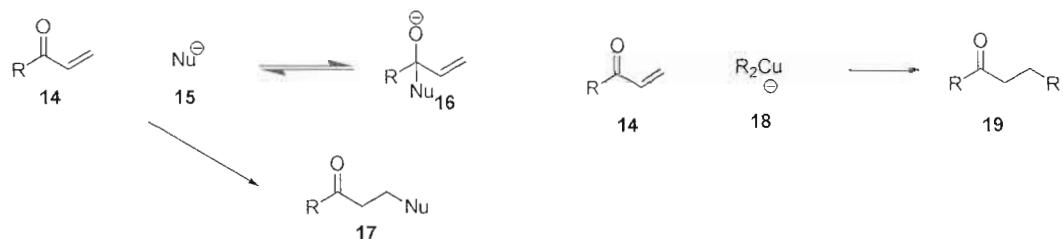
M = Li, Mg, Sm, Zn, La, ...    X = Br, Cl

### Shéma 4      Réaction de Barbier



### Shéma 5      Réaction de Grignard

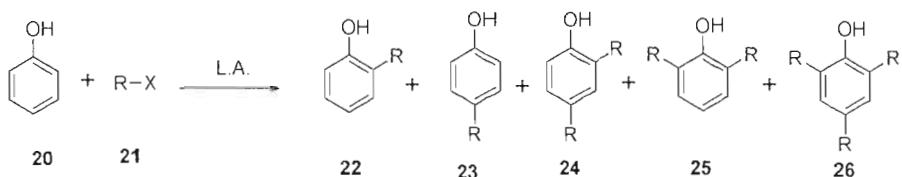
L'addition au carbonyle peut aussi s'effectuer en 1,4 sur un système conjugué dit accepteur de Michael<sup>14</sup> **14** (voir Schéma 6). Lorsque le pKa du nucléophile **15** est suffisamment faible (inférieur à 16), un équilibre est obtenu lors d'une addition 1,2 entre l'alcoolate **16** (pKa = 16) obtenu et le nucléophile **15**, mais l'addition en 1,4 n'est pas à l'équilibre et conduit à une addition définitive et la formation du composé **17**. Le pKa inférieur à 16 rend le nucléophile mou, selon la loi des mous et des dures de Person,<sup>15</sup> mais le métal aussi à son importance. Un métal mou (comme le cuivre) fera réagir le nucléophile (cuprate **18**) sur la position molle de l'accepteur de Michael **14**, c'est-à-dire à la position 4, et conduit au composé **19**. Une addition effectuée en 1,4 est appelée addition de Michael.<sup>14</sup>



**Shéma 6      Addition de Michael**

### Addition électrophile sur l'aromatique

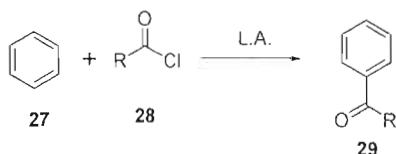
L'une des premières réactions permettant de faire des liens C-C avec un aromatique est sans aucun doute l'alkylation de Friedel-Crafts.<sup>16</sup> Cette réaction a toutefois comme limite l'alkylation multiple du substrat puisqu'il devient plus riche en électrons et donc plus réactif que le produit de départ. Par exemple, un phénol **20** (voir Schéma 7) peut être alkylé par un halogénure **21** en présence d'un acide de Lewis pour générer les produits de monoaddition (*minoritaire*) en position *ortho* **22** et *para* **23**, de diaddition **24** et **25** et de triaddition **26**.



X = Halogène, alcool, ... groupement éliminé pour générer le carbocation  $R^+$  en présence d'acide de Lewis

### Shéma 7 Alkylation de Friedel-Crafts

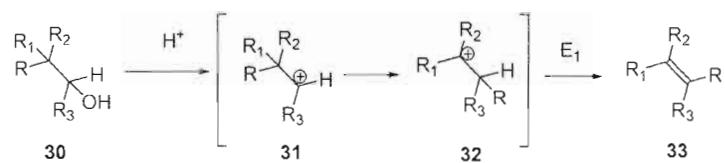
Ce problème des alkylations multiples a été résolu par l'utilisation de chlorure d'acyle et d'anhydride à la place de l'halogénure d'alkyle, ce qui a conduit à l'acylation de Friedel-Crafts. Par exemple (voir Shéma 8), le benzène (27) peut être acylé par le chlorure d'acyle 28, en présence d'un acide de Lewis, pour obtenir le phénone 29.



### Shéma 8 Acylation de Friedel-Crafts

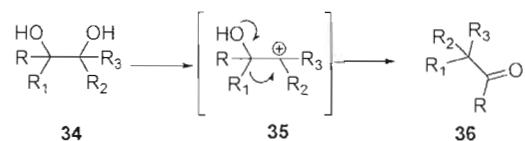
#### *Transposition*

L'une des transformations les plus remarquables en chimie organique est sans aucun doute la transposition qui permet la transformation de structures simples en structures plus complexes par la migration d'un groupement riche en électrons. Le réarrangement de Wagner-Meerwein et le réarrangement pinacolique sont sans aucun doute les plus connus.<sup>17</sup> Un exemple de réarrangement de Wagner-Meerwein classique (voir Shéma 9) est l'alcool 30, en milieu acide, qui forme le carbocation 31, le groupement R (le plus riche en électrons) migre pour former le carbocation 32 qui élimine un proton pour former l'alcène 33.



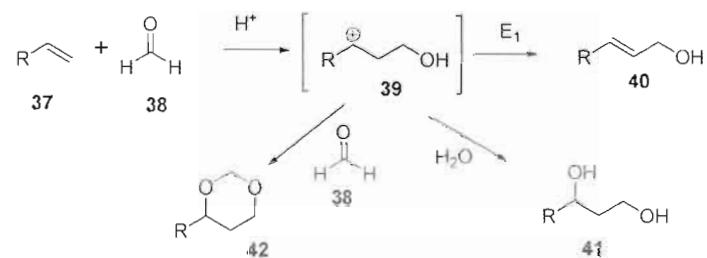
**Shéma 9      Transposition de Wagner-Meerwein**

Le réarrangement pinacolique est le réarrangement en milieu acide d'un diol vicinal (pinacol) en l'aldéhyde ou la cétone correspondant. Par exemple (voir Shéma 10), le pinacol **34**, en milieu acide, forme le carbocation **35**, l'alcool de ce dernier pousse un groupement R à migrer pour former la cétone **36**.



**Shéma 10      Réarrangement pinacolique**

Une réaction qui est souvent effectuée en tandem avec le réarrangement pinacolique est la réaction de Prins qui consiste en l'addition d'un alcène sur le formaldéhyde.<sup>18</sup> Cette réaction a tendance à donner plusieurs produits, ce qui est tout le contraire d'une réaction propre. Par exemple (voir Shéma 11), l'alcène **37** réagit avec le formaldéhyde (**38**), en milieu acide, pour former le carbocation **39** qui peut soit éliminer un proton pour former l'alcène **40** ou réagir avec une molécule d'eau pour former le diol **41** ou réagir avec une deuxième molécule de formaldéhyde pour former l'acétal **42**.



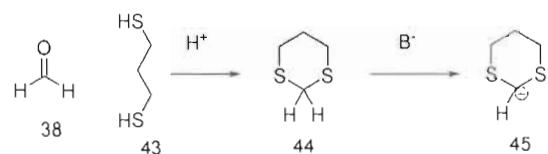
**Shéma 11      Réaction de Prins**

Ces réactions ont toutes en commun un intermédiaire carbocationique instable, généré par catalyse acide, qui se réarrange de différentes façons pour gagner en stabilité.

### *Umpolung aromatique*

#### *Umpolung*

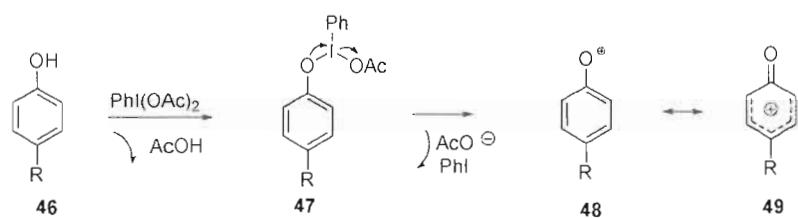
Le principe d'umpolung a été découvert par E. J. Corey et D. Seebach<sup>19</sup> au courant des années 70. Il consistait alors en l'inversion de la polarité d'un carbonyle (ici le formaldéhyde (**38**)) par la formation d'un dithiane **44** à l'aide du dithiol **43** suivie d'un traitement basique pour le déprotoner et former formellement l'anion du formaldéhyde **45**. (Shéma 12)



Shéma 12    Dithiane de Corey-Seebach, exemple du formaldéhyde

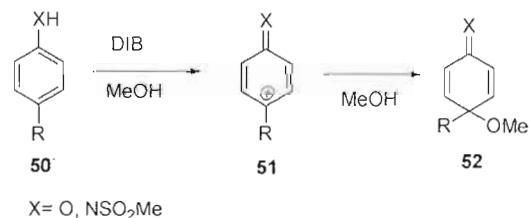
### *Umpolung aromatique*

Les composés aromatiques riches en électrons tels les phénols, les anilines-sulfonamide et leurs dérivés réagissent normalement en tant que nucléophiles. Cependant, une activation oxydante<sup>2, 3, 20-29</sup> peut transformer ces cycles aromatiques en des espèces électrophiles très réactives qui peuvent être piégées par différents nucléophiles (voir Shéma 13). Ici, un phénol (**46**) est oxydé par le  $\text{PhI(OAc)}_2$  pour former le radical phénol et le radical de PhIOAc représenté ici comme l'intermédiaire **47**, la seconde oxydation forme le phénoxonium **48** dont le cation est délocalisé dans le cycle aromatique **49**.



**Shéma 13 Espèce électrophile formée par oxydation**

Un bon exemple montrant la faisabilité de cette réaction est l'oxydation de dérivés phénols<sup>27, 28</sup> et de dérivés anilines-sulfonamide<sup>29</sup> avec le diacétoxyiodobenzène (DIB)<sup>21, 23, 24, 30, 31</sup> en présence de méthanol, ce qui conduit rapidement à la diénone ou au diénèsulfonimine correspondant (voir Shéma 14). Ici, le phénol **50** ( $X = O$ ) est oxydé pour former le cation **51** qui réagit avec le méthanol pour former le diénone **52**, la même réaction se produit avec les anilines-sulfonamide **50** ( $X = NSO_2Me$ ) pour former les diénèsulfonimines **52**.



**Shéma 14 Oxydation au DIB dans le méthanol**

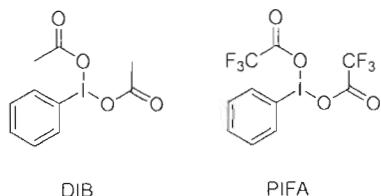
L'espèce électrophile formée a besoin d'être suffisamment stabilisée, pour que son temps de vie soit suffisamment long pour lui permettre de réagir avec le nucléophile choisi. À cette fin, l'utilisation d'un solvant protique est nécessaire, mais la plupart des solvants protiques usuels (acide, alcools, amines) sont nucléophiles et peuvent réagir avec l'électrophile. Lorsque le solvant protique est le nucléophile souhaité, la réaction est très efficace, comme par exemple l'oxydation avec le méthanol. Mais lorsque le nucléophile n'est pas un solvant ou n'est pas protique ou même les deux, l'utilisation d'un solvant protique non nucléophile s'avère essentielle. L'hexafluoroisopropanol (HFIP)<sup>3, 20, 21, 28</sup> possède ses caractéristiques et est souvent

utilisé lors de réactions d'oxydation au DIB. Cette réaction a été démontrée en premier lieu par le Pr. Kita.<sup>3, 4, 20, 21, 28, 30</sup>

Le concept d'umpolung aromatique permet d'imaginer de nouvelles stratégies en synthèse organique par l'application à la chimie des aromatiques de réactions connues en chimie aliphatique dont le mécanisme passe par un intermédiaire cationique.

### *Diacétoxyiodobenzène (DIB)*

Le diacétoxyiodobenzène et le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA)<sup>21-23, 24, 30, 31</sup> sont des composés d'iode hypervalent (III). (voir Schéma 15)

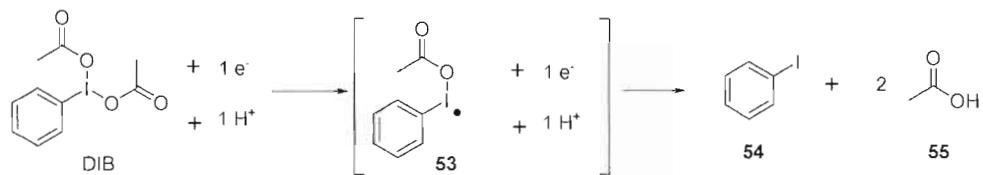


**Schéma 15      Structure DIB et PIFA**

Le DIB a comme caractéristiques intéressantes d'être très peu toxique comparativement aux métaux lourds et ainsi d'avoir peu d'effets néfastes pour l'environnement. Le DIB est aussi très peu dispendieux et de plus sa réactivité plus faible le rend sélectif pour un nombre restreint de fonctionnalités, comparativement au PIFA, qui est plus dispendieux et plus réactif que le DIB. De plus, l'acide trifluoroacétique relâché par le PIFA est beaucoup plus fort que l'acide acétique relâché par le DIB ce qui peut être un problème lorsque les composés formés sont sensibles à l'acidité.

Lors de la réaction d'oxydation au DIB, ce dernier gagne deux électrons pour se décomposer en acide acétique (**55**) et en iodobenzène (**54**) (voir Schéma 16), selon un mécanisme postulé de « single electron transfert » (SET). Le DIB gagne d'abord un électron et un proton pour former le radical **53** et une première molécule d'acide

acétique (55), le radical **53** gagne ensuite un deuxième électron et un deuxième proton pour former l'iodobenzène (**54**) et une seconde molécule d'acide acétique (55).



**Shéma 16 Demi-réaction de réduction du DIB**

### *Objectif*

La réactivité des diénosulfonimines est très peu connue puisqu'ils étaient jusqu'à tout récemment difficiles à synthétiser. L'oxydation à l'iode hypervalent<sup>29</sup> est présentement la meilleure méthode pour obtenir ces structures. Seuls quelques exemples de réaction de Diels-Alder sont rapportés dans la littérature.<sup>32</sup> Puisque leurs structures laissent penser qu'ils peuvent être de bons accepteurs de Michael (voir Shéma 6), système conjugué 1,4. Il serait intéressant d'étudier davantage cet aspect de leur réactivité.

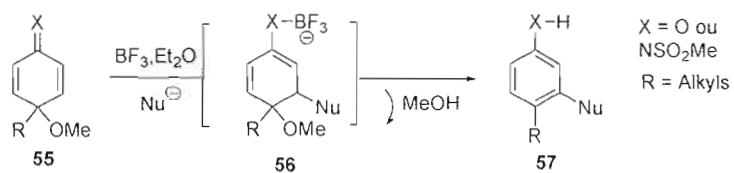
Le concept d'umpolung aromatique permet de transposer plusieurs transformations (utilisant des carbocations) connues en chimie aliphatique, à la chimie des aromatiques. Par exemple, le réarrangement de Wagner-Meerwein et la réaction de Prins seraient intéressants à expérimenter.

## CHAPITRE 1.

# MÉTHODE DE COUPLAGE ALTERNATIVE AVEC DES FURANNES NON ACTIVÉS

### 1.1. *Introduction*

La formation de liaisons C-C a toujours été un défi pour la synthèse organique, particulièrement, lorsqu'il s'agit d'effectuer un couplage entre deux cycles aromatiques pour obtenir des composés biaromatiques ou d'introduire un groupe alkyle sur un cycle aromatique. Les méthodes les plus courantes utilisent des métaux de transition, tels le cuivre (Ullman)<sup>8</sup>, le nickel (Semmelhack)<sup>9</sup> et le palladium (Hiyama, Kumada, Negishi, Stille et Suzuki)<sup>10</sup>. Ces méthodes ont plusieurs inconvénients, mais principalement que les organométalliques et les halogénures doivent être préparés avant le couplage. Des techniques de couplage direct qui ne requièrent pas la préparation de l'halogénure ou de l'organométallique avant d'effectuer le couplage seraient très utiles. De nouvelles techniques utilisant l'iode hypervalent ont permis d'effectuer le couplage d'aromatiques non fonctionnalisés.<sup>1-4</sup> Des travaux récents de notre laboratoire ont permis d'obtenir rapidement des composés **57** (voir Schéma 17). Par exemple, une diénone ( $X = O$ ) ou une diénimine ( $X = NSO_2Me$ ) **55** traitée avec un acide de Lewis pourrait conduire à une addition 1,4 d'un nucléophile pour produire le composé **56** qui, en présence d'un acide de Lewis, pourrait éliminé une molécule de méthanol pour conduire à l'aromatique **57**, un phénol ( $X = O$ ) ou une aniline ( $X = NSO_2Me$ ).



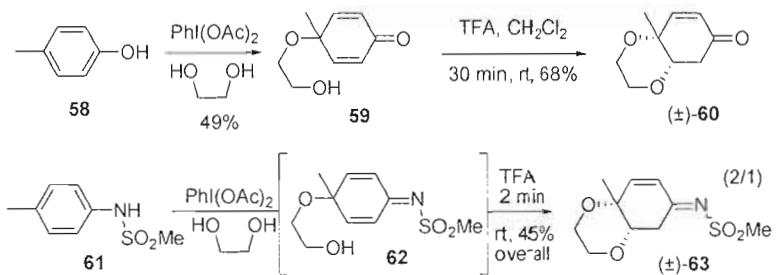
**Shéma 17** Trajet possible vers les composés 56 (article<sup>26</sup> figure 1)

Les composés tels que le composé **55** sont facilement synthétisés par l’oxydation au DIB dans le méthanol à partir de phénols<sup>27, 28</sup> ou d’aniline-sulfonamides<sup>29</sup> correspondants. Cette méthode permet d’obtenir rapidement des diénones (**55**, X = O) et des diénimines (**55**, X = NSO<sub>2</sub>Me) avec de bons rendements (~70-90%). La réactivité du composé **55** en tant qu’accepteur de Michael a d’abord été évaluée. Le comportement des diénones<sup>22, 24, 33-35</sup>, comme accepteur de Michael, a déjà été déterminé, des transformations similaires des diénimines n’avaient pas été effectué. Seuls quelques exemples de cycloaddition de Diels-Alder sur des diénimines ont été publiés.<sup>32</sup>

## 1.2. Résultats et Discussion

### 1.2.1. Diénones versus diénimines

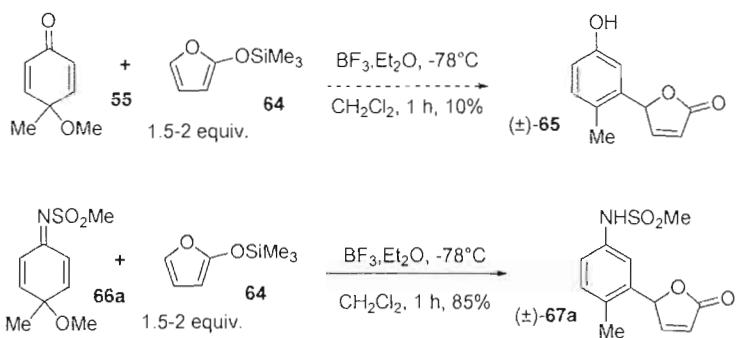
Pour comparer la différence de réactivité comme accepteur de Michael des diénones versus les diénimines, l’oxydation du *para*-crésol (**58**) et de son analogue mésylamide **61** par le DIB dans l’éthylène glycol a été effectué pour obtenir respectivement les alcools **59**<sup>35</sup> et **62**. L’oxydation d’un phénol par le DIB dans l’éthylène glycol est connu de la littérature tant dit que la même réaction sur une mésylaniline n’avait pas été rapporté jusqu’à maintenant. Le comportement des deux alcools pour effectuer une addition de Michael intramoléculaire en milieu acide et produire les bicycles **60** et **63**, a été comparé tel que présenté au Shéma 18.



**Shéma 18     Addition de Michael intramoléculaire (article<sup>26</sup> Sheme 1)**

Il a été observé que la cyclisation en milieu acide de l'alcool **62** est plus rapide (2 min) que la cyclisation de l'alcool **59** (30 min). De plus, le composé **62** est trop réactif pour être isolé. Ces observations démontrent que le diénimine **62** est un très bon accepteur de Michael. Une diastéréosélectivité a été observée avec un ratio d'addition de 2/1 sur la double liaison du côté *cis* au groupement méthylsulfonyle. La régiosélectivité a été vérifiée par RMN et sera discuté plus loin. Les deux diastéréoisomères ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice et sont lentement hydrolysés en composé **60**. La jonction de cycle se forme en position *cis* de manière cinétique, mais un équilibre existe entre la forme *cis* et la forme *trans*. En laissant évoluer la réaction, un mélange des formes *cis* et *trans* est observé, mais ne conduit jamais à un produit de forme *trans* pur et les deux isomères ne sont évidemment pas séparable.

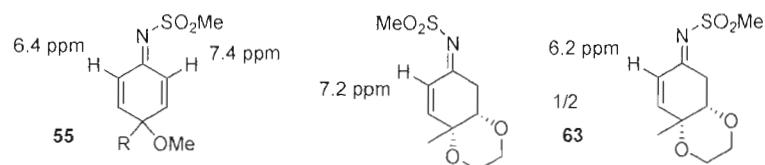
Pour développer une stratégie permettant un accès rapide à des composés tels que **57** par un procédé tandem de Michael-aromatisation, des dérivés du furanne **64** ont été utilisés comme nucléophile. Bien que la réaction avec la diénone **55** ( $X = O$ ) ait échoué, seulement une faible quantité (~10%) du produit désiré **65** a pu être isolée du mélange complexe obtenu, la réaction avec le diénimine **66a** a conduit à la formation du composé **67a** avec de bons rendements par une réaction propre. Ce résultat démontre une fois encore que le diénésulfonimine est un bien meilleur accepteur de Michael que son homologue oxygéné, Shéma 19.



**Shéma 19** Diénone vs. Diénesulfonimine (article<sup>26</sup> Sheme 2)

### 1.2.2. Indice RMN sur la stéréosélectivité des diénesulfonimines

Une explication pour comprendre la diastéréosélectivité produite est donnée par l'interprétation du RMN<sup>1</sup>H. Effectivement, le proton proche du groupement méthanesulfonyle des composés **55** ( $X = \text{NSO}_2\text{Me}$ ) et **63** est fortement déblindé comparativement au proton *trans* éloigné du sulfonyle, une différence d'environ 1 ppm de déplacement chimique, Shéma 20. Cet effet électroattracteur généré par le groupement sulfonyle en *cis* pourrait expliquer la diastéréosélectivité observée.



**Shéma 20** Déplacement chimique RMN<sup>1</sup>H (article<sup>26</sup> Figure 2)

### 1.2.3. Michael-aromatisation avec le 2-(triméthylsiloxy)-furanne

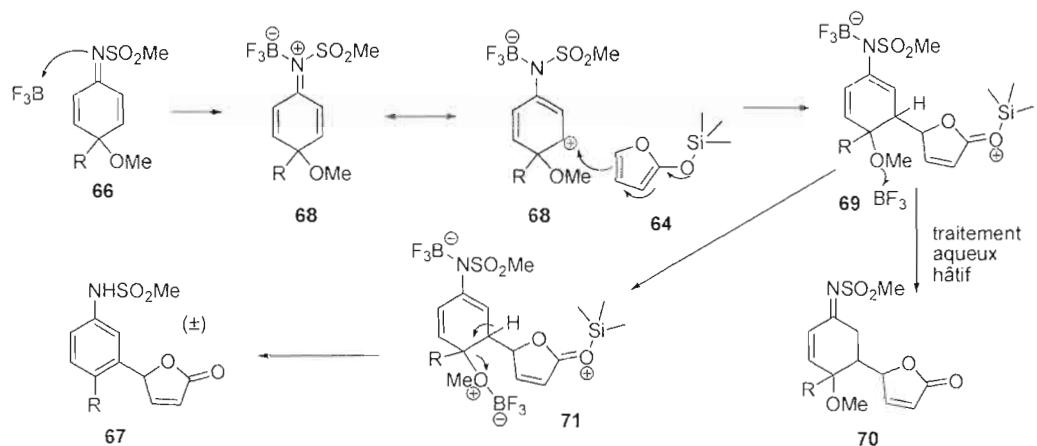
Pour illustrer cette transformation, le traitement de différents diénimines a été effectué dans les mêmes conditions. Une série d'exemples avec le 2-(triméthylsiloxy)-furanne<sup>36</sup> **64** est présentée au Tableau 1. Cette réaction est compatible avec plusieurs groupes fonctionnels sur la chaîne latérale, dont un éther

silylé (entrée **e**) et un mésylate (entrée **g**), ce qui laisse croire que cette réaction peut tolérer une grande gamme de groupes fonctionnels spectateurs. La réaction avec un méthyle alcool (entrée **f**) se produit avec un rendement beaucoup plus faible et conduit au fragile alcool benzylique. Dans cette réaction, la réaromatisation est l'étape limitante, ce qui permet d'isoler l'intermédiaire **70** pour lequel l'addition a été effectuée, mais où la réaromatisation n'a pas encore eu lieu. Aux vues de ces observations, le mécanisme, présenté au Schéma 21, a été proposé. De plus, il est à noter que le seul produit secondaire formé est du méthanol éliminé lors de l'aromatisation.

**Tableau 1 Nouvelle réaction tandem de Michael-aromatisation (article<sup>26</sup> table 1)**

entrée	R	rendement
<b>a</b>	Me	85
<b>b</b>	Et	82
<b>c</b>	<i>n</i> -Pr	81
<b>d</b>	<i>n</i> -Bu	90
<b>e</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTBDMS	72
<b>f</b>	CH <sub>2</sub> OH	42
<b>g</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMs	79

Le mécanisme proposé est amorcé par une activation de l'accepteur de Michael **66** par l'acide de Lewis ( $\text{BF}_3$ ) ce qui conduit au zwittéron **68** qui est un bon électrophile. Le furane **64** produit une addition nucléophile sur l'électrophile **68** pour former l'intermédiaire **69**. Un traitement aqueux hâtif hydrolyse l'intermédiaire **69** pour produire le composé **70**, où l'addition a eu lieu, mais pas l'aromatisation. L'aromatisation se produit par l'activation du méthoxy de l'intermédiaire **69** par le  $\text{BF}_3$  puis l'élimination de méthanol ce qui conduit après hydrolyse au composé **67**.



**Shéma 21 Mécanisme proposé**

#### 1.2.4. Formation d'un composé bicyclique

Ce couplage s'effectue aussi avec le furane (voir Tableau 2), mais conduit cette fois par bisarylisation du furane au dimère **72**, seulement une petite quantité de monoaddition est observée (~5%). Pour expliquer la formation préférentielle du dimère, il suffit de comparer le furane monosubstitué au furane pour constater qu'il est plus riche en électrons, ce qui le rend aussi plus réactif face à une deuxième molécule de diénimine **1**. Mais le furane de possédant que deux sites nucléophiles aux positions 2 et 5 et de plus l'encombrement important formé par les deux groupements anilines rendant le furane très peu accessible, une troisième addition est ici impossible. Une série d'exemples est présentée au Tableau 2. Cette réaction est compatible avec plusieurs groupes fonctionnels sur la chaîne latérale, dont un éther silyle (entrée **e**), un mésylate (entrée **g**) et un ester (entrée **h**), ce qui laisse croire que cette réaction peut tolérer une grande gamme de groupes fonctionnels spectateurs.

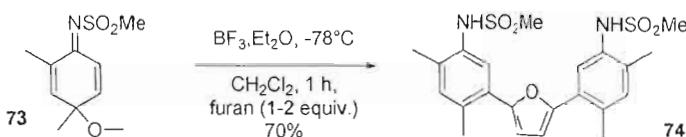
**Tableau 2 Formation du composé bicyclique 14 (article<sup>26</sup> Table 2)**

entry	R	yield
a	Me	71
b	Et	64
c	n-Pr	60
d	n-Bu	62
e	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTBDMS	62
g	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMs	61
h	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	43

Cette méthode est une nouvelle voie d'accès pour la formation de liaisons C-C, par le couplage direct entre deux liaisons C-H. Ces résultats montrent que cette réaction serait potentiellement possible avec différents dérivés du furane riche en électrons. Dans ce procédé, le caractère électrophile du diénimine **66** est piégé par un furane riche en électrons, en accord avec les réactions de substitution électrophiles du furane.

### 1.2.5. Diénimine polysubstitué et pentacyclo[5.4.0.0.0]undecane

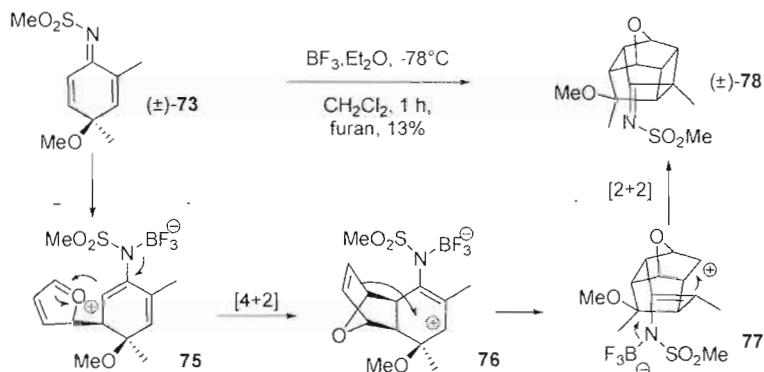
Cette réaction peut aussi être effectuée avec des diénimines polysubstitués tels **73** en présence de furane pour conduire à la formation du dimère **74**, comme le montre le Schéma 22.



**Shéma 22 Diénimine polysubstitué (article<sup>26</sup> Sheme 3)**

La réaction du composé **73** conduit aussi à la formation du sous-produit **78** avec un rendement de 13%. Le composé produit contient la structure principale d'un

pentacyclo[5.4.0.0.0]undécane.<sup>37</sup> Comme présenté à la Schéma 23, la formation de ce sous-produit peut être expliquée par une double cycloaddition formelle. Premièrement, l'activation du diénimine **73** suivie de l'attaque du furane conduit à l'intermédiaire **75** qui est piégé par le mésyl-èneamide pour formé **76** par une première cycloaddition formelle [4+2]. L'èneamide résiduelle peut être activée par l'acide de Lewis et être attaquée par le dihydrofurane intramoléculaire pour former l'intermédiaire **77** par un mécanisme similaire à une réaction de Prins. L'intermédiaire **77** est ensuite piégé par le mésyl-èneamide et produit finalement le composé **78** en complétant la cycloaddition formelle [2+2]. Cette dicycloaddition tandem conduit à la formation d'un seul composé, car les huit centres stéréogéniques sont contrôlés par le centre asymétrique présent dans le composé **73**, cette sélectivité a été confirmée par analyse RMN-NOE.



**Shéma 23** Formation du système « cage à oiseau » (article<sup>26</sup> Scheme 4)

### 1.3. Conclusions

En conclusion, une nouvelle méthode pour la formation de liaison C-C entre des diénimines et des furanes, sans utiliser de métaux, pour produire rapidement des N-aryle méthane-sulfonamide fonctionnalisés en position *méta* est maintenant disponible. Cette transformation fournit de nouveaux outils pour la synthèse de composés azotés.

#### *1.4. Information supplémentaire*

L'article<sup>26</sup> issu de ces résultats est présenté à l'Annexe 1 et les informations supplémentaires de cet article, incluant les procédures expérimentales et les caractérisations de chaque nouveau produit, sont présentées à l'Annexe 2.

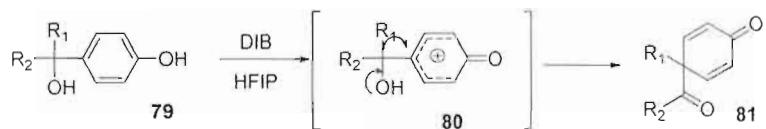


## CHAPITRE 2.

# TRANSPOSITION WAGNER-MEERWEIN OXYDATIVE

### 2.1. Introduction

Le principe d'umpolung aromatique<sup>1, 19, 34</sup> permet de générer un carbocation capable d'engendrer une transposition oxydante. Comme l'ont montré mes collègues Guérard et Chapelle,<sup>38</sup> une transposition de type Wagner-Meerwein peut être effectuée dans ces conditions, Shéma 24. Le phénol **79** est oxydé pour former le carbocation **80** qui se réarrange comme souhaité pour conduire à la diénone **81**. Les phénols tels **79** sont facilement obtenus, avec de bons rendements, par la réaction d'un réactif de Grignard sur la cétone ou l'ester correspondant (si R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>).



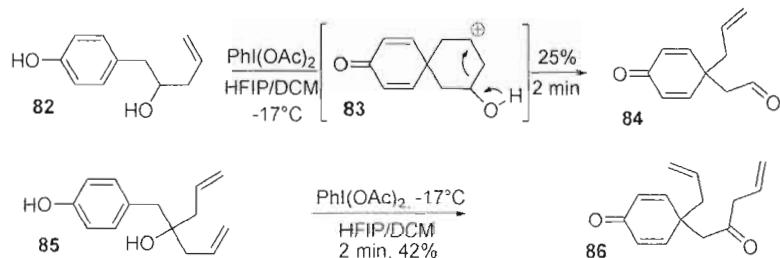
Shéma 24    Transposition Wagner-Meerwein oxydative (article<sup>38</sup> abstract)

### 2.2. Résultats et Discussion

#### 2.2.1. Homo-Wagner-Meerwein et méthode à basse température

Lorsqu'un groupement allyle est utilisé comme groupement migrant, la transposition peut être étendue à des composés tels que **82** et **85** (voir Shéma 25), par une migration 1,3 de l'allyle, possible selon un mécanisme concerté passant par l'intermédiaire **83**.

pour conduire au diénones 84 et 86. Ce mécanisme peut aussi être qualifié de transposition Homo-Wagner-Meerwein non rapportée dans la littérature.

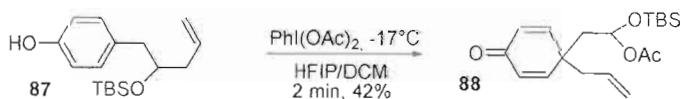


**Shéma 25** Transposition Homo-Wagner-Meerwein (article<sup>38</sup> Sheme 5)

La transposition avec le composé **82** se produit avec un rendement faible, ce qui est dû à l'instabilité de l'aldéhyde **84** dans les conditions réactionnelles. Pour contrer les réactions secondaires et permettre de meilleurs rendements, des conditions de basse température ont été développées. Le HFIP ayant un point de fusion de -4°C, cela limitait la possibilité d'abaisser la température, mais un mélange dichlorométhane (DCM) et HFIP dans des proportions d'environ 2:1 (DCM:HFIP) permet de descendre la température aux environs de -17°C, ce qui permet de ralentir la réaction et d'inhiber des réactions secondaires indésirables.

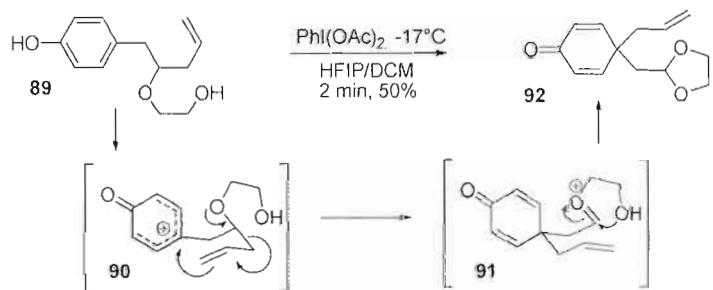
### 2.2.2. Transposition/acétalisation tandem

Pour résoudre le problème d'instabilité de l'aldéhyde, ce dernier a été transformé en une fonction beaucoup plus stable. Comme présenté au Shéma 26, le phénol **87** effectue la transposition suivie d'une acétalisation bimoléculaire avec l'acide acétique relargué dans le milieu par le DIB et conduit à l'acétal mixte **88** à 42% de rendement qui est associé à un peu d'aldéhyde **84** (5-10%).



**Shéma 26** Transposition/acétalisation bimoléculaire (article<sup>38</sup> Sheme 6)

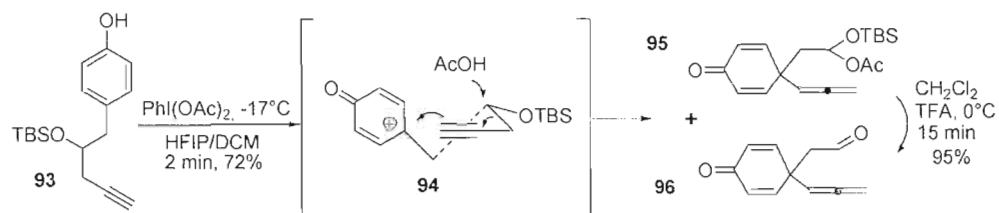
Il a aussi été envisagé de piéger l'oxonium formé sur la chaîne latérale par un nucléophile intramoléculaire de telle sorte que la cinétique de la réaction d'acétalisation soit plus rapide. L'oxydation du phénol **89** conduit à la formation de l'acétal **92**. Comme présenté à la Schéma 27, le réarrangement observé, après l'activation, est pour le moins spectaculaire et passe par un intermédiaire chaise de Zimmerman-Traxler **90**, puis l'oxonium **91** est piégé par l'alcool intramoléculaire. Un phénol simple comportant une fonction éther est complètement réorganisé, en une étape, en une structure très élaborée comportant plusieurs fonctions réparties sur presque tous les carbones.



**Schéma 27** Transposition/acétalisation intramoléculaire (article<sup>38</sup> Sheme 8)

### 2.2.3. Formation d'un composé allénique

Cette transformation peut aussi être effectuée à partir du groupement propargyle (Schéma 28). L'oxydation du phénol **93** conduit à la formation des allénes **95** et **96** pour un rendement global de 72% dont une proportion ~10% d'aldéhyde **96**. L'acétal mixte **95** peut être hydrolysé avec du TFA dans le dichlorométhane pour donner presque quantitativement l'aldéhyde **96**. La réaction avec le propargyle est plus efficace que celle effectuée avec l'allyle. Cette différence est probablement due à la géométrie linéaire des carbones sp et à leur rigidité qui leur permettent d'être mieux orientés pour attaquer le phénoxonium généré via un état de transition de type demi-chaise **94**.

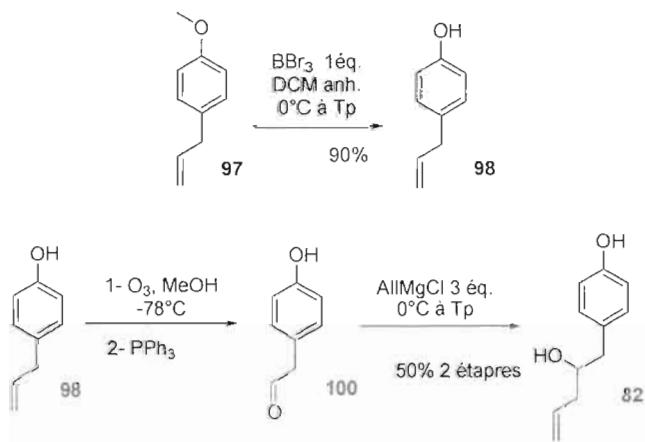


**Shéma 28** Formation d'un composé allénique (article<sup>38</sup> Sheme7)

## 2.3. Préparation des phénols

### 2.3.4. Le 4-(2-hydroxypent-4-ényl)phénol

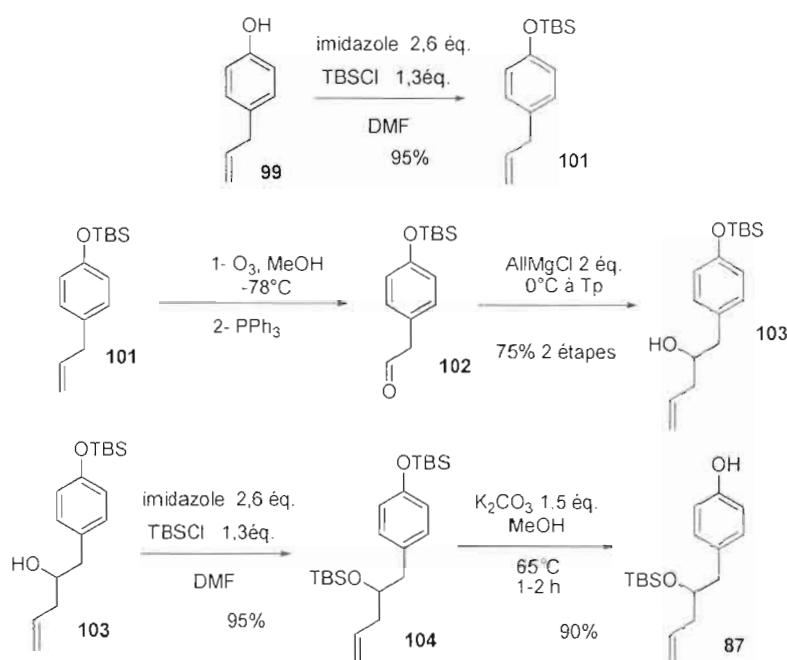
Lors de la préparation du 4-(2-hydroxypent-4-ényl)phénol (**82**), le 4-allylanisole (**97**) a d'abord été déméthylé par le tribromure de bore pour obtenir le phénol **98**. La fonction alcène de ce dernier a par la suite été ozonolisée pour obtenir l'aldéhyde **100**. Ce dernier a ensuite été traité avec l'allylmagnésium selon les conditions de Grignard<sup>13</sup> pour obtenir finalement le 4-(2-hydroxypent-4-ényl)phénol (**82**), tel que présenté au Shéma 29.



**Shéma 29** Le 4-(2-hydroxypent-4-ényl)phénol

### 2.3.5. Le 4-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)phénol

Le 4-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)phénol (**87**) a été obtenu à partir du 4-allylphénol (**99**) (voir Schéma 29), qui a tout d'abord été silylé puis ozonolisé pour obtenir l'aldéhyde **102**. Ce dernier a ensuite été traité dans les conditions de Grignard pour obtenir l'alcool **103**. L'alcool a ensuite été silylé pour obtenir le disilyléther **104**. La déprotection sélective du phénol a été effectuée par le traitement avec du méthanolate de potassium, généré en plaçant du carbonate de potassium dans du méthanol, ce qui a conduit au 4-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)phénol (**87**).

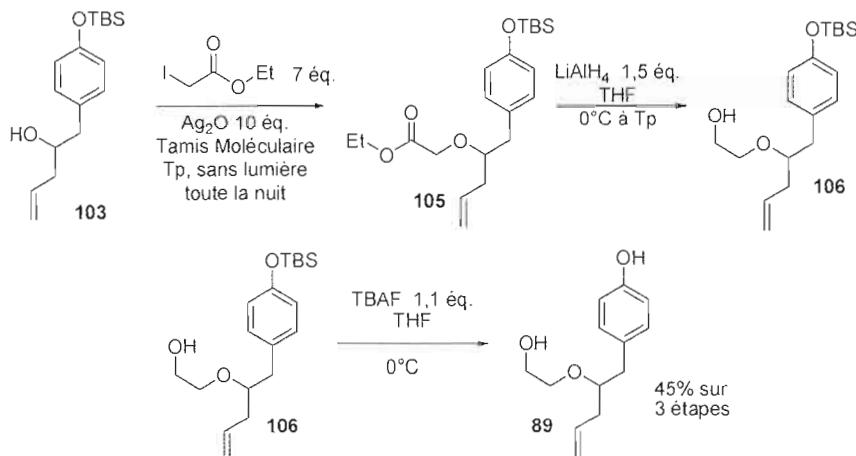


Shéma 30    Le 4-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)phénol

### 2.3.6. Le 4-(2-(2-hydroxyéthoxy)pent-4-ényl)phénol

L'alcool **103** dans des conditions d'alkylation<sup>39</sup> avec de l'iodoacétate d'éthyle a permis d'obtenir l'éther **105** (voir Schéma 31). Par réduction de la fonction ester, l'alcool **106** a été ensuite obtenu. Finalement, le 4-(2-hydroxyéthoxy)pent-4-

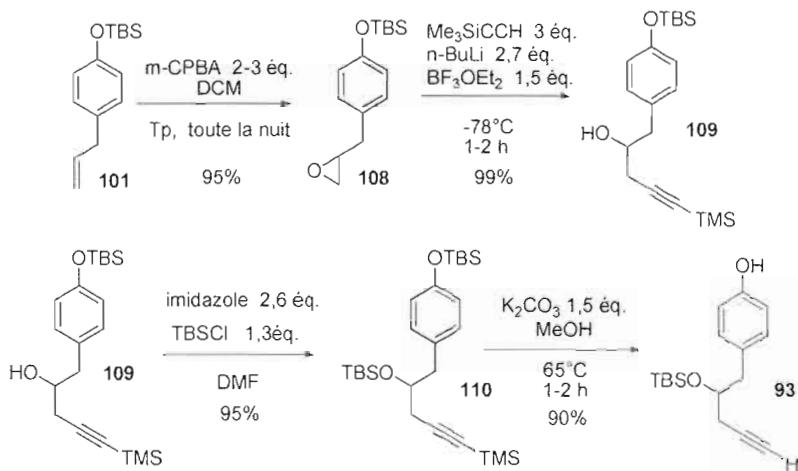
ényl)phénol (**89**) est obtenu après déprotection de l'éther silylé par le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). Les conditions standard d'éthérification des alcools (NaH et l'halogénure) n'ont pas pu être utilisées, car les phénols silylé se déprotègent dans ces conditions ce qui conduit à une double alkylation (soit l'alcool et le phénol), l'oxyde d'argent quand à lui ne conduisait pas à la déprotection du phénol silylé.



**Shéma 31** Le 4-(2-(2-hydroxyéthoxy)pent-4-ényl)phénol

### 2.3.7. Le 4-(2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ynyl)phénol

Pour l'obtention du 4-(2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ynyl)phénol (**93**), l'alcène **101** a d'abord été époxydé à l'aide de m-CPBA pour obtenir l'époxyde **108** (voir Schéma 32). Ensuite, sont ajoutés dans l'ordre du triméthylsilylacétylène, du butyllithium, de l'époxyde **108** et du trifluorure de bore à -78°C dans le THF pour conduire à l'ouverture de l'époxyde et à la formation de l'alcool **109**. L'alcool **109** a été ensuite silylé pour obtenir le disilylétether **110**. Puis, le phénol et l'alcyne du composé **110** ont été déprotégé simultanément et sélectivement vis-à-vis de l'alcool qui n'a pas été touché dans ces conditions (méthanolate de potassium, stoechiométrique pour le phénol et catalytique pour l'alcyne) ce qui a conduit au 4-(2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ynyl)phénol (**93**) avec de bons rendements (>90% à chaque étape).



**Shéma 32** Le 4-(*tert*-butyldiméthylsiloxy)pent-4-ynylphénol

#### 2.4. Conclusion

En conclusion, pour la première fois, des transpositions de type homo-Wagner-Meerwein ont été effectuées. Ces transpositions ont permis l'obtention rapide de structures très fonctionnalisées contenant une diénone prochirale, un aldéhyde ou l'acétal correspondant permettant une plus grande stabilité de l'aldéhyde, ainsi que d'un allyle ou d'un allène, le tout entourant un carbone quaternaire. Ces structures très fonctionnalisées permettent d'imaginer de nouvelles stratégies en synthèse.

#### 2.5. Information supplémentaire

L'article<sup>38</sup> issu de ces résultats est présenté à l'Annexe 3 et les informations supplémentaires de cet article, incluant les procédures expérimentales et les caractérisations de chaque nouveau produit, sont présentées à l'Annexe 4. Les caractérisations des composés phénoliques avant oxydation sont présentées à l'Annexe 7.

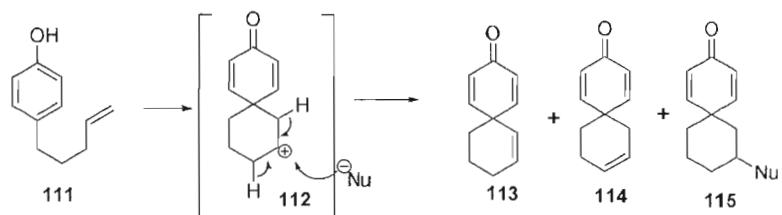


## CHAPITRE 3.

# NOUVELLE RÉACTION DE PRINS OXYDATIVE

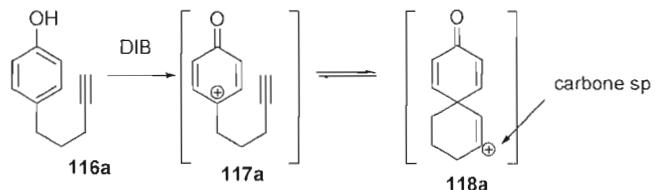
### 3.1. *Introduction*

Le laboratoire a également été intéressé par l'extension de la réaction de Prins en version aromatique. Afin de limiter les différentes possibilités qui pourraient résulter de l'addition d'un alcène **111** (voir Schéma 33), nous avons préféré restreindre les possibilités qui seraient obtenues à partir de l'espèce électrophile **112**, en employant une fonction alcyne comme nucléophile interne afin de limiter la formation des sous produits d'élimination **113** et **114** et de se limiter à l'addition d'un nucléophile externe **115**.



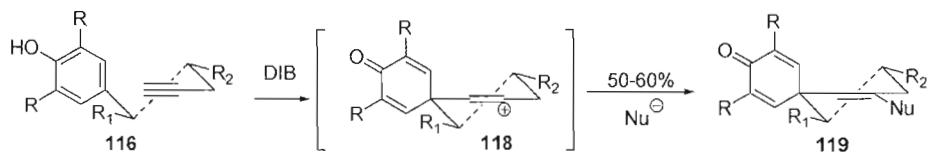
**Shéma 33      Addition d'un alcène**

Dans cette perspective, le carbocation **117**, formé par l'oxydation au DIB du phénol **116a**, est piégé par un alcyne de façon intramoléculaire (voir Schéma 34). Le carbocation **118a** ainsi formé est très tendu, car il est d'hybridation sp dans un cycle à 6 membres, rendant par conséquent ce centre hautement électrophile.



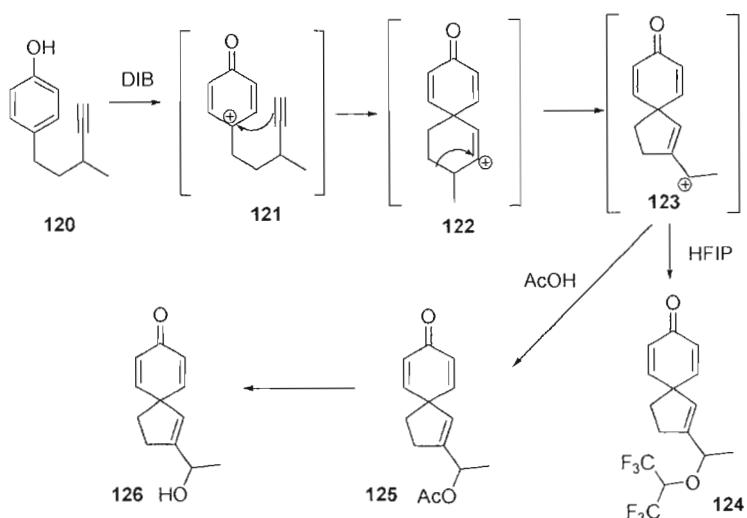
**Shéma 34      Carbocation très tendu**

De plus, cette cyclisation passe par un conformation demi-chaise de type Zimmerman-Traxler, comme présenté à la Schéma 35. Le phénol **116** est oxydé par le DIB, la chaîne latérale a adopté une conformation demi-chaise qui permet l'attaque de l'alcyne sur le carbocation formé par l'oxydation et la formation du carbocation tendu **118**. Ce dernier est attaqué par un nucléophile externe pour former la diénone **119**.



**Schéma 35 Conformation demi-chaise de Zimmerman-Traxler**

La tension de cycle doit être dissipée, et pour ce faire, il y a trois possibilités. La première serait d'éliminer un proton ce qui est ici impossible, car cela augmenterait la tension de cycle (formation d'un allène cyclique!). La deuxième possibilité est la migration de la chaîne par contraction de cycle, la tension est dissipée, car le carbocation se retrouve à l'extérieur du cycle. Cette dernière possibilité a été observée dans certains cas lorsque le carbocation résultant du réarrangement n'est pas primaire, et conduit à un mélange de produits de structure semblable, comme l'exemple présenté au Schéma 36. Le phénol **120** a été oxydé, pour former le cation **121**, l'attaque de l'alcyne a formé le cation tendu **122**. Le carbocation tendu **122** produit une contraction de cycle qui forme le carbocation **123**. Ce dernier est piégé par les nucléophiles présents dans le milieu, soit le HFIP qui conduit à l'éther **124** ou l'acide acétique qui conduit à l'ester **125** qui peut aussi être hydrolysé par le milieu acide et donné l'alcool **126**. La troisième possibilité et celle qui semble être la plus facile à contrôler est la réaction en présence d'un nucléophile externe, comme présenté dans le Schéma 35.

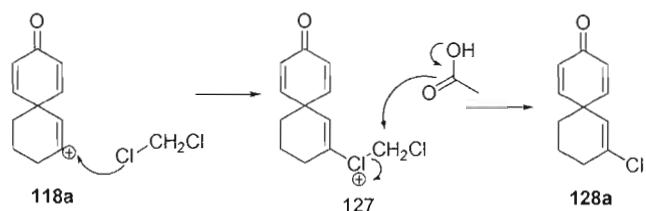


**Shéma 36 Migration de la chaîne et contraction de cycle**

### 3.2. Résultats et Discussions

#### 3.2.1. L'addition d'un chlorure

L’oxydation du phénol 116a a d’abord été tentée dans les mêmes conditions que pour les transpositions de Wagner-Meerwein oxydative (Chapitre 2). L’addition de l’acide acétique étant attendue, une des premières surprises fut que le carbocation formé semble être suffisamment électrophile pour arracher un chlore du dichlorométhane, puisque la seule source de chlore présente est le dichlorométhane. Pour expliquer cette chloration, le mécanisme du Shéma 37 a été proposé. Le carbocation **118a** est attaqué par le chlore du dichlorométhane. Par une substitution nucléophile ( $\text{SN}_2$  ou  $\text{SN}_1$ , de l’acide acétique ou du HFIP), le chlore récupère son doublet ce qui forme le chlorocyclohexène **128a**. Quelques exemples de formation de chlorocyclohexène **128** sont présentés au Tableau 3. Le dichlorométhane a précédemment été observé par Kropp<sup>40</sup> puis par Masatito Ochiai<sup>41</sup> pour avoir réagi en tant que nucléophile et avoir donné un chlore.

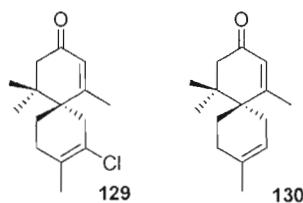


**Shéma 37** Mécanisme proposé de la chloration

**Tableau 3** Addition d'un chlorure

entrée	R	X	Rendement
a	H	H	57
b	H	Br	73
c	Me	H	60

La structure du composé 128 est très proche des Laurencènone B et C<sup>42</sup>, respectivement 129 et 130 au Shéma 38, ce qui ferait de cette méthode une voie d'accès rapide vers la synthèse totale de ces produits naturels.



**Shéma 38** Laurencènone B et C

### 3.2.2. Addition de l'hexafluoroisopropanol

Donc après les premiers résultats avec addition du chlore du dichlorométhane, la réaction a été tentée sans le dichlorométhane. Le solvant étant uniquement le HFIP, un solvant réputé non nucléophile, l'addition de l'acétate était attendue. Mais même

le HFIP est suffisamment nucléophile pour réagir avec le cation formé. Quelques exemples représentatifs de cette réaction sont présentés au Tableau 4.

**Tableau 4      Addition d'hexafluoroisopropanol**

entrée	R	X	Rendement
a	H	H	61
b	H	Br	54
c	Me	H	59

Ces éthers d'énol sont très stables et peu riches en électrons du fait de la présence des fluors attracteurs et malgré la présence de l'oxygène qui est connu pour être un très bon donneur par résonance. La double liaison finit par réagir avec m-CPBA pour former l'époxyde et la réaction est environ aussi lente que pour un alcène mono substitué.

### 3.2.3. Réaction tandem Prins/Friedel-Crafts

Le cation formé étant très réactif et réagissant bien avec des nucléophiles faibles, on peut alors supposer qu'un nucléophile, tel que le benzène, serait suffisamment nucléophile pour permettre des réactions tandems de type Prins/Friedel-Crafts comme le montrent les exemples présentés au Tableau 5.

**Tableau 5      Réaction tandem Prins/Friedel-Crafts avec le benzène**

entrée	R	X	Rendement
a	H	H	50
b	H	Br	31

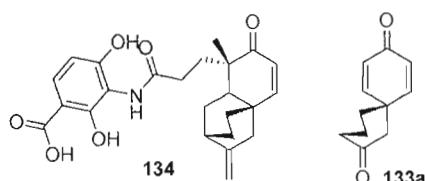
### 3.2.4. Addition-hydrolyse de l'acide trifluoroacétique

L'hydrolyse de l'éther d'énol formé par l'addition du HFIP étant plus difficile du fait des effets attracteurs des fluors qui désactivent l'oxygène pourtant connu pour être un très bon donneur par résonance. De plus, les conditions normales d'hydrolyse d'un éther d'énol essayées ( $\text{Hg}(\text{OAc})_2$   $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$  1:1,  $\text{HCl}$  1M/THF 1:3, NIS Acétone/eau) n'affectent pas cet éther d'énol en particulier. Et finalement, l'obtention d'une cétone étant plus intéressante qu'un éther d'énol trop stable, l'addition d'eau a alors été tentée directement sans succès. Puis l'addition d'une fonction facilement hydrolysable telle un ester d'énol. Pour ce faire, l'addition de TFA durant l'oxydation a été effectuée en utilisant le TFA comme solvant. Dans ces conditions, le DIB ajouté est vite transformé en PIFA, le nucléophile le plus abondant est l'acide trifluoroacétique qui s'additionne très bien. L'ester formé est très fragile et est hydrolysé rapidement lors du traitement aqueux de la réaction. Bien que les conditions soient violentes, cette réaction a conduit, avec de bons rendements, à la formation des quelques cétones présentées au Tableau 6.

**Tableau 6**      **Addition/hydrolyse de l'acide trifluoroacétique**

entrée	R	X	Rendement
a	H	H	62
b	H	Br	48
c	Me	H	57

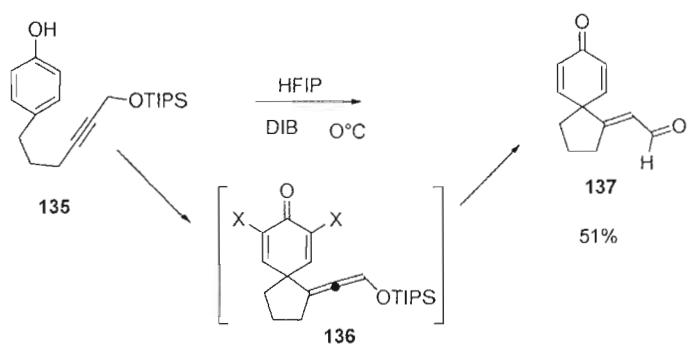
La structure du composé **133** est comprise comme sous structure dans le tricyclique du platencin<sup>43</sup> **134** tel que présenté au Schéma 39.



**Shéma 39**      Platencin

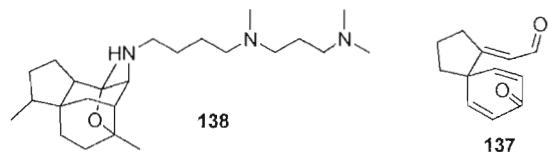
### 3.2.5. Addition 5-exo/élimination/hydrolyse

Le cycle à 6 membres se forme préférentiellement dans les conditions utilisées. Pour former le cycle à 5 membres, il est essentiel de jouer sur l'encombrement stérique de la position terminale de l'alcyne. Un encombrement suffisant semble être produit par la formation du triisopropylsilyléther **135** de l'alcool propargylique présenté au Shéma 40. La flexibilité de la chaise et l'encombrement du cation exocyclique favorisent l'élimination pour conduire à l'intermédiaire **136**. Puis l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé, vraisemblablement par l'acide acétique libéré dans le milieu, conduit à la formation de l'aldéhyde **137** avec 51% de rendement. Pour l'encombrement stérique, deux essais infructueux avaient été tentés précédemment, soit un -TMS et un -TIPS à la place du -CH<sub>2</sub>OTIPS du phénol **135**, ces deux essais n'ont pas conduit aux résultats désirés.



**Shéma 40**      Addition 5 exo

La structure de **137** comporte tous les carbones de la structure tétracyclique de l'hispidospermidin<sup>44</sup> **138**, comme présenté au Shéma 41.

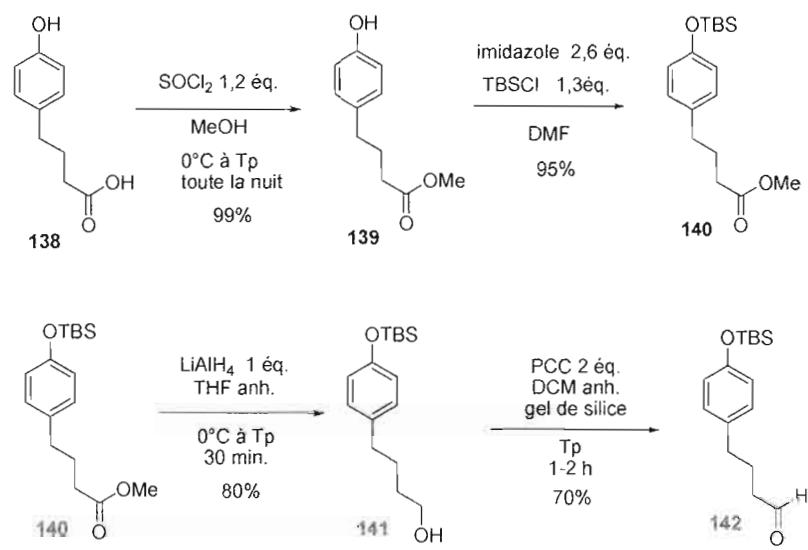


**Shéma 41 Hispidospermidine**

### 3.3. Préparation des phénols

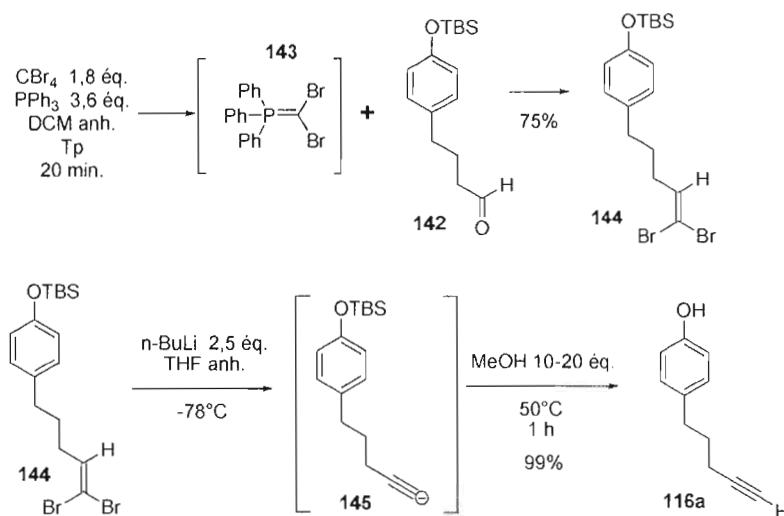
#### 3.3.6. Le 4-(pent-4-ynyl)phénol (116a)

Le composé de départ utilisé est l'acide 4-(4-hydroxyphényl)butanoïque (138) qui a d'abord été estérifié par  $\text{SOCl}_2$  dans le méthanol en l'ester 139, puis silylé par  $\text{TBSCl}$  en l'ester 140. L'ester 140 a ensuite été réduit par  $\text{LiAlH}_4$  en l'alcool 141 puis oxydé par PCC à l'aldéhyde 142, Shéma 42.



**Shéma 42 Le 4-(pent-4-ynyl)phénol, première partie**

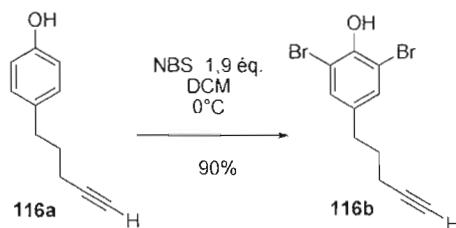
Par la suite, l'aldéhyde **142** est transformé en alcyne par la réaction de Corey-Fuchs,<sup>45</sup> dont la première partie est une réaction de Wittig<sup>46</sup> avec l'ylure **143**, le dibromoalcène obtenu **144** est ensuite traité avec du butyllithium pour générer l'alcyne. Le méthanolate de lithium est généré *in situ* à la fin de la réaction par l'ajout de méthanol pour désilyler le phénol, ce qui conduit au 4-(4-pentynyl)phénol **116a**, Shéma 43.



**Shéma 43**    Le 4-(pent-4-ynyl)phénol, deuxième partie

### 3.3.7. Le 2,6-dibromo-4-(pent-4-ynyl)phénol (**116b**)

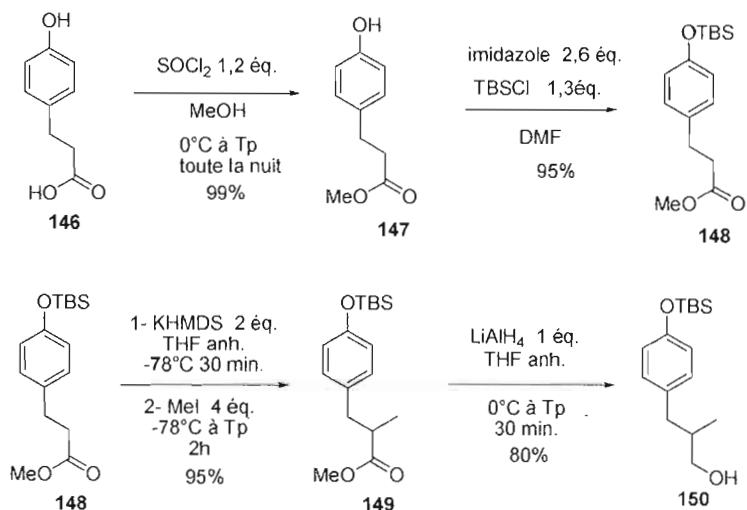
Le 2,6-dibromo-4-(pent-4-ynyl)phénol (**116b**) est obtenu par la bromation au NBS du 4-(pent-4-ynyl)phénol (**116a**), voir Shéma 44.



**Shéma 44**    Le 2,6-dibromo-4-(pent-4-ynyl)phénol

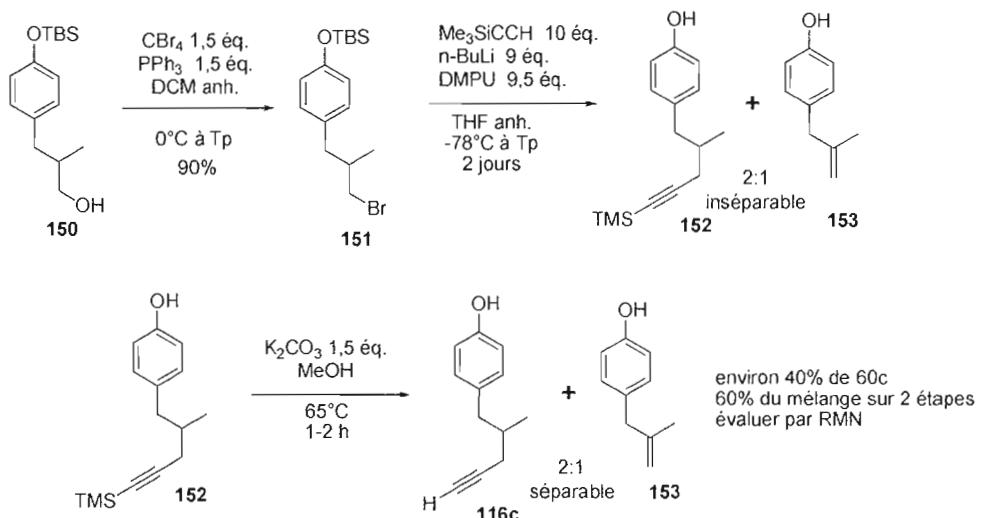
### 3.3.8. Le 4-(2-méthylpent-4-ynyl)phénol (116c)

Le 4-(2-méthylpent-4-ynyl)phénol (**116c**) est obtenu à partir de l'acide 3-(4-hydroxyphényl)propanoïque (**146**) qui est tout d'abord estérifié par  $\text{SOCl}_2$  dans le méthanol pour obtenir l'ester **147**, puis silylé par  $\text{TBSCl}$  pour obtenir l'ester **148**. Le méthyle est ensuite introduit par alkylation en alpha de l'ester, l'énonate est d'abord formé avec KHMDS puis l'ajout d'iodométhane produit l'ester **149**. Ce dernier est ensuite réduit par  $\text{LiAlH}_4$  pour obtenir l'alcool **150**, tel que présenté au Schéma 45.



**Shéma 45** Le 4-(2-méthylpent-4-ynyl)phénol, première partie

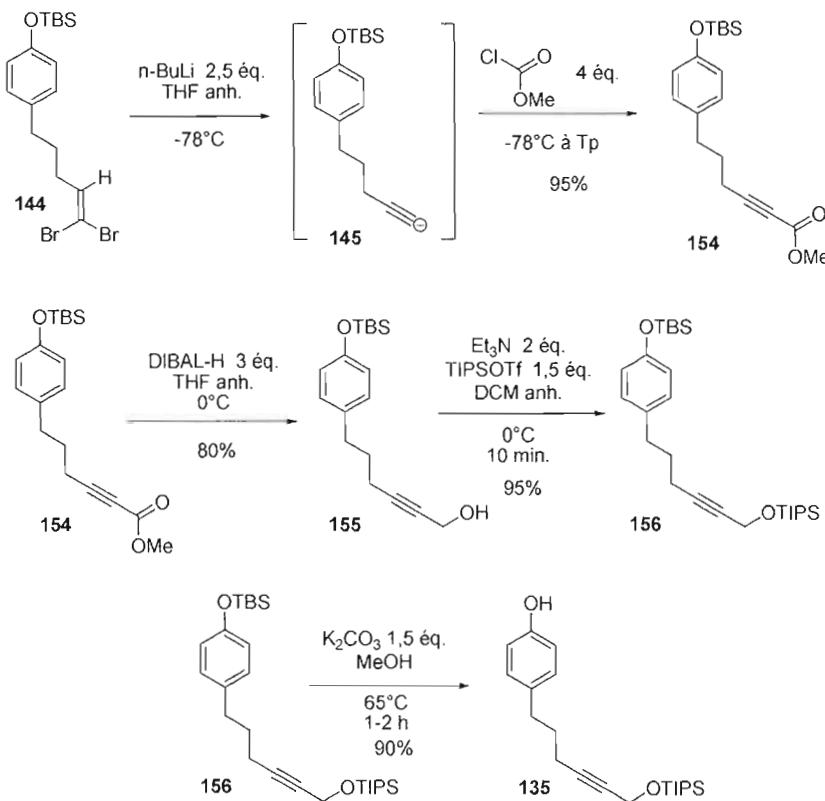
Par la suite, l'alcool **150** est transformé en bromure **151** par la réaction d'Appel.<sup>47</sup> Le bromure **151** est ensuite déplacé par  $\text{SN}_2$  par le triméthylsilylacéténure de lithium, pour produire l'alcyne **152**. Cette réaction est malheureusement en compétition avec la réaction d'élimination qui conduit à l'alcène **153**, dans un ratio de 2 alcynes pour 1 alcène. Ces deux produits étant malheureusement inséparables par chromatographie, la réaction de déprotection de l'alcyne terminal par le méthanolate de potassium a dû être effectuée sur le mélange, et le mélange du 4-(2-méthylpent-4-ynyl)phénol (**116c**) et de l'alcène **153** est heureusement séparable par chromatographie.



**Shéma 46** Le 4-(2-méthylpent-4-ynyl)phénol, deuxième partie

### 3.3.9. Le 4-(6-triisopropylsilyloxyhex-4-ynyl)phénol (135)

Pour obtenir le 4-(6-triisopropylsilyloxyhex-4-ynyl)phénol (**135**), le dibromoalcène **144** a été utilisé. Tout d'abord, le traitement du dibromoalcène avec le n-butyllithium, conduit à l'alcynure de lithium **145** qui est piégé avec le méthylchloroformate pour produire l'ester **154**. Ce dernier est ensuite réduit en l'alcool **155** par l'hydrure de diisobutylaluminium puis encombré par la formation du triisopropylsilylétether **156**. La déprotection sélective du phénol est effectuée par le méthanolate de potassium pour conduire au 4-(6-triisopropylsilyloxyhex-4-ynyl)phénol (**135**).



**Shéma 47** Le 4-(6-triisopropylsilyloxyhex-4-ynyl)phénol

### 3.4. Conclusion

En conclusion, des réactions de Prins oxydantes ont été effectuées pour l'obtention de bicycle spiro formé de deux cycles à 6 membres. L'obtention d'un super électrophile ( $C^+$  alcène cyclique) a conduit à des additions même avec de très mauvais nucléophiles (chlore du DCM, HFIP, benzène et TFA). Et finalement en jouant sur l'encombrement stérique, un bicycle spiro formé d'un cycle à 6 membres et d'un cycle à 5 membres a été obtenu. Plusieurs de ces structures bicycliques spiro étant présentes dans des composés naturels, cette méthode pourrait être utilisée vers la synthèse totale de produits naturels.

### *3.5. Information supplémentaire*

L'article<sup>48</sup> issu de ces résultats est présenté à l'Annexe 5 et les informations supplémentaires sur ce chapitre, incluant les procédures expérimentales et les caractérisations de chaque nouveau produit, sont présentées à l'Annexe 6. Les caractérisations des composés phénoliques avant oxydation sont présentées à l'Annexe 7.



## CONCLUSION

En conclusion, une nouvelle méthode pour la formation de liaison C-C entre des diénimines et des furannes, sans utiliser de métaux, pour produire rapidement des N-aryle méthane-sulfonamide fonctionnalisés en position *méta* est maintenant disponible. Cette transformation fournit de nouveaux outils pour la synthèse de composés azotés.

Pour la première fois, des transpositions homo-Wagner-Meerwein ont été effectuées. Cette transposition permet l'obtention rapide de structures très fonctionnalisées contenant une diénone prochirale, un aldéhyde ou l'acétal correspondant permettant une plus grande stabilité de l'aldéhyde, ainsi que d'un allyle ou d'un allène, le tout entourant un carbone quaternaire. Ces structures très fonctionnalisées permettent d'imaginer de nouvelles stratégies en synthèse.

Des réactions de Prins oxydantes ont été effectuées pour l'obtention de bicyclette spiro formé de deux cycles à 6 membres. L'obtention d'une espèce hautement électrophile a conduit à des additions de très mauvais nucléophile (chlore du DCM, HFIP, benzène et TFA). Et finalement en jouant sur l'encombrement stérique, un bicyclette spiro formé d'un cycle à 6 membres et d'un cycle à 5 membres a été obtenu. Plusieurs de ces structures sont présentes dans des composés naturels, ces méthodes pourraient donc être utilisées vers la synthèse totale de produits naturels.



## ANNEXE 1

### « ALTERNATIVE COUPLING REACTION WITH UNACTIVATED FURAN DERIVATIVES » ARTICLE<sup>26</sup>

European Journal of Organic Chemistry, 2009, Vol. 2009, Pages 3871-3874

DOI : 10.1002/ejoc.200900542

Date de publication (Web) : 30 Juin 2009

<http://www3.interscience.wiley.com/journal/122474343/abstract>

***Titre :*** Alternative Coupling Reaction with Unactivated Furan Derivatives

***Auteur (s) :*** Marc-André Giroux, Kimiaka C. Guérard, Marc-André Beaulieu, Cyrille Sabot, Sylvain Canesi\*



## Alternative Coupling Reaction with Unactivated Furan Derivatives

Marc-André Giroux,<sup>[a]</sup> Kimiaka C. Guérard,<sup>[a]</sup> Marc-André Beaulieu,<sup>[a]</sup> Cyrille Sabot,<sup>[a]</sup> and Sylvain Canesi<sup>[a]</sup>

**Keywords:** Oxygen heterocycles / Michael addition / Aromaticity / Cross-coupling / Sulfonamides

Treatment of various dienimides in the presence of a Lewis acid and trimethylsulfonylfuran leads to the corresponding aniline furan-2(5*H*)-ones. The same treatment with furan yields a triaryl product and, surprisingly, a byproduct with a pentacyclo[5.4.0.0.0]undecane main core. The formation of

this bisdearomatic system containing nine stereogenic centres was produced with complete diastereoselectivity.

© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2009

### Introduction

Formation of novel C–C bonds in chemical synthesis is still a major challenge, especially in the coupling of two aromatic units as an avenue to biaromatics or to introduce an alkyl moiety onto an aromatic unit. These transformations have received attention due to the large number of natural compounds that incorporate these systems,<sup>[1]</sup> the use of axially chiral biaryls as ligands in asymmetric reactions<sup>[2]</sup> and the potential of bi- and polaryl in materials chemistry and nanotechnology.<sup>[3]</sup> Different strategies have been developed to construct such systems, the first practical methods involve the Ullmann reaction<sup>[4]</sup> and variants thereof.<sup>[5]</sup> The scope of these transformations was greatly extended with the advent of nickel<sup>[6]</sup> and, especially, palladium-mediated<sup>[7]</sup> reactions. Moreover, the development of new, efficient and environmentally benign methods for aryl-aryl or aryl-alkyl coupling remains an active field of research.<sup>[8]</sup> In this connection, techniques for the direct coupling of aromatic rings, that is, one technique that eliminates the need to prepare halogen or metal derivatives of the aryl fragments prior to their actual union, would be quite useful. New developments using hypervalent iodine reagents have recently been developed; important aspects of these reagents are their low toxicity compared to heavy metals and their abilities to directly achieve cross coupling of unfunctionalised arenes.<sup>[9]</sup> Ongoing work in our laboratory required rapid access to compounds of type 3 (Figure 1).

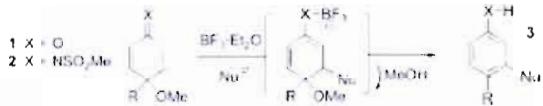


Figure 1. Possible avenue to compounds 3.

### Results and Discussion

Compounds such as 1 (X = O) or 2 (X = NSO<sub>2</sub>Me) are easily synthesized by the oxidation of the corresponding phenols<sup>[10]</sup> and sulfonamides<sup>[11]</sup> with diacetoxymethiodobenzene (DIB)<sup>[12]</sup> in methanol. These transformations produce desired compounds 1 and 2 in high yield (71–89%). This method provides easy and efficient access to dienes or dienimides. In addition, another hypervalent iodine reagent such as phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA)<sup>[13]</sup> can promote such transformations. First, we investigated the reactivity of compound 2 as a Michael acceptor. Although the behaviour of such dienes<sup>[14]</sup> has already been determined, a similar transformation on dienimides is poorly developed: only a few examples of Diels–Alder transformations have been related.<sup>[15]</sup> The differences in reactivities between dienes and dienimides were compared by oxidation of *para*-cresol and its mesylamide analogue 7 with DIB in ethylene glycol to produce alcohols 5<sup>[16–18]</sup> and 8. At this point, the behaviour of these alcohols in an intramolecular Michael addition to produce bicycles 6 and 9 was compared (Scheme 1).

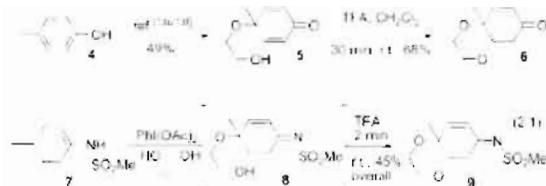
It has been observed that the cyclisation of intermediate 8 occurs faster than that of 5. In addition, compound 8 is too reactive to be isolated. On the basis of this observation, we deduced that dienimide 8 seemed to be a very good Michael acceptor. Moreover, a diastereoselectivity of 2:1 for the double bond *cis* to the methanesulfonyl group was ob-

[a] Département de chimie, Université du Québec à Montréal, Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, H3C 3P8, Québec, Canada  
Fax: +1-514-987-4054  
E-mail: canesi.sylvain@uqam.ca

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200900542>.

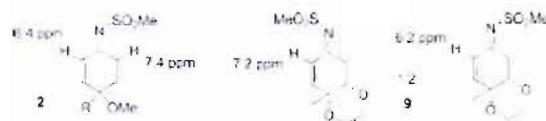
## SHORT COMMUNICATION

M.-A. Giroux, K. C. Guerard, M.-A. Beaulieu, C. Sabot, S. Canet



Scheme 1. Intramolecular Michael addition.

served.<sup>11c</sup> An indication for understanding the diastereoselectivity observed is provided by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy; indeed, the hydrogen atom close to the methanesulfonyl group in compounds 2 or 9 has a higher chemical shift than that of the hydrogen atom *trans* to the sulfonyl group (close to 1 ppm difference). A withdrawing effect generated by the *cis*-sulfonyl group may explain the diastereoselectivity observed. The behaviour of such structures is poorly developed, probably due to the difficulty in synthesizing them. The oxidative process<sup>11d</sup> is currently the best method for producing such cores (Figure 2).

Figure 2. <sup>1</sup>H NMR chemical shift.

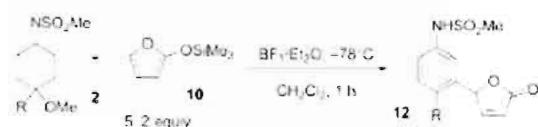
To develop a strategy for the rapid generation of structures such as 3 through a tandem Michael–aromatization process, furan derivatives (1.5–2 equiv.) were used. It should be noted that such processes would require only the elimination of methanol as a byproduct. Although the reaction failed with dienone 1, trace amounts of wanted compound 11 were isolated. However, we were pleased to observe the formation of desired compound 12 in good yield from dienimide 2. This result demonstrates that the sulfonamide group appears to be a more efficient Michael acceptor than its oxygenated analogue (Scheme 2).



Scheme 2. Dienone vs. sulfonamide.

To exemplify this transformation, different dienimides such as 2 were treated under the same conditions. A summary of representative experiments with (trimethylsilyloxy)furan<sup>10d</sup> 10 appears in Table 1.

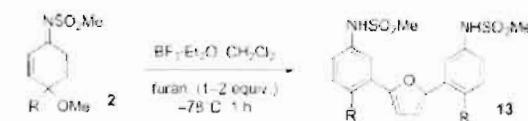
Table 1. A novel Michael–re aromatization tandem process.



Entry	R	Yield [%]
a	Me	85
b	Et	82
c	nPr	81
d	nBu	90
e	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTBDMS	72
f	CH <sub>2</sub> OH	42
g	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMs	79

This reaction tolerates functionalities such as a protected alcohol (Table 1, Entry e) or a mesylate (Table 1, Entry g) on the aliphatic side chain, suggesting that the new process may tolerate a range of spectator functional groups. The reaction with a free methyl alcohol (Table 1, Entry f) occurs in lower yield to produce the fragile benzyl alcohol functionality. This alternative cross-coupling reaction also occurs with furan (1–2 equiv.). It should be noted that furan is a poorer nucleophile than compound 10. Under these conditions, we observed the formation of dimer 13 resulting in the bisarylation of furan; only a small amount of monoaddition was observed (<5%). This result can be explained if we consider that the monosubstituted furan derivative is more electron rich than regular furan and reacts faster with a second molecule of dienimide 2. A summary of representative experiments appears in Table 2.

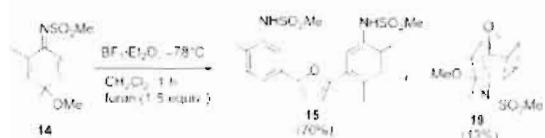
Table 2. Formation of bicyclic compound 13.



Entry	R	Yield [%]
a	Me	71
b	Et	64
c	nPr	60
d	nBu	62
e	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTBDMS	62
f	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMs	61
g	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	43

This reaction in the presence of furan also tolerates functionalities such as a protected alcohol (Table 2, Entry e), a mesylate (Table 2, Entry g) or an ester (Table 2, Entry h) on the aliphatic side chain, suggesting that the new process may tolerate a range of spectator functional groups. This method is a novel benign avenue to the formation of C–C bonds through a C–H/C–H cross-coupling reaction. This result suggests that this reaction could be performed with different electron-rich furan derivatives. In this process, the

electrophilic character of dienimide **2** is trapped by an electron-rich furan derivative in a manner consistent with electrophilic substitution of furans. This transformation also succeeds with polysubstituted dienimide **14** in the presence of furan (Scheme 3).



Scheme 3. Polysubstituted dienimide.

The reaction with compound **14** leads to intriguing by-product **19** in 13% yield. The structure produced contains a pentacyclo[5.4.0.0.0]undecane<sup>17</sup> main core. Formation of such a compound can be explained if we consider that a double formal cycloaddition tandem process occurred. Indeed, we assume that intermediate **16** was trapped by the mesylenamide group to generate **17** through a formal [4+2] cycloaddition. The Lewis acid should activate the remaining enimide functionality that would be trapped by the double bond of the dihydrafuran moiety to generate species **18**, assimilated into a Prins reaction. Intermediate **18** would be intercepted by the mesylenamide segment to produce **19** through a formal [2+2] cycloaddition. This tandem process reaction yields unique structure **19** containing nine stereogenic centres produced in only one step and with complete diastereoselectivity verified by NOE NMR spectroscopic analysis (Scheme 4).



Scheme 4. Formation of a bridge system.

## Conclusions

In summary, a practical and new method for the formation of C–C bonds between dienimides and furan derivatives under metal-free and benign conditions to produce functionalised *N*-aryl methanesulfonamides is now available. The transformation provides new strategic opportunities in the chemical synthesis of nitrogenous substances, and the results of ongoing investigations with different aromatic derivatives, mild nucleophilic reagents and their applications will be disclosed in due course.

## Experimental Section

**General Procedure for the Oxidative Process:** To a stirred solution of sulfonamide (0.5 mmol) in methanol (5 mL) at  $20^\circ\text{C}$  was added PhIOAc<sub>2</sub> (DIB, 0.6 mmol, 1.2 equiv), dissolved in methanol (2 mL) over 10 s. The reaction was stirred for 10 min, concentrated and then purified by chromatography (hexane/ethyl acetate as required).

**General Procedure for the Coupling Process with 2-(Trimethylsilyl)furan:** To a stirred solution of compound **2** (0.1 mmol) and 2-(trimethylsilyl)furan (0.15–0.2 mmol, 1.5–2 equiv) in dry dichloromethane (2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.2 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred and kept at  $-78^\circ\text{C}$  until the reaction was complete as indicated by TLC (1–1.5 h) and then quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 8 \text{ mL}$ ), and the combined organic layer was washed with brine ( $2 \times 5 \text{ mL}$ ), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The crude product was purified under vacuum then purified by chromatography (hexane/ethyl acetate as required). The compound requires rapid purification to avoid potential isomerization of the double bond.

**General Procedure for the Coupling Process with Furan:** To a stirred solution of compound **2** (0.1 mmol) and furan (0.2 mmol, 2 equiv) in dichloromethane (2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.2 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred and kept at  $-78^\circ\text{C}$  until the reaction was complete as indicated by TLC (1–1.5 h) and then quenched with saturated aqueous  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  (3 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 8 \text{ mL}$ ), and the combined organic layer was washed with brine ( $2 \times 5 \text{ mL}$ ), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The crude product was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate as required).

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article) Experimental procedures and characterization data for all new compounds along with copies of the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra.

## Acknowledgments

Acknowledgment is made to the donors of the American Chemical Society Petroleum Research Fund (ACS PRF) for support of this research. We are also very grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canada Foundation for Innovation (CFI), the Provincial Government of Quebec (FQRNT) and to Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. for their financial support.

- [1] G. Bringmann, R. Walter, R. Wernich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 977–991.
- [2] a) R. Novotný, *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, *18*, 187–206; b) K. Narisawa, *Synthesis*, **1991**, 1–11.
- [3] I. F. Perekhaila, D. F. Perekhaila, H. Meng, F. Wudl, *Adv. Mater.*, **2005**, *17*, 2281–2305.
- [4] F. Ullmann, J. Bleick, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1901**, *34*, 2154–2185.
- [5] P. F. Santi, *Synthesis*, **1974**, 9–21.
- [6] a) M. F. Semmelhack, P. Hekquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. S. Ryono, J. G. Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6400–6471; b) J. Nakayama, T. Komishi, S. Maruhayashi, M. Hoshino, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1793–1796.
- [7] a) T. R. Bailey, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4407–4410; b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, *63*, 419–422; c) T. Obe, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2201–2208; d) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science*, **2007**, *316*, 1172–1175.

## SHORT COMMUNICATION

M.-A. Giroux, K. C. Guérard, M.-A. Beaulieu, C. Sabot, S. Canest

- [8] a) F. Alonso, M. Yus, *Tetrahedron* 1991, **47**, 313–316; b) I. Hassan, M. Sevignon, C. Goza, E. Schulz, M. Lemarie, *Chem. Rev.* 2002, **102**, 1359–1409; c) A. R. Howard-Jones, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128**, 12289–12298; d) W. T. McElroy, P. DeShong, *Tetrahedron* 2006, **62**, 6945–6954.
- [9] a) A. Jean, J. Cantat, D. Berard, D. Bouchu, S. Canest, *Org. Lett.* 2007, **9**, 2553–2556; b) D. Berard, A. Jean, S. Canest, *Tetrahedron Lett.* 2007, **48**, 8238–8241; c) D. Berard, M. A. Giroix, L. Racicot, C. Sabot, S. Canest, *Tetrahedron* 2008, **64**, 7537–7544; d) C. Sabot, D. Berard, S. Canest, *Org. Lett.* 2008, **10**, 4629–4632; e) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitani, H. Fujisawa, S. B. Gaemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, **47**, 3787–3790; f) Y. Kita, K. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131**, 1668–1669.
- [10] a) N. Lewis, P. Wallbank, *Synthesis* 1987, **1103**, 1106; b) Y. Tamura, T. Yakura, J. I. Haruta, K. Kita, *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 3927–3930; c) A. Pelter, S. Elgendi, *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 677–680.
- [11] Oxidative transformations of *N*-arylsulfonamides. a) P. V. Zawada, S. C. Banfield, M. A. Kerr, *Synlett* 2003, 971–974; b) G. Wells, J. M. Berry, T. D. Bradshaw, A. M. Burger, A. Sexton, B. Wang, A. D. Westwell, M. F. G. Stevens, *J. Med. Chem.* 2003, **46**, 532–541.
- [12] a) Y. Kita, H. Tohma, K. Kikuchi, M. Inagaki, T. Yakura, *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 435–438; b) Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanoaka, T. Takada, S. Funta, S. Mito, H. Sakurai, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 3684–3691; c) Y. Kita, T. Takada, M. Gyoten, H. Tohma, M. H. Zenk, J. Fischbeck, *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 5857–5864; d) Y. Kita, M. Gyoten, M. Ohtsubo, H. Tohma, T. Takada, *Chem. Commun.* 1996, 1481–1482; e) T. Takada, M. Arisawa, M. Gyoten, R. Hamada, H. Tohma, Y. Kita, *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 7693–7706; f) M. Arisawa, S. Utsunomiya, M. Nakajima, N. G. Ramesh, H. Tohma, Y. Kita, *Kem. Commun.* 1999, 469–470; g) M.-A. Ciufolini, S. Canest, M. Ousmer, N. A. Braun, *Tetrahedron* 2006, **62**, 5318–5337; h) C. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tma, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, **46**, 4016–4019; i) M.-A. Ciufolini, N. A. Braun, S. Canest, M. Ousmer, J. Chang, D. Chu, *Synthesis* 2007, **24**, 3759–3772; j) L. Pouységur, S. Chassang, D. Déjagnac, A. M. Lamidey, K. Miquel, J. M. Sotropoulos, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, **47**, 3552–3555; k) B. D. Gates, P. Daldowicz, A. Tebben, S. Wang, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 2135–2143; l) N. A. Braun, M.-A. Ciufolini, K. Peters, F. M. Peters, *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 4667–4670; m) N. A. Braun, J. Bray, M. Ousmer, K. Peters, F. M. Peters, D. Bouchu, M.-A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* 2000, **65**, 4397–4408; n) M. Ousmer, N. A. Braun, C. Bayoux, M. Perrin, M.-A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 7534–7538; o) S. Canest, P. Belmont, D. Bouchu, L. Roussel, M.-A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 5193–5195; p) S. Quideau, L. Pouységur, M. A. Looney, *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 9597–9600; q) S. Quideau, L. Pouységur, D. Delfieux, *Curr. Org. Chem.* 2004, **8**, 113–148; r) S. Canest, D. Bouchu, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* 2005, **7**, 175–177; s) M. Peuchmair, Y. S. Wong, *J. Org. Chem.* 2007, **72**, 5374–5379; t) S. Quideau, L. Pouységur, D. Delfieux, *Synlett* 2008, 467–498; u) H. Liang, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 499–4301; v) L. Pouységur, M. Marguerit, J. Cognepain, G. Lyvinec, A. J. Etherington, S. Quideau, *Org. Lett.* 2008, **10**, 5211–5214; w) B. A. Mendelsohn, S. Lee, S. Kim, F. Tessier, V. S. Aulakh, M.-A. Ciufolini, *Org. Lett.* 2009, **11**, 1539–1542; x) V. V. Zhukrkin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* 2008, **108**, 5299–5358 and references cited therein.
- [13] a) O. Karam, A. Martin, M. P. Joannetaud, J. C. Jaquesson, *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 4183–4186; b) S. Canest, D. Bouchu, M.-A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 4336–4338; c) S. Canest, D. Bouchu, M.-A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 4436–4438; d) Q. Liu, T. Revis, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128**, 2552–2553; e) M.-A. Ciufolini, S. Canest, M. Ousmer, N. A. Braun, *Tetrahedron* 2006, **62**, 5318–5337; f) M.-A. Ciufolini, N. A. Braun, S. Canest, M. Ousmer, J. Chang, D. Chu, *Synthesis* 2007, **24**, 3759–3772; g) Q. Liu, T. Revis, *Org. Process Res. Dev.* 2007, **11**, 598–604; h) D. L. J. Clive, R. Sunasee, *Org. Lett.* 2007, **9**, 2677–2680; i) D. Berard, L. Racicot, C. Sabot, S. Canest, *Synth.* 2008, 1076–1080; j) C. Sabot, B. Cormare, S. Nah, M. A. Dueppe, K. C. Guérard, S. Canest, *Synth.* 2008, 3226–3230; k) K. C. Guérard, C. Sabot, J. Racicot, S. Canest, *J. Org. Chem.* 2009, **74**, 2039–2045; l) C. Sabot, K. C. Guérard, S. Canest, *Chem. Commun.* 2009, 2941–2943.
- [14] a) L. G. C. Coutts, N. J. Culbert, M. Edwards, J. A. Hadfield, D. R. Musto, V. H. Pavlidis, D. J. Richards, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1985, 1829–1836; b) S. K. Jackson, S. C. Banfield, M. A. Kerr, *Org. Lett.* 2005, **7**, 1215–1218.
- [15] The regioselectivity was verified by NMR spectroscopy. These two diastereoisomers are not separable by silica gel chromatography and slowly hydrolyzed into compound 5.
- [16] a) M. A. Brimble, R. J. Elliott, *Tetrahedron* 1997, **53**, 7715–7730; b) H. Nishihori, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Asymmetry* 1998, **9**, 1165–1170; c) C. M. Carrasco, J. L. Garcia-Burillo, A. Urbano, C. Z. Remor, Y. Arroyo, *Tetrahedron Asymmetry* 1999, **10**, 4357–4367; d) M. C. Carrasco, C. G. Luzzo, M. Ribagorda, *Chem. Eur. J.* 2002, **8**, 208–216; e) M. A. Brimble, C. Burgess, R. Hahn, M. Petersson, J. Ras, *Tetrahedron* 2004, **60**, 5751–5758; f) M. A. Brimble, O. S. Latta, J. E. Robinson, *Tetrahedron* 2006, **62**, 3021–3027.
- [17] a) T. Berkenbusch, A. C. Laungani, R. Bruckner, M. Keller, *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 9517–9520.

Received: May 16, 2009

Published Online: June 30, 2009

## ANNEXE 2

### « ALTERNATIVE COUPLING REACTION WITH UNACTIVATED FURAN DERIVATIVES » SUPPORTING INFORMATION<sup>26</sup>

European Journal of Organic Chemistry, 2009, Vol. 2009, Pages 3871-3874

DOI : 10.1002/ejoc.200900542

Date de publication (Web) : 30 Juin 2009

[http://www3.interscience.wiley.com/journal/122474343/suppinfo  
sm001.pdf](http://www3.interscience.wiley.com/journal/122474343/suppinfo/sm001.pdf)

#### SUPPORTING INFORMATION

**Titre :** Alternative Coupling Reaction with Unactivated Furan Derivatives

**Auteur (s) :** Marc-André Giroux, Kimiaka C. Guérard, Marc-André Beaulieu, Cyrille Sabot, Sylvain Canesi\*

**Réf. N° :** O200900542



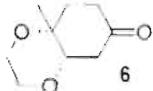
## Contents

- I. General information and materials
- II. Experimental procedures
- III. Copies of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra

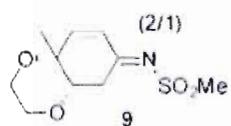
### I. General information and materials

THF was distilled from sodium-benzophenone. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Compound 8 (3 ethyl phenol, purity 95%) was purchased from Alfa Aesar. Unless otherwise indicated, proton and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, in CDCl<sub>3</sub> solutions. Chemical shifts are reported in ppm on the  $\delta$  scale. Multiplicities are described as s (singlet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet of doublets, doublet of doublets of doublets, etc.), t (triplet), q (quartet), p (pentuplet), m (multiplet), and further qualified as app (apparent) br (broad) c (complex). Coupling constants, *J*, are reported in Hz. IR spectra (cm<sup>-1</sup>) were recorded from thin films. Mass spectra (m/e) were measured in the electrospray (ESI) mode.

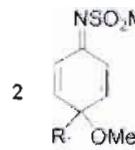
### II. Experimental procedures



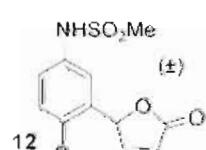
Compound 6: To a stirred solution of compound 5 (50 mg, 0.3 mmol) in dry dichloromethane (2 mL), was added TFA (23 mg, 0.2 mmol). The solution was stirred at room temperature until the reaction was completed as indicated by <sup>13</sup>C NMR (~30 minutes, SiO<sub>2</sub>, hexanes/ethyl acetate, 3:2). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica to yield 34 mg (68%) of the compound 6 as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.68 (dd, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.64 (q, *J* = 11.5, 1.1 Hz, 2H), 2.68 (dd, *J* = 17.6, 3.3 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 17.6, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  195.7, 152.3, 130.5, 78.2, 71.9, 66.2, 62.9, 42.0, 24.5. IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2963, 2917, 2859, 1682, 1123, 1098. HRMS (ESI): Calc. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 169.0859; found: 169.0865.



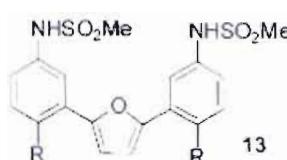
**Compound 9:** To a stirred solution of compound 7 (56 mg, 0.3 mmol) in a mixture (4/1) ethylene glycol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), was added a solution of PhI(OAc)<sub>2</sub> (150 mg, 0.45 mmol) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL). The solution was stirred at room temperature until the reaction was completed as indicated by TLC (~3 minutes, SiO<sub>2</sub>, hexanes/ethyl acetate, 3/2). The mixture was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), diluted with ethyl acetate (5 mL), washed with brine (5 mL). The organic layer was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and TFA was added (23 mg, 0.2 mmol). The solution was stirred until the reaction was completed as indicated by TLC (~2 minutes, SiO<sub>2</sub>, hexanes/ethyl acetate, 2/3). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica to yield 33 mg (45%) of the compound 9 as a pale yellow oil (a mixture 1/2 of diastereoisomers was obtained). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.5 H), 6.62 (dd, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 10.5, 2.7 Hz, 0.5H), 6.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.86-3.60 (c, ~10 H), 3.14 (s, ~4.5H), 2.90 (dd, *J* = 18.2, 2.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 17.6, 1.8 Hz, 0.5H), 2.68 (dd, *J* = 17.6, 2.9 Hz, 0.5H), 1.34 (s, 1.5H), 1.32 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.7, 174.0, 152.5, 152.2, 130.9, 124.9, 78.2, 76.5, 71.6, 66.2, 66.0, 63.0, 63.0, 42.8, 42.0, 39.7, 35.7, 24.1, 24.2. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 2918, 1583, 1304, 1123, 1101. HRMS (ESI): Calc. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>NS (M+H)<sup>+</sup>: 246.0795; found: 246.0798.



**Oxidative Process: General Procedure.** To a stirred solution of sulphonamide (0.5 mmol) in methanol (5 mL) at 20°C was added PhI(OAc)<sub>2</sub> ("DIB" 0.6 mmol, 1.2 equiv) dissolved in methanol (2 mL) over 10 s. The reaction was stirred for 10 min, concentrated then purified by chromatography (hexane:ethyl acetate as required).



**Coupling Process with 2-(Trimethylsiloxy)furan: General Procedure.** To a stirred solution of compound 2 (0.1 mmol) and 2-(Trimethylsiloxy)furan (0.15-0.2 mmol, 1.5-2 equiv.) in dry dichloromethane (2 mL) at -78°C was added BFE-OEt<sub>2</sub> (0.2 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred and kept at -78°C until the reaction was completed as indicated by TLC (1 to 1.5 hour) then quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>OAc (3 × 8 mL), and the combined organic layers were washed with brine (2 × 5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The crude product was purified under vacuum then purified by chromatography (hexane:ethyl acetate as required). The compound has to be purified rapidly to avoid a potential isomerisation of the double bond.



**Coupling Process with furan: General Procedure.** To a stirred solution of compound 2 (0.1 mmol) and furan (0.2 mmol, 2 equiv) in dichloromethane (2 mL) at -78°C was added  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  (0.2 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred and kept at -78°C until the reaction was completed as indicated by TLC (1 to 1.5 hour) then quenched with sat. aq.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 x 8 mL), and the combined organic layers were washed with brine (2 x 5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The crude product was purified by chromatography (hexane:ethylacetate as required).

**2a**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.38 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.94, 152.43, 151.04, 130.05, 123.90, 72.64, 53.55, 42.90, 25.91. IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 2937, 1654, 1555, 1138. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 216.0689; found: 216.0685.

**2b**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (dd,  $J = 10.6, 2.4$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 10.6, 2.5$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 10.6, 2.5$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 10.6, 2.4$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 151.5, 150.1, 130.9, 124.7, 76.0, 53.0, 42.5, 31.9, 7.5. IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 2937, 1654, 1555, 1138. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 230.0845; found: 230.0845.

**2c**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.69 (m, 2H), 6.42 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.26, 152.12, 150.70, 130.92, 124.85, 75.89, 53.36, 42.95, 41.64, 16.90, 14.24. IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 2937, 1654, 1555, 1138. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 244.1002; found: 244.0998.

**2d**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (dd,  $J = 10.5, 2.1$  Hz, 1H), 6.68 (e, 2H), 6.42 (dd,  $J = 10.5, 2.1$  Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.69 (q,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.27(m, 2H), 1.21(m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.2, 152.1, 150.6, 130.9, 124.8, 75.8, 53.3, 42.9, 39.3, 25.5, 22.8, 13.7. IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 2937, 1654, 1555, 1138. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 258.1158; found: 258.1159.

**2e**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (dd,  $J = 10.3, 2.1$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H), 6.38 (dd,  $J = 10.3, 2.1$  Hz, 1H), 3.66 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.88 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.2, 151.9, 150.6, 130.2, 124.2, 74.4, 57.7, 53.1, 42.9, 42.8, 25.7, 18.0, -5.5. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 2855, 1654, 1555, 1138. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{SSI}$  ( $\text{M+H}^+$ ): 360.1659; found 360.1663.

**2f**  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (dd,  $J = 10.3, 2.4$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 10.3, 2.6$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 10.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 10.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.16 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.4, 143.2, 142.3, 130.1, 123.3, 92.0, 50.3, 42.8. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3238, 2928, 1750, 1153. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M+H}^+$ ): 232.0638; found: 232.0635.

**2g**  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (dd,  $J = 10.5, 2.4$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 6.72 (dd,  $J = 10.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 10.5, 2.4$  Hz, 1H), 4.31 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.15 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3, 150.1, 148.6, 131.5, 125.1, 73.4, 64.3, 53.2, 42.8, 38.7, 37.4. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2362, 1651, 1557, 1300, 1171, 1134. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NNaO}_4\text{S}$  ( $\text{M+Na}^+$ ): 346.0389; found: 346.0394.

**2h**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (dd,  $J = 10.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 10.2, 2.6$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 10.3, 2.6$  Hz, 1H), 6.46 (dd,  $J = 10.3, 1.5$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.66 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 163.4, 149.5, 148.2, 131.3, 125.0, 72.6, 53.3, 52.0, 44.1, 42.9. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2935, 1734, 1654, 1560, 1137. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M+H}^+$ ): 274.0744; found: 274.0740.

**14**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J = 10.2, 2.7$  Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.93 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 1.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 151.9, 147.6, 135.9, 123.9, 72.7, 53.2, 43.0, 25.8, 17.3. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 2854, 1555, 1138. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M+H}^+$ ): 230.0845; found: 230.0841.

**12a**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (dd,  $J = 5.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.61 (br, 1H), 6.26 (dd,  $J = 5.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 155.6, 135.8, 133.9, 133.1, 132.4, 121.8, 121.7, 118.8, 81.8, 39.4, 18.6. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 2967, 1754, 1500, 1154. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M+H}^+$ ): 268.0638; found: 268.0634.

**12b**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (dd,  $J = 5.4, 1.9$  Hz, 1H), 7.28 (c, 2H), 6.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.58 (br, 1H), 6.29 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.27 (c, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 155.7, 137.7, 135.4, 133.1, 131.3, 121.5, 121.4, 118.5, 80.8, 39.4, 33.9, 24.6, 13.9. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 2967, 1754, 1500, 1154. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 282.0795; found: 282.0789.

**12c**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 5.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.67 (br, 1H), 6.28 (c, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.70 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.02 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.3, 155.7, 139.1, 135.4, 132.8, 130.4, 121.7, 121.4, 118.5, 80.9, 39.2, 24.8, 15.5. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 2967, 1754, 1500, 1154. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 296.0951; found: 296.0948.

**12d**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 5.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.26 (c, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.63 (br, 1H), 6.28 (c, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.61 (p,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.42 (sex,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 155.4, 138.1, 135.2, 133.2, 131.4, 121.7, 121.6, 118.6, 80.7, 39.5, 33.6, 31.7, 22.6, 13.9. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 2967, 1754, 1500, 1154. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 310.1108; found: 310.1110.

**12e**  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 6.41 (br, 1H), 5.71 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.81 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.42 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.9, 158.5, 140.7, 140.3, 138.0, 135.3, 127.4, 126.4, 108.5, 68.9, 44.9, 41.8, 40.1, 31.3, 23.7, 0.0. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 2967, 2855, 1754, 1500, 1154. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NNaO}_4\text{SSi}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 434.1428; found: 434.1424.

**12f**  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.55 (br, 1H), 6.33 (br, 1H), 6.02 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 156.0, 154.5, 129.6, 125.0, 123.9, 120.8, 120.2, 111.6, 79.8, 55.9, 39.2. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3238, 2928, 1750, 1508, 1153. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 284.0587; found: 284.0583.

**12g**  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7.66 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.33 (dd,  $J = 5.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (m, 1H) 3.00 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 172.9, 155.5, 136.7, 134.4, 132.1, 131.7, 121.9, 121.3, 118.7, 80.8, 69.7, 39.6, 37.3, 31.7. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3266, 2936, 1754, 1329, 1171, 1154. HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 398.0339; found: 398.0343.

**13a**  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (br, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.47 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 151.6, 136.4, 132.2, 129.8, 129.7, 119.5, 117.9, 111.3, 39.0, 21.0. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3257, 2958, 1498, 1156. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 435.1043; found: 435.1040.

**13b**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7.62 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.16 (br, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 151.4, 138.0, 134.9, 130.8, 130.6, 120.7, 120.1, 111.5, 39.6, 26.9, 14.8. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3257, 2958, 1498, 1156. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 551.1152; found: 551.1144.

**13c**  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7.63 (s, 2H), 7.33 (br, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 6.64 (s, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.79 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 151.1, 136.3, 134.8, 131.5, 130.4, 120.2, 119.8, 111.2, 39.3, 35.8, 23.4, 14.1. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3257, 2958, 1498, 1156. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 491.1669; found: 491.1668.

**13d**  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7.62 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.83 (t,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 0.95 (t,  $J = 8.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 151.3, 136.7, 134.7, 131.5, 130.5, 120.3, 120.0, 111.1, 39.4, 33.4, 32.5, 22.6, 13.9. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3257, 2958, 1498, 1156. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 519.1982; found: 519.1989.

**13e**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7.62 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 3.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 3.08 (t,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 3.05 (s, 6H), 0.84 (s, 18H), -0.03 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 151.2, 135.3, 132.8, 132.6, 131.2, 119.9, 119.7, 111.5, 63.2, 39.3, 36.8, 25.8, 18.3, -5.4. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3257, 2928, 2855, 1458, 1096. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 723.2984; found: 723.2981.

**13g**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (s, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 4.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 3.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 3.05 (s, 6H), 2.98 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.0, 136.4, 132.5, 131.2, 129.2, 120.1, 119.9, 111.4, 69.3, 39.5, 37.4, 33.3. IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3256, 2928, 1327, 1154. HRMS (ESI):  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_1\text{S}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 673.0625; found: 673.0629.

**13h**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 2H), 7.03 (br, 2H), 6.71 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 151.8, 136.6, 133.3, 131.5, 127.4, 120.0, 119.7, 111.6, 52.5, 39.7, 39.5. IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3251, 2931, 1732, 1322, 1153. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 551.1152; found: 551.1114.

**14**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.11 (br, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.51 (s, 6H), 2.33 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  151.1, 133.8, 133.6, 133.5, 131.8, 127.4, 123.9, 110.8, 39.4, 21.0, 17.6. IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3257, 2958, 1498, 1156. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 463.1356; found: 463.1350.

**19**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.19 (t,  $J = 4.5$ , 1H), 4.93 (t,  $J = 4.5$ , 1H), 3.76 (dd,  $J = 9.8, 4.5$  Hz, 1H), 3.14 (s, 6H), 3.02 (c, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.52 (t,  $J = 7.0$ , 1H), 2.45 (c, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.84, 86.42, 81.83, 81.37, 56.82, 52.76, 49.67, 48.24, 46.86, 45.63, 42.62, 40.58, 17.71, 15.96. IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 2963, 1640, 1311, 1144. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 320.0927; found: 320.0932.

### III. Copies of $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR spectra



## ANNEXE 3

### « AN UNPRECEDENTED OXIDATIVE WAGNER-MEERWEIN TRANSPOSITION » ARTICLE<sup>38</sup>

Organic Letters, 2009, Vol. 11, N° 20, 4756–4759

DOI : 10.1021/ol902000j

Date de publication (Web) : 21 septembre 2009

<http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ol902000j>

**Titre :** An Unprecedented Oxidative Wagner-Meerwein Transposition

**Auteurs :** Kimiaka C. Guérard, Clément Chapelle, Marc-André Giroux, Cyrille Sabot, Marc-André Beaulieu, Nabil Achache et Sylvain Canesi\*



# An Unprecedented Oxidative Wagner–Meerwein Transposition

Kimiaka C. Guérard, Clément Chapelle, Marc-André Giroux, Cyrille Sabot,  
Marc-André Beaulieu, Nabil Achache, and Sylvain Canes\*

Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, H3C 3P8 Québec, Canada

\*canesi.sylvain@uqam.ca

Received August 27, 2009

## ABSTRACT



An oxidative Wagner–Meerwein transposition involving different functionalities mediated by a hypervalent iodine reagent has been accomplished. The strategy fits within the concept of “aromatic ring umpolung” and allows rapid access to highly functionalized cores.

One of the most remarkable transformations in organic synthesis is probably transposition. Indeed, this process allows the transformation of a simple structure into a variety of more complex motifs. The Wagner–Meerwein and pinacolic transpositions<sup>1</sup> are among the most well-known of these rearrangements. Moreover, electron-rich aromatic compounds, such as phenols and their derivatives, normally react as nucleophiles. However, an oxidative activation<sup>2–4</sup> can transform these aromatics into very reactive electrophilic species 2, which may be intercepted with appropriate nucleophiles in synthetically useful yields. An indication of how this objective can be achieved is apparent in the work of Kita,<sup>2</sup> who has shown that phenols may be activated under the influence of hypervalent iodine reagents such as iodo-benzene diacetate (DIB), an environmentally benign and inexpensive reagent. This reaction is generally best performed

in solvents such as hexafluoroisopropanol (HFIP).<sup>2</sup> If one considers the behavior of the electrophilic species 2, this reversal of reactivity may thus be thought of as involving “aromatic ring umpolung”.<sup>5,6</sup> This concept provides new strategic opportunities in synthetic chemistry, by extension of several well-known reactions in aliphatic chemistry to aromatic chemistry. An oxidative extension of a transposition could lead rapidly to a plethora of applications in total synthesis. In this paper, we illustrate an extension to the Wagner–Meerwein rearrangement to phenols that takes place via an oxidative process (Figure 1).

As an initial investigation, we decided to test the feasibility of an oxidative transposition. In this purpose, the corresponding phenols 4 have been oxidized to generate the

(a) von Einig, R. *Jahresbericht Ann. Chem.* 1860, 114, 54; (b) Wagner, G. *J. Russ. Chem. Soc.* 1899, 31, 690; (c) Meerwein, H. *Jahresbericht Ann. Chem.* 1914, 405, 129.

(d) (a) Tamura, Y.; Yukita, T.; Haruta, I.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3927; (b) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitobe, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3684; (c) Kita, Y.; Takada, T.; Gyōnen, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H. Fischbeck, J. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3854; (d) Kita, Y.; Gyōnen, M.; Ohnishi, M.; Tohma, H.; Takada, T. *Chem. Commun.* 1996, 1481; (e) Takada, T.; Arisawa, M.; Gyōnen, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7698; (f) Arisawa, M.; Uwani, S.; Nakajima, M.; Rameesh, N. G.; Tohma, H.; Kita, Y. *Chem. Commun.* 1999, 469; (g) Akai, S.; Kawashita, N.; Monta, N.; Nakamura, Y.; Ito, K.; Kita, Y. *Heterocycles* 2002, 58, 75; (h) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Setsumi, K.; Minamitani, Y.; Fujisaka, H.; Ciampi, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 3757; (i) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* 2009, 2073.

(j) (a) Peher, A.; Drake, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4181; (b) Quideau, S.; Looney, M. A.; Poussey, L. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 97; (c) Ozanne-Burandson, A.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 7065; (d) Caulfield, M. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Braun, N. A. *Tetrahedron* 2006, 62, 5348; (e) Caulfield, M. A.; Braun, N. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Chang, T.; Chan, D. *Synthesis* 2007, 24, 3759; (f) Berard, D.; Jean, A.; Canesi, S. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8238; (g) Jean, A.; Cantat, L.; Berard, D.; Bouché, D.; Canesi, S. *Org. Lett.* 2007, 9, 2553; (h) Poussey, L.; Chassang, S.; Dejumag, D.; Laméry, A. M.; Miquel, K.; Sotropoulos, I. M.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3552; (i) Berard, D.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. *Synth.* 2008, 1076; (j) Poussey, L.; Marquet, M.; Gargapatra, I.; Lyvine, G.; Lathion, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* 2008, 10, 5211; (k) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* 2008, 108, 5299, and citations therein; (l) Mendelsohn, B.; Au, Lee, S.; Kim, S.; Leyendecker, E.; Aulakh, V. S.; Caulfield, M. A. *Org. Lett.* 2009, 11, 1539; (m) Quideau, S.; Lyvine, G.; Marguerit, Bellamy, K.; Ozanne-Burandson, A.; Buret, T.; Caragat, D.; Chenal, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 4605.

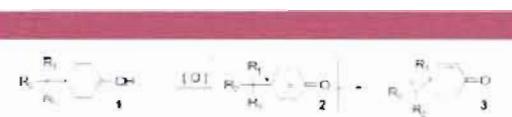


Figure 1. Oxidative migration.

electrophilic species 5. This latter promotes the desired rearrangement leading to compounds **6** in useful yields (33–67%). Formation of compound **4** is easily obtained in high yield by addition of an excess of allyl Grignard on the corresponding 4-hydroxyphenones. Allyl groups have been chosen because they are known to be very good migrating groups involving a potential concerted mechanism during the transition state. It should be noted that the direct migration of the allyl group is not excluded (Figure 2).



Figure 2. Oxidative allylic migration.

An important aspect of this strategy is the ability to transform quickly an inexpensive and simple phenol into a highly functionalized core containing a prochiral dienone, a quaternary carbon center connected to several  $\text{sp}^2$  carbons, and spectator functionalities could be present on the side chain. To exemplify this transformation, different phenols containing an allyl group have been oxidized. A summary of representative experiments appears in Table 1.

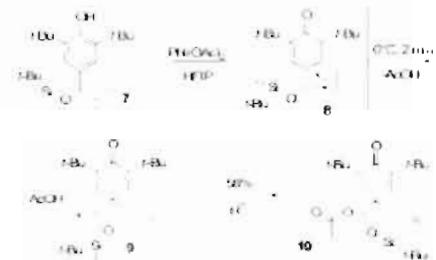
Table 1. Oxidative Allylic Transposition

entry	$\text{R}$	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$		
				$\text{Pb(OAc)}_4$	yield
a	H	Me	H	70%	62
b	H	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	H	70%	67
c	Me	Me	H	70%	63
d	H	Me	Me	70%	37
e	H	$\text{CH}_2\text{OTBS}$	H	70%	33

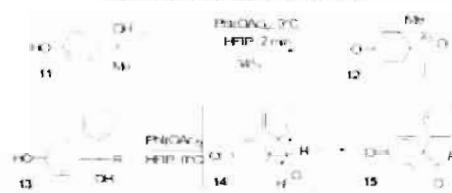
In addition, a noteworthy transformation is observed by oxidation of the silicon ether **7** leading to the acetal **10** in 58% yield. Indeed, the alkene moiety present in the side chain would react with the potential cation **8**, and a  $\text{C}-\text{C}$  bond fragmentation would lead to intermediate **9** that would be trapped by the acetic acid released during the reaction to afford **10**. This transformation is similar to an oxidative pinacol/acetalization tandem process. It should be noted that

such acetal functionality has never been reported as of this writing. A potential mechanism is described in Scheme 1.

Scheme 1. Oxidative Transposition–Acetal Tandem Process



To broaden the scope of this reaction, other potential migrating groups have been tested with  $\text{sp}^2$  carbons such as an alkene or an aryl. These groups are easily introduced by a 1–2 addition on the corresponding ketone. The formation of the corresponding dione **15** is observed, probably via the formation of an arenium intermediate **14**. Obtaining a structure such as **12** or **15** represents a synthetic challenge due to the complexity associated with generating a quaternary carbon center connected to four  $\text{sp}^2$  carbons. Indeed, the formation of such architecture using conventional chemistry could become problematic (Scheme 2).

Scheme 2.  $\text{sp}^2$  Carbon Migration

To exemplify this transformation, different phenols containing an aryl group have been oxidized. The skeleton

- de la Garza, B. D.; Dabrowski, P.; Tebbet, A.; Wang, S.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2135. de Bruin, N. A.; Cudolin, M. A.; Peters, K.; Peters, E. M. *Carbohydr. Lett.* 1998, 39, 4667. de Quiedau, S.; Looney, M. A.; Bouyssegu, L. *Org. Lett.* 1999, 1, 1651. de Bruin, N. A.; Beij, I.; Gunter, M.; Peters, K.; Peters, E. M.; Boudier, D.; Cudolin, M. A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 197. de Schaffter, G.; Seike, H.; Sonnenschein, E.; Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 4593. de Gunter, M.; Bruun, N. A.; Basoux, C.; Peters, M.; Cudolin, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7534. de Quiedau, S.; Pouyssegur, L.; Ouhly, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* 2001, 57, 319. de Quiedau, S.; Belmont, P.; Bouchut, D.; Roussel, J.; Cudolin, M. A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5193. de Bruin, E.; Njordson, J. T.; Wood, J. J. *Org. Lett.* 2002, 4, 493. de Quiedau, S.; Bouchut, D.; Cudolin, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 4136. de Quiedau, S.; Pouyssegur, L.; Delfieux, D. *Carb. Org. Chem.* 2004, 5, 113. de Quiedau, S.; Bouchut, D.; Cudolin, M. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 175. de Nicola, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Trax, G. S. *Angew. Chem.* 2007, 119, 4618. de Quiedau, S.; Pouyssegur, L.; Delfieux, D. *Synlett* 2008, 467. de Lang, H.; Cudolin, M. A. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4299. de Gunter, M. A.; Guillard, K. C.; Boudier, M. A.; Sabot, C.; Gunter, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 8071.

generated should have different applications in total synthesis, due to the numerous natural products containing such core, such as the *Amaryllidaceae* alkaloids family.<sup>7</sup> A summary of representative experiments appears in Table 2.

**Table 2.** Migration of Aryl Groups

	R	PhO <sub>2</sub>	PhO <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 0 °C HMP, 2 min	15	16
entry	R	R <sub>1</sub>			
a	H	Me	51		
b	Me	Me	34		
c	H	Et	35		

This strategy can also be used with bicyclic phenols to produce the corresponding dione skeleton (Scheme 3).

**Scheme 3.** Oxidation of Bicyclic Phenols

	PhO <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 0 °C HMP, 2 min	
	PhO <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 0 °C HMP, 2 min	
entry	R	yield
a	CH <sub>2</sub> COOH	40
b	Ph	54

To explore the scope and limitations of this reaction, we proceeded to extend the feasibility of this rearrangement to simple alkyl groups. In this purpose, oxidations of acyclic and bicyclic phenols have been accomplished. As expected, during the oxidation of compound 20 the migration of the butyl group is very predominant; only a small amount of methyl migration is observed (~5%). In addition, oxidation of phenol 22 leads to compound 23, in 41% yield. It should be noted that this oxidative process seems to occur as a regular rearrangement applicable to a large scope of aryl, allyl, and alkyl groups. Indeed, the same rules as the ones applying to a conventional Wagner–Meerwein transposition

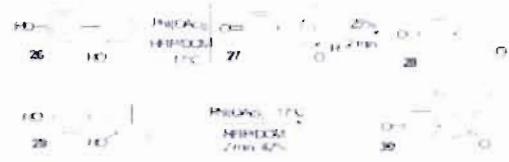
are observed. In addition, an oxidation of compound 24 produces a noteworthy ring contraction leading to 25 in 53% yield. These results demonstrate the large potential of this novel transformation and its potential application in synthesis (Scheme 4).

**Scheme 4.** Migration of Allyl Groups



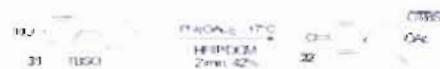
The reaction with allyl groups can be extended to compounds 26 and 29, via an unprecedented 1,3 allyl shift, probably due to a concerted mechanism involving an intermediate such as 27. This transformation could be assimilated to an unreported homo-Wagner–Meerwein process. This strategy leading to such cores could be helpful to produce rapidly elaborated structures (Scheme 5).

**Scheme 5.** Homo-Wagner–Meerwein Transposition



This transformation with compound 26 occurs in low yield; further investigation has demonstrated that the corresponding aldehyde 28 was not very stable in these conditions. To solve this problem, the corresponding aldehyde generated *in situ* has been transformed into a more stable functionality. Indeed, the transposition/acetalization process described in Scheme 2 has been used on compound 21 to produce a mixed acetal 34 in 4.2% yields. This latter is associated with a small amount of aldehyde 28 (5–10%) (Scheme 6).

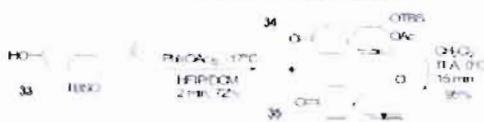
**Scheme 6.** Oxidative 1,3-Allyl Shift



To broaden the scope of this novel transposition, the allylic segment has been substituted by a propargylic group.

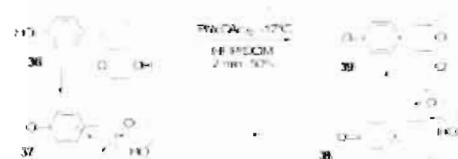
Oxidation of compound **33** produces the desired allenic moiety with a noteworthy global yield of 72% and in a ratio close to 1/32 between the acetal **34** and the aldehyde **35**. Treatment of compound **34** with TFA leads quantitatively to the aldehyde **35**. This process seems to occur more efficiently with a propargylic group than an allyl group. This aspect could be rationalized by the linear geometry of the sp carbon center that would be more oriented to interact with the phenoxonium ion generated (Scheme 7).

**Scheme 7.** Formation of Allenic Moiety



We have also been interested to trap the corresponding oxonium generated on the side chain with an intramolecular nucleophile that does not need the presence of acetic acid in the medium. The oxidation of compound **36** leads to the acetal **39**. An interesting aspect of this reaction is the spectacular rearrangement observed during the unpolar activation. Indeed, a simple phenol containing an ether functionality is redesigned in only one step into a highly elaborated core containing several functionalities present on almost each carbon (Scheme 8).

**Scheme 8.** Oxidative Transposition/Acetalization Tandem Process



In addition, this transposition can be accomplished on the bicyclic phenol **40** to produce the dione **41** in 52% yield. The introduction of bromines in *ortho* position is necessary to force the allyl group during the oxidative process to react only in *para* position. Moreover, we suppose that the migration of the allyl group should occur stereospecifically with a retention of configuration, due to the concertness of the mechanism involved (Scheme 9).

**Scheme 9.** Carbocyclization/Fragmentation Process



In summary, an unprecedented and oxidative transposition process allows a rapid access to highly functionalized synthons containing a dione, a quaternary carbon center directly connected to several  $sp^2$  carbons. This transformation provides new strategic opportunities in the chemical synthesis of substances and results in ongoing investigations; their applications will be disclosed in due course.

**Acknowledgment.** Acknowledgment is made to the Donors of the American Chemical Society Petroleum Research Fund (ACS PRF) for support of this research. We are also very grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canada Foundation for Innovation (CFI), the provincial government of Quebec (FQRNT), and to Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. for their financial support.

**Supporting Information Available:** Experimental procedures and spectral data of key compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>. © 2009 2009

## ANNEXE 4

### « AN UNPRECEDENTED OXIDATIVE WAGNER-MEERWEIN TRANSPOSITION » SUPPORTING INFORMATION<sup>38</sup>

Organic Letters, 2009, Vol. 11, N° 20, 4756–4759

DOI : 10.1021/ol902000j

Date de publication (Web) : 21 septembre 2009

<http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ol902000j>

**Titre :** An Unprecedented Oxidative Wagner-Meerwein Transposition

**Auteurs :** Kimiaka C. Guérard, Clément Chapelle, Marc-André Giroux, Cyrille Sabot, Marc-André Beaulieu, Nabil Achache et Sylvain Canesi\*



# Unprecedented Oxidative Wagner-Meerwein Transposition

Kimiaka C. Guérard, Clément Chapelle, Marc-André Giroux, Cyrille Sabot, Marc-André Beaufieu,  
Nabil Achache and Sylvain Canesi\*

*Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels,  
Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville,  
Montréal, H3C 3P8, Québec, Canada.*

\*E-mail: canesi.sylvain@uqam.ca; Fax: (+1) 514-987-4054

## Contents

I. General information and materials	S1
II. Experimental procedures	S2
III. Descriptions	S2
VI. Copies of $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR spectra	S9

## I. General information and materials

Unless otherwise indicated,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz or 150 MHz, respectively, in  $\text{CDCl}_3$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm on the  $\delta$  scale. Multiplicities are described as s (singlet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet of doublets, doublet of triplets, triplets, etc.), t (triplet), q (quartet), p (pentuplet), hept (heptuplet), m (multiplet), b (broad). Coupling constants,  $J$ , are reported in Hz. IR spectra ( $\text{cm}^{-1}$ ) were recorded from thin films. Mass spectra (m/e) were measured in the electrospray (ESI) mode.

## II. Experimental procedures:

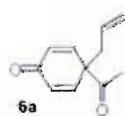
### Method A: General procedure for the oxidative Wagner-Meerwein transposition:

To a stirred solution of phenol (0.1 mmol) in HFIP (0.5 mL) at 0°C, was added DIB (38 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) dissolved in HFIP (0.2 mL). The solution was stirred for further 2 minutes, then quenched by an addition of acetone (0.2 mL, the blue-green colour disappears), the solution is directly filtrated on a small pad of silica gel (washed with ethyl acetate) and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate) to afford the corresponding dienone. *NB: at the moment that cold HFIP is introduced, the DIB solution has to be added quickly, indeed, some tertiary alcohol compounds are not very stable in these acidic conditions and are transformed into an alkene via an E<sub>1</sub> reaction.*

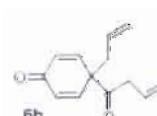
### Method B: General procedure for the oxidative homo-Wagner-Meerwein transposition:

To a stirred solution of phenol (0.1 mmol) in a mixture of HFIP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3/2, 0.6 mL) at -17°C was added DIB (38 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) dissolved in HFIP (0.2 mL), over 10 seconds. The solution was stirred for further 2 minutes, then quenched by an addition of acetone (0.2 mL, the blue-green colour disappears), the solution is directly filtrated on a small pad of silica gel (washed with ethyl acetate) and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate) to afford the corresponding dienone.

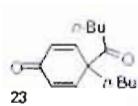
## III. Descriptions:



Starting from **4a** (18 mg, 0.1 mmol), method A has been used to afford **6a** (11 mg, 0.062 mmol, 62%) as an oil. NMR <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.18 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.93 (m, 1H), 5.08 (dd, 2H, *J* = 8.0; 17.1 Hz), 3.37 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.28 (s, 3H). NMR <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.8, 149.1, 137.8, 137.3, 129.7, 121.6, 116.2, 39.7, 21.3. IR: 2913, 1752, 1199 (cm<sup>-1</sup>). HRMS: calc. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>: 177.0910; found: 177.0908.



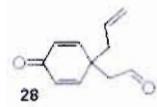
Starting from **4b** (20.5 mg, 0.1 mmol), method A has been used to afford **6b** (13.5 mg, 0.067 mmol, 67%) as an oil. NMR <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.18 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.03 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.28 (d, 1H, *J* = 18.2 Hz), 5.25 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 5.09 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 5.07 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz), 3.37 (d, 2H, *J* = 6.5



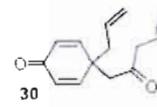
Starting from **22** (23.5 mg, 0.1 mmol), method A has been used to afford **23** (9.6 mg, 0.041 mmol, 41%) as an oil. **NMR** <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.16 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 2.59 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.54 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.74 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.59 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.44 (s, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.35 (sex, 2H, *J* = 7.6 Hz), 0.97 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz). **NMR** <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.4, 148.6, 140.2, 129.2, 121.1, 35.0, 34.1, 33.5, 27.0, 22.2, 13.9, 13.7. **IR**: calc. for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 235.1693; found: 235.1695.



Starting from **24** (17.8 mg, 0.1 mmol), method A has been used to afford **25** (9 mg, 0.051 mmol, 51%) as an oil. **NMR** <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.76 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 6.72 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 6.58 (s, 1H), 2.51 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.42 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.15 (s, 3H), 1.79 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz). **NMR** <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 207.7, 187.5, 187.3, 148.7, 136.7, 136.3, 132.6, 42.6, 29.9, 28.3, 21.6. **IR**: 2923, 1711, 1655, 1597, 1354, 1290, 904 (cm<sup>-1</sup>). **HRMS**: calc. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 177.0910; found: 177.0909.



Starting from **26** (17.8 mg, 0.1 mmol), method B has been used to afford **28** (4.5 mg, 0.025 mmol, 25%) as an oil. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.51 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 5.59 (m, 1H), 5.11 (c, 2H), 2.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.8, 185.4, 151.5, 130.9, 130.4, 120.2, 50.0, 43.1, 43.0. **IR**: (cm<sup>-1</sup>) 2918, 2849, 1723, 1664, 1625, 1404. **HRMS**: calc. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 199.073; found: 199.0736.



Starting from **29** (22 mg, 0.1 mmol), method B has been used to afford **30** (9.3 mg, 0.042 mmol, 42%) as an oil. **NMR** <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.94 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 6.29 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 5.84 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.20 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 5.12 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 5.09 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 5.06 (d, 1H, *J* = 17 Hz), 3.12 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.71 (s, 2H), 2.47 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz). **NMR** <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 204.8, 185.8, 152.3, 131.6, 129.6, 119.7, 119.5, 48.8, 48.6, 43.3, 42.0. **IR**: 2920, 1760, 1215, 1189 (cm<sup>-1</sup>). **HRMS**: calc. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 239.1043; found: 239.1040.



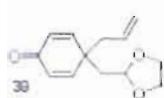
Starting from **31** (35.2 mg, 0.1 mmol), method B has been used to afford **32** (15 mg, 0.042 mmol, 42%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.80 (m, 2H), 6.27 (m, 2H), 5.78 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.02 (c, 2H), 2.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.13 (dd, *J* = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 2.02 (c, 1H), 1.94 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 186.1, 169.5, 153.5, 153.4, 131.3, 129.5, 129.3, 119.6, 90.9, 46.1, 44.6, 43.5, 25.5, 21.3, 17.7, -4.5, -5.1. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 2956, 1738, 1667, 1626, 1256. HRMS (ESI): Calc. for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>4</sub>Si (M+Na)<sup>+</sup>: 373.1806; found: 373.1805.



Starting from **33** (35 mg, 0.1 mmol), method B has been used to afford **34** (14 mg, 0.04 mmol, 40%) and **35** (5.6 mg, 0.032 mmol, 32%) as oils. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.88 (dd, 2H, *J* = 10.0; 3.0 Hz), 6.80 (dd, 2H, *J* = 10.0; 3.0 Hz), 6.26 (dd, 2H, *J* = 10.0; 3.0 Hz), 6.24 (dd, 2H, *J* = 10.0; 3.0 Hz), 5.90 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz), 5.00 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.92 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.21 (dd, 1H, *J* = 14.1, 4.8 Hz), 2.11 (dd, 1H, *J* = 14.1, 4.8 Hz), 1.98 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 207.3, 185.6, 169.5, 152.1, 128.3, 93.1, 90.7, 79.5, 45.6, 42.3, 25.5, 21.3, 17.7, -4.5, -5.1. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 2955, 1664, 1256. HRMS (ESI): Calc. for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub>Si (M+Na)<sup>+</sup>: 371.1649; found: 371.1650.

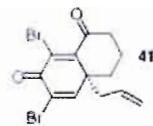


To a stirred solution of **34** (14 mg, 0.04 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added TFA (11.5 mg, 0.1 mmol). The solution was stirred at room temperature until the reaction was completed as indicated by TLC then directly purified by chromatography (n-hexane:EtOAc, 1:1) to afford compound **35** (6.6 mg, 0.038 mmol, 95%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.71 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.02 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 6.43 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 5.23 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 5.08 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.84 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 207.6, 198.3, 184.9, 150.3, 129.3, 91.9, 80.0, 49.9, 41.9. IR ν (cm<sup>-1</sup>) 1722, 1662. HRMS (ESI): Calc. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 175.0754; found: 175.0752.



Starting from **36** (22.2 mg, 0.1 mmol), method B has been used to afford **39** (11 mg, 0.05 mmol, 50%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.82 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 5.57 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.65 (t, *J* = 4.5

Hz, 1H), 3.81 (c, 4H), 2.35 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.05 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.4, 153.7, 131.5, 129.3, 119.4, 101.7, 64.8, 44.1, 43.3, 42.9; IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2921, 2886, 1661, 1622, 1406, 1138. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2(\text{M}+\text{H})^+$ : 221.1172; found: 221.1173.



Starting from **40** (36 mg, 0.1 mmol), method B has been used to afford **41** (20.8 mg, 0.052 mmol, 52%) as an oil.  $\text{NMR}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.24 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.13 (d, 1H,  $J$  = 10.4 Hz), 5.07 (d, 1H,  $J$  = 17.0 Hz), 2.74 (dm, 1H,  $J$  = 13.7 Hz), 2.51 (dd, 1H,  $J$  = 12.6; 7.2 Hz), 2.43 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 2.29 (dd, 1H,  $J$  = 12.6; 7.2 Hz), 2.15 (m, 3H), 1.89 (m, 1H).  $\text{NMR}^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 200.5, 173.7, 172.8, 153.1, 129.3, 122.0, 121.2, 117.8, 53.7, 42.6, 38.8, 35.5, 20.2. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2922, 1716, 1673, 1200. HRMS: calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_2(\text{M}+\text{H})^+$ : 360.9262; found: 360.9259.



## ANNEXE 5

### « RAPID FORMATION OF HINDERED CORES USING AN OXIDATIVE PRINS PROCESS » ARTICLE<sup>48</sup>

Organic Letters, 2010, Vol. 12, N° 19, 4368–4371

DOI : 10.1021/ol101851z

Date de publication (Web) : 2 septembre 2009

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol101851z>

**Titre :** Rapid Formation of Hindered Cores Using an Oxidative Prins Process

**Auteurs :** Jean-Christophe Andrez, Marc-André Giroux, Jessica Lucien and Sylvain Canesi\*



# Rapid Formation of Hindered Cores Using an Oxidative Prins Process

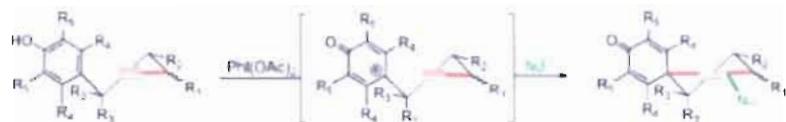
Jean-Christophe Andrez, Marc-André Giroux, Jessica Lucien, and Sylvain Canesi\*

Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, H3C 3P8, Québec, Canada

\*canesi.sylvain@uqam.ca

Received August 7, 2010

## ABSTRACT



An unprecedented oxidative Prins transformation on phenol derivatives mediated by a hypervalent iodine reagent has been developed. This method allows a rapid access to highly substituted compact systems present in several natural products via a carbon-based addition on an aromatic core. Substitution at each ring position has been demonstrated, enabling synthesis of molecules with up to two contiguous quaternary carbon centers in good yield.

The well-known Prins transformation<sup>1</sup> was first reported by Kriewitz.<sup>2</sup> The reaction involves addition of an oxonium species to an alkene or an alkyne followed by capture of a nucleophile or elimination of hydrogen. Since there are several competing reaction pathways, it is important to control the reactivity of species 3 to generate only the desired product (Figure 1).



Figure 1. Prins transformation

One control method was proposed by Overman<sup>3</sup> et al. in the famous Prins–pinacol tandem process. This method considerably reduces the formation of byproducts from intermediate 3 and often forms an efficient key step in the synthesis of complex natural products. Our own interest in

oxidative dearomatization of electron-rich aromatics involving carbon-based nucleophiles<sup>4</sup> led us to question whether an oxidative variant of the Prins process could be initiated by oxidative activation of a phenol. Electron-rich aromatic compounds such as phenols and their derivatives normally react as nucleophiles. However, an oxidative activation<sup>5,6</sup> can transform these compounds into highly reactive electrophilic species such as 5, which may be intercepted with appropriate nucleophiles. This reversal of reactivity may be thought of as involving “aromatic ring ‘umpolung’.”<sup>7</sup> The phenoxonium ion 5 could be trapped by an intramolecular π bond via a chairlike transition state, leading to a spiro-

(1) (a) Prins, H. J. *Chem. Weekblad* 1919, 16, 64; 1072, 1510. (b) Arundale, F.; Mikeska, L. A. *Chem. Rev.* 1952, 51, 505.

(2) (a) Kriewitz, O. *Ber.* 1899, 32, 57.

(3) (a) Hirst, G. C.; Johnson, T. O.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 2992. (b) MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10391. (c) Leiback, A. D.; Overman, L. E.; Valentkovich, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4851. (d) Layigne, R. M. A.; Ross, M.; Grindau, M.; Morency, L.; Barnault, L. *Org. Lett.* 2005, 7, 9921. (e) Overman, L. E.; Velthausen, E. L. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1581. (f) Armstrong, A.; Bhonak, Y.; Shanahan, S. E. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8019. (g) (a) Berard, D.; Giroux, M. A.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. *Tetrahedron* 2008, 75, 37. (b) Sabot, C.; Berard, D.; Canesi, S. *Org. Lett.* 2008, 10, 4629. (c) Sabot, C.; Cormier, B.; Nah, S.; DiScepolo, M. A.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Wiley* 2008, 3226. (d) Guérard, K. C.; Sabot, C.; Racicot, L.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2039. (e) Sabot, C.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Chem. Commun.* 2009, 2941. (f) Guérard, K. C.; Chapelle, C.; Giroux, M. A.; Sabot, C.; Beaumier, M. A.; Achache, N.; Canesi, S. *Org. Lett.* 2009, 11, 4756. (g) Guérard, K. C.; Sabot, C.; Beaumier, M. A.; Giroux, M. A.; Canesi, S. *Tetrahedron* 2010, 66, 5893.

dienone species **6** similar to the previous Prins intermediate **3** (Figure 2).

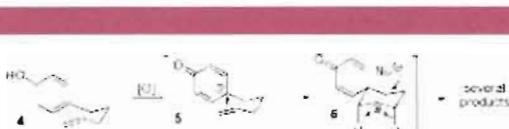


Figure 2. Oxidative Prins process.

An indication of how the formation of the corresponding phenol activation can be achieved is apparent in the work of Kita,<sup>7</sup> who has demonstrated that phenols react under the influence of hypervalent iodine reagents<sup>8</sup> such as (diacetoxymethoxy)benzene (DIB), an environmentally benign and inexpensive reagent. This reaction is best performed in solvents such as hexafluoroisopropanol (HFIP).<sup>7k</sup>

(5) (a) Gates, B. D.; Dabrowski, P.; Tebben, A.; Wang, S.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2135; (b) Swenton, J. S.; Caltran, A.; Chen, Y.; Relefe, J. J.; Keaton, M. L.; Morris, G. W. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1267; (c) Braun, N. A.; Cufolim, M. A.; Peters, K.; Peters, E. M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 467; (d) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységuy, L. *Org. Lett.* 1999, 1, 1651; (e) Braun, N. A.; Bray, J.; Ousmer, M.; Peters, K.; Peters, E. M.; Bouchu, D.; Cufolim, M. A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4997; (f) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Bavaud, C.; Perin, M.; Cufolim, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7534; (g) Quideau, S.; Pouységuy, L.; Ovabiy, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* 2001, 57, 319; (h) Canes, S.; Belmonte, P.; Bouche, D.; Rousset, L.; Cufolim, M. A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5193; (i) Canes, S.; Bouche, D.; Cufolim, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 4336; (j) Quideau, S.; Pouységuy, L.; Delfieux, D. *Can. J. Org. Chem.* 2004, 8, 113; (k) Quideau, S.; Bouche, D.; Cufolim, M. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 175; (l) Honda, T.; Shigehisa, H. *Org. Lett.* 2006, 8, 657; (m) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tsai, G. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 3076; (n) Quideau, S.; Pouységuy, L.; Delfieux, D. *Synthesis* 2008, 467; (o) Liang, H.; Cufolim, M. A. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4299; (p) Gruber, M. A.; Guérard, K. C.; Beaufort, M. A.; Sabot, C.; Canes, S.; *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3871; (q) Mendelsohn, B. A.; Cufolim, M. A. *Org. Lett.* 2009, 11, 4236; (r) Quideau, S.; Lysnée, G.; Marguerat, B.; Oranje-Baudouin, A.; Bataille, T.; Casagrand, D.; Chevalier, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 4605; (s) Liang, H.; Christini, M. A. *Org. Lett.* 2010, 12, 1760.

(6) (a) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységuy, L. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 950; (b) Oranje-Baudouin, A.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 7065; (c) Cufolim, M. A.; Canes, S.; Ousmer, M.; Braun, N. A. *Tetrahedron* 2006, 62, 5318; (d) Beaud, D.; Jean, A.; Canes, S. *J. Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8238; (e) Jean, A.; Cantat, L.; Beaud, D.; Bouche, D.; Canes, S. *Org. Lett.* 2007, 9, 2553; (f) Pouységuy, L.; Chassang, S.; Déjognac, D.; Laroche, A. M.; Moquin, K.; Sotiroopoulos, J. M.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 3552; (g) Beaud, D.; Racot, L.; Sabot, C.; Canes, S.; Vodera, 2008, 1076; (h) Pouységuy, L.; Marguerat, M.; Gagnepain, J.; Lysnée, G.; Edmonson, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* 2008, 10, 5211; (i) Mendelsohn, B. A.; Lee, S.; Kim, S.; Teysse, F.; Aulakh, V. S.; Cufolim, M. A. *Org. Lett.* 2009, 11, 1539; (j) Tariq, M.; Ahmed-Ali, S.; Peuchant, M.; Wong, Y. S. *Tetrahedron* 2010, 66, 5863; (k) Liang, H.; Cufolim, M. A. *Tetrahedron* 2010, 66, 5834; (l) Pouységuy, L.; Sylla, T.; Garner, T.; Rojas, L. B.; Charron, J.; Delfieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* 2010, 66, 5908.

(7) (a) Tamura, Y.; Yakuwa, T.; Harute, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3927; (b) Kita, Y.; Toloma, H.; Hamakawa, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3684; (c) Kita, Y.; Takada, T.; Gotoh, M.; Toloma, H.; Zenk, M. H.; Ichikawa, I. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5854; (d) Kita, Y.; Gotoh, M.; Ohhsu, M.; Toloma, H.; Takada, T. *Chem. Commun.* 1996, 1481; (e) Takada, T.; Arisawa, M.; Gotoh, M.; Hamada, R.; Toloma, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7698; (f) Arisawa, M.; Ushio, S.; Nakajima, M.; Ramesh, N. G.; Toloma, H.; Kita, Y. *Chem. Commun.* 1999, 1679; (g) Ma, S.; Kawashita, N.; Matsu, N.; Nakamura, Y.; Ito, K.; Kita, Y. *Heterocycles* 2002, 58, 75; (h) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Nomura, K.; Minamisawa, Y.; Fujisaki, H.; Caenmeren, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 3737; (i) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* 2009, 2073; (j) Dohi, T.; Itoh, M.; Yamakawa, N.; Momoiwa, K.; Fujisaki, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* 2009, 65, 10797; (k) Dohi, T.; Yamakawa, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* 2010, 66, 5775.

As expected, activation of phenol **4** leads to a mixture of products representing the different plausible pathways beginning with intermediate **6**.<sup>9</sup> To limit the formation of side products, the reaction was investigated using a free alkyne moiety as the nucleophile. It was rationalized that the geometry of the strained half-chair species **8** would strongly favor nucleophile capture, leading to a spiro[5.5]undecanyl core **9**. This valuable bicyclic system is found in natural products such as laurencenone B<sup>10</sup> and platencen.<sup>11</sup> (Figure 3).

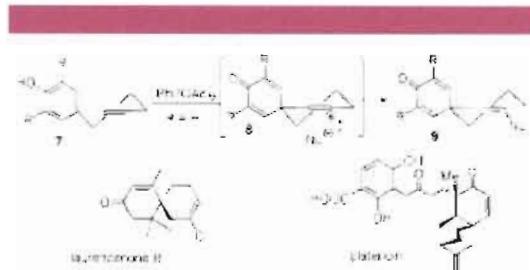


Figure 3. Formation of spiro[5.5]undecanyl cores.

The strain generated by the transient sp-hybridized carbon in species **8** rendered the intermediate highly electrophilic and enabled it to react with weakly reactive nucleophiles, including some normally used as inert solvents such as HFIP,<sup>12</sup> dichloromethane (DCM) (as a chloride donor),<sup>12</sup> trifluoroacetic acid (TFA), and benzene. This last example can be considered as a tandem oxidative Prins/Friedel-Crafts process, demonstrating the potential utility of this strategy for further domino applications. A summary of experiments is presented in Table 1.

Table 1. Nucleophile Additions

entry	R	solvent	Nu	yield (%)
a	H	HFIP	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	61
b	H	HFIP/DCM	Cl	57
c	Br	HFIP/DCM	Cl	72
d	H	TFA	OCOCF <sub>3</sub>	62
e	H	HFIP/PhH	Ph	59

It appears that all of the heteronucleophiles react similarly. In the case of compound **9d**, the fragile enol-ether is rapidly

(8) (a) Wirth, T. Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis. *Top. Heterocycl. Comp.* 2003, 224; (b) Cufolim, M. A.; Braun, N. A.; Canes, S.; Ousmer, M.; Chung, I.; Choi, D. *Synthesis* 2007, 24, 1739; (c) Zhdanov, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* 2008, 108, 5299; (d) Zhdanov, V. V. *AKA/B/C* 2009, 10, 1; (e) Pouységuy, L.; Delfieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* 2010, 66, 2235.

(9) The presence of a mixture of isomers providing frontier elimination and a nucleophilic addition has been verified by mass spectroscopy.

(10) Kerwick, D. L.; Selby, L. A.; Thomson, R. H. *Photochemistry* 1988, 27, 1761.

hydrolyzed during workup into the corresponding ketone **10**, this transformation is formally an oxidative Claisen/Dieckmann-type condensation (Scheme 1).

**Scheme 1.** Oxidative Claisen/Dieckmann Process



To determine the scope and limitations of this novel transformation, various substituents were introduced on the lateral chain to generate more elaborate bicyclic systems. A summary of experiments performed using 1- or 2-substituted phenols is presented in Table 2.

**Table 2.** Effects of Substituents at Positions 1 and 2

entry	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nu	yield (%)	
					PhIO(OAc) <sub>3</sub> 0 C, 2 mol %	12 13a–13e 13b R = Ph R = Br
a	H	Me	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> <sup>a</sup>	71	
b	H	H	Me	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> <sup>a</sup>	59	
c	H	Me	H	OCOCF <sub>3</sub> <sup>a</sup>	83	
d	H	H	Me	OCOCF <sub>3</sub> <sup>a</sup>	57	
e	H	Me	H	CF <sup>a</sup>	79	
f	H	H	Me	CF <sup>a</sup>	60	
g	H	CH <sub>2</sub> Ph=CH <sub>2</sub>	H	CF <sup>a</sup>	84	
h	Br	Ph	H	CF <sup>a</sup>	74	

<sup>a</sup> HFP used as solvent. <sup>b</sup> TFA used as solvent. <sup>c</sup> Mixture of DCM/HFP; 9:1, used as solvent.

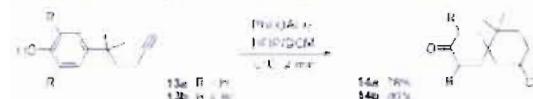
Substitution at position 2 (R<sub>2</sub>) seems to have no influence on the yield of this reaction. However, the presence of bromine atoms in the *ortho* positions or more importantly a substituent in position 1 (R<sub>1</sub>) clearly increases the yield. This result could be rationalized by considering that a common limitation of oxidative processes is competitive hydrogen elimination during formation of the phenoxonium ion **5**, leading to an easily polymerizable spirocyclic methide. The presence of only one hydrogen atom would limit this side reaction. In addition, the weak electron-donating effect of the substituent in position 1 could slightly increase the stability of the phenoxonium ion, favoring nucleophilic addition. These results suggest the potential for constructing

(11) Jayasurya, H.; Heath, K. B.; Zhang, C.; Zink, D. L.; Basile, A.; Gembilowicz, O.; Teresa Diaz, M.; Vicente, I.; Gonzalez, V.; Salazar, O.; Pérez, F.; Cummings, R.; Hu, S.; Wang, J.; Singh, S. B.; Argon, E. *Chem. Lett.* 2007, **46**, 4684.

(12) (a) Kropp, P. J.; McNeely, S. A.; Davis, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, **105**, 6907; (b) Miyamoto, K.; Shio, M.; Ochiai, M.; Argon, E. *Chem. Lett.* 2009, **48**, 3931. The nucleophilic capture of **9** by a chloride can sometimes be accompanied by a small amount (<5%) of HFP capture.

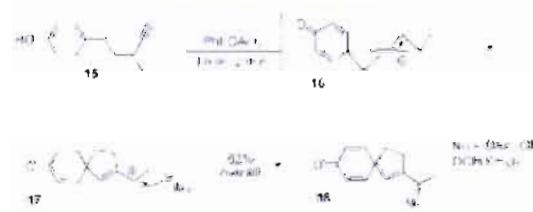
highly hindered cores containing contiguous quaternary carbon centers. Indeed, the elaboration of such challenging systems is often restricted by the steric hindrance of the first quaternary carbon center. The introduction of two substituents in position 1 would help stabilize the phenoxonium ion generated during the umpolung activation and would create a contiguous spiro quaternary center. The difficulty normally associated with the synthesis of such frameworks would turn into an advantage. To verify this hypothesis, a second substituent was introduced at position 1 (Scheme 2).

**Scheme 2.** Contiguous Quaternary Carbon Center Formation



We were pleased to observe the formation of the desired compounds in good yields considering the architecture produced. We have also investigated the effect of a methyl group in position 3, and the formation of a spiro[4.5]decanyl core **18** via a Wagner–Meerwein transposition process has been observed. The electron density provided by the methyl group in position 3 probably favored a ring contraction process on the species **16**. The corresponding carbocation **17** was trapped by various nucleophiles present in the medium to afford compound **18** (Scheme 3).

**Scheme 3.** Ring Contraction



This transposition may be easily avoided by introducing a methyl group at position 3; indeed, the spiro hybridization in this position now retards the ring contraction process in favor of nucleophilic capture. To produce a potential precursor of laurencene B (**10**), methyl groups were introduced at the *meta* positions (Scheme 4).

**Scheme 4.** Substitution at Position 3

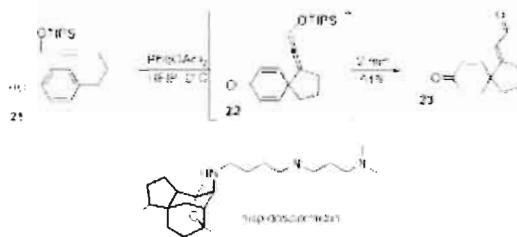


After having placed substituents at all positions on the aromatic core and the lateral chain, the free alkyne moiety was functionalized. The introduction of a protected methylene alcohol at this position resulted in the formation of the spiro[4.5]decanyl system **23**. This can be attributed to the steric bulk of the substituent forcing the  $\pi$  bond to react in a 5-exo-dig mode instead of the standard 6-endo-dig observed with free alkynes. The formation of compound **23** could occur via hydrolysis of a potential allene intermediate **22** or more probably through a pinacol-type process. A good diastereoselectivity (9:1)<sup>13</sup> in favor of the (*E*)-isomer was observed. This new selectivity of the alkyne functionality during the oxidative Prins transformation prevents novel opportunities such as the facile construction of the subunit present in the natural product hispidospermidin<sup>14</sup> (Scheme 5).

In summary, a new oxidative Prins process has been developed that enables rapid access to functionalized and highly hindered spirocyclic compounds such as those present in numerous natural products. This method is an efficient means of producing two contiguous quaternary carbon centers. Ongoing investigations of this process and potential applications will be disclosed in due course.

(13) The ratio has been determined by NMR 300 MHz.  
 (14) Yanagisawa, M.; Sikav, A.; Adachi, K.; Sano, T.; Watanabe, K.; Tanaka, Y.; Okuda, T. *J. Antibiot.* 1994, 47, 1.

**Scheme 5.** Formation of a Spiro[4.5]decanyl Core



**Acknowledgment.** We would like to acknowledge the donors to the American Chemical Society Petroleum Research Fund (ACS PRF) for supporting this research. We are very grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canada Foundation for Innovation (CFI), and Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. for their financial support.

**Supporting Information Available:** Experimental procedures and spectral data for key compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

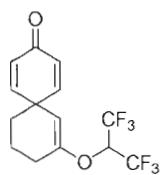
OL 401831Z

## ANNEXE 6

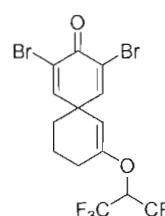
### NOUVELLE RÉACTION DE PRINS OXYDATIVE, INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

#### Addition de HFIP

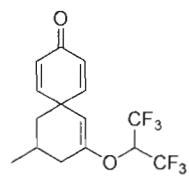
À une solution de l'alcyne dans le HFIP à 0°C sous agitation vigoureuse, est ajouté rapidement du PhI(OAc)<sub>2</sub> (DIB, 1.1 éq.) dissous dans le HFIP. La réaction est suivie par CCM (normalement complète après 2 min.). Un peu d'acétone est ajouté pour arrêter la réaction, puis le mélange est directement filtré sur silice à l'AcOEt et évaporé à sec. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie (Hexane/Acétate d'éthyle).



IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2948, 1661, 1615, 1380, 1261, 1215, 1195, 1164, 1103, 908, 856, 687; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78 (d, 2H, J=10.1 Hz), 6.22 (d, 2H, J=10.1 Hz), 4.69 (sept., 1H, J=5.7 Hz), 4.45 (s, 1H), 2.29 (td, 2H, J=6.3, 0.9 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.3, 157.5, 153.5, 127.9, 100.4, 72.3 (sept., J=33.5 Hz), 40.9, 31.9, 26.6, 18.7. HRMS (ESI): Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 327.0814; trouvé: 327.0813. R<sub>f</sub> = 0.16 (15% AcOEt/Hxn)



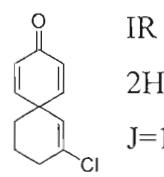
IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2948, 2855, 1674, 1588, 1372, 1290, 1231, 1196, 1174, 1105, 689. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (s, 2H), 4.71 (sept., 1H, J=5.6Hz), 4.49 (s, 1H), 2.30 (t, 2H, J=6.3Hz), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.1, 158.4, 153.4, 121.4, 98.1, 72.4 (sept., J=34Hz), 46.8, 31.5, 26.5, 18.6. HRMS (ESI): Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 484.9005; trouvé: 484.9007. R<sub>f</sub> = 0.40 (10% AcOEt/Hxn)



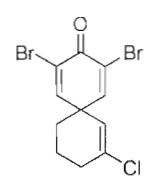
IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2928, 2855, 1712, 1666, 1625, 1226, 1180, 859. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.86 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=9.9Hz), 6.60 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=9.9Hz), 6.21 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=9.9Hz), 6.15 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=10.0Hz), 4.67 (sept., 1H, J=5.7Hz), 4.42 (s, 1H), 2.31 (ddd, 1H, J=1.5Hz, J=4.9Hz, J=16.9Hz), 2.07 (m, 1H), 1.91 (ddd, 1H, J=2.2Hz, J=10.9Hz, J=16.9Hz), 1.59 (dm, 1H, J=13.4Hz), 1.38 (t, 1H, J=13.4Hz), 1.04 (d, 3H, J=6.4Hz). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  185.3, 157.2, 154.7, 152.4, 128.3, 127.5, 100.1, 72.4 (sept., J=33.7Hz), 41.8, 40.2, 35.0, 25.7, 21.3,. HRMS (ESI): Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 341.0971; trouvé: 341.0963. R<sub>f</sub> = 0.42 (20% AcOEt/Hxn)

### Addition de chlorure

À une solution de l'alcyne dans le dichlorométhane/HFIP à 0°C sous agitation vigoureuse, est ajouté rapidement du PhI(OAc)<sub>2</sub> (DIB, 1.1 éq.) dissous dans le HFIP (75%DCM/25%HFIP au total). La réaction est suivie par CCM (normalement complète après 2 min.). Un peu d'acétone est ajouté pour arrêter la réaction, puis le mélange est directement filtré sur silice à l'AcOEt et évaporé à sec. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie (Hexane/Acétate d'éthyle).

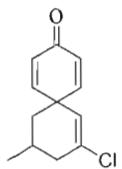


IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2943, 1667, 1621, 856. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.80 (d, 2H, J=10.2Hz), 6.25 (d, 2H, J=10.2Hz), 5.29 (t, 1H, J=1.7Hz), 2.43 (td, 2H, J=1.7Hz, J=6.3Hz), 1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  185.3, 152.4, 136.6, 128.3, 123.0, 43.2, 32.1, 31.3, 19.6. HRMS (ESI): Calc. pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClO (M+H)<sup>+</sup>: 195.0571; trouvé: 195.0573. R<sub>f</sub> = 0.36 (25% AcOEt/Hxn)



IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2949, 1683, 1645, 1589, 695. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 (s, 2H), 5.32 (t, 1H, J=1.7Hz), 2.44 (td, 2H, J=1.7Hz, J=6.2Hz), 1.96 (m, 2H), 1.81 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.4, 152.6, 138.4, 122.0, 120.7, 49.0, 32.2, 31.1, 19.8. HRMS (ESI): Calc.

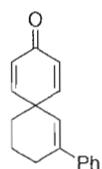
pour  $C_{11}H_{10}Br_2ClO$  ( $M+H$ ) $^+$ : 352.8760; trouvé: 352.8758.  $R_f = 0.39$  (10% AcOEt/Hxn)



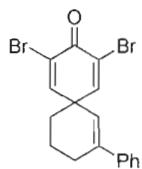
IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 2955, 2926, 2872, 1666, 1622, 860.  $^1H$ -NMR (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  6.89 (dd, 1H, J=2.9Hz, J=10.0Hz), 6.65 (dd, 1H, J=2.9Hz, J=10.0Hz), 6.26 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=10.0Hz), 6.22 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=10.0Hz), 5.28 (s, 1H), 2.45 (d, 1H, J=11.5Hz), 2.13 (m, 1H), 2.09 (dd, 1H, J=2.4Hz, J=11.5Hz), 1.61 (d, 1H, J=13.3Hz), 1.45 (d, 1H, J=13.3Hz), 1.05 (d, 3H, J=6.4Hz).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  185.3, 153.7, 151.3, 136.2, 128.6, 127.9, 122.7, 44.2, 40.6, 39.6, 26.5, 21.3. HRMS (ESI): Calc. pour  $C_{12}H_{14}ClO$  ( $M+H$ ) $^+$ : 209.0728; trouvé: 209.0724.  $R_f = 0.25$  (10% AcOEt/Hxn)

### Addition de benzène

À une solution de l'alcyne dans le benzène/HFIP à environ 5°C sous agitation vigoureuse, est ajouté rapidement du Phl(OAc) $_2$  (DIB, 1.1 éq.) dissous dans le HFIP (75%PhH / 25%HFIP au total). La réaction est suivie par CCM (normalement complète après 5-10 min.). Un peu d'acétone est ajouté pour arrêter la réaction, puis le mélange est directement filtré sur silice à l'AcOEt et évaporé à sec. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie (Hexane/Acétate d'éthyle).



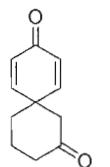
IR  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 2928, 2856, 1665, 1621, 1444, 1399, 1264, 1229, 1196, 863, 855, 753, 696.  $^1H$ -NMR (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  7.33 (m, 5H), 6.90 (d, 2H, J=10.1Hz), 6.27 (d, 2H, J=10.1Hz), 5.43 (t, 1H, J=1.7Hz), 2.55 (td, 2H, J=1.7, 6.1Hz), 1.98 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  185.9, 154.0, 141.1, 140.8, 128.4, 127.8, 127.7, 125.2, 122.2, 42.6, 31.7, 26.9, 18.9. HRMS (ESI): Calc. pour  $C_{17}H_{17}O$  ( $M+H$ ) $^+$ : 237.1274; trouvé: 237.1274.  $R_f = 0.38$  (20% AcOEt/Hxn)



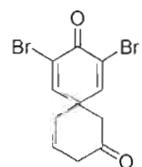
IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2929, 2856, 1679, 1588, 1444, 907, 758, 694.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (s, 2H), 7.34 (m, 3H), 5.42 (t, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 2.56 (td, 2H,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.99 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5, 153.9, 142.5, 140.5, 128.5, 128.1, 125.3, 121.2, 119.2, 48.4, 31.2, 26.8, 18.8. HRMS (ESI): Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 394.9465; trouvé: 394.9466.  $R_f = 42$  (10% AcOEt/Hxn)

### Formation de la cétone

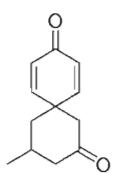
L'alcyne est dissout dans un minimum de TFA pur à 0°C sous agitation vigoureuse, à cette solution est ajoutée rapidement du  $\text{PhI(OAc)}_2$  (DIB, 1.1 éq.) dissous dans un minimum de TFA. La réaction est suivie par CCM (normalement complète après 2 min.). Une solution de  $\text{NaHCO}_3$  sat. est ajouté lentement pour arrêter la réaction, puis des portions de  $\text{NaHCO}_3$  solides sont lentement ajoutées pour neutraliser complètement le TFA, le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle et évaporé à sec. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie (Hexane/Acétate d'éthyle).



IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 2855, 1712, 1666, 1625, 1226, 1180, 859.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (d, 2H,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 6.28 (d, 2H,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 2.50 (t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.39 (s, 2H), 2.12 (p, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.89 (t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.9, 184.9, 151.4, 128.8, 49.0, 44.6, 40.4, 34.6, 22.7. HRMS (ESI): Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 177.0910; trouvé: 177.0911.  $R_f = 0.17$  (40% AcOEt/Hxn)



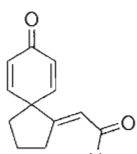
IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 1715, 1676, 1589, 1338, 1227, 1112, 941, 911, 734, 695.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (s, 2H), 2.52 (t, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.46 (s, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.5, 172.1, 151.7, 122.7, 50.6, 48.3, 40.5, 34.4, 22.8. HRMS (ESI): Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 334.9100; trouvé: 334.9104.  $R_f = 0.30$  (40% AcOEt/Hxn)



IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2956, 2928, 2871, 1714, 1665, 1624, 1456, 1407, 1270, 1225, 866. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.88 (dd, 1H, J=3.0Hz, J=10.3Hz), 6.72 (dd, 1H, J=3.0Hz, J=10.0Hz), 6.24 (dd, 1H, J=1.6Hz, J=10.3Hz), 6.23 (dd, 1H, J=1.6Hz, J=10.0Hz), 2.51 (dd, 1H, J=0.8Hz, J=13.7Hz), 2.50 (dm, 1H, J=13.2Hz), 2.22 (m, 1H), 2.12 (c, 1H), 2.08 (dd, 1H, J=0.8Hz, J=12.8Hz), 1.72 (dd, 1H, J=11.3Hz, J=13.5Hz), 1.65 (dm, 1H, J=11.1Hz), 1.07 (d, 3H, J=6.2Hz). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  207.7, 184.9, 153.5, 149.8, 129.0, 128.5, 48.8, 48.2, 44.2, 43.0, 30.2, 22.4. HRMS (ESI): Calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 191.1067; trouvé: 191.1064. R<sub>f</sub> = 0.28 (40% AcOEt/Hxn)

### Cycle à 5 membres

À une solution de l'alcyne dans le HFIP à 0°C sous agitation vigoureuse, est ajouté rapidement du PhI(OAc)<sub>2</sub> (DIB, 1.1 éq.) dissous dans le HFIP. La réaction est suivie par CCM (normalement complète après 2 min.). Un peu d'acétone est ajouté pour arrêter la réaction, puis le mélange est directement filtré sur silice à l'AcOEt et évaporé à sec. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie (Hexane/Acétate d'éthyle).

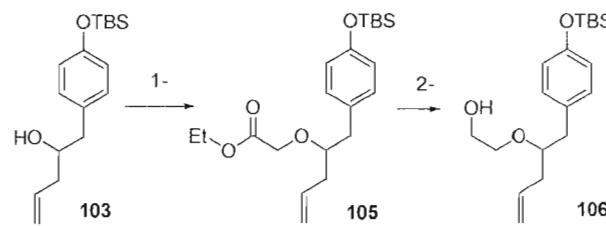
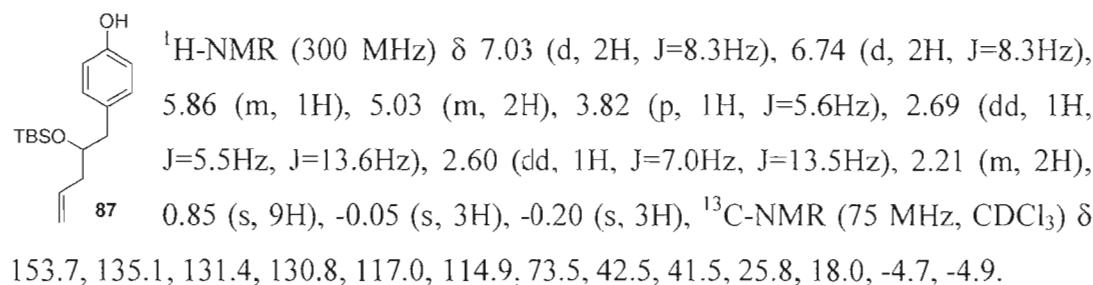
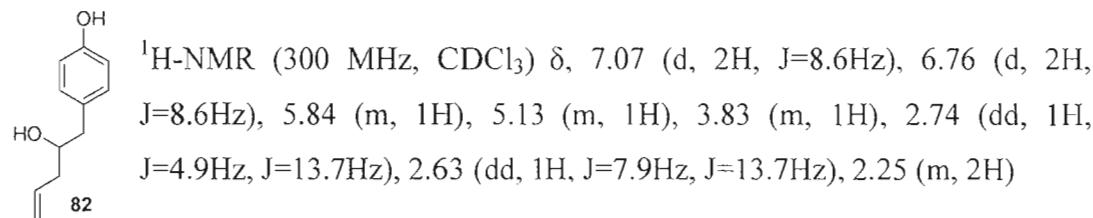


IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2923, 2858, 1667, 1622, 1403, 1253, 1154, 863. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.84 (d, 1H, J=7.0Hz), 6.76 (d, 2H, J=10.1Hz), 6.31 (d, 2H, J=10.1Hz), 5.77 (dt, 1H, J=2.5, 7.0Hz), 3.11 (td, 2H, J=2.5, 7.0Hz), 2.14 (m, 2H), 2.06 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190.7, 185.5, 168.4, 149.7, 128.1, 125.1, 53.9, 37.2, 30.7, 24.0. HRMS (ESI): Calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 189.0910; trouvé: 189.0910. R<sub>f</sub> = 0.42 (60% AcOEt/Hxn)



## ANNEXE 7

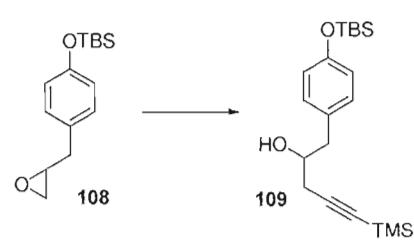
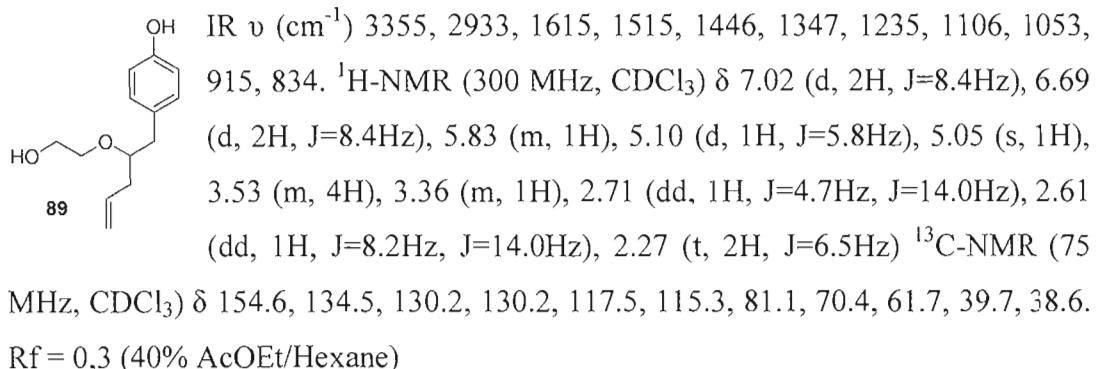
### CARACTÉRISATION DES PHÉNOLS AVANT OXYDATION ET MÉTHODES COMPLEXES



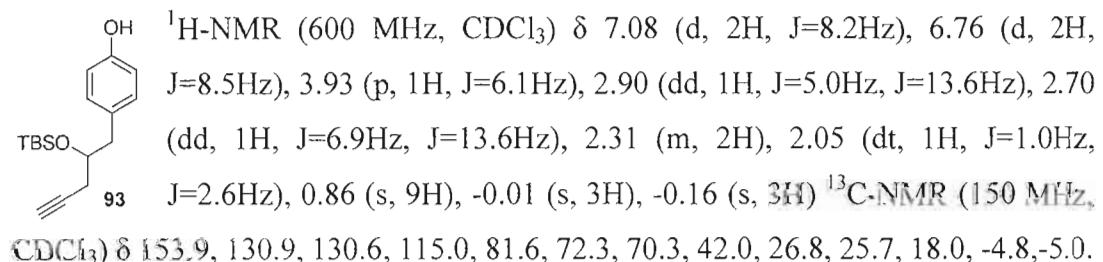
1- L'alcool **103** et l'iodoacétate d'éthyle (7 éq.) sont dissous dans le DCM anhydre. L'oxyde d'argent (Ag<sub>2</sub>O, 10 éq.) est ensuite ajouté suivie d'une portion de tamis moléculaire (environ le même volume que l'oxyde d'argent). Le volume de DCM anh. est ajusté par ajout de DCM anh. pour que l'agitation soit efficace. Le mélange est laissé à l'obscurité sous forte agitation et atmosphère inerte toute la nuit. Le mélange est ensuite filtré sur céléite puis grossièrement purifier par chromatographie sur silice (lavé à l'hexane puis élué à 5% AcOEt/Hexane). Une partie de l'iodoacétate d'éthyle reste mélangé avec le produit **105**

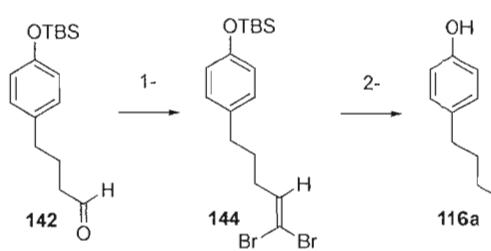
2-Le mélange est ensuite dissous dans le THF anh. et du LiAlH<sub>4</sub> est ajouté à 0°C pour réduire complètement le produit **105** et l'iodoacétate d'éthyle. Puis, un peu de NH<sub>4</sub>Cl sat. est ajouté et la mélange est filtré sur céléite et évaporé à sec, le produit **106** est

ensuite directement déprotégé à l'aide de TBAF. Le produit est chromatographié sur silice à 40% AcOEt/hexane. Pour un rendement sur trois étapes de 45%.



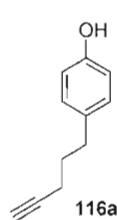
Le triméthylsilylacétylène (3 éq.) est dissous dans du THF anh. et refroidi à -78°C, puis le n-BuLi (2,7 éq.) en solution dans l'hexane (2,5M) est ajouté. Après 10 min. l'époxyde **108** (1 éq.), dissous dans du THF anh. est ajouté au mélange. Après 10 min, le BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (1,5 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à -78°C pour 1h-2h (suivi par CCM). Du NH<sub>4</sub>Cl sat. est ajouté avant le laissé réchauffé le mélange à Tp. Le mélange est ensuite extrait à l'AcOEt et filtré sur silice. Le produit **109** est suffisamment propre pour être utilisé directement dans les étapes suivantes, rendement de 99%.



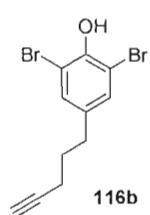


1- Le CBr<sub>4</sub> (1,8 éq.) est dissous dans un minimum de DCM anh. À cette solution est ajoutée le PPh<sub>3</sub> (3,6 éq.) solide, qui est bien solubilisé (ajout d'un peu de DCM anh. au besoin) la solution est ensuite agité à Tp pour 20 min, l'aldéhyde **142** est ensuite ajouté en solution dans un minimum de DCM anh. La réaction est suivie par CCM. Lorsque complété, le mélange réactionnel est déposé sur une colonne de silice avec un peu de DCM le produit **144** est facilement élué à 1% AcOEt/Hexane.

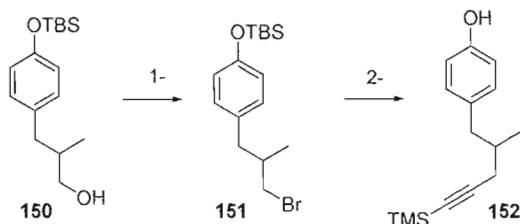
2- Le dibromoalcène **144** est ensuite dissous dans le THF anh. et refroidi à -78°C, puis du n-BuLi (2,5 éq.) en solution dans l'hexane (2,5M) est ajouté. Le mélange est agité pour 10 min à -78°C puis lentement réchauffé à 0°C. Du méthanol (~10 éq.) est ajouté vers 0°C, puis le mélange est chauffé à 50°C pour 1h, puis refroidi à Tp. Du NH<sub>4</sub>Cl sat. est ajouté pour acidifier le mélange qui est ensuite extrait à l'AcOEt. L'extrait est concentré et filtré sur silice. Le produit obtenu est propre et presque quantitatif (rendement 99%).



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) δ 7.06 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.76 (d, 2H, J=8.6Hz), 4.72 (s, 1H), 2.66 (t, 2H, J=7.3Hz), 2.19 (td, 2H, J=2.6Hz, J=7.3Hz), 1.99 (t, 1H, J=2.6Hz), 1.80 (p, 2H, J=7.3Hz) <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5, 133.6, 129.5, 115.1, 84.2, 68.6, 33.6, 30.2, 17.6.



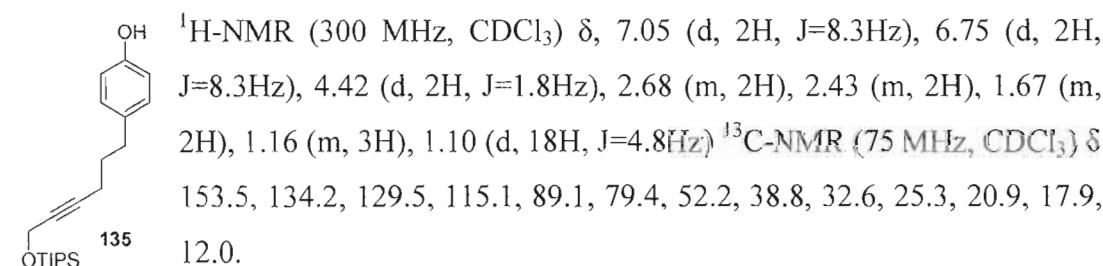
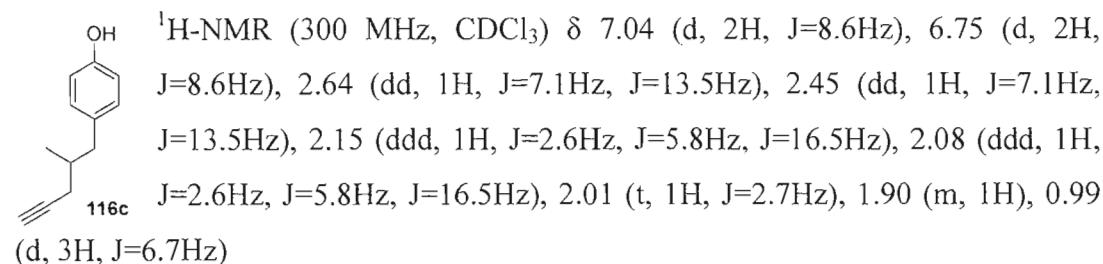
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.63 (t, 2H, J=6.9Hz), 2.19 (td, 2H, J=6.9Hz, J=2.6Hz), 2.01 (t, 1H, J=2.6Hz), 1.78 (p, 2H, J=6.9Hz) <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7, 136.3, 132.1, 109.8, 83.8, 69.3, 33.2, 29.9, 17.8.



1- L'alcool **150** est solubilisé dans un minimum de DCM anh., du CBr<sub>4</sub> (1,5 éq.) est ajouté solide et solubilisé. Du PPh<sub>3</sub> (1,5 éq.) solide est ajouté par portion à 0°C, puis la solution est réchauffée à Tp. La

réaction est suivie par CCM. Lorsque complété, le mélange réactionnel est directement filtré sur silice à 5% AcOEt/Hexane.

2- Le bromure **151** est dissous dans le THF anh. du triméthylsilylacétylène (10 éq.) est ajouté. Le mélange est ensuite refroidi à -78°C puis le n-BuLi (9 éq.) est ajouté. Après 5min, le DMPU anh. (9,5 éq.) est ajouté. Le mélange est lentement réchauffé à Tp et agité deux jours. Du NH<sub>4</sub>Cl sat. est ajouté pour acidifier le mélange. Le mélange est extrait à l'AcOEt puis purifié sur silice(10% AcOEt/Hexane). Le produit obtenu est un mélange de **152** et **153**, inséparable à cette étape, mais séparable après déprotection de l'alcyne. Chromatographie à 4% AcOEt/Hexane sur une longue colonne de silice, rendement sur deux étapes de 40% de **116c** par RMN (60% sur 2 étapes du mélange 2 :1 de **116c** :**153**)



## RÉFÉRENCES

1. Bérard, D.; Giroux, M. A.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S., Tetrahedron 2008, 2008, 7537; Sabot, C.; Bérard, D.; Canesi, S., Org. Lett. 2008, 10, 4629.
2. Bérard, D.; Jean, A.; Canesi, S., Tetrahedron Lett. 2007, 2007, (48), 8238; Jean, A.; Cantat, J.; Bérard, D.; Bouchu, D.; Canesi, S., Org. Lett. 2007, (9), 2553.
3. Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 3787.
4. Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1668.
5. Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R., Angew. Chem. Int. Ed. 1990, 29, 977.
6. Narasaka, K., Synthesis 1991, 1; Noyori, R., Chem. Soc. Rev. 1989, 18, 187.
7. Perepichka, I. F.; Perepichka, D. F.; Meng, H.; Wudl, F., Adv. Mater. 2005, 17, 2281.
8. Fanta, P. E., Synthesis 1974, 9; Ullmann, F.; Bielecki, J., Chem. Ber. 1901, 34, 2174.
9. Nakayama, J.; Konishi, T.; Marubayashi, S.; Hoshino, M., Heterocycles 1987, 26, 1793; Semmelhack, M. F.; Helquist, P.; Lones, L. D.; Keller, L.; Mendelson, L.; Ryono, L. S.; Smith, J. G.; Stauffer, R. D., J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 6460.
10. Bailey, T. R., Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4407; Hatanaka, Y.; Fukushima, S.; Hiyama, T., Heterocycles 1990, 30, 303; Milstein, D.; Stille, J. K., J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3636; Negishi, E.-I.; Bada, S., Chem. Commun. 1976, 1976, 596; Ohe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A., J. Org. Chem. 1993, 58, 2201; Stuart, D. R.; Fagnou, K., Science 2007,

- 316, 1172; Suzuki, A., Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419; Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioka, A.; Kodma, S.-I.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1976, 49, 1958.
11. Alonso, F.; Yus, M., Tetrahedron 1991, 47, 313 ; Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M., Chem. Rev. 2002, 102, 1359; Howard-Jones, A. R.; Walsh, C. T., J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 12289; McElroy, W. T.; DeShong, P., Tetrahedron 2006, 62, 6945.
12. Barbier, P. C. R., Hebd. Séances Acad. Sci. 1899, 128, 110.
13. Grignard, V. C. R., Hebd. Séances Acad. Sci. 1900, 130, 1322.
14. Michael, A., J. Prakt. Chem. 1887, 35, 349.
15. Pearson, R. G., J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, (22), 3533; Pearson, R. G.; Songstad, J., J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, (8), 1827.
16. Friedel, C.; Crafts, J. M., Compt. Rend. 1877, 64, 1392.
17. Fittig, R., Justus Liebigs Ann. Chem. 1860, 114, 54; Meerwein, H., Justus Liebigs Ann. Chem. 1914, 405, 129; Wagner, G., J. Russ. Chem. Soc. 1899, 31, 690.
18. Prins, H., J. Chem. Weekblad 1919, 16, (64), 1072.
19. Seebach, D., Angew. Chem. Int. Ed. 1979, 18, 239; Seebach, D.; Corey, E. J., J. Org Chem. 1975, 40, 231.
20. Akai, S.; Kawashita, N.; Morita, N.; Nakamura, Y.; Iio, K.; Kita, Y., Heterocycles 2002, 58, 75; Dohi, T.; Kita, Y., Chem. Commun. 2009, 2073; Kita, Y.; Takada, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J., J. Org. Chem. 1996, 61, 5857.
21. Arisawa, M.; Utsumi, S.; Nakajima, M.; Ramesh, N. G.; Tohma, H.; Kita, Y., Chem. Commun. 1999, 469; Kita, Y.; Gyoten, M.; Ohtsubo, M.; Tohma, H.; Takada, T., Chem. Commun. 1996, 1481; Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3684; Takada, T.; Arisawa, M.;

- Gyoten, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Kita, Y., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7698.
22. Bérard, D.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S., *Synlett.* 2008, 1076; Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4336; Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A., *Angew. Chem.* 2004, 116, 4436.
23. Braun, N. A.; Bray, J.; Ousmer, M.; Peters, K.; Peters, E. M.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A., *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4397; Braun, N. A.; Ciufolini, M. A.; Peters, K.; Peters, E. M., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4667; Canesi, S.; Belmont, P.; Bouchu, D.; Rousset, L.; Ciufolini, M. A., *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5193; Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A., *Org. Lett.* 2005, 7, 175; Gates, B. D.; Dalidowicz, P.; Tebben, A.; Wang, S.; Swenton, J. S., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2135; Liang, H.; Ciufolini, M. A., *J. Org. Chem.* 2008, 4299; Mendelsohn, B. A.; Lee, S.; Kim, S.; Teyssier, F.; Aulakh, V. S.; Ciufolini, M. A., *Org. Lett.* 2009, 11, 1539; Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S., *Angew. Chem.* 2007, 119, 4016; Ousmer, M.; Braun, N. A.; Bavoux, C.; Perrin, M.; Ciufolini, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7534; Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A. M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J. M.; Quideau, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3552 ; Pouységu, L.; Marguerlt, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S., *Org. Lett.* 2008, 10, 5211; Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D., *Synlett.* 2008, 467; Quideau, S.; Pouységu, L.; Looney, M. A., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9597; Zhdankin, V. V.; Stang, P. J., *Chem. Rev.* 2008, 108, 5299
24. Ciufolini, M. A.; Braun, N. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Chang, J.; Chai, D., *Synthesis* 2007, 24, 3759 ; Ciufolini, M. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Braun, N. A., *Tetrahedron* 2006, 62, 5318.
25. Drutu, I.; Njardarson, J. T.; Wood, J. L., *Org. Lett.* 2002, 4, 493; Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44,

- 7065; Pelter, A.; Drake, R. A., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4181; Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L., Org. Lett. 1999, 1, 1651; Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Bufeteau, T.; Cavagnat, D.; Chenede, A., Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4605; Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A., Tetrahedron 2001, 57, 319; Scheffler, G.; Seike, H.; Sorensen, E. J., Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 4593.
26. Giroux, M. A.; Guérard, K. C.; Beaulieu, M. A.; Sabot, C.; Canesi, S., Eur. J. Org. Chem. 2009, 3871.
27. Lewis, N.; Wallbank, P., Synthesis 1987, 1103; Pelter, A.; Elgendi, S., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 677.
28. Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J. I.; Kita, K., J. Org. Chem. 1987, 52, 3927.
29. Wells, G.; Berry, J. M.; Bradshaw, T. D.; Burger, A. M.; Seaton, A.; Wang, B.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G., J. Med. Chem. 2003, 46, 532; Zawada, P. V.; Banfield, S. C.; Kerr, M. A., Synlett. 2003, 971.
30. Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Inagaki, M.; Yakura, T., J. Org. Chem. 1991, 56, 435.
31. Kita, Y.; Gyoten, M.; Ohtsubo, M.; Tohma, H.; Takadayoten, T.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J., J. Org. Chem. 1996, 61, 5854; Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D., Current Org. Chem. 2004, 8, 113; Peuchmaur, M.; Wong, Y. S., J. Org Chem. 2007, 72, 5374.
32. Coutts, I. G. C.; Culbert, N. J.; Edwards, M.; Hadfield, J. A.; Musto, D. R.; Pavlidis, V. H.; Richards, D. J., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1985, 1829; Jackson, S. K.; Banfield, S. C.; Kerr, M. A., Org. Lett. 2005, 7, 1215.
33. Clive, D. L. J.; Sunasee, R., Org. Lett. 2007, 9, 2677; Karam, O.; Martin, A.; Jouannetaud, M. P.; Jacquesy, J. C., Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4183.

34. Guérard, K. C.; Sabot, C.; Racicot, L.; Canesi, S., *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2039; Sabot, C.; Commare, B.; Nahi, S.; Duceppe, M. A.; Guérard, K. C.; Canesi, S., *Synlett.* 2008, 3226; Sabot, C.; Guérard, K. C.; Canesi, S., *Chem. Commun.* 2009, 2941.
35. Liu, Q.; Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2552; Liu, Q.; Rovis, T., *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 598.
36. Brimble, M. A.; Elliott, R. J., *Tetrahedron* 1997, 53, 7715; Nishihori, H.; Ito, K.; Katsuki, T., *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1165; Carreño, C. M.; GarcíaRuano, J. L.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Arroyo, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 4357; Carren, M. C.; Luzo, C. G.; Ribagorda, M., *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 208; Brimble, M. A.; Burgess, C.; Halim, R.; Petersson, M.; Ray, J., *Tetrahedron* 2004, 60, 5751; Brimble, M. A.; Laita, O. S.; Robinson, J. E., *Tetrahedron* 2006, 62, 3021.
37. Berkenbusch, T.; Laungani, A. C.; Bruckner, R.; Keller, M., *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9517.
38. Guérard, K. C.; Chapelle, C.; Giroux, M.-A.; Sabot, C.; Beaulieu, M.-A.; Achache, N.; Canesi, S., *Org. Lett.* 2009, 11, (20), 4756.
39. Haag, T.; Hughes, R. A.; Ritter, G.; Schmidt, R. R., *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2007, 6016.
40. Kropp, P. J.; McNeely, S. A.; Davis, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6907.
41. Miyamoto, K.; Shiro, M.; Ochiai, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 8931.
42. Srikrishna, A.; Babu, R. R., *Tetrahedron* 2008, 64, 10501; Kennedy, D. J.; Selby, I. A.; Thomson, R. H., *Phytochemistry* 1988, 27, 1761.
43. Nicolaou, K. C.; Tria, G. S.; Edmonds, D. J.; Kar, M., *J. AM. CHEM. SOC.* 2009, 131, 15909; Nicolaou, K. C.; Tria, G. S.; Edmonds, D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1780; Hayashida, J.; Rawal, V. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 4373; Tiefenbacher, K.; Mulzer, J.,

- Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6199; Yun, S. Y.; Zheng, J.-C.; Lee, D., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6201; Waalboer, D. C. J.; Schaapman, M. C.; Delft, F. L. V.; Rutjes, F. P. J. T., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6576; Nicolaou, K. C.; Toh, Q.-Y.; Chen, D. Y.-K., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 11292; Austin, K. A. B.; Banwell, M. G.; Willis, A. C., Org. Lett. 2008, 10, 4465; Tiefenbacher, K.; Mulzer, J., J. Org. Chem. 2009, 74, 2937; Varseev, G. N. M.; E., M., Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 3685.
44. Frontier, A. J.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 6151; Yanagisawa, M.; Sakai, A.; Adachi, K.; Sano, T.; Watanabe, K.; Tanaka, Y.; Okuda, T., J. Antibiot. 1994, 47, 1; Ohtsuka, T.; Itezono, Y.; Nakayama, N.; Sakai, A.; Shimma, N.; Yokose, K.; Seto, H., J. Antibiot. 1994, 47, 6.
45. Corey, E. J.; Fuchs, P. L., Tetrahedron Lett. 1972, 13, 3769.
46. Wittig, G.; Schöllkopf, U., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1954, 87, 1318.
47. Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K.-D., Angew. Chem. Int. Ed. 1971, 10, 132; Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K.-d., Chém. Ber. 1971, 104, 1335; Appel, R., Angew. Chem. Int. Ed. 1975, 14, 801.
48. Andrez, J.-C.; Giroux, M.-A.; Lucien, J.; Canesi, S., Org. Lett. 2010, 12, (19), 4368.