

SLOVAK UNIVERSITY OF TECHNOLOGY IN BRATISLAVA

FACULTY OF CHEMICAL AND FOOD TECHNOLOGY Department of Organic Chemistry and

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

INSTITUT DE CHIMIE MOLÉCULAIRE ET DES MATÉRIAUX D'ORSAY Laboratoire de Catalyse Moléculaire

Domino reactions. Asymmetric palladium(II)-catalyzed cyclizations-carbonylations in the synthesis of natural compounds.

Synthèse en français

A dissertation submitted for a degree of Philosophiae doctor (PhD.)

by

Jana Doháňošová

Orsay 2012

Cette thèse de doctorat a été réalisée dans le cadre d'une collaboration conjointe entre le département de l'université Slovaque de technologie de Bratislava et le Laboratoire de Catalyse Moléculairede l'Université Paris-Sud 11.

Auteur:	Ing. Jana Doháňošová Slovak University of Technology, Department of Organic Chemistry Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovakia
	Université Paris-Sud 11, Laboratoire de Catalyse Moléculaire 15 Rue Georges Clemenceau, 914 05 Orsay Cedex, France
Directeurs	
de thèse:	Prof. Tibor Gracza Slovak University of Technology, Department of Organic Chemistry Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovakia
	Prof. Giang Vo-Thanh Université Paris-Sud 11, Laboratoire de Catalyse Moléculaire 15 Rue Georges Clemenceau, 914 05 Orsay Cedex, France
Rapporteurs:	Prof. Giovanni Poli Université Paris 6 - Pierre et Marie Curie, Institut Parisien de Chimie Moléculaire 4 Place Jussieu, 752 52 Paris Cedex, France
	Assoc. Prof. Dušan Berkeš Slovak University of Technology, Department of Organic Chemistry Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovakia

La soutenance a lieu le **11 mai 2012** at **14:30** à l' **Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Salle Olivier Kahn, bât.410, 15 Rue Georges Clemenceau, 914 05 Orsay** devant le jury suivant:

- Dr. Angela Marinetti Prof. Giovanni Poli Assoc. Prof. Dušan Berkeš Dr. Frédéric Guillen Assoc. Prof. Martin Putala Dr. Matej Babjak Prof. Giang Vo-Thanh Prof. Tibor Gracza
- President Rapporteur Rapporteur Examinateur Examinateur Examinateur Directeur de thèse Directeur de thèse

Résumé

La réaction de cyclisation de type Wacker de polyols et d'aminopolyols insaturés représente une méthode efficace pour la préparation de composés cycliques oxygénés ou azotés.

Cette thèse présente une étude détaillée d'une réaction de cyclisation domino intramoleculaire pallado-catalysée, suivie d'un couplage. Cette stratégie permet la fonctionnalisation du squelette hetérocyclique obtenu, tout en introduisant deux centres stéréogènes nouveaux en une seule étape. La variation de la nature des agents de couplages et des substrats sur la diastéréosélectivité est discutée. Les applications pour la synthèse de composés d'origine naturelle ou d'analogues sont décrites (anisomycin, varitriol).

Dans ce travail, nous présentons une réaction d'oxycarbonylation catalysée par un complexe de palladium, qui représente une transformation intéressante de polyols insaturés en lactones bicycliques à motif tetrahydrofuranne avec une excellente *cis*-stéréosélectivité.

Le premier exemple d'utilisation de liquide ionique comme solvant dans une réaction d'oxycarbonylation asymétrique pallado-catalysée est présenté. L'étude detaillée de la nature des ligands indique que les bis(oxazolines) peuvent être utilisés avec succès comme ligands dans la réaction de cyclisation du pent-4-ene-1,3-diol racémique (±)-69a. Le dédoublement cinétique de (±)-69a sous atmosphère de monoxyde de carbone, en présence de catalyseur chiral enantiopur, de p-benzoquinone et d'acide acétique dans un liquide ionique permet d'obtenir des composés énantioenrichis 2,6de type dioxabicyclo[3.3.0]octane-3-ones (S,S)-70a (80% ee) and (R,R)-70a (57% ee), respectivement.

Objectifs

La première partie concerne l'étude d'une réaction domino intramoléculaire cyclisante de polyols insaturés, catalysée par un complexe de palladium suivie d'un couplage. La seconde partie de cette thèse concene le dédoublement cinétique de pentendiols racémiques par une réaction d'oxycarbonylation cyclisante catalysée par un complexe de palladium(II).

Les principaux buts et objectifs peuvent être résumés comme suit:

- Préparation des substrats nécessaires à l'étude. Préparation des diols racémiques et de leurs homologues protégés. Préparation de triols énantiomériquement purs et des amino alcools.
- Développement des conditions permettant la fonctionalisation de l'intermédiare σ-alkyl Pd(II) par un agent de couplage. Applications directes à la synthèse de composés d'origine naturelle ou à des édifices moléculaires énantiomériquement purs.
- Étude complète des ligands dans la réaction énantioselective d'oxacarbonylation pallado-catalysée. Etudes des différents systèmes de reoxydation, de solvant et de la pression de monoxyde de carbone.
- Amélioration du processus de dédoublement. Evaluation de la nature du liquide ionique et de son influence sur l'efficacité de la réaction d'oxycarbonylation asymétrique. Etude de l'influence de l'activation du processus catalytique par activation micro-onde.

Bibliographic introduction

Wacker process and Wacker-type cyclization

La cyclisation de type Wacker mettant en jeu un oxygène nucleophile est une des méthodes de choix pour la préparation de composes hétérocycliques oxygénés. ¹ Le complexe de palladium(II) active la double liaison vis-à-vis d'une attaque nucléophile. La β -élimination d'hydrure conduit au produit de cyclisation sous sa forme thermodynamiquement stable (Schéma 1).²



Schéma 1. Wacker-type cyclization.

Intramolecular Pd(II)-catalyzed cyclization and coupling with alkenes

En 1993, Semmelhack³ décrit le piégeage d'un complexe intermédiaire de type σ -alkyl-Pd(II) par une oléfine et trouva un système efficace de reoxydation du palladium zérovalent résultant de cette réaction (Schéma 4). Cependant, ce système fut limité au substrat ne présentant aucun risque de β -élimination d'hydrure après cyclisation.



Schéma 4. Catalytic domino cyclization/Heck vinylation

Intramolecular Pd(II)-catalyzed cyclization and coupling with aryl halides

Wolfe et collaborateurs ont développé une stratégie générale de synthèse stéréoselective d'hétérocycles saturés via une réaction pallado-catalysée de carboetherification ou de carboamination entre un halogénure d'aryle ou de vinyle et une oléfine portant un hétéroatome.⁴ La formation de tetrahydrofuranes⁵ et de pyrrolidines⁶

¹ (a) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981. (b) Keith, J. A.; Henry, P. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9038. (c) Muzart, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7505.

² Hosokawa, T.; Maeda, K.; Koga, K.; Moritani, I. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *10*, 739.

³ Semmelhack, M. F.; Epa, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7205.

⁴ For reviews see: (a) Wolfe, J. P. Eur. J. Org. Chem. **2007**, 571. (b) Wolfe, J. P. Synlett **2008**, 2913.

⁵ (a) Wolfe, J. P.; Rossi, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1620. (b) Hay, M. B.; Hardin, A. R.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3099. (c) Hay, M. B.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16468. (d) Hay, M. B.; Wolfe, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2793. (e) Ward, A. F.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1268.

⁶ (a) Ney, J. E.; Wolfe, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3605. (b) Lira, R.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13906. (c) Beaudoin Bertrand, M.; Wolfe, J. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6447. (d) Ney, J. E.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8644. (e) Yang, Q.; Ney, J. E.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2575. (f) Ney, J. E.; Hay, M. B.; Yang, Q.; Wolfe, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1614. (g) Beaudoin Bertrand, M.; Wolfe, J. P. *Org.*

substituées mettant en jeu un couplage entre un γ -hydroxy- ou γ -aminoalkene avec un halogénure d'aryle ou d'alcènes est particulièrement intéressante. Cette stratégie permet la formation non seulement d'une liaison carbone-carbone, carbone-hétéroatome, mais également de deux centres stéréogènes en une seule étape (Schéma 6).



Schéma 6. Catalytic domino cyclization/coupling reaction.

Dans le cas de la carboetherification la stéréosélectivité de la formation du 2,3-*Trans*-tetrahydrofuranne est dépendante de la taille des substituant en α . Elle augmente avec la taille des substituants.

Asymmetric intramolecular Pd(II)-catalyzed cyclization and carbonylation

La cyclisation d'alcools et d'amines insaturés avec insertion de CO est considérée comme l'une des plus intéressantes des réactions de carbonylation.

En 2008, Kapitán and Gracza⁷ ont publié une réaction de cyclisation de polyols insaturés par oxycarbonylation en présence de complexes de palladium(II). Le dédoublement cinétique de pent-4-ene-1,3-diols **69** par cette réaction a été étudié. ^{16a} La conversion est contrôlée par la quantité de reoxydant (benzoquinone) utilisé. L'efficacité de la réaction dépend non seulement de la nature du catalyseur mais également du solvant. Dans les meilleures conditions, la lactone **70a** est isolée avec 70% de rendement et 62%ee (Schéma 9).



Schéma 9. Kinetic resolution of alkene-1,3-diols via asymmetric Pd(II)-catalyzed oxycarbonylation.

⁷ (a) Kapitán, P.; Gracza, T. Arkivoc **2008**, viii, 8. (b) Kapitán, P.; Gracza, T. Tetrahedron: Asymmetry **2008**, 19, 38.

Lett. 2006, *8*, 2353. (h) Beaudoin Bertrand, M.; Leathen, M. L.; Wolfe, J. P. Org. Lett. 2007, *9*, 457. (i) Beaudoin Bertrand, M.; Neukom, J. D.; Wolfe, J. P. J. Org. Chem. 2008, *73*, 8851. (j) Neukom, J. D.; Perch, N. S.; Wolfe, J. P. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6276. (k) Rosen, B. R.; Ney, J. E.; Wolfe, J. P. J. Org. Chem. 2010, *75*, 2756. (l) Mai, D. N.; Wolfe, J. P. J. Am. Chem. Soc. 2010, *132*, 12157. (m) Lemen, G. S.; Wolfe, J. P. Org. Lett. 2010, *12*, 2322. (n) Mai, D. N.; Rosen, B. R.; Wolfe, J. P. Org. Lett. 2011, *13*, 2932.

Résultats et discussion

1. Intramolecular Pd(II)-catalyzed cyclization and coupling reaction

A partir des résultats obtenus dans notre groupe, dans la réaction de cyclisation catalysée par un complexes de palladium(II), l'objectif de ce projet a été d'étudier le piégeage du complexe intermédiaire de type σ -alkyl Pd(II) par des agents de couplage adéquates afin de diversifier la nature des produits de réaction.

Coupling with alkenes via Heck vinylation

A partir des résultats publiés par Semmelhack and Epa, nous avons utilisé un système catalytique $Pd^{II}/Cu^{I}/O_2/DMF$ en utilisant une oléfine desymétriquement substituée. En présence de $Pd(OAc)_2$ et de CuCl/O₂ comme système catalytique dans le DMF, le diol **82** réagit avec l'acrylate de méthyle à température ambiante pour conduire au composé **83** avec 30% de rendement. Le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères et d'isomères de géométrie. Le produit **84** est obtenu avec 12% de rendement (Schéma 10).



Schéma 10. Intramolecular Wacker-type cyclization of diol 82 and Heck reaction.

La géométrie Cis du composé bicyclique **84** et la configuration (*E*) de la double liaison a été confirmé par analyse aux rayons X (Figure 1).⁸



Figure 1. ORTEP view of the structure 84.

⁸ Bellovičová, L.; Kožíšek, J.; Doháňošová, J.; Lásiková, A.; Gracza, T. Acta Crystallographica **2010**, E66, o2381.

Coupling with aryl halides

Nous avons appliqué les conditions de reaction décrites par Wolfe au compose modèle **69a** en présence de 2-bromonaphtalène comme agent de couplage (Schéma 11).



Schéma 11. Formation of the tetrahydrofuran product 86.

La réaction s'effectue avec une conversion totale conduisant à un seul produit. Cependant, le tetrahydrofuranne **86a** est isolé avec 12% de rendement seulement. Une légère préférence pour le produit de configuration *cis* est observée (confirmée par analyse aux RX, Figure 2).



Figure 2. ORTEP view of the structure 86a.

L'optimisation des différents paramètres de la réaction et la nature des substrats n'ont pas permis d'améliorer les résultats. Nous supposons que la présence d'un alcool allylique non protégé ne tolère pas la présence d'un milieu réactionnel basique. Aussi le produit α -O-TBS-**90** a été préparé et utilisé comme substrat dans différentes conditions de réaction (Table 1).

OH	OTBS + 90		Br -	Pd(dba) ₂ ligand ^t BuONa solvent, rfx	(±)-S)2a	+	OTBS (±)-1	92b
entry	equiv. of 2-NaphBr	equiv. of ^t BuONa	equiv. of Pd(dba) ₂	ligand (equiv.)	solvent	time	conv. ^a (%)	isolated yield (%)	dr ^b (92a/92b)
1	1	1.1	0.1	dpe-phos (0.12)	THF	1 d	100	48	72/28
2	1.5	1.1	0.02	dppb (0.03)	THF	1 d	100	32	45/55
3	1.5	1.1	0.02	dppp (0.03)	THF	2.5 d	95	14	17/83
4	1.5	1.5	0.1	dpe-phos (0.12)	THF	3 h	100	45	72/28
5	1.5	1.5	0.1	xant-phos (0.12)	THF	2 h	100	31	70/30
6	2	1.1	0.1	dpe-phos (0.12)	THF	4 h	100	52	72/28

^a Conversion was determined by GC. ^b Diastereomeric ratio was determined by GC.

Table 1. Optimization of reaction conditions for α -protected diol substrate **90**.

Nous obtenons ainsi, de meilleurs rendements en produit **92**, mais également une meilleure diastéréosélectivité que ce qui peut être obtenu lors de la transformation du

substrat hydroxyle libre **69a**.⁹ Dans le cas de la dpe-phos et de la xanphos, le distéréoisomère *cis* est majoraitaire. Le ligand 1,5-bis(di-phenylphosphino)pentane (dppp, entrée 3) favorise plutôt le composé *trans*. Cependant, les rendements restent faibles.

L'optimisation des conditions expérimentales pour le substrat **91** ne nous ont pas permis d'améliorer les résultats. Les meilleurs rendements sont obtenus avec la dpe-phos, mais la sélectivité reste faible (Table 2; entries 1, 4, 6 and 7. Les sous produit de réaction **94** (Figure 3) est observé en présence de xanphos comme ligand et résulte d'un couplage de type Heck (entrée 5; 8% rdt).¹⁰

OF /	H OTBS	+	Br	Pd(dba) ₂ ligand ^t BuONa solvent, rfx	OTBS	(±)-93a	+	ОТВ	(±)-93b
entry	equiv. of 2-NaphBr	equiv. of ^t BuONa	equiv. of Pd(dba) ₂	ligand (equiv.)	solvent	time	conv. ^a (%)	isolated yield (%)	dr ^b (93a/93b)
1	1.5	1.1	0.02	dpe-phos (0.03)	THF	1.5 d	100	53	56/44
2	1.5	1.1	0.02	dppb (0.03)	THF	1 d	100	40	45/55
3	1.5	1.1	0.02	dppp (0.03)	THF	1 d	100	42	58/52
4	1.5	1.5	0.1	dpe-phos (0.12)	THF	8 h	96	52	66/34
5	1.5	1.5	0.1	xant-phos (0.12)	THF	2.5 h	82	43 ^c	55/45
6	1.5	1.5	0.1	dpe-phos (0.12)	toluene	1.5 h	100	50	55/45
7	2	2	0.1	dpe-phos (0.12)	THF	8 h	96	51	68/32

^a Conversion was determined by GC. ^b Diastereomeric ratio was determined by GC. ^c The Heck-type side-product was observed.

Table 2. Optimization of reaction conditions for α -protected diol substrate **91**.



Figure 3. The product of Heck reaction 94 derived from 91.

Dans le but d'appliquer notre stratégie à la synthèse de composés naturels et à l'élaboration de briques moléculaires énantiomériquement enrichis, (2S,3R)-2,3-*O*-isopropylidene-pent-4-en-1,2,3-triol¹¹ **99** à été préparé en 4 étapes à partir de l'acide ribonique γ -lactone commerciale. Le tableau3 présente les résultats de la cyclisation à partir du composé 99 avec divers agents de couplage en présence de Pd(dba)₃/dpe-phos comme système catalytique.

⁹ Lásiková, A.; Doháňošová, J.; Hlavínová, L.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G.; Kožíšek, J.; Gracza, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, submitted.

¹⁰ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. Chem. Rev. **2000**, 100, 3009.

¹¹ Jäger, V.; Häfele, B. *Synthesis* **1987**, 801.



^a Diastereomeric ratio was determined from ¹H NMR of crude reaction mixture. ^b Diastereomeric ratio was determined from ¹H NMR of diastereomeric mixture after purification



En présence de 2-bromonaphtalène et de 0.02 équiv. de Pd(dba)₂ / dpe-phos (Tableau 3, entrée 1), la réaction est totale en 10h. Le composé **100** est isolé avec 30% de rendement avec un selectivité en faveur de l'isomère *cis* (71/29~2.4:1), contaminé avec 8% du product issu du couplage de heck **101**. Dans le cas d'un composé plus riche comme le 4-bromoanisole, la réaction est terminéé en 15h dans les mêmes conditions de réaction pour donner le composé 102 avec 43% de rendement et une diastéréoselectivité similaire (72/28~2.6:1). Le Sous produit de réaction 103 est obtenu en faible proportion également (Tableau 3, entrées 3-5). Afin d'améliorer ces résultats, le taux catalytique a été augmenté à 10mol%. Dans ce cas de bien meilleurs rendements sont obtenus avec des temps de réaction plus faibles (2-8h) avec des sélectivités assez semblables cependant (entrées 3-5). La sélectivité est légèrement augmentée dans le cas du 4-bromobenzonitrile en faveur de l'isomère *cis*. Mais dans ce cas, nous n'observons pas de produit de Heck (entrée 5).

Si l'on considère de mécanisme proposé par Wolfe, après addition oxydante du Pd(0) et ArBr, le complexe σ -aryl Pd(II)-intermédiaire conduit à un complexe palladium-(aryl)(alkoxide) **A** and/or **B** (Schéma 12). L'insertion intramoléculaire de type *n* de l'olefine dans la liaison Pd-hétéroatome conduit à l'intermédiaire σ -alkyl Pd(II) (**C** vs. **D**). Ce dernier subit une élimination réductrice conduisant au tetrahydrofuranne attendu. Cette approche conduit majoritairement au diastéréoisomere *trans*.



Schéma 12. Proposed mechanism according to Wolfe, syn-oxypalladation.

Cependant, selon les études issues des calculs décrits par Chamberlin, l'addition nucléophile sur des oléfines par activation électrophile dans le cas de composés portant un hétéroatome en position allylique (alcool allylique), s'effectue pour conduire préférentiellemené au tetrahydrofuranne *cis* 2,3-disubstitué. ¹² L'activation électrophile dans le cas du conformère « OH *in plane* » est favorisée (Schéma 13).



Schéma 13. Expected mechanism according to Chamberlin, anti-oxypalladation.

Dans le but d'étudier l'effet de la substitution en C1 sur la diastéréosélectivité, différents groupes R (Me, Ph) ont été introduit sur le substrat **99** (Schéma 14).



Schéma 14. Synthesis of C-1 substituted substrates 106 and 107.

Une conversion totale est obtenu dans le cas du composé 106 (1.3:1 mélange de diastéréoisomères) avec le 2-bromonaphthalène en 2.5 h (Schéma 15). Le composé 108 est isolé avec 46% de rendement. Des quatre diastéréoisomères pouvant être obtenus seuls les isomères 2,3-cis-/2,5-trans- 108a et 2,3-trans-/2,5-trans- 108b sont obtenus dans un rapport 2:1. Le produit de Heck 109 est isolé (16% rendement) dans un mélange dr de (1.2:1). La des diastéréoisomères 108a et dépend proportion 108b de la proportion diastéréoisomérique du produit de départ. En d'autres termes, la stéréochimie est contrôlée par le substituant en C-1 et procède avec une excellente diastéréosélectivité 2,5-trans (>19:1).

¹² Chamberlin, A. R.; Mulholland Jr., R. L.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672.



Schéma 15. Pd(II)-catalyzed cyclization of 106 and coupling with 2-NaphBr.

La configuration absolue de **108a** a été déterminée par analyse aux rayons X. (Figure 4) et la configuration relative de **108b** par expérience NOESY à partir du mélange de diastéréoisomères.



Figure 4. ORTEP view of the structure 108a.

Dans le cas d'un mélange de diastéréoisomère **107a,b**, en présence de 2-oubromonaphtalène, nous observons une conversion complête en 3.5 h (Schéma 16). Un mélange de deux diastéréoisomères est obtenu (2,3-*trans*-/2,5-*trans*-**110a** et 2,3-*cis*-/2,5*trans*-**110b**) avec 70% de rendement et une excellente diastéréosélectivité en faveur du produit 2,5-*trans* (>19:1) Le produit de Heck n'est pas détecté. Le rapport **110a**/ **110b** dépend également du rapport **107a/107b**.



Schéma 16. Pd(II)-catalyzed cyclization of 107 and coupling with 2-NaphBr.

La transformation des composés **106** et **107** s'effectue avec une excellente diastéréosélectivité en faveur du produit 2,5-*trans*. Nous supposons que la très bonne diastéréosélectivité en faveur du produit *trans*, vient de la formation préférentielle des conformères **A** et **D** (Schéma 17 dans lesquels le substituant R est placé en position pseudoéquatorial. Ceci permet de minimiser les intéractions entre l'hydrogène en C-3 et le groupe aryl ou les ligands du palladium. Dans les cas des conformères **B** et **C**, la présence du substituant R en position pseudoaxiale déstabilise la formation de tels conformères.



Schéma 17. Stereochemistry of 2,3,4,5-tetrasubstituted tetrahydrofurans.

Pour valider notre stratégie de réaction domino-cyclisation-couplage en synthèse totale, nous nous sommes intéressés aux substrats de type γ -aminoalcène polyhydroxylés. Sur la base des travaux de Wolfe en 2007 sur la carboamidation dans des conditions très douces de γ -aminoalcènes N-protégées, nous avons préparé le substrat **121** à partir du L-(+)-diethyl-tartrate, dans le but de synthétiser des précurseurs de l'anisomycine **122** (Schéma 18).¹³



Schéma 18. Synthesis of *N*-protected γ-aminoalkene substrate 121.

¹³ Hulme, A. N.; Rosser, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 265.

Le mélange de diastéréoisomères **121** a été soumis à la réaction de carboamidation en présence de 4-bromoanisole, de Pd(OAc)₂/dpe-phos comme catalyseur et de Cs₂CO₃ comme base dans le dioxane à 100°C (Schéma 19). Bien que la conversion soit totale, la pyrrolidine **122** est obtenue avec 10% rendement seulement mais sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Par comparaison avec les données de la littérature, la configuration absolue a été déterminée comme (2*R*,3*S*,4*S*). Le produit majoritaire reste le produit de type Heck **123** (26%) qui est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*E*)-syn- et (*E*)-anti- pour la double liaison ($J_{4-5} = 15.9$ Hz).



Schéma 19. Pd(II)-catalyzed cyclization of 121 and coupling with 4-bromoanisole.

L'anisomycine a été préparée avec une grande pureté sous forme de son sel de chlorhydrate en deux étapes à partir de 122, après acetylation de la fonction hydroxyle en C-3 et debenzylation des positions N-1 et de l hydroxyle en C-4.

2. Asymmetric intramolecular Pd(II)-catalyzed cyclization and carbonylation reaction

Compte tenu des premiers résultats encourageants obtenus dans la réaction d'oxy et d'aminocarbonylation cyclisantes catalysées par des complexes chiraux de palladium(II), ^{7, 14} nous avons cherché à améliorer les résultats en catalyse énantiosélective. Pour cela, nous avons réalisé une étude concernant les conditions opératoires (solvant, température, nature du système réoxydant, utilisation de liquides ioniques) et de réaliser une recherche des meilleurs ligands chiraux.

Ligand screening

Nous avons commencé nos investigations en faisant varier la nature du ligand dans le dédoublement cinétique du pent-4-ene-1,3-diol (\pm)-**69a** (Schéma 20) à partir des conditions de réaction initiales décrites.⁷



Schéma 20. Kinetic resolution of (\pm) -69a in asymmetric Pd(II)-catalyzed oxycarbonylation.

¹⁴ Koóš, P.; Špánik, I.; Gracza, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2720.

Différents complexes de palladium chiraux $PdX_2-(L^*)$ ont été utilisés en présence de *p*-benzoquinone comme reoxydant dans AcOH (0.1-0.2 mol/L) avec sous pression atmosphérique de monoxyde de carbon assurée par un ballon. Les complexes de palladium chiraux sont préparés à partir des sels de palladium(II) en présence d'un excès de ligand dans le dichlorométhane. En accord avec le principe de dédoublement cinétique, la conversion est contrôlée à 50% d'avancement par l'utilisation de 0.5éq. de *p*-benzoquinone (Table 4).

	он он	Pc	0 (ballon I(II)/ ligar	i) id*	OH OH	≈ + /	*0 0	OAc	OH 옷 /	
	(±)-69a	<i>р-</i> ВС (Р	Q (0.5 eq AcOH, rt hCOOM	uiv.) e)	∽ _*		70a	1	46	
entry	Pd(II) (mol %)	ligand (mol %)	conv. ^a (%)	time	% GC ^b yield (70a)	% isol. yield (70a)	% ee (70a) ^c (config.)	% reisol. yield (69a)	% ee (69a) ^d (config.)	70a / 146 ratio
1	Pd(OAc) ₂ (4)	L-1 (12)	50	3 d	-	22	49 (<i>S</i> , <i>S</i>)	46	27 (<i>R</i>)	1.5:1
2	Pd(OAc) ₂ (2.5)	L-2 (7.5)	40	2 d	25	19	43 (<i>R</i> , <i>R</i>)	45	10 (S)	5.6:1
3	Pd(OAc) ₂ (3)	L-4 (9)	24	3 d	22	16	36 (<i>R</i> , <i>R</i>)	57	10 (S)	3:1
4	Pd(OAc) ₂ (4)	L-5 (12)	33	4 d	24	22	6 (S,S)	55	1 (<i>R</i>)	1.5:1
5	Pd(OAc) ₂ (4)	L-6 (12)	29	5 d	13	-	0 ^e	-	-	1:1
6	$Pd(OCOCF_3)_2(4)$	L-6 (12)	0	1 d	-	-	-	-	-	-
7	$Pd(PhCN)_2Cl_2(4)$	L-6 (12)	5	2 d	-	-	-	-	-	-
8	Pd(OAc) ₂ (4)	L-7 (12)	50	4 d	40	27	9 (<i>R</i> , <i>R</i>)	36	3 (S)	4.5:1
9	Pd(OAc) ₂ (4)	L-13 (12)	39	4 d	8	-	4 (S,S) ^e	-	-	1:1.7 ^{<i>f</i>}
10	[Pd(π-allyl)Cl] ₂ (4)	L-13 (16)	50	5 d	11	-	5 (S,S) ^e	-	-	1:1.7 ^f
11	Pd(OAc) ₂ (3)	L-14 (9)	54	2 d	14	-	5 (<i>R</i> , <i>R</i>) ^e	-	-	2.3:1 ^f
12	$[Pd(\pi-allyl)Cl]_2$ (4)	L-14 (16)	48	5 d	21	16	0	-	-	2:1
13	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ (5)	L-20 (6)	45	3.5 d	35	32	2 (S,S)	-	-	4.6:1
14	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ (5)	L-21 (6)	5	1 d	0	-	-	-	-	-
15	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ (5)	L-22 (6)	5	2 d	0	-	-	-	-	only 146
16	$Pd(CH_3CN)_2CI_2$ (6)	L-23 (12)	10	3 d	0	-	-	-	-	only 146
17	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ (5)	L-24 (6)	10	3 d	0	-	-	-	-	only 146
18	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ (5)	L-25 (6)	22	5 d	20	-	4 (S,S) ^e	-	-	1.5:1
19	$Pd(OAc)_2$ (4)	L-26 (12)	33	15 h	8	-	2 (S,S) ^e	-	-	6.3:1 ^f

^a Conversion was determined by GC using methyl benzoate as internal standard. ^b Yield of **70a** determined by GC with methyl benzoate as internal standard. ^c Enantiomeric excess of isolated lactone **70a** determined by GC with chiral stationary phase. ^d Enantiomeric excess of reisolated substrate **69a** after its conversion to **146**, determined by GC with chiral stationary phase. ^e Enantiomeric excess of **70a** determined from crude reaction mixture using GC with stationary phase. ^f Another side products observed in the reaction mixtures.

Table 4. Chiral ligand screening using 0.5 equiv. of *p*-benzoquinone.

Excepté dans le cas du ligand L-6, les ligands du type bis(oxazoline) semble les plus adaptées au processus de dédoublement cinétique. Le temps de réaction doit être prolongé pour atteindre la mi-conversion, par rapport à ce que l'on obtient dans les travaux précédents. (Table 4, entries 1-4 and 8). Le ligand PyBox- L-1 offre le meilleur résultat (49% ee, entrée 1). La (*R*,*S*)-Indabox L-2 présente une énantiosélectivité et une réactivité similaire (entry 2). Les ligands L-5 and L-7 sont moins sélectifs (entries 4 and 8). Enfin, (bis)oxazoline L-6 ne présente pas d'activité catalytique satisfaisante en présence d'un complexe de palladium (entries 5-7). Les ligands soufrés de type dibenzothiophene bis(oxazoline) (DBT-Box)¹⁵ L-13 and L-14 présentent une bonne activité catalytique mais une faible chimio- et

¹⁵ (a) Voituriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 339. (b) Schulz, E. ; Voituriez, A. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 2588.

énantiosélectivité (entries 9-12). Nous avons également observé la présence du produit d'acétylation 146, mais également l'apparition d'un produit secondaire dont nous n'avons pas pu identifié la structure. Le ligand de Trost, (S,S)-DACH-Pyridyl L-20¹⁶ présente une assez bonne activité, bien que la conversion ne soit pas tout a fait complête (entrée 13). D'autres structures comme la (R,R)-DACH-phenyl de Trost L-21, la phosphoramidite L-23 et les phosphines L-22, L-24 and L-25 ne sont pas de bons ligands dans ces conditions de réaction en présence de p-benzoquinone comme reoxydant du couple Pd(0)/Pd(II) (entrées 15, 17 and 18). L'oxydation des ligands en oxyde de phosphine peut être la cause de cette inactivité. La diimine L-26 (entry 19) ne montre aucune activité catalytique dans ces conditions de réaction. Dans le cas des ligands DBT-Mox et BT-Mox, l'activité catalytique varie mais la chimiosélectivité reste faible puisque l'on détecte jusqu'à 4 produits différent dans le brut réactionnel. Une amélioration de l'excès énantiomérique (12%ee) est obtenus avec les ligands L-15 et L-16 à base de dibenzothiophène. Les ligands (M, S,S)-/(P,R,R)-H-SPRIX L-10/ L-11 présentent une excellente activité puisqu'une conversion est obtenue après 50 min. et une conversion totale après 3h. De plus, la chimiosélectivité est excellente (>20:1). Aussi, en présence de 0.5 éq. de reoxydant, cette bonne activité permet de réduire le rapport Pd/L de 1/3 à 1/2. Dans ce cas, une conversion de 53% est atteinte en 90 min. Malheureusement la lactone est obtenue avec de faibles excès énantiomériques (5-6% ee).

Alternative reoxidation systems

Nous nous sommes intéressés à d'autres systèmes reoxydant du pd(II) afin de pouvoir éventuellement diversifier la nature des ligands pouvant être utilisés. Les résultats obtenus avec les ligands L-1 et L-4 sont rassemblés dans le tableau 5. En présence de 0.5éq.de CuCl2, la mi-conversion est obtenue après 3 jours (entrée 2). Cependant le produit attendu 70a est obtenu racémique en mélange avec de nombreux autres composés non identifiés. Une conversion faible (environ 10%) et observée dans le cas de Cu(OAc)₂ (entrée 3). Cette faible activité catalytique peut être expliquée par la formation préférentielle de complexes de Cu-(bis)oxazoline plutôt que les comlexes de type Pd-(bis)oxazoline. Un mélange équimolaire de p-benzoquinone and tetracyanoquinodimethane (TCNQ) a été utilisé dans le but d'éviter la formation de complexe à transfert de charge de type quihydrone qui peut se produire lorsque la (16 ntration en p-BQ and HQ est identique. La TCNQ est en effet, un meilleur donneur d'électron que la p-BQ. Cependant dans ce cas, la sélectivité est faible (3% ee). Un système reoxydant à base d'un complexe de fer phthalocyanine Fe(Pc)¹⁷ et de *p*-benzoquinone ou de hydroquinone en présence d'oxygène a été testé (entrées 5-6). Une meilleure conversion est obtenue (46% en 3 jours) avec une chimiosélectivité de 3:1 pour 70a/146. Le produit est obtenu avec un excés énantiomérique de 39% ee. Cependant, ceci ne permet pas d'améliorer significativement les résultats obtenus avec 0.5ég.de p-benzoquinone (50% conv. en 3 jours, 49% ee et rapport 70a/146 de 1.5:1).

¹⁶ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. Angew. Chem. Int. Ed. **1992**, 31, 228.

¹⁷ Piera, J.; Bäckvall, J.-E. Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, 47, 3506.



entry	ligand	reoxidant (equiv.)	conv. ^a (%)	time	% GC ^{<i>b</i> yield (70a)}	% ee (70a) ^c (config.)	70a / 146 ratio
1	L-4	PhI(OAc) ₂ (0.5)	31	5 d	12	16 (<i>R,R</i>)	1.2:1
2	L-4	CuCl ₂ (0.5)	60	3 d	30	0	1.5:1 <i>^d</i>
3	L-4	Cu(OAc) ₂ (0.5)	10	3 d	3	39 (<i>R,R</i>)	1:1.5
4	L-4	<i>p</i> -BQ (0.5), TCNQ (0.5)	37	5 d	14	3 (<i>R,R</i>)	1.5:1
5	L-1	HQ (0.2), Fe(Pc) (0.05), O ₂	46	3 d	22	39 (S,S)	3:1
6	L-1	<i>p</i> -BQ (0.2), Fe(Pc) (0.05), O ₂	38	5 d	22	33 (S,S)	2.2:1

^a Conversion was determined by GC using methyl benzoate as internal standard. ^b Yield of **70a** determined from crude reaction mixture by GC analysis with methyl benzoate as internal standard. ^c Enantiomeric excess of **70a** determined from crude reaction mixture by GC with chiral stationary phase. ^d Other 4 side products observed in the reaction mixture.

Table 5. Alternative reoxidants for Pd(II)-catalyzed oxycarbonylative cyclization.

Influence of ionic liquids

Les liquides ioniques (LI), ou des sels fondus à température ambiante, non seulement ont le potentiel d'augmenter la réactivité chimique et conduire ainsi à des processus plus efficaces, mais sont également non-inflammable et moins toxique que les solvants traditionnels en raison de leur faible pression de vapeur.^{18,19} La plupart des liquides ioniques ont un cation organique et un anion inorganique. En modifiant la structure des cations ou des anions, il a été démontré que leurs propriétés peuvent être modifiées dans le but d'influencer les résultats de réactions.

Il existent de nombreux exemples d'utilisation de liquides ioniques comme solvants propres et verts dans des transformations catalytiques.²⁰ Ils n'existent cependant que quelques exemples de réactions de type oxycarbonylation catalysées par des complexes de Pd(II) dans les liquides ioniques.²¹ Et à notre connaissance, il n'existe aucun exemple d'utilisation de LI dans une réaction d'oxycarbonylation asymétrique catalysée par des complexes de Pd(II) dans la littérature. Aussi, nous chercher à étudier si l'utilisation de LI comme solvant, était susceptible de modifier le dédoublement cinétique du composé racémique (±)-**69a** dans la réaction d'oxycarbonylation pallado-catalysée.

Les sels d'imidazolium et de pyridinium choisis pour notre étude, ont été facilement préparés en deux étapes par irradiation micro-ondes (Schéma 21).²² Cette procédure

¹⁸ Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic liquids in synthesis*; 2nd Edition, Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

 ¹⁹ (a) Welton, T. Chem. Rev. **1999**, 99, 2071. (b) Wasserscheid, P.; Keim, W. Angew. Chem., Int. Ed. **2000**, 39, 3772. (c) Sheldon, R. Chem. Commun. **2001**, 2399. (d) Hallett, J. P.; Welton, T. Chem. Rev. **2011**, 111, 3508.

 ²⁰ For reviews see: (a) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015. (b)
 Pârvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615. (c) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.;
 Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.

²¹ (a) Consorti, C. S.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 753. (b) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Lupinacci, E.; Salerno, G.; Veltri, L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6156.

²² Aupoix, A. *Les sels d'azolium précurseurs de carbènes N-hétérocycliques: Synthèse et applications en catalyse*, Université Paris-Sud 11, Thesis 2010.

s'effectue en "un pot", sans solvant, et le LI est purifié du sous-produit inorganique (bromure de méthyle, M = Li, K, Na) par simple filtration suivie d'un lavage avec de l'éther diéthylique pour éliminer les réactifs résiduels.



Schéma 21. Preparation of imidazolium- and pyridinium-type ionic liquids.

L'essai initial a été effectuée avec le système catalytique Pd (OAc)₂/L-1 ou L-4 en présence de 0,5 éq.de p-benzoquinone et 3 équivalents de liquide ionique sous atmosphère de CO (Tableau 6). Comme illustré dans le tableau, les expériences effectuées dans des liquides ioniques purs conduit à des conversions faibles du substrat (±)-**69a** et à la présence de traces de lactone **70a**, même après plusieurs jours d'agitation vigoureuse (entrées 1, 4-6, 8-10). Ce phénomène semble principalement lié à la viscosité importante du liquide ionique utilisé (entrées 5 et 9; conversion entre parenthèses).



entry	ligand	ionic liquid	additive (equiv.)	conv. ^a (%)	time (days)	% GC ^b yield (70a)	% ee (70a) ^c (config.)	70a / 146 ratio
1	L-1	[Bmim]NTf ₂	-	<5	3	2	-	-
2	L-1	[Bmim]NTf ₂	AcOH (0.5)	15	3	4	39 (S,S)	10:1
3	L-1	[Bmim]NTf ₂	AcOH (3)	32	3	18	80 (S,S)	9.5:1
4	L-1	[Bmim]BF ₄	-	<10	7	4	-	-
5	L-1	[Bmim]Br	-	<5 (68)	2	0	-	-
6	L-4	[Bmim]NTf ₂	-	<5	3	2	-	-
7	L-4	[Bmim]NTf ₂	AcOH (0.5)	9	3	3	38 (<i>R</i> , <i>R</i>)	-
8	L-4	[Bmim]BF ₄	-	<5	7	3	-	-
9	L-4	[Bmim]PF ₆	-	0 (59)	5	-	-	-
10	L-4	[Dmim]OTf	-	<5	5	3	-	-

^a Conversion was determined by GC using methyl benzoate as internal standard. ^b Yield of **70a** determined from crude reaction mixture by GC with methyl benzoate as internal standard. ^c Enantiomeric excess of isolated lactone **70a** determined by GC with chiral stationary phase.

Table 6. Asymmetric Pd-catalyzed oxycarbonylation in ionic liquids.

Sur la base de nos travaux antérieurs, il a été confirmé que l'acide acétique glacial joue un rôle important dans le processus de cyclisation par oxycarbonylation pallado-catalysée Par conséquent, nous avons mené des expériences dans les LI en présence d'acide acétique comme additif. En présence de 0,5 équiv. d'acide acétique nous observons de meilleures conversions (tableau 6, entrées 2 et 7). Ainsi, en présence de Pd(OAc)₂/**L-1** comme système catalytique, de 0,5 éq. de p-benzoquinone comme réoxydant, <u>de 3 équiv. de 1-butyl-3-méthylimidazolium bis</u> (*trifluorométhylsulfonyl)imide et de 3 éq. d'acide acétique* sous atmosphère de monoxyde de carbone, nous obtenons une conversion de 32% et la lactone (*S*, *S*)-**70a** est obtenue avec 80% ee (entrée 3).

A partir de ces résultats encourageants, nous avons entrepris de varier les LI en faisant varier la nature de l'anion ou de la chaine *N*-alkyle. ²³ Quatre points ressortent de cette étude : premièrement, les LI ont une influence positive sur la sélectivité du dédoublement seulement avec le ligand **L-1**. En comparaison avec ce que les résultats obtenus dans l'acide acétique, l'utilisation d'autres ligands (**L-2**, **L-3**, **L-4**) conduit à la lactone avec de plus faibles excès énantiomériques. Deuxièmement, il ne semble pas y avoir d'influence de la nature des substituants alkyles de l'azote ($-C_4H_9$, $-C_8H_{17}$, $-C_{10}H_{21}$) sur la sélectivité. Troisièmement, la présence d'anions de type trifluoromethanesulfonate neutralise la réactivité. Quatrièmement, l'activité est considérablement diminuée lorsque 10 éq.de Li sont utilisés. L'utilisation de 10 éq.de LI en présence d'une proportion équivalente d'acide acétique fait passer le temps de réaction de 2-4 jours à 7 jours pour un rendement en lactone équivalent.

De manière générale, de bonnes énantiosélectivités sont observées en présence du ligand **L-1** dans [Bmim]NTf₂ ou [Bmim]BF₄. Des résultats comparables ont été obtenus avec [Dmim]NTf₂, [Omim]BF₄ et [Omim]PF₆. De façon surprenante le produit **70a** n'a été obtenu qu'avec un rendement et une énantiosélectivité faible.

Dans le but d'évaluer l'influence de l'hydrogène acide en position C-2 du cation imidazolium sur le mécanisme de réaction (Figure 5), nous avons réalisé les réactions dans des liquides ioniques de type 1-alkyl-2,3-dimethylimidazolium. Les réactions réalisées dans des LI en absence d'hydrogène en position C-2 se traduisent par de faibles conversions et sélectivités.

Nous supposons qu'une interaction de type liaison hydrogène peut exister entre le liquide ionique [mim] et le substrat (Schéma 21, R¹=H). Cette interaction semble jouer un rôle important dans la transformation.



Figure 5. Acidic hydrogen of 1,3-dialkylimidazolium-type ILs.

L'activation par microonde s'accompagne d'une amélioration de l'activité catalytique sans perte de sélectivité. En effet, la cyclisation par oxycarbonylation de (±)-**69a** en présence de Pd(OAc)₂/**L-1** comme système catalytique dans un mélange [Bmim]NTf₂–AcOH (3 éq. chacun)conduit au produit (*S*,*S*)-**70a** avec 16% de rendement et un excès énantiomérique de 73% ee en 2h au lieu de plusieurs jours.

²³ Doháňošová, J.; Lásiková, A.; Toffano, M.; Gracza, T.; Vo-Thanh, G. New J. Chem. **2012**, submitted.

Conclusion

Intramolecular Pd(II)-catalyzed cyclization and coupling reaction

Dans le but d'étudier la réaction domino intramoléculaire d'oxycarbonylationcouplage pallado-catalysée, une série de composés tels que des diols ethyléniques, des diols ethyléniques α -protégés, des triols ethyléniques et des γ -amino alcènols-*N*-protégés ont été préparés.

Dans le cas de la cyclisation de type Wacker suivie d'un couplage avec un alcène, l'utilisation du système de reoxydation de Semmelhack par $(CuCl/O_2)$ conduit aux produits **83** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères et du produit bicyclique **84** avec une excellente sélectivité *cis*. La nature du groupe protecteur est cruciale pour le bon déroulement de cette réaction domino. Alors que pent-4-ene-1,3-diol **69a** conduit au produit **86** avec 15% rendement et un dr de (4:3), le dérivé α -TBS permet d'obtenir le produit avec 53% de rendement et une sélectivité jusqu'à 5:1 pour le tetrahydrofuranne 2,3-*cis* disubstitué. L'acétonide 99 conduit au produit de réaction avec un rendement qui s'échelonne entre 66 et 72% et un dr jusqu'à 3:1, toujours en faveur de l'isomère *cis*. Les polyols **101** et **102** offrent le produits de réactions avec 46-70% de rendement et une excellente diastéréosélectivité (>19:1) en faveur du composé 2,-5-*trans*. La nature du substituant en C-1 montre un impact important sur le contrôle stéréochimique de la réaction.

Le composé *N*-benzyl- γ -amino alcool **121** en présence de 4-bromoanisole comme agent de couplage conduit à la pyrrolidine **122**, qui nous a permis de préparer la (-)-anisomycine avec un rendement de 10% sous forme d'un seul diastéréoisomère.

Asymmetric intramolecular Pd(II)-catalyzed oxycarbonylative bicyclization

Nous avons élargi notre étude de la réaction d'oxycarbonylation pallado-catalysée à l'utilisation d'une large gamme de ligands chiraux. Les complexes de palladium à base de bis(oxazoline) comme ligands sont les plus adaptés à ce procédé de dédoublement cinétique. Les ligands soufrés ou de type DACH pyridyl, si ils offrent une bonne réactivité, conduisent au produit sans sélectivité, ou faibles. Le meilleur résultat nous a permis d'isoler la lactone (*S*,*S*)-**70a** (22% rdt, 61% ee) par dédoublement du racémique **69a** en présence de Pd(OAc)₂-**L-3** comme système catalytique. (*R*,*R*)-**70a** est obtenu avec 26% rdt et 57% ee avec le ligand L-2.

L'utilisation de liquide ionique à base d'imidazolium ou de pyridinium a été réalisé. La présence d acide acétique dans le milieu réactionnel est déterminante pour obtenir une conversion appréciable en produit **70a**. Ainsi, dans un mélange équimolaire de 3 éq. de [Bmim]NTf₂ et d'acide acétique, en présence de *p*-BQ (0.5 équiv.),du couple Pd(OAc)₂/**L-1** sous atmosphère de monoxyde de carbone , la lactone **70a** est obtenue avec un excès énantiomérique de 80%ee. A notre connaissance, il s'agit du seul exemple d'utilisation de LI dans une réaction de dédoublement cinétique d'oxycarbonylation catalysée par un complexe de palladium(II).

tel-00703209, version 1 - 1 Jun 2012