



HAL
open science

Nouveaux iodanes chiraux pour des réactions d'oxygénation asymétriques

Romain Coffinier

► **To cite this version:**

Romain Coffinier. Nouveaux iodanes chiraux pour des réactions d'oxygénation asymétriques. Autre. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, 2013. Français. NNT: 2013BOR14974. tel-01158411

HAL Id: tel-01158411

<https://theses.hal.science/tel-01158411>

Submitted on 1 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Romain COFFINIER**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

NOUVEAUX IODANES CHIRAUX POUR DES REACTIONS D'OXYGENATION ASYMETRIQUES

Directeurs de recherche : Dr. Laurent POUYSEGU et Pr. Stéphane QUIDEAU

Soutenue le 18 décembre 2013

Après avis de :

M. BACEIREDO, A.	Directeur de Recherche, Université Paul Sabatier, Toulouse	Rapporteur
M. PARRAIN, J. -L.	Directeur de Recherche, Université d'Aix-Marseille	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

M. BACEIREDO, A.	Directeur de Recherche, Université Paul Sabatier, Toulouse	Rapporteur
M. PARRAIN, J. -L.	Directeur de Recherche, Université d'Aix-Marseille	Rapporteur
M. SOTIROPOULOS, J. -M.	Directeur de Recherche, Université de Pau	Examineur
M. GUICHARD, G.	Directeur de Recherche, Université Bordeaux 1	Président du jury
M. POUYSEGU, L.	Maître de Conférences, Université Bordeaux 1	Directeur de thèse
M. QUIDEAU, S.	Professeur, Université Bordeaux 1	Co-directeur de thèse

Sommaire

Remerciements.....	7
Liste des abréviations.....	13
Introduction générale.....	17

CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE ET OBJECTIFS

I. L'iode hypervalent.....	22
I.1 Généralités.....	22
I.2 Le concept d'hypervalence d'un atome et la liaison hypervalente.....	27
I.3 Géométrie des composés iodés hypervalents	28
I.4 Réactivité des composés iodés hypervalents	33
II. Les iodanes chiraux hypervalents	39
II.1 Utilisation de ligands chiraux.....	39
II.2 Chiralité portée par la partie arylique.....	41
III. Objectifs de thèse	77
III.1 Développement de nouvelles structures iodées chirales.....	77
III.2 Oxyder les iodures d'aryle en iodanes- criblage des conditions oxydantes	83
III.3 Développer des applications méthodologiques : utilisation en désaromatisation hydroxylante de phénols.....	84

CHAPITRE II : RESULTATS

A. Synthèse et oxydation d'iodoarènes chiraux	88
I. Synthèse des dérivés iodés chiraux énantio purs	88
I.1 Synthèse de composés di-iodés C_2 -symétriques de type <i>Salen</i>	88
I.2 Synthèse d'oxazolines iodoaryliques	105
II. Oxydation des dérivés iodés chiraux en iodanes	116
II.1 Criblage des oxydants	116
II.2 Caractérisation du iodane formé.....	125
II.3 Rationalisation de la sélectivité observée.....	130
B. Application des iodanes chiraux aux réactions d'oxygénation asymétriques	135
I. La désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD)	135
I.1 Généralités.....	135
I.2 Homodimérisation : vers la synthèse de cyclodimères [4+2] d' <i>ortho</i> -quinols.....	138
II. Application des iodanes-λ^5 en réaction HPD.....	143
II.1 Développement de la version stœchiométrique.....	143
II.2 Proposition de mécanisme réactionnel	152
II.3 Développement d'une séquence réactionnelle oxydation <i>in situ</i> /désaromatisation	161
III. Conclusion relative au Chapitre II.....	166

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Conclusion Générale	170
Perspectives	172

CHAPITRE III : DONNEES EXPERIMENTALES

I. General.....	176
I.1 General experimental conditions.....	176
I.2 Analysis section.....	177
II. Synthesis of compounds.....	179
II.1 Preparation of chiral diamine 172	179
II.2 Synthesis of 3,5-ditertbutylanthanilic acid.....	188
II.3 Preparation of <i>ortho</i> -iodinated acids	191
II.4 Synthesis of a biarylic diacid.....	194
II.5 Preparation of new Salen-type Iodocompounds.....	199
II.6 Modification of the amidic linkage	209
II.7 Preparation of 2-iodoaryloxazolines.....	214
II.8 Oxidation of Salen-type iodocompound using DMDO.....	230
II.9 Oxidation of simple substrates using 3,3-dimethyldioxirane.....	239
II.10 Oxygenation reactions using Salen-type λ^5 -iodanes.....	249
II.11 Oxidation of 2-methyl-1-naphthol using <i>m</i> -CPBA	258
II.12 Oxygenation reaction using <i>in situ</i> generated iodane.....	260
II.13 Preliminary results on other oxygenation reactions	261
II.14 Theoretical calculations.....	264

Références bibliographiques 267

Résumé..... 281

Summary 281

A ma mère

A mon père

A ma famille

*Pour votre présence et vos
encouragements*

A Hélène et Cyril

Pour ces trois années mémorables !

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Stéphane Quideau pour m'avoir accueilli au sein de son équipe à l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) de Pessac et pour m'avoir fait confiance tout au long de ces trois années de thèse qui furent certes courtes, mais intenses. C'est un encadrant exigeant, certes, mais toujours bienveillant ! Je tiens aussi à le remercier pour avoir tenté de m'initier au plaisir de la dégustation des vins, notamment lors de notre journée passée dans les vignobles de Pomerol et de Saint-Emilion.

Je tiens plus particulièrement à remercier chaleureusement le Docteur Laurent Pouységu, mon directeur de thèse, un « deuxième papa » en quelque sorte, pour sa disponibilité, son calme en toutes circonstances et ses conseils scientifiques tout au long de ces trois ans. Je tiens aussi à le remercier pour ses conseils concernant la préparation des diverses présentations que j'ai effectué durant la thèse, mais aussi pour le temps consacré à la relecture de mon manuscrit de thèse, notamment grâce à son organisation désormais légendaire !

Je souhaite aussi remercier très sincèrement le Docteur Antoine Baceiredo et le Docteur Jean-Luc Parrain d'avoir accepté de juger mon travail en qualité de rapporteur, mais aussi le Docteur Gilles Guichard pour avoir accepté de présider le jury.

Je souhaite également adresser mes remerciements à l'Agence Nationale pour la Recherche, pour avoir soutenu l'entreprise de ces travaux en apportant les moyens financiers nécessaires au bon déroulement de ma thèse (Projet IODINNOV ANR-10-BLAN-0721).

Je tiens aussi à remercier nos collaborateurs de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour, les Docteurs Karinne Miqueu, Nicolas Susperregui ainsi que le Docteur Jean-Marc Sotiropoulos pour leurs calculs de chimie théorique qui ont permis de proposer des pistes permettant de rationaliser les sélectivités observées lors des réactions d'oxydation, ainsi que pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je souhaite aussi remercier les personnes qui ont contribué à l'analyse des molécules synthétisées durant cette thèse : Brice Kauffmann (« Non mais t'inquiètes pas je suis dessus ! », ou « Non mais j'ai bon espoir, tes cristaux poussent donc je les laisse pousser ! ») en passant par « Les ORTEP c'est chiant, tu peux les faire avec Mercury® ça ira plus vite ! ») et Stéphane Massip, pour la diffraction des rayons X, permettant ainsi de confirmer les configurations absolues des énantiomères du bisthymol. Je souhaite aussi remercier le service de masse de l'IECB et plus particulièrement Marie-Michèle et son allure de DJ avec bouchons

d'oreilles, cotons et casque à la David Guetta ! Je me souviens de répliques désormais cultes : « Vous n'auriez pas un petit peu de DMSO ? Oh non, pas celui-ci, je ne l'aime pas ! » ou encore « C'est la petite infusion de l'après-midi ? ☺ », ainsi que Guillaume pour son efficacité dans le traitement des demandes d'analyses. Je n'oublie pas non plus le service de masse du CESAMO, plus particulièrement Claire et Patricia, pour leur mine déconfite à chaque fois qu'elles m'ont vu arriver avec les demandes d'analyses du groupe... Mais au final tout s'est toujours bien passé !

Un petit coucou aux filles de chez Gilles Guichard, Juliette et Claire (« Je peux vous emprunter des iodes hypervalents ? Pas de problèmes, je pense qu'on en a... ! ») ! Je n'oublie pas non plus Elisabeth Garanger pour ses encouragements lors de la préparation du séminaire interne (*in English of course* !) ou encore lors de la préparation de ma soutenance de thèse, un coucou à Laure, Guillaume, Tiny, Mickael ou Chandra (Ah Chandra !). Enfin, je remercie l'équipe Ghosez, Charles, Eduard et Aurore qui ont été nos voisins au cours de ces trois années !

Ce paragraphe sera consacré à monsieur Yannick Chollet ! Oui, il faut au moins un paragraphe pour parler de toi mon cher ! Outre le remplissage du Magasin et l'inventaire des solvants au Bunker (Merci pour ces palettes entières de dichlorométhane à déballer... !) : « Je vais avoir besoin de vous d'ici une heure... Oui mais je suis tout seul là, Yannick ! », il faut aussi penser à la RMN : « Non mais y'a des règles, j'en ai marre, une nuit c'est six heures et pour la cryosonde faut demander ! Ah au fait Romain, je t'ai supprimé des créneaux, t'en avais pris de trop... ! ☹ » Il fallait surtout être prêt à 16h tous les lundis pour pouvoir réserver sa petite nuit, autrement c'était la guerre... ! On évitera pour ta tension pour ta tension de parler du problème des sorbonnes ou bien des règles élémentaires d'hygiène et sécurité, les coupures d'électricité intempestives, les infiltrations d'eau... (Pour ceux que cela intéresse, lire la fable du colibri... !) Mais Yannick, c'est aussi de grandes conversations, qui dévient toujours sur des sujets annexes, notamment grâce à Hélène, n'est-ce pas Cyril ? Des petits mails avec des liens pas toujours recommandables, mais qu'est-ce qu'on s'est bien marrés, dommage que ce soit déjà fini et que tu aies été contraint de déménager et de voir toutes ton instrumentation finir dans un placard... « Mais il est passé où le polarimètre ? Excellente question, on a bien une réponse mais... » !

J'en arrive au plus important, les membres de l'équipe, après tout c'est les plus importants puisqu'ils m'ont supportés pendant trois ans ! Je tiens donc à exprimer ma gratitude à tous les membres de l'équipe que j'ai pu côtoyer au cours de ces trois dernières années, les anciens comme les nouveaux, les permanents comme les non-permanents. Merci

Denis pour tes encouragements, surtout sur la fin et Philippe pour tes petites anecdotes, parfois assez orientées... !

Je tiens particulièrement à remercier Rémi Jacquet, notre super technicien (et oui sur ce coup, l'équipe a de la chance de t'avoir !) jeune marié et surtout le futur papa, que du bonheur ! Je souhaite te remercier aussi bien pour ton aide concernant les analyses HPLC, mais aussi pour ton côté très humain et ta gentillesse au quotidien... Ah oui, les fameux horoscopes du 20 minutes et de Sud-Ouest, jamais contradictoires !!! Nos discussions politiques avec Cyril qui ne comprend pas qu'il ne soit pas nécessaire d'être intelligent pour faire de la politique (On pourrait citer quelques exemples... !). Mourad, « wesh cousin ! », je n'oublierais pas les bons moments au Labo, les petites excursions à la dune du Pila qui m'ont fait revenir avec le visage version double-face !!! Et que dire de l'ESOC à Marseille cette année ainsi que de l'institution locale, la CAGOLE ! Mon Simon, bon courage pour la suite et surtout dommage que tu ne sois pas arrivé plus tôt, on se serait bien marrés ! Trois ans de thèse, c'est long et court à la fois, et on y a survécu, alors tu y arriveras bien aussi... Que dire de Mélanie « me gusta la catechina ! », ou bien « on va au Lucifer ? », gros bisous à toi, tu nous manque tu sais ? Aude, tu es venue d'Avignon avec « Pas de stress, ça va bien se passer » et en effet, comme tu le dis si souvent : « Ca le fait grave ! ». Et que dire de Gloria, tu cuisines vraiment comme une mama italienne (normal !) ! Et côté labo : « J'arrive pas à rentrer le iode Stéphane (à prononcer avec l'accent !!!) », bon vent à toi pour la suite... ! Et surtout, ne changes rien !!!! ☺ J'allais oublier mon Tienichou !!! La touche exotique de la Probe Team venue du Vietnam, qui fait des nems à tomber ! On lui a appris le français, mais pas forcément les bonnes expressions... ! Que dire de son impressionnante faculté à disparaître lorsque l'on a besoin de lui ? Ses phrases cultes : « Je vous poursuis ! », « Non, non, non, c'est normal ! », « Je te rigole ! » ou « Je crois que j'ai tué B₂... ! ». J'allais oublier Hélène Bertrand ! Merci pour ta bonne humeur constante et ton efficacité au Laboratoire, pour un post-doc éclair !

Mes camarades qui sont dans la même situation que moi, Emilie et ses thiols très « odorants », on le dira comme cela... ! On se fait un barbecue dans mon jardin ? Ah non je suis pas là, ce weekend je suis en Andorre... Quoi, encore ? ». J'espère que tu as apprécié ton voyage au Pérou, tu m'as manqué à ma soutenance... (A bon entendeur !). Hélène, je m'appelle Hélène... On va arrêter là la chanson sinon je crois qu'elle va me taper ! La leader de la « Probe Team » et partie à la pêche à la protéine, un jour en bio, un jour en chimie, un autre à l'ISVV, ou à Bordeaux 2, tu vois que tu t'en ai sortie de cette thèse ! Es-tu prête pour ton poste à Mimizan ? (C'est une blague !). Ce que je retiendrai c'est ta capacité innée à redécorer nos labos tous les ans avec les photos des Miss France, merci pour Miss Tahiti !!!

Que dire de ton coup de crayon ? Il faut vraiment que tu continues à entretenir ton talent, tout comme ta répartie sans égal... ! Occupes toi bien de tes rates en lisant le livre qu'on t'a offert le jour de ta thèse !

Enfin et surtout mon collègue et surtout ami de paillasse, mon Cyrillus, qui est maintenant devenu un expert dans la chimie de l'iode hypervalent, plus particulièrement des iodanes- λ^3 ! Toujours de bonne humeur (par contre la fraîcheur elle est partie...Petit clin d'œil à CC ! ☺) même quand ça va pas fort, avec Hélène on en a mis du temps pour comme elle dit « faire sortir Marie-Chantal de son couvent ! », ou encore « Fais pas ta sucrée ! »... Ça fait quoi d'accompli quasiment deux thèses en une ?... Pour arriver un an avant la fin et t'entendre dire « Je suis grave dans la m***e, j'ai toujours pas de résultats ! » et surtout voir tes parents me poser la question le jour de ta thèse : « On l'a eu au téléphone, il était vraiment pas bien ! » Tu vois qu'en moins d'un an, il s'en est passé des choses ! Tu vois aussi toute la masse de travail accomplie ! De nos chansons prises de tête avec des thèmes divers et variés : « Plus près de toi Seigneur ..., Ah qu'est-ce qu'on est serrées au fond de cette boîte, chantaient les sardines entre l'huile et les aromates ! », en passant par Britney (« don't call the police ! ») et toutes ses consœurs très peu vêtues... On a eu nos petites conversations par SMS notamment devant « Enquête Exclusive » avec des thèmes toujours en lien avec la drogue, l'argent ou bien les prostituées..., Capital et les arnaques à la CAF ou comment te rendre vert de rage devant ta télé un dimanche soir ! Dans un style plus soft, les émissions comme MasterChef ou TopChef (avec ta grande amie la Naouelle... et oui elle a gagné !), sans oublier le Meilleur Pâtissier mais pour en finir avec ça, j'ai été un peu outré quand tu m'as avoué que tes dimanches après-midis étaient consacrés au remplissage du cahier de Labo tout en regardant les rediffusions de Hollywood Girls...De futurs stars oscarisées... ☺ Ayem et son jeu d'actrice incomparable, Nabilla (« non mais allo quoi ») dans le rôle de la croqueuse de diamants, etc.. Mais une question se pose encore : Geny G en a-t-elle perdu ses prothèses mammaires ? Mystère... Pour résumer, j'ai gagné plus qu'un collègue, un véritable ami sur qui je peux compter !

Il me reste à remercier ma famille pour son soutien indéfectible au cours de ces trois années, en particulier ma Maman (« Si ça va pas, tu rentres ! » ou encore « Essaies pas de m'expliquer, je ne comprends rien ! ☺, mais aussi « Ca sert à rien de laisser tomber maintenant, dans deux mois c'est fini ! ») et mon Papa (même s'il n'est pas très bavard sur le sujet !) qui ont toujours été là, que ce soit dans les bons comme dans les mauvais moments et qui ont tenu à être présents le jour de ma soutenance, tout comme Clémentine, afin de faire redescendre le stress... Je ne suis pas sûr que cela ait été efficace, même si ça fait du bien ! Grubbs (oui j'assume le côté chimie à fond !), ma petite boule de poils qui adore faire des

calins après des journées harassantes mais qui a la fâcheuse tendance à pendre son bol d'eau fraîche pour une piscine, ou encore qui aime me regarder fixement en attendant que le réveil sonne ! Sans oublier Mamie, Alexandre, Léna, le petit Coco, Laurent, Claire, le petit Toto, Clémentine, mon vieux Garfield et Loulou... !

Liste des abréviations

Les composés sont désignés par un chiffre arabe écrit en caractère gras. Les références bibliographiques, désignées par un chiffre arabe placé en exposant, sont regroupées à la fin de ce mémoire.

Les abréviations et notations utilisées dans ce manuscrit sont explicitées ci-dessous :

δ	Déplacement chimique
Ac	Groupe acétyle
AcOEt / EtOAc	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
AcOOH	Acide peracétique
aq.	Aqueux
Ar	Aromatique
a	Axial
Bn	Groupe benzyle
Boc	Groupe ^t butyloxycarbonyle
Boc₂O	Dicarbonate de di- ^t butyle
BTI/PIFA	Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
Bz	Groupe benzoyle
CAS	Chemical Abstracts Service
cat.	catalytique
CCM (TLC)	Chromatographie sur couche mince
COSY	COrrélation SpectroscopY
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DDQ	2,2-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
de	Excès diastéréoisomérique
DIB/PIDA	(Diacétoxyiodosyl)benzène
DI EA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMDO	3,3-Diméthyldioxirane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dr	Ratio diastéréoisomérique

EDC·HCl	hydrochlorure de <i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
EIMS	Spectrométrie de masse à impact électronique
e	équatorial
<i>er</i>	Ratio énantiomérique
ESIMS	Spectrométrie de masse à ionisation électrospray
Et	Ethyle
Et₃N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol
Et₂O	Ether diéthylique
ET (ou TS)	Etat de transition (transition state)
GDE	Groupe donneur d'électrons
HBTU	2-(1 <i>H</i> -benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro <i>isopropanol</i>
HPD	Hydroxylative Phenol Dearomatization (Désaromatisation Hydroxylante de Phénols)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie Liquide Haute Performance)
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
HTIB	[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène (Réactif de Koser)
IBA	Acide-2-iodosylbenzoïque
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
Int	Intermédiaire
<i>iPr</i>	<i>isopropyle</i>
IR	Infra-Rouge
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
<i>J</i>	Constante de couplage exprimée en Hertz
L	Ligand
LRMS	Spectrométrie de masse basse résolution
m	Multiplet
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
<i>m</i>-CBA	Acide <i>mé</i> ta-chlorobenzoïque
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
Mes	Groupe mésityle

mp	Melting point (Point de fusion)
MS	Spectrométrie de Masse
M.S. 4Å	Tamis moléculaire 4Å
Ms	Groupe mésyle
MTBSTFA	<i>N</i> -méthyl- <i>N</i> - <i>tert</i> butyldiméthylsilyltrifluoroacétamide
MW	Molecular Weight (Masse moléculaire)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIPA	<i>N</i> -iodophénylacrylamide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
OMs	Groupe mésylate
OTs	Groupe tosylate
OTf	Groupe triflate
<i>p</i>	<i>Para</i>
Pd/C	Palladium sur charbon
DMP	Périodinane de Dess-Martin
PET	Ether de pétrole
Ph	Groupe phényle
<i>n</i>PrOH	<i>n</i> propanol
quant.	Quantitatif
R_f	Rapport frontal
RMN ¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
RMN ¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
<i>Salen</i>	<i>N,N'</i> -bis(salicydine)éthylènediamine
SIBX	IBX stabilisé
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
t.a.	Température ambiante
TBA	Tétrabutylammonium
TBDMS	Groupe <i>tert</i> butyldiméthylsilyle
TBHP	Hydroperoxyde de <i>t</i> butyle
TfOH	acide triflique
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol

THF	Tétrahydrofurane
TOF	Temps de vol
Ts	Groupe tosyle
TsOH·H₂O	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique monohydraté (APTS)
UHP	Complexe urée·H ₂ O ₂
UV	Ultra-violet

Les unités couramment utilisées sont listées ci-dessous :

°C	Température en degrés Celsius
mol %	Pourcentage molaire
Å	Ångström
equiv.	Equivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
kcal.mol⁻¹	Kilocalorie par mole
M	Molaire (concentration en mole par litre)
mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
mL/min	Millilitre par minute
mmol	Millimole
mol	Mole
nm	Nanomètre
ppm	Partie par million
μL	Microlitre

Introduction générale

Les résultats présentés dans ce manuscrit de thèse sont l'aboutissement de trois années de recherche effectuées entre novembre 2010 et septembre 2013 au sein de l'équipe de recherche Synthèse et Activité des Substances Naturelles (SASN) dirigée par le Professeur Stéphane Quideau. L'équipe SASN fait partie de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM-UMR 5255 Université Bordeaux 1-CNRS), groupe SMB (Synthèse - Molécules Bioactives) et est située à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB) à Pessac. Ce projet fait suite aux résultats prometteurs obtenus lors des thèses réalisées par les Docteurs Aurélie Ozanne-Beaudenon et Gildas Lyvinec sur la chimie des réactifs iodés hypervalents au sein de la même équipe de recherche. Ce manuscrit traite de la synthèse de nouveaux composés iodés hypervalents chiraux pour des applications en réactions d'oxygénation asymétrique et notamment en désaromatisation hydroxylante de composés phénoliques. Ces travaux ont été financés par l'Agence Nationale pour la Recherche (Projet IODINNOV ANR-10-BLAN-0721).

Ce manuscrit de thèse est divisé en trois parties :

- La première partie de ce mémoire sera consacrée à une brève introduction à la chimie de l'iode hypervalent et à l'état de l'art sur les réactifs iodés hypervalents chiraux décrits dans la littérature, avant de présenter les objectifs de mes travaux.
- La seconde partie sera dédiée à l'exposé des résultats obtenus au cours de ces trois années de thèse avec tout d'abord la synthèse des précurseurs iodés chiraux de type *Salen* mais aussi de composés de type oxazoline. Ces deux familles de composés seront alors oxydés pour donner les composés iodés hypervalents correspondants qui seront isolés et caractérisés. Finalement, la capacité d'induction d'asymétrie de nos composés sera évaluée dans différentes réactions d'oxygénation asymétriques et plus particulièrement en désaromatisation hydroxylante de phénols.
- Enfin, le troisième chapitre regroupera les modes opératoires et la description des données expérimentales des composés synthétisés au cours de nos travaux.

Deux publications sont en cours sur ces travaux :

- Selective DMDO-mediated Oxidation of Binaphthyllic and *Salen*-type chiral iodoarenes into either λ^3 - or λ^5 -Iodanes, C. Bosset, **R. Coffinier**, L. Pouységu,* N. Susperregui, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, S. Quideau*, en préparation.
- *Salen*-type Iodanes-mediated asymmetric Hydroxylative Phenol Dearomatization, **R. Coffinier**, C. Bosset, L. Pouységu,* S. Quideau*, en préparation.

Ce travail a fait l'objet de 2 communications orales :

- IECB, « When Chemistry meets Biology » IECB Internal Seminar (Pessac, France, 25 Janvier 2013), Oral communication in english dedicated to chemists and biologists, **R. Coffinier**, L. Pouységu, S. Quideau, New Chiral Iodanes for Asymmetric Oxygenation Reactions.
- GSO 2012, 22^{ème} Journée Chimie Grand Sud-Ouest de la Société Chimique de France (Bordeaux, France, 30 Novembre 2012), **R. Coffinier**, L. Pouységu, S. Quideau, Développement de iodanes de type *Salen* pour une utilisation en synthèse asymétrique (CO-39).
- QUITEL 2011, XXXVII^o Congreso de Químicos Teóricos de Expresión Latina (Riviera Maya, Mexique, 4-9 Décembre 2011), N.Susperregui, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, C. Bosset, **R. Coffinier**, L. Pouységu, S. Quideau, Hypervalent Iodine-Based Reagents in Asymmetric Synthesis: Theoretical and Experimental Studies (CO-C8).
- GSO 2011, 21^{ème} Journée Chimie Grand Sud-Ouest de la Société Chimique de France et Societat Catalana de Química (Barcelone, Espagne, 25 Novembre 2011) N.Susperregui, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, C. Bosset, **R. Coffinier**, L. Pouységu, S. Quideau, Hypervalent Iodine-Based Reagents in Asymmetric Synthesis: Theoretical and Experimental Studies.

Ce travail a fait l'objet de 5 communications par voie d'affichage :

- ESOC 2013, 18th European Symposium on Organic Chemistry (Marseille, France, 7-12 Juillet 2013), **R. Coffinier**, L. Pouységu, S. Quideau , New Chiral Iodanes for Asymmetric Oxygenation Reactions (P1-104).

- ISM 2013, Journée Scientifique de l'Institut des Sciences Moléculaires (Talence, France, 5 Juillet 2013), **R. Coffinier**, L. Pouységu, S. Quideau , New Chiral Iodanes for Asymmetric Oxygenation Reactions (CA-05).

- ISM 2012, Journée Scientifique de l'Institut des Sciences Moléculaires (Talence, France, 3 Juillet 2012), **R. Coffinier**, L. Pouységu, S. Quideau, Développement de iodanes de type *Salen* pour une utilisation en synthèse asymétrique (CA-24).

- JEDSC 2012, 14^{ème} Journée de l'école doctorale des Sciences Chimiques (Talence, France, 12 Avril 2012), **R. Coffinier**, L. Pouységu, S. Quideau, Development of *Salen*-type iodanes for Asymmetric Oxygenation Reactions.

- ISM 2011, Journée Scientifique de l'Institut des Sciences Moléculaires (Talence, France, 12 Juillet 2012), **R. Coffinier**, **C. Bosset**, L. Pouységu, S. Quideau, New Chiral Iodanes for Asymmetric Oxygenation Reactions (CA-10).

CHAPITRE I :

Bibliographie et Objectifs

« La connaissance s'acquiert par l'expérience, tout le reste n'est que de l'information. »



I. L'iode hypervalent

I.1 Généralités

I.1.1 Historique

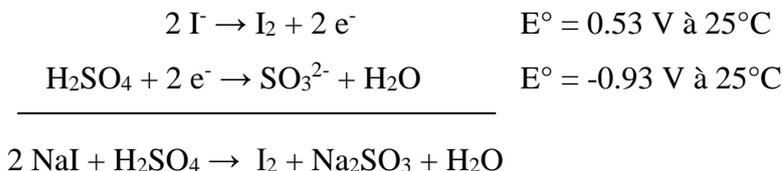
I.1.1.1 L'iode en tant qu'élément chimique

Bien que les effets bénéfiques de l'iode contenu dans les algues étaient connus de l'empereur chinois Shen-Nung (surnommé aussi le « Divin Guérisseur ») qui régna aux environs de 3000 avant Jésus Christ, mais aussi d'Hippocrate^[1] (470-360 avant J. C.) dans la Grèce antique, l'iode n'a été isolé sous sa forme diatomique qu'en 1811 et par hasard ! C'est à Bernard Courtois (1777-1838), un chimiste industriel français, que l'on doit cette découverte.^[2] En effet, à la fin de ses études, il reprit l'usine de son père – une fabrique de salpêtre – usine qui faisait alors partie d'un secteur stratégique permettant de soutenir l'effort de guerre des armées de Napoléon I^{er}. En 1812, l'Empereur se décida à envahir la Russie pour asseoir sa domination sur l'Europe, précipitant sa chute qui interviendra en 1815 (Figure 1).



Figure 1 : La retraite de Russie par A. Northen

Afin d'obtenir le nitrate de potassium KNO_3 tant espéré et très utile pour les armées napoléoniennes (mélangé à du soufre et du charbon de bois, de la poudre à canon était obtenue), Courtois devait mélanger du nitrate de sodium NaNO_3 provenant de déchets d'animaux à divers sels de potassium provenant de cendres d'algues (Figure 2). Un traitement à l'acide sulfurique était ensuite nécessaire pour éliminer les impuretés. Mais il semblerait qu'un jour, Courtois en utilisa une trop grande quantité... Un nuage violet irritant et intense est alors apparu, formant après sublimation des cristaux noirs et brillants : il s'agissait du diiode, obtenu par une réaction d'oxydoréduction dont la stœchiométrie est la suivante :



Malheureusement, faute de temps et d'argent, Courtois n'a pu continuer ses recherches sur cette nouvelle substance. Il a finalement convaincu deux amis chimistes, Charles Bernard Desormes (1771-1862) et Nicolas Clément (1779-1841), de continuer ses recherches – conjointement avec Louis Joseph Gay-Lussac (1777-1850) et André-Marie Ampère (1775-1836). Les premières observations ont été présentées par Clément le 29 novembre 1813 devant l'Institut Impérial de France et ensuite publiées dans les Annales de Chimie (Figure 2).^[3] Ce nouvel élément est nommé iode pour la première fois en décembre de la même année par Gay-Lussac,^[4] du grec *iodēs*, qui signifie violet (par analogie au chlore, du grec *khlōros* signifiant vert pâle et nommé pour la première fois en 1810 par Humphry Davy, chimiste britannique qui a confirmé les résultats de Gay-Lussac).^[5] Malgré la célébrité engendrée par cette découverte et l'intérêt croissant pour cet élément pour le traitement des plaies du fait de ses propriétés antiseptiques, Courtois a peiné à capitaliser et meurt dans la pauvreté en 1838.



304. A N N A L E S

Découverte d'une substance nouvelle dans le Vareck.

PAR M. B. COURTOIS (1).

Les eaux-mères des lessives de Vareck contiennent en assez grande quantité une substance bien singulière et bien curieuse ; on l'en retire avec facilité : il suffit de verser de l'acide sulfurique sur ces eaux-mères et de chauffer le tout dans une corne dont le bec est adapté à une alonge, et celle-ci à un ballon. La substance qui s'est précipitée sous la forme d'une poudre noire-brillante, aussitôt après l'addition de l'acide sulfurique, s'élève en vapeur d'une superbe couleur violette quand elle éprouve la chaleur ; cette vapeur se condense dans l'alonge et dans le récipient, sous la forme de lames cristallines très-brillantes et d'un éclat égal à celui du plomb sulfuré cristallisé ; en lavant ces lames avec un peu d'eau distillée, on obtient la substance dans son état de pureté.

(1) Cette découverte a été annoncée le 6 décembre, à la séance de la première classe de l'Institut, par M. Clément.

Figure 2

L'essentiel de l'iode est d'origine maritime. En effet, il est principalement présent dans les algues brunes du genre *Laminaria*, qui constituent le plus gros accumulateur d'iode de tout le monde vivant (Figure 2). A marée basse, de grandes quantités d'iodures sont présentes à la surface des algues et réagissent avec les oxydants présents dans l'atmosphère, notamment l'ozone. Il en résulte des flux importants d'iode moléculaire dans les atmosphères côtières, contribuant ainsi à la formation d'aérosols, d'où l'air caractéristique du bord de mer.

I.1.1.2 Le développement de la chimie de l'iode hypervalent

Le développement de la chimie de l'iode hypervalent (autrefois appelé iode polyvalent ou polycoordiné) se caractérise par 4 périodes majeures : *i*) la première période (1886-1914) est une période d'intense activité, *ii*) la seconde période (1916-1945), est marquée par une stagnation, avec quelques contributions notables, *iii*) la troisième période (1946-1966) qui marque un regain d'intérêt autour de cette chimie avec des résultats assez encourageants, *iv*) la dernière période (1967- nos jours), est marquée par un développement important, surtout depuis le début des années 1990 et l'apparition des premiers dérivés iodés hypervalents chiraux.

Le premier composé à base d'iode trivalent a été synthétisé par Paul Schützenberger en 1861. Il s'agit de $I(OAc)_3$ obtenu en traitant de l'iode par l'anhydride acétique en présence d'acide nitrique. Cependant, c'est le chimiste allemand Willgerodt qui contribua véritablement à l'essor de cette chimie et qui introduisit le terme d'iode polyvalent, défini comme étant l'atome d'iode coordiné à plusieurs ligands. Il réalisa notamment la synthèse du dichloriodobenzène $PhICl_2$ en 1886,^[6] ainsi que celle du diacétoxyiodobenzène $PhI(OAc)_2$ (aussi appelé DIB ou PIDA) à partir du iodobenzène. Il est d'ailleurs le premier à avoir publié une revue sur l'iode polyvalent en 1914, à la veille de la Première Guerre Mondiale.

C'est dans ces mêmes années que la préparation des premiers sels d'iodonium de type (R_2I^+, X^-) a été réalisée, ainsi que celle de composés à base d'iode pentavalent tels que l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) par Meyer.^[7] Il a d'ailleurs réussi à prouver la structure cyclique de l'IBX en comparant l'acidité de cette molécule à l'acidité plus élevée de son isomère *para* et acyclique. C'est aussi à Meyer que l'on doit le premier sel de diaryliodonium, obtenu par réaction de l'iodosylbenzène avec l'acide sulfurique. Par la suite, il a décrit la synthèse de l'hydroxyde de diphenyliodonium à partir de l'iodosylbenzène et de l'iodylbenzène par traitement avec des sels d'argent en solution aqueuse (Schéma 1).^[8]

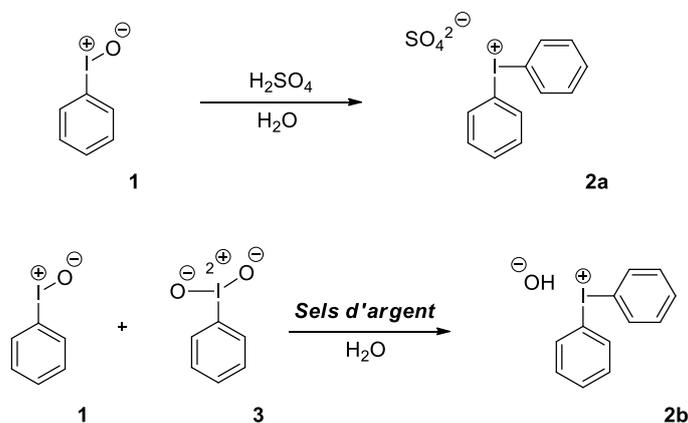


Schéma 1

Entre 1915 et 1945, il y a eu peu d'activité en ce qui concerne la chimie de l'iode polyvalent, en partie à cause des deux Guerres Mondiales. La première revue n'apparaît qu'en 1943 et a été rédigée par Reuben Sandin.^[9] Cette revue s'intéresse à la mise en lumière ainsi qu'aux nombreuses potentialités des sels d'iodonium, notamment des sels d'iodonium hétérocycliques. Le retour au premier plan de la chimie de l'iode polyvalent est principalement dû à deux chercheurs : Ken Pausacker et Frederick Marshall Beringer. Pausacker a montré l'importance du DIB en tant qu'agent d'oxydation douce. Ce produit a d'ailleurs fait l'objet de huit publications entre 1953 et 1957. Beringer a quant à lui publié près de vingt publications en seulement 12 ans consacrées pour la majeure partie à l'utilisation de sels d'aryliodonium comme agent d'arylation.

C'est en 1966 qu'apparaît la seconde revue dédié à l'iode polyvalent.^[10] Elle a été rédigée par David Banks, lui-même spécialiste dans le domaine puisqu'il a notamment étudié la chloration des composés organiques avec PhICl_2 . Cette publication va permettre un accroissement de l'activité scientifique autour de ces composés. L'introduction en 1969 de la notion d'hypervalence par Musher^[11] va conduire petit à petit au remplacement du terme iode polyvalent par iode hypervalent. Désormais, de nombreux composés à base d'iode hypervalent sont considérés comme des réactifs, en particulier dans la plupart des réactions d'oxydation, capable de remplacer progressivement les oxydants à base de métaux lourds en raison de leurs multiples avantages : conditions de réaction douces, réactivité variée, bons rendements, préparation aisée, forme cristalline, inodores, manipulation facile, ne craignent pas l'air ou l'humidité, faible toxicité, recyclables. De plus, la commercialisation depuis les années 1980 de composés précurseurs tels que le DIB a contribué à l'émergence de la chimie de l'iode hypervalent.

I.1.2 Caractéristiques chimiques

L'iode est un élément chimique de la famille des halogènes, il appartient au groupe VII et à la période 5 de la classification périodique. Son numéro atomique est le 53 pour une masse molaire de $126,9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sa configuration électronique à l'état fondamental est $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^5$, ce qui lui confère un caractère monovalent à un degré d'oxydation -1. L'iode est un élément lourd qui ne compte pas moins de trente-sept isotopes, dont un seul, ^{127}I , est stable et naturel. Les autres isotopes de l'iode sont tous radioactifs. L'iode ^{129}I et l'iode ^{131}I sont d'ailleurs utilisés en médecine nucléaire. La forme prédominante de l'iode est la molécule de diiode I_2 , un solide gris-violet dans les conditions standards de pression et de température (Figure 3).^[12]



Figure 3

Du fait de sa taille (rayon atomique de 1,40 Å) et de sa faible électronégativité (2,66 sur l'échelle de Pauling contre 3,98 pour le fluor), l'iode est un halogène mou et fortement polarisable. Cette dernière propriété lui permet de subir aussi bien des réactions radicalaires que d'être présent sous de nombreuses formes, qu'elles soient organiques ou inorganiques ainsi qu'à des degrés d'oxydation variés (-1, +1, +3, +5, +7). De plus, du fait de sa polarisabilité assez élevée, l'iode peut former des liaisons relativement stables à caractère covalent non négligeable avec des éléments très électropositifs. Cette propriété fait de la chimie de l'iode une chimie beaucoup plus complexe que celle des autres halogènes, notamment d'un point de vue structural. Des exemples de composés iodés à divers états d'oxydation sont donnés dans le Tableau 1.

Tableau 1

Etat d'oxydation	Composé chimique	
-I	NaI, KI, (nBu) ₄ NI, R-I (R = aliphatique ou aromatique)	
0	I ₂	
+I	ICl, IBr, IOAc,	
+III	Ph-IO (1)	<p>X = OAc : DIB (6) X = OC(O)CF₃ : BTI (7)</p> <p>HTIB (8)</p> <p>(sel d'iodonium)</p> <p>R = aryl, vinyl, alkynyl X = OTf, OTs, BF₄, halogène</p>
+V	Ph-IO ₂ (3)	<p>IBX (9)</p> <p>DMP (10)</p>
+VII	NaIO ₄ , HIO ₄	

I.2 Le concept d'hypervalence d'un atome et la liaison hypervalente

Le fait que l'atome d'iode puisse exister à un degré d'oxydation +3, +5 ou +7 constitue une exception à la règle de G. N. Lewis (1916)^[13] : on parle alors d'iode hypervalent. Ce terme a été utilisé pour la première fois en 1969 par Musher et remplace le terme « polyvalent ». Les composés hypervalents sont définis comme il suit : « *Les composés appartenant aux groupes V à VIII et comportant un nombre d'électrons N supérieur à la règle de l'octet et directement liés à un nombre L de ligands* ». ^[11] Il est donc possible de citer comme exemples SF₆, PF₆⁻, mais aussi beaucoup de composés à base d'iode tels que ICl₅, ICl₃, PhI(OAc)₂,

Cette grande variété de composés iodés hypervalents comprend 6 squelettes principaux (Figure 4). Selon la notation IUPAC, les composés ayant une valence non standard sont désignés par la notation -λ que Varvoglis a utilisé pour nommer les iodanes-λ³ et -λ⁵, puis par extension les iodanes-λ⁷, bien que leur nature hypervalente soit toujours en discussion à l'heure actuelle, désignant respectivement les composés iodés hypervalents de valence III, V et VII. La désignation [N-X-L] de Martin et Arduengo traduit le nombre d'électrons de valence (N) de l'atome central (X) et le nombre de ligands (L).^[14] Cette dénomination a d'abord été appliquée au composés soufrés avant d'être étendue aux autres éléments sujets à l'hypervalence, parmi lesquels figure l'iode.

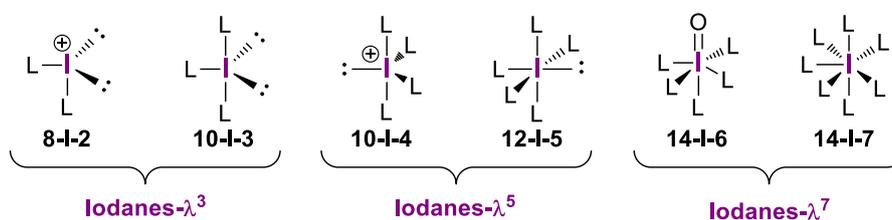


Figure 4

Les deux premières espèces, 8-I-2 et 10-I-3, sont considérées comme des dérivés iodés trivalents, les iodanes-λ³, dénommés par le terme *iodosyle*. Les deux espèces suivantes, 10-I-4 et 12-I-5, représentent les structures des dérivés iodés pentavalents, appelés iodanes-λ⁵ et nommés par le terme *iodyle*. Les deux dernières structures, 14-I-6 et 14-I-7 correspondent aux composés heptavalents, les « iodanes-λ⁷ » tels que NaIO₄ et HIO₄. Il est important de noter qu'à l'heure actuelle, aucun iodane-λ⁷ de nature organique n'a été mis en évidence.

La théorie des orbitales moléculaires décrit la liaison hypervalente dans le cas des composés de type RIL₂ (où R est un ligand carboné, L est un ligand oxygéné, azoté ou halogéné) par 4 électrons (4 e) répartis sur 3 atomes ou centres (3 c) selon la notation (3c-4e).^[15] Cette liaison hypervalente fait intervenir deux électrons d'une orbitale 5p de l'iode

doublement occupée ainsi qu'un électron de chaque ligand L. Les électrons d'une seule orbitale de l'iode participent aux deux liaisons (3c-4e), de telle sorte que les trois centres soient alignés (Figure 5). L'orbitale p de l'iode à un singulet forme quant à elle la liaison covalente. Une liaison hypervalente (3c-4e) est hautement polarisée, plus longue et plus faible qu'une liaison covalente, ce qui justifie la grande électrophilie de ces composés.

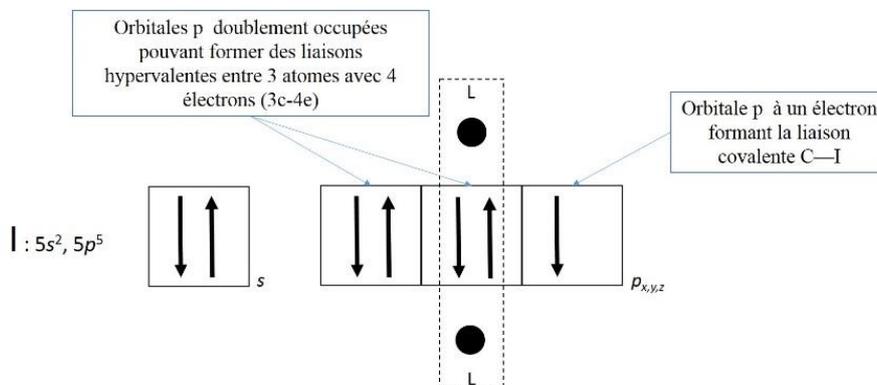


Figure 5

La plupart de dérivés iodés hypervalents montrent à l'état solide une structure supramoléculaire polymérique, dont la cohésion est assurée par des liaisons hydrogènes mais aussi par des liaisons de type halogène, notamment lorsque la structure comporte des hétéroatomes hautement électronégatifs tels que l'oxygène. Selon la définition donnée par l'IUPAC, une liaison halogène de type $R-X\cdots Y-Z$ a lieu quand il y a une nette attraction entre une région électrophile sur un halogène X appartenant à une molécule ou un fragment moléculaire $R-X$ (où R est un autre atome, incluant X ou un groupe d'atomes) et une région nucléophile d'une molécule ou d'un fragment moléculaire $Y-Z$. La distance entre l'halogène donneur X et l'accepteur Y tend à être inférieure à la somme des rayons de van der Waals de X et Y, et l'angle $R-X\cdots Y$ tend à se rapprocher de 180° car l'atome X s'aligne en direction de l'axe de la paire libre n de Y ou bien de la paire d'électrons π de $Y-Z$.^[16]

I.3 Géométrie des composés iodés hypervalents

I.3.1 Géométrie des iodanes- λ^3

Ces dérivés iodés présentent une géométrie de type bipyramide trigonale. L'atome central, ici l'iode, est l'atome donneur. Ainsi, la liaison covalente et les deux doublets d'électrons libres de l'iode sont dans le même plan en positions équatoriales alors que les liaisons hypervalentes (3c-4e) formées entre l'atome d'iode et les deux ligands L se trouvent en positions apicales, ce qui confère aux aryliodanes- λ^3 une structure en T (Figure 6).^[17] Une charge positive partielle est portée par l'atome d'iode alors que les charges négatives

partielles se trouvent sur les ligands L. Ainsi les ligands L les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour stabiliser cette liaison polarisée.

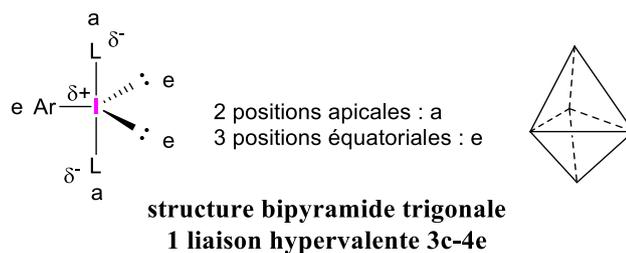


Figure 6

L'exemple de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ est donné dans la figure 7, les valeurs de longueur de liaison étant issues des structures X établies par Mak en 1977 :^[18]

- liaison I—O : 2,14 et 2,19 Å, soit une valeur supérieure à la somme des rayons de covalence de I (1,33 Å) et O (0,66 Å), égale à 1,99 Å ;
- liaison C—I : entre 2,09 Å, soit égale à la somme des rayons de covalence de C (0,77 Å) et I (1,33 Å).

Les composés de type ArIL_2 présentent sensiblement les mêmes géométries.^[18-19] Ainsi, comme pour PhICl_2 (**11**) et le réactif de Koser (HTIB, **8**), les noyaux phényles sont perpendiculaires par rapport au plan formé par les liaisons hypervalentes. Les liaisons covalentes C—I ont la même longueur dans les 3 cas (2,08 Å), mais la nature des ligands de l'atome d'iode influence les longueurs et les angles de liaison (Figure 7). Pour PhICl_2 , les longueurs I—Cl sont de 2,45 Å. En revanche, pour HTIB, la liaison I—OH présente un fort caractère covalent (1,94 Å) alors que la liaison I—OTs présente un fort caractère ionique compte tenu de sa longueur (2,47 Å), largement supérieure à la somme des rayons de covalence de I et de O. Ensuite, concernant les angles entre l'iode et les ligands, celui de HTIB est plus proche de 180° (181°) et relativement proche de celui de PhICl_2 (188°) alors que l'angle entre les deux acétates dans le DIB est de 196°, ce qui semble dû à une répulsion entre les deux carbonyles. Pour finir, peu d'informations sont données concernant les interactions supramoléculaires, mis à part pour PhICl_2 pour lequel les auteurs suggèrent que la cohésion du cristal est assurée par des interactions de π -stacking et des liaisons halogène d'une longueur de 4,08 Å entre I et Cl.

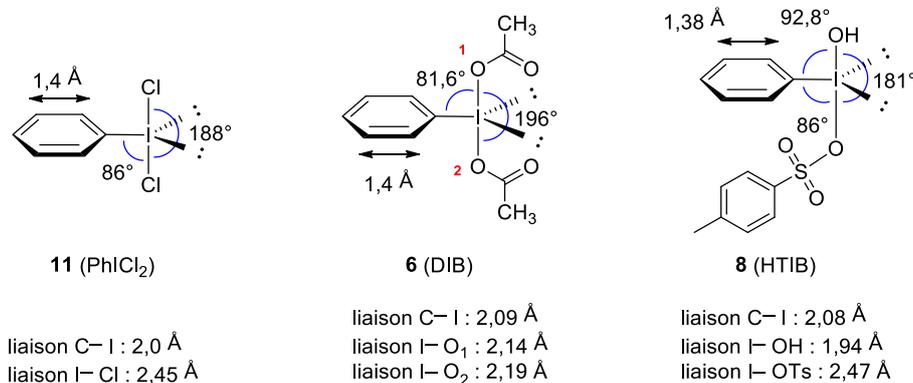


Figure 7

I.3.2 Géométrie des iodanes-λ⁵

Les deux réactifs principaux de cette classe de réactifs iodés (V) sont l'IBX (acide *o*-iodoxybenzoïque, **9**)^[20] et le réactif de Dess-Martin (PDM, **10**).^[21] Concernant leur géométrie, ils présentent une structure de type bipyramide à base carrée (octaèdre) (Figure 8). La liaison covalente carbone-iodée ainsi que le doublet d'électrons libre de l'iode sont dans le même plan en position apicale alors que les liaisons hypervalentes formées entre l'atome d'iode et les quatre ligands L se trouvent en position basales. Ces composés de type iodanes-λ⁵ possèdent deux liaisons hypervalentes (3c-4e) qui leur confèrent un fort caractère électrophile.

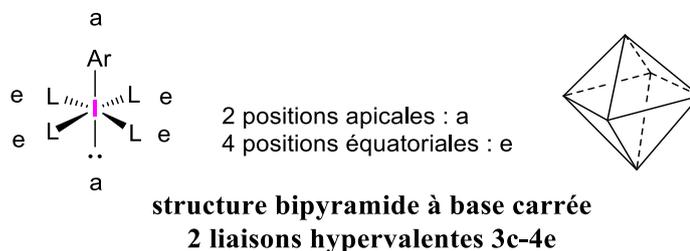


Figure 8

La molécule d'IBX est plane, à l'exception de la liaison I—O₁₁. La structure cyclique n'a été proposée qu'au début des années 1960, depuis que son spectre infrarouge ne montrait aucune absorption pour un groupement iodyl- ou acide carboxylique libres. Deux interactions intermoléculaires supplémentaires sont établies avec les molécules voisines, ce qui confère à l'IBX une géométrie octaédrique autour de l'iode (Figure 9).

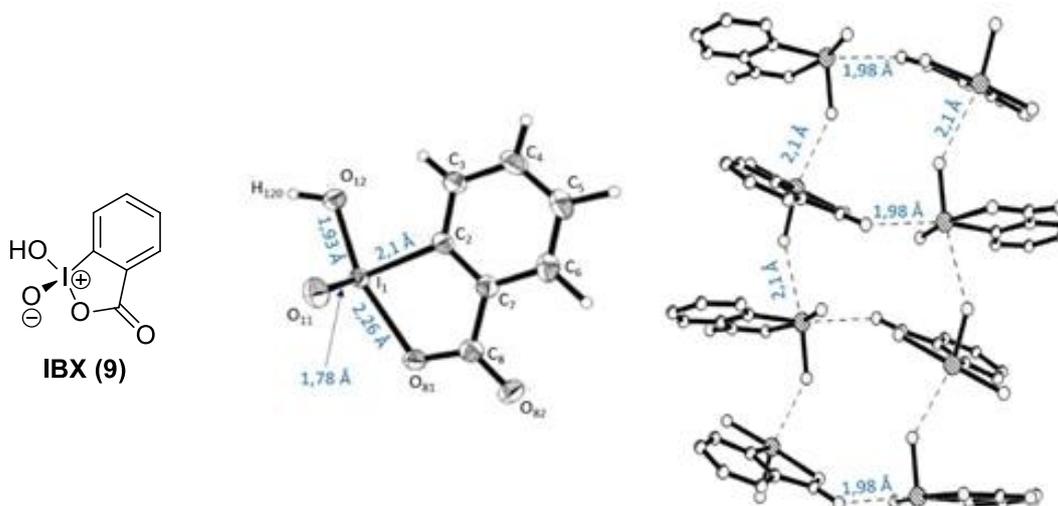


Figure 9

La structure par diffraction des rayons X n'a été obtenue sous forme racémique qu'en 1997 par Stevenson.^[22] Trois types de liaisons ont ainsi été mises en évidence dans l'IBX : *i*) la liaison C₂—I₁, qui est aussi la moins polarisée des liaisons, est une liaison covalente ordinaire de l'ordre de 2,1 Å, *ii*) deux liaisons hypervalentes (3c-4e), obtenues par mise en commun des électrons d'une orbitale 5p non hybridée doublement occupée de l'iode avec le groupement hydroxy- d'une part, et avec l'oxygène du carboxylate d'autre part. Ces liaisons sont très polarisées et donc plus faibles que la liaison C₂—I₁ (I₁—O₈₁ = 2.26 Å et I₁—O₁₂ = 1.93 Å) et *iii*) une liaison que l'on peut qualifier de dative (donneur-accepteur, I₁⁺—O₁₁⁻) d'une longueur de 1,78 Å et quasiment perpendiculaire au plan (angle O₁₁—I₁—O₈₁ = 88,1°).

La structure du cristal consiste en des chaînes de molécules liées par liaisons hydrogène O₁₂—H₁₂₀...O₈₁ et des interactions I₁...O₈₂ d'une longueur de 1.98 Å. Ces chaînes contiennent un motif dimérique dans lequel les deux molécules sont disposées en étages avec un angle de 29,8°. Il y a aussi une seconde interaction iode oxygène de type I₁...O₁₁ de 2,1 Å qui lie les chaînes en formant un feuillet bidimensionnel. Les atomes d'hydrogène H₄ et H₅ sont impliqués dans des liaisons hydrogènes bifurquées avec deux autres molécules d'IBX. Il en résulte donc un réseau tridimensionnel dans lequel chaque molécule d'IBX est liée aux autres par une liaison H de type O—H...O, quatre liaisons H de type C—H...O et deux liaisons halogène I...O. La structure tridimensionnelle est d'autant plus stabilisée qu'il existe une interaction de type π -stacking entre les noyaux phényles espacés de 3,2 Å et décalés de 65°.

La structure X du periodinane de Dess-Martin (DMP, **10**) n'a quant à elle été établie qu'en 2012 par Trauner.^[23] Le DMP cristallise en un réseau triclinique, la maille contenant à

chaque fois deux molécules. Les distances les plus importantes sont reportées sur la figure 10 :

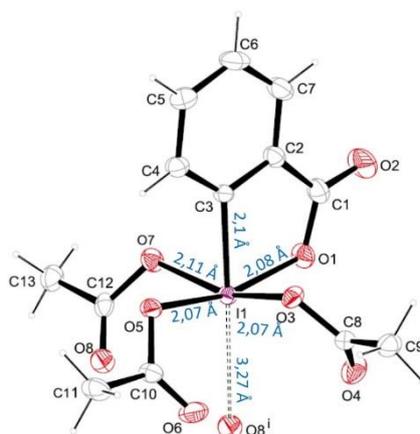


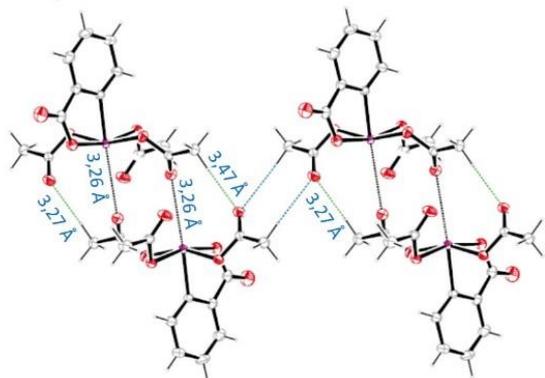
Figure 10

Comme en témoigne ce diagramme ORTEP, les groupements acétoxy occupent les positions équatoriales alors que les positions apicales sont occupées par le phényle et le doublet libre de l'iode. Ce doublet étant engagé dans des interactions supramoléculaires, les groupements acétoxy sont repoussés vers le noyau phényle, impliquant ainsi que les 4 oxygènes ne sont pas dans le même plan que l'iode. Les groupements acétoxy sont tous liés à l'iode avec des distances proches de la liaison covalente (environ 2,1 Å) mais toutes ne sont pas équivalentes. Il est aussi important de noter qu'ici les liaisons I_1-O_1 et C_3-I_1 sont beaucoup plus courtes que dans le cas de l'IBX, renforçant le caractère covalent.

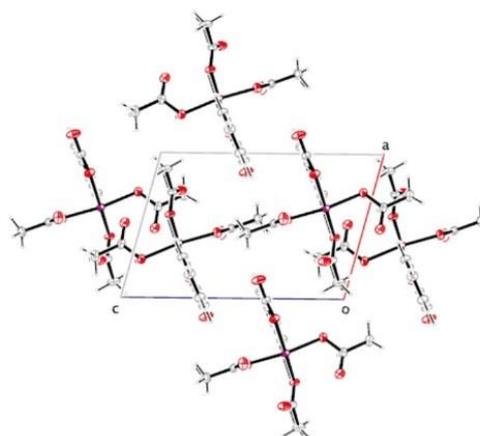
La structure supramoléculaire est assurée par des liaisons H ainsi que par des liaisons halogènes. Les principales interactions sont représentées dans la figure 11. La maille unitaire du système cristallin est occupée par un dimère centrosymétrique dont la cohésion est assurée par deux liaisons halogènes entre l'iode et un carbonyle d'acétate de la molécule adjacentes (Figure 11a). La longueur (3,26 Å) est très inférieure à la somme des rayons de van der Waals (3,46 Å). La nature des angles de liaisons ($159,1^\circ$ et $120,2^\circ$) plaide aussi en faveur d'une interaction $I \cdots O$. Ensuite, deux liaisons H faibles (3,27 et 3,47 Å) complètent cette cohésion.

Les interactions entre deux dimères sont assurées là aussi par des liaisons H faibles conduisant à la formation de macrocycles centrosymétriques et impliquant de carbonyle du cycle iodoxolone (Figure 11b). Enfin, les groupements phényles sont quasiment parallèles à l'axe b (Figure 11c) avec une déviation de $1,6^\circ$ et il n'y a aucun π -stacking, le plan formé par les quatre oxygènes autour de l'iode est quant à lui quasiment parallèle à l'axe c (déviation de $0,8^\circ$).

a) Principales interactions assurant la cohésion du dimère



c) Vue selon l'axe b



b) Principales interactions entre dimères

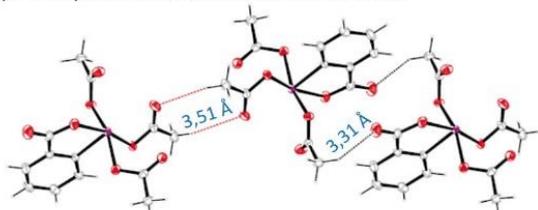


Figure 11

I.4 Réactivité des composés iodés hypervalents

L'iode étant un centre électrophile mou susceptible de subir des attaques nucléophiles et le groupe PhI étant un excellent groupe partant,^[24] les deux principales réactivités de ces composés sont l'échange de ligand sur l'atome d'iode ^[25] et le transfert de ligand par élimination réductrice.

I.4.1 L'échange de ligands

Le mécanisme de l'échange de ligands n'est pas encore connu en détails, même s'il peut se produire assez facilement. Deux voies sont proposées pour cet échange de ligands : une voie dissociative et une voie associative.^[25] Cette dernière est d'ailleurs considérée comme privilégiée car aucun résultat supportant une voie dissociative n'a encore été rapporté, probablement du fait que la formation d'un ion iodonium de type [8-I-2] dans la voie dissociative requiert beaucoup d'énergie (Schéma 2).

Voie Associative



Voie Dissociative



Schéma 2

Au contraire, plusieurs résultats semblent en accord avec la voie associative. Comme écrit précédemment, une molécule de type ArIL_2 possède une charge partielle positive sur l'atome d'iode. Les nucléophiles peuvent alors réagir sur l'iode électrophile pour former un ion iodate tétracoordiné de configuration *trans* qui expulserait un ligand après isomérisation. Ce procédé est très favorable énergétiquement et peut avoir lieu une seconde fois sur la même molécule et former ainsi un nouvel iodane (Schéma 3).

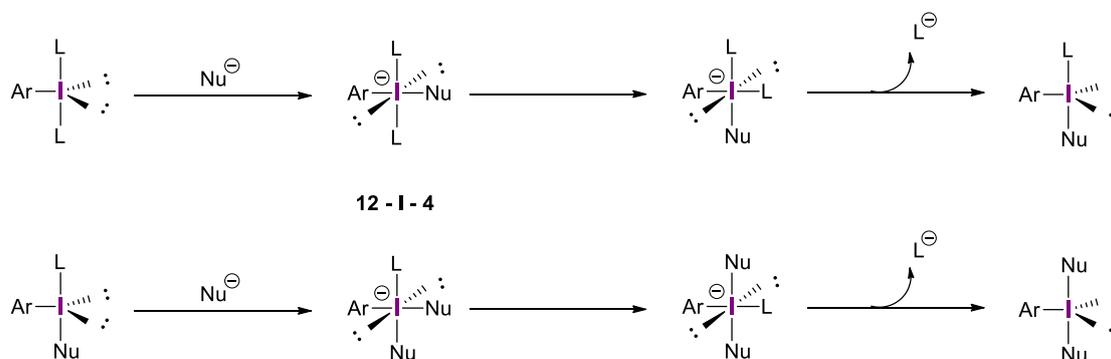


Schéma 3

La technique de l'échange de ligands est notamment utilisée pour la formation de nouvelles espèces iodées hypervalentes tels que des sels de diaryliodonium,^[26] d'alcényle ou encore d'alcynyle.^[27] Ces composés sont en effet souvent préparés par échange de ligands sur des réactifs de type DIB (6),^[19b] HTIB (8) ou encore à partir de l'acide iodosylbenzoïque 12 (Schéma 4).^[28]

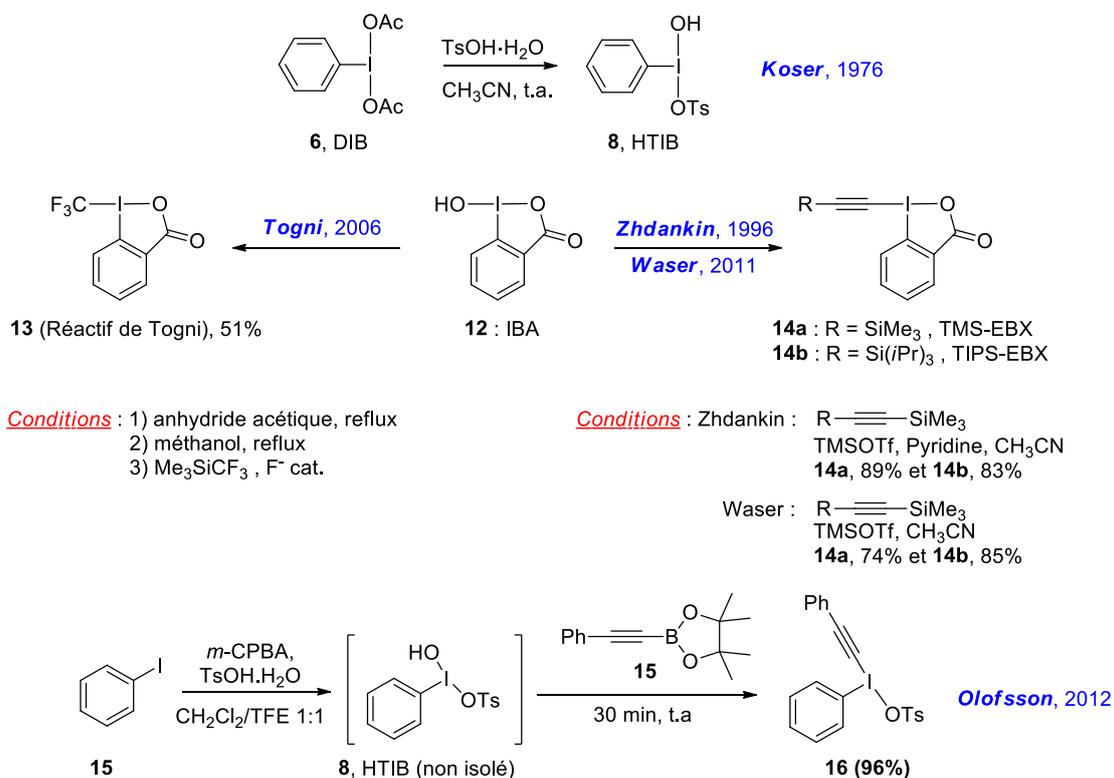


Schéma 4

Cette méthode d'échange de ligands peut aussi être une méthode de choix pour la conception de réactifs iodés hypervalents chiraux. En effet, il suffit de réaliser un échange de ligands avec une molécule chirale telle qu'un acide aminé, des dérivés de molécules simples comme le menthol ou l'acide camphorsulfonique (voir paragraphe II.1, Utilisation de ligands chiraux). Ces méthodes ont d'ailleurs permis la préparation de divers iodanes chiraux hypervalents, notamment celui d'Ochiai,^[29] de Kita ou encore d'Ishihara après oxydation au SelectFluor[®] (Schéma 5).^[30]

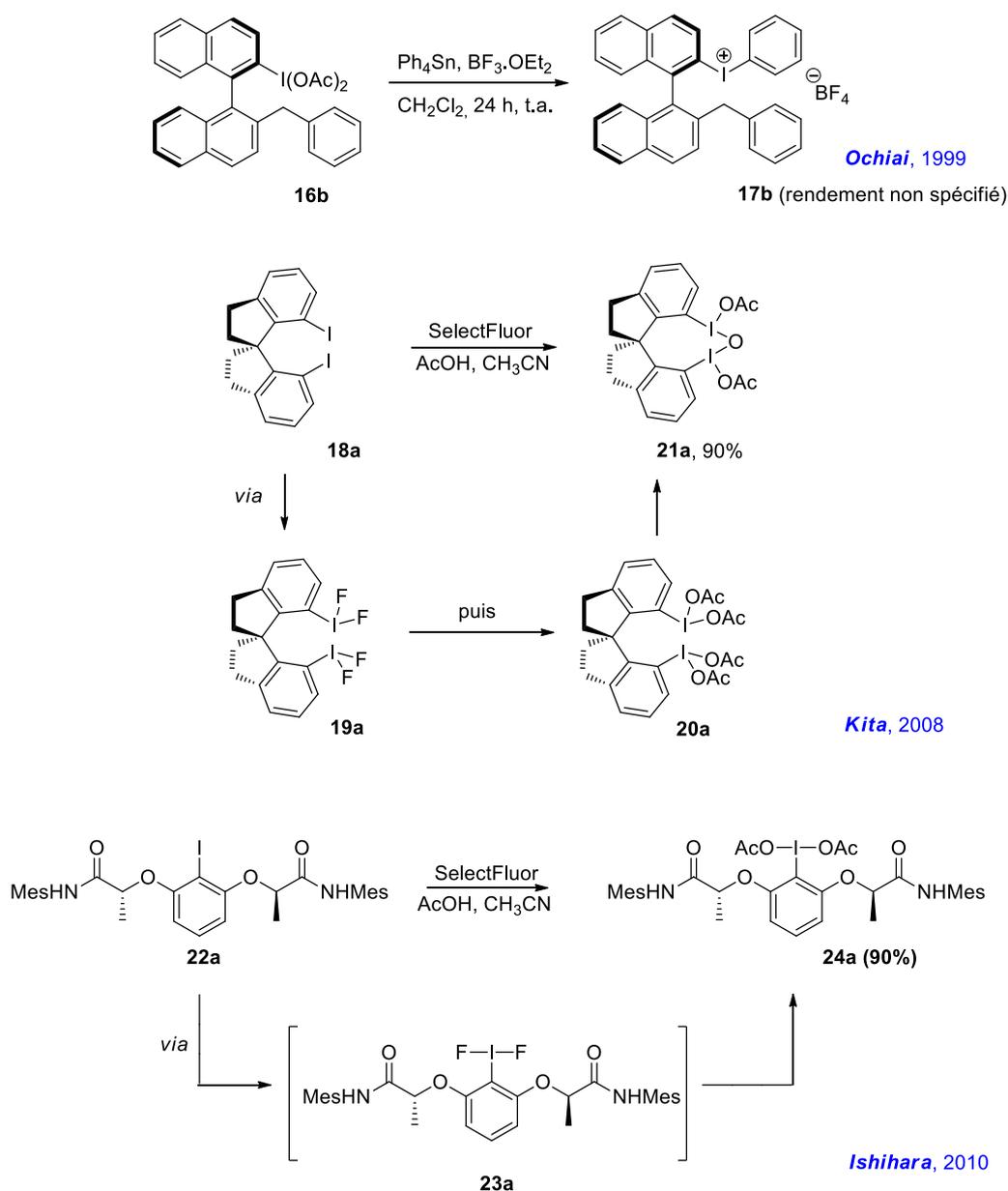


Schéma 5

L'échange de ligands avec le substrat est d'ailleurs la première réaction qui se produit lors d'une réaction d'oxygénation, notamment avec l'IBX ou avec le DIB lors de la désaromatisation de phénols, ils permettent ensuite l'accès à des *ortho* ou *para*-quinols (Schéma 6).^[31]

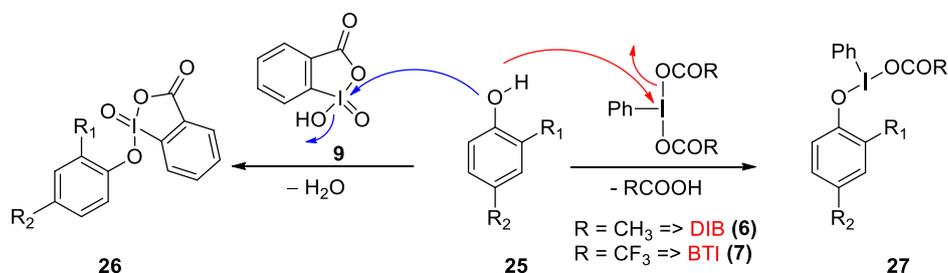


Schéma 6

I.4.2 L'élimination réductrice

En chimie organométallique, l'élimination réductrice désigne la formation d'une liaison entre deux ligands accompagnée de la réduction de l'espèce métallique. Dans le cas de l'iode hypervalent, c'est sa réduction en iode monovalent et donc la perte des ligands qui peuvent dans certains cas se coupler (c'est le couplage de ligands par élimination réductrice). Cette réaction est énergétiquement favorable et se produit le plus souvent sans assistance extérieure.

L'élimination réductrice peut intervenir selon différents procédés :

- élimination réductrice α , qui permet notamment la formation de carbènes,^[32]
- élimination réductrice β , qui permet la production de doubles liaisons C=C ainsi que l'oxydation des alcools ou des amines en composés carbonylés correspondants et en imines (Schéma 7),^[33]

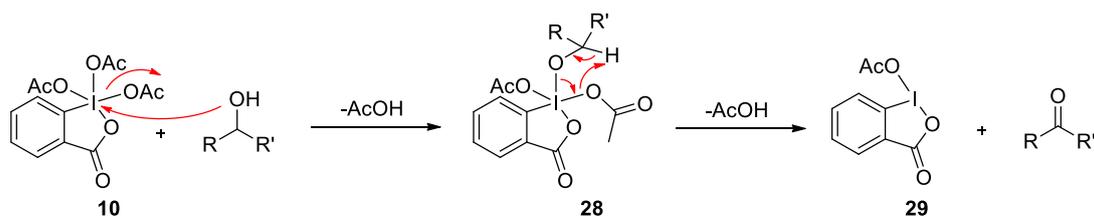


Schéma 7

- élimination réductrice avec fragmentation, moins répandue mais qui peut permettre l'accès à des macrolactones.^[34] La déshydrogénation de composés carbonylés peut être obtenue par cette voie avec l'IBX, mais selon une fragmentation radicalaire, comme proposé par Nicolaou,^[35]
- élimination réductrice par substitution qui a souvent lieu lorsque l'iodane comporte deux ligands carbonés, notamment lors de l' α -oxygénation de composés carbonylés,^{[25,}

36]

- élimination réductrice avec réarrangement : elle permet notamment la transposition d'Hoffman et procède selon une migration concertée de type 1,2 des groupements alkyles,^[37]
- élimination réductrice par couplage de ligands : semblable à la chimie organométallique, le mécanisme n'est pas encore élucidé à l'heure actuelle mais il a été clairement démontré dans le cas du phosphore que le couplage est une réaction concertée qui procède avec rétention de configuration (Schéma 8).^[38]

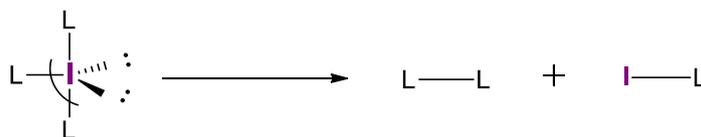


Schéma 8

L'utilisation de réactifs à base d'iode hypervalent I(III) est aujourd'hui une méthode de choix pour générer des *ortho*-quinols ou *ortho*-quinones monocétaliques à partir de composés phénoliques. En effet, une des voies mécanistiques proposée dans le mécanisme de la désaromatisation de phénols fait intervenir une étape finale de couplage de ligands conduisant à la formation d'un *ortho* ou d'un *para*-quinol (Schéma 9).^[31]

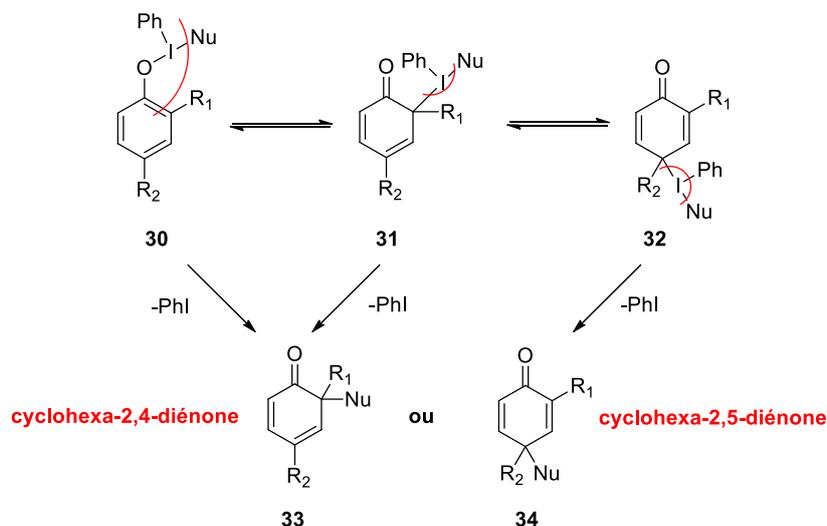


Schéma 9

Néanmoins, la formation du produit de couplage *ortho* ou *para* dépendra grandement des conditions expérimentales, de la nature du phénol mais aussi du solvant, de la température, de la nature des ligands portés par l'iode. Cette chimie a notamment été développée grâce à l'utilisation des solvants fluorés (voir chapitre III, propriétés des solvants fluorés). Ceci fait d'ailleurs toujours l'objet de discussions.

Le couplage de ligands a notamment été mis en jeu dans la chimie de l'iode hypervalent chiral par Masahito Ochiai lors de la réaction de phénylation asymétrique

d'énolates de β -cétoesters avec d'excellents rendements et des sélectivités inégalées jusqu'à présent (voir paragraphe II.2.2.4).^[29]

II. Les iodanes chiraux hypervalents

En synthèse asymétrique, trois stratégies de contrôle de l'asymétrie sont envisageables :

- un contrôle par le substrat : c'est un procédé diastéréosélectif qui nécessite la synthèse préalable de substrats énantiomériques. Cette méthodologie a d'ailleurs été exploitée par notre équipe avec d'excellents résultats sur la synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques.^[39]
- un contrôle par l'additif : le processus est alors énantiosélectif dans la mesure où il est compatible avec les substrats achiraux. L'inconvénient de cette stratégie est qu'il faut rajouter des composés supplémentaires au mélange, composés qui ne doivent pas causer de réactions parasites et qui doivent être facilement éliminés en fin de réaction.
- un contrôle par le réactif : cette stratégie conduit aussi à des processus énantiosélectifs. C'est le procédé le plus intéressant dans la mesure où il est compatible avec les substrats achiraux et qu'il ne nécessite pas l'ajout de molécules autres que le réactif. Cette approche a conduit au développement d'un grand nombre d'iodanes chiraux dont les applications sont développées dans les paragraphes ci-dessous. C'est cette approche qui fait aussi l'objet de mes travaux de thèse intitulés « Nouveaux iodanes chiraux pour des réactions d'oxygénation asymétriques ».

Dans cette stratégie de contrôle de l'asymétrie par un iodane, l'introduction de la chiralité sur le composé iodé hypervalent peut être réalisée de deux manières : soit *via* l'utilisation d'un ligand chiral sur l'iode ou soit *via* la mise en place de la chiralité sur la partie aryle de la molécule (Figure 12).

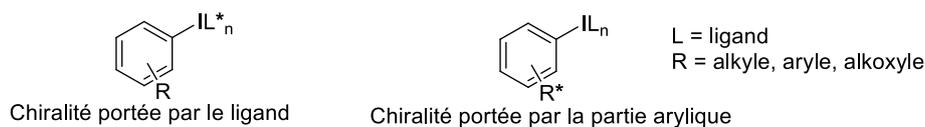


Figure 12

II.1 Utilisation de ligands chiraux

Les réactifs iodés chiraux les plus décrits pour cette famille de composés sont des dérivés du diacétoxyiodobenzène (**6**, DIB) et du réactif de Koser (**8**). Le DIB a été modifié par Imamoto par échange de ligands pour introduire l'acide (*L*)-tartrique et donner le composé **35**.^[40] G. F. Koser a lui modifié le réactif éponyme par l'addition d'un ligand (+) ou (-)-menthol pour obtenir le réactif **38**.^[41] Ces dérivés ont été testés dans le cadre de l'oxydation

de sulfures en sulfoxydes (Schémas 10 et 11). Dans les deux cas, les sélectivités observées lors de la réaction d'oxydation restent modestes.

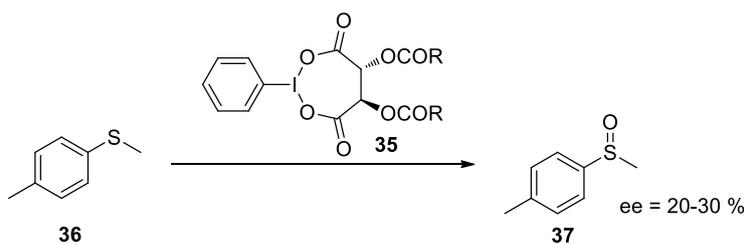


Schéma 10

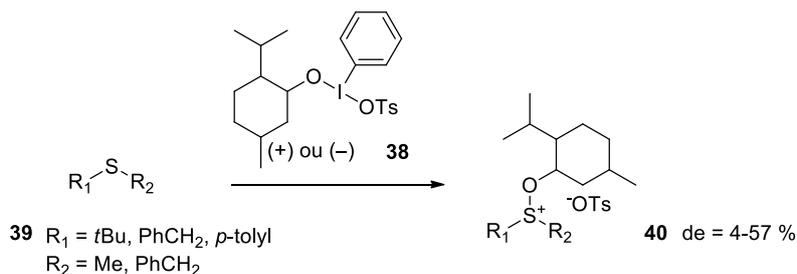


Schéma 11

Varvoglis a quant à lui développé dans les mêmes années que Koser un réactif basé sur la réaction entre le DIB (6) et l'acide (+)-camphorsulfonique 41.^[42] Le iodane chiral 42 a ensuite été mis en réaction avec le dérivé de la propiophénone 43 et a permis d'obtenir des sélectivités de l'ordre de 50 % sur 44 (Schéma 12).

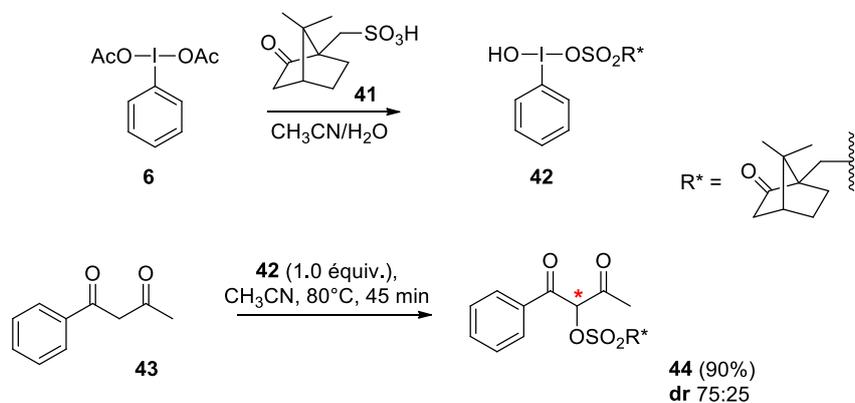


Schéma 12

Cette méthodologie a d'ailleurs été exploitée en 2004 par Zhdankin^[43] qui a aussi réalisé l'échange de ligands sur le DIB 6 et introduit des ligands chiraux dérivés d'acides aminés sur lesquels la fonction amine est masquée par un groupement benzoyle du type 45.^[44] Ces composés ont permis la β -iodocarboxylation d'alcènes dans les conditions développées par Kirschning,^[45] notamment sur le tétrahydropyrane avec un rendement de 86% pour les deux diastéréoisomères obtenus en ratio 1:1. Si la sélectivité est nulle, en revanche la stéréosélectivité est 100% *trans* (Schéma 13).

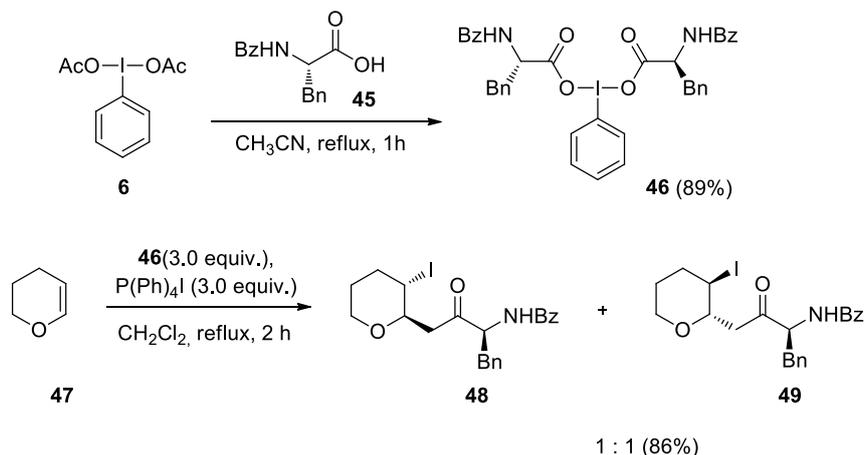


Schéma 13

Ce type de structure possède néanmoins un inconvénient majeur car le mécanisme d'action des composés iodés hypervalents passe comme nous l'avons rappelé par une étape d'échange de ligand avec le substrat. Or, sur ces réactifs, le ligand est la seule partie qui porte la chiralité. Par conséquent, l'étape d'échange de ligand peut entraîner la perte de l'information chirale, tout au moins en partie.

II.2 Chiralité portée par la partie aryle

Cette stratégie est celle qui a été la plus développée car l'introduction de la chiralité sur la partie aryle du réactif permet de pouvoir la conserver tout le long de la réaction et donc d'éviter la perte de l'information chirale.

II.2.1 Oxydation de composés de type alcène

II.2.1.1 Thomas Wirth: Oxytosylation, Oxyamination et réarrangements

Wirth (*Université de Cardiff, Pays de Galles*) a été l'un des premiers à développer des réactifs iodés hypervalents chiraux mettant en jeu une interaction électrostatique de type I---O entre l'iode et l'oxygène d'une fonction éther. Ainsi, les premières molécules développées ont été les molécules **50a** et **50b**, ainsi que le dérivé C_2 -symétrique **51**.^[46] Toutes trois sont des iodanes- λ^3 pseudo-cycliques (Figure 13), avec une structure en T pour **50a**, semblable à celle du réactif de Koser **8** et confirmée par analyse cristallographique.

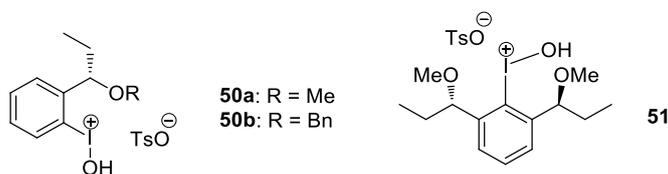


Figure 13

Ces molécules ont été testées dans le cadre de l' α -oxytosylation de la propiophénone (voir paragraphe II.2.2.2) mais aussi pour la dioxytosylation du styrène (**52**) avec, respectivement, des énantiométries faibles, puisque toutes inférieures ou proches de 20 %. Le meilleur résultat a été obtenu avec le dérivé **55**, porteur d'un groupement méthoxy sur la partie arylique, puisqu'une sélectivité de 53% a pu être obtenue (Schéma 14).^[47]

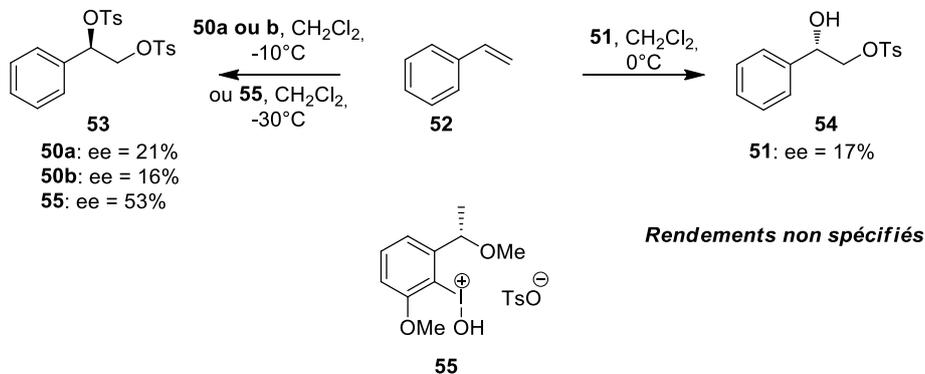


Schéma 14

Les groupements de type méthoxy sur la partie arylique ont permis d'obtenir des sélectivités beaucoup plus importantes qu'avec les dérivés nus. Ce groupement semble en effet apporter une interaction électronique stabilisante supplémentaire, mais a aussi un effet stérique non-négligeable. Ainsi, les positions *ortho* et *para* de l'iode ont plus d'influence que la position *meta*. Le composé iodé de configuration (*S*) conduit au produit ditosylé de configuration (*R*) en position benzylique, ce qui semble correspondre à une attaque sur la face *Re* du styrène (Figure 14, intermédiaire **Ib**). L'intermédiaire **Ia** diastéréomère pourrait être plus bas en énergie grâce au π -stacking entre le composé iodé hypervalent et le phényle du substrat mais il est en fait postulé de plus haute énergie, par analogie aux calculs théoriques effectués sur les ions sélénariums correspondants (Figure 14).^[48]

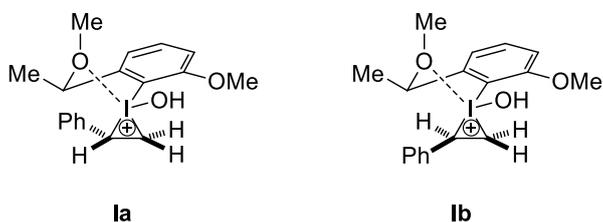
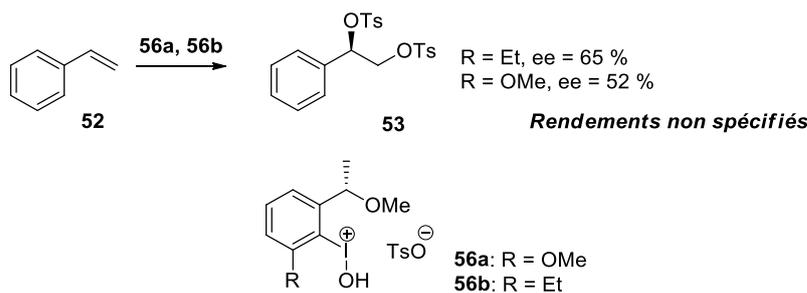


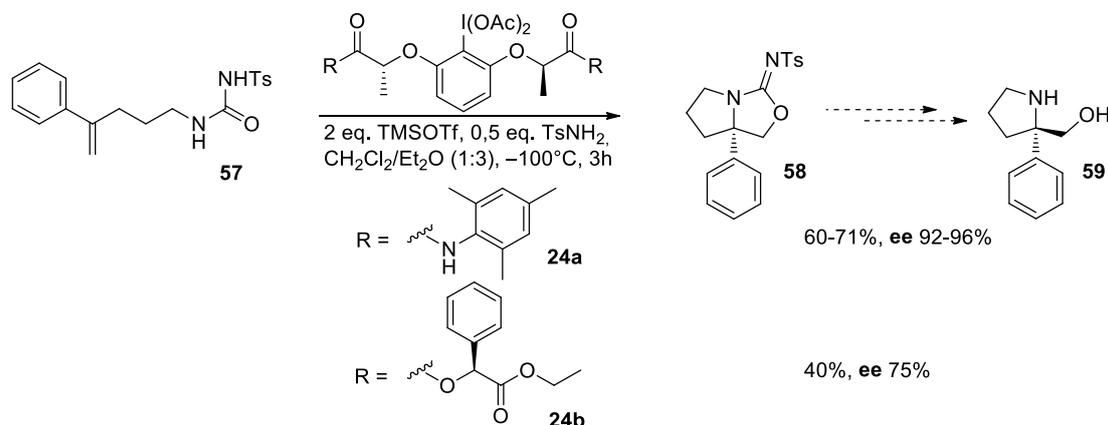
Figure 14

Ces structures sont inspirées de calculs de modélisation moléculaire et confirmées par des analyses de diffraction des rayons X. Elles ont ainsi permis de mettre en évidence des interactions secondaires (électrostatiques) I---O avec les groupement en position benzylique,^[49] et permis d'imaginer de nouvelles structures plus rigides dans lesquelles l'atome d'iode hypervalent aurait un environnement proche asymétrique. Ainsi, le dérivé porteur d'un substituant éthyle sur l'aryle s'est révélé le plus intéressant dans les mêmes conditions

réactionnelles, montrant ainsi que le substituant sur la partie arylique avait plus une fonction d'encombrement stérique que stabilisante d'un point de vue électronique (Schéma 15).



L'équipe de Wirth a aussi publié récemment la première réaction d'oxyamination à l'iode hypervalent de manière efficace et stéréosélective. Le substrat mis en jeu est une urée sulfonylée et homoallylique réagissant avec un dérivé iodé (III) tel que **24a** et **24b**, dont la structure est à la fois proche du iodane- λ^3 de Fujita mais aussi du précurseur aryliodé d'Ishihara (voir paragraphes II.2.1.2. et II.2.4.1). La réaction de cyclisation donne lieu uniquement à la formation de l'isourée, la formation de l'urée n'est quant à elle pas observée (Schéma 16).^[50]



Il est important de noter que cette méthode permet l'accès au 2-phénylprolinol **59**, composé jamais encore obtenu sous forme énantiopure. En effet, bien que l'organocatalyse à base de dérivés de la proline soit très répandue, l'accès aux dérivés α -aryl proline reste un challenge de taille du fait de leur complexité à être obtenus de façon énantiopure.^[51]

Enfin, le réactif **24a** a pu être appliqué au réarrangement stéréosélectif d'arylcétones α,β -insaturées.^[52] La réaction procède selon une attaque électrophile de l'iodane sur la double liaison afin d'obtenir l'intermédiaire aryliodé, qui semble pouvoir être stabilisé par la formation d'un ion phénonium.^[53] Ce cation peut ensuite réagir avec une seconde molécule d'alcool pour donner le produit de migration 1,2 (**61** et **62**). Là encore, la stéréodifférentiation

est induite par le réactif iodé lors de l'addition électrophile sur la double liaison, de façon comparable à ce qui a déjà été décrit par Fujita et sur la réaction précédente (Schéma 17).

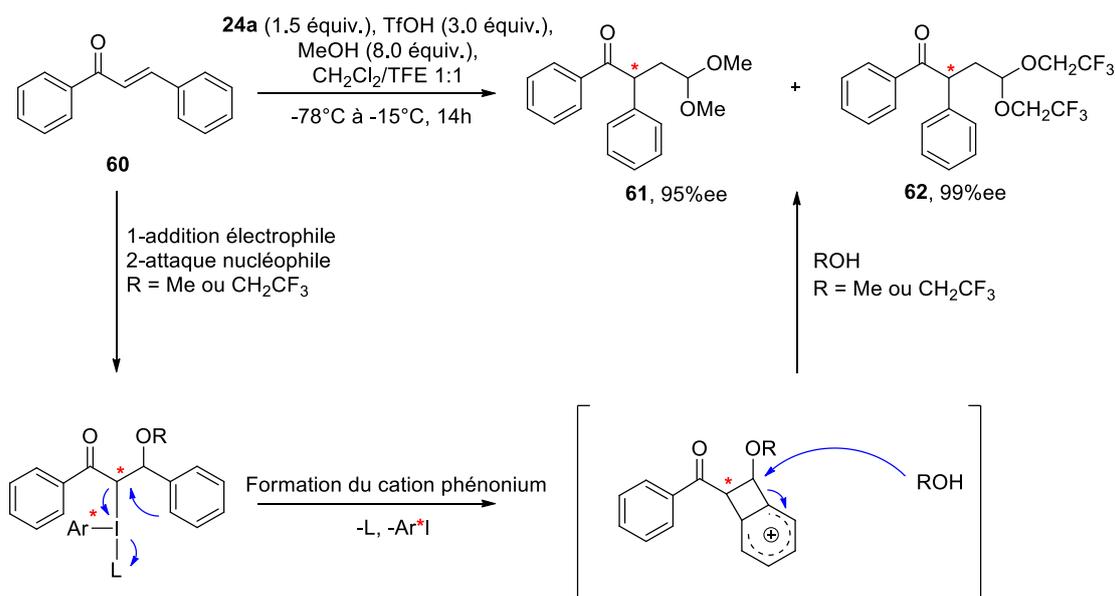


Schéma 17

II.2.1.2 Morifumi Fujita et les dérivés de l'acide lactique

Le groupe de Fujita (*Université de Hyogo, Japon*) a décrit en 2007 la synthèse d'iodanes- λ^3 tels que le composé **63** dans lesquels l'oxygène du carbonyle d'un ester est impliqué dans une interaction avec l'iode. La réaction de tétrahydrofuranylation sur **64** effectuée avec ce réactif lui a permis d'obtenir le produit **65** avec une énantiosélectivité de 64 % (Schéma 18).^[54]

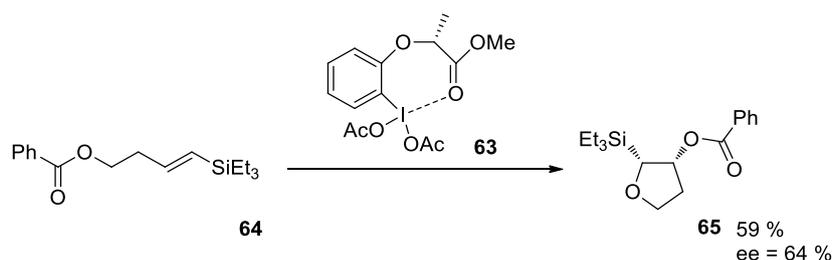
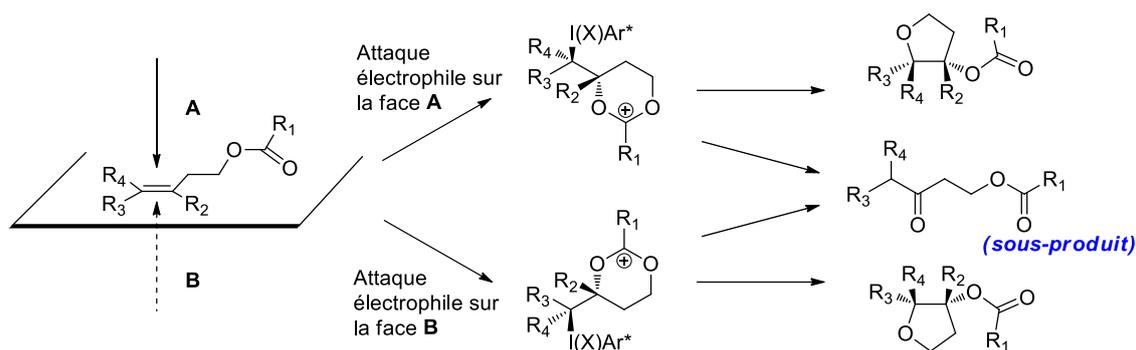


Schéma 18

L'hypothèse mécanistique formulée par Fujita est présentée dans le schéma 19^[55] : la double liaison enrichie en électrons subit une addition électrophile par l'iodane et le groupement acyloxy- participe vraisemblablement à une attaque nucléophile en anti par rapport au groupement iodanyl. L'intermédiaire cationique 1,3-dioxan-2-yl obtenu s'hydrolyse, ce qui permet une nouvelle cyclisation intramoléculaire afin d'obtenir le tétrahydrofurane souhaité ainsi que le départ du groupement iodoarylique. Il est important de

noter que la tétrahydrofuranylation est stéréospécifique : en effet, les composés *cis* sont obtenus à partir des alcènes (*E*) et les composés *trans* à partir des alcènes (*Z*) (Schéma 19).

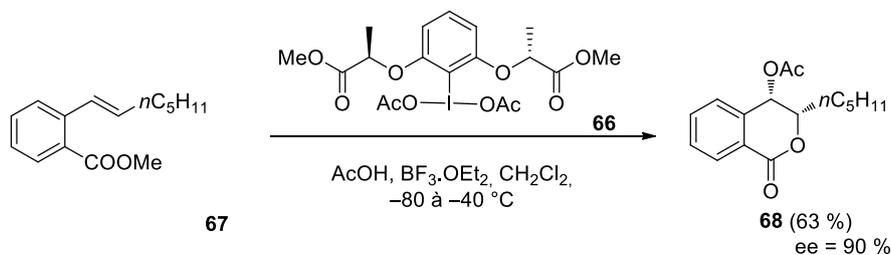


Fujita propose trois étapes pour un contrôle optimal de la stéréochimie :

- la différenciation faciale de l'approche du iodane- λ^3 vis-à-vis de l'oléfine est à son avis l'étape clef de la réaction : en effet la stéréosélectivité dépend de l'encombrement des substituants R_2 , R_3 et R_4 de l'oléfine
- l'addition nucléophile interne du groupement acyloxy- : en effet, elle est concertée avec l'addition du iodane- λ^3 puisqu'elle se fait en *anti*
- la décomposition de l'intermédiaire cationique 1,3-dioxan-2-yl qui peut influencer l'excès énantiomérique si elle se déroule de manière diastéréosélective.

Tout l'enjeu de cette réaction consiste donc à trouver un équilibre entre les trois étapes pour la sélectivité. Le composé dicarbonylé acyclique obtenu est quant à lui un sous-produit résultant de l'hydrolyse.

Sur le même modèle, le dérivé iodé C_2 -symétrique **66** pourvu de deux motifs lactates a ensuite été décrit.^[56] Engagé dans une réaction d'oxylactonisation, il offre un contrôle quasi parfait de la stéréochimie au cours de la transformation, cette fois-ci selon un processus intermoléculaire! (Schéma 20)



Dans cette réaction, il est intéressant de noter que le produit obtenu est un produit *syn*. Fujita et son équipe ont proposé le mécanisme représenté sur le schéma 21. Le

(diacétoxyiodo)arène est d'abord activé par la présence d'acide *para*-toluènesulfonique ainsi que de trifluorure de bore. L'espèce iodée (III) hautement électrophile est attaquée par la double liaison plutôt nucléophile ; s'en suit vraisemblablement une attaque nucléophile avec inversion de configuration. L'espèce alkylodane- λ^3 de type **B** ou **C** subit alors une seconde attaque nucléophile avec inversion de configuration. La première substitution se fait probablement en position benzylique, où une charge positive serait présente, l'intermédiaire **B** est alors généré. Le contre-ion de l'intermédiaire **A** est le premier nucléophile à en juger par la formation préférentielle du composé tosyloxy- malgré la présence d'acétates beaucoup plus nucléophiles. La participation concomitante du carboxylate (ou de l'acide) conduit au départ du groupement arylodanyle. La δ -lactone est alors formée selon cette voie. En effet, la réaction pourrait se dérouler selon l'intermédiaire **C** mais les régiosélectivités obtenues sont indépendantes de la nucléophilie de l'acide et de l'ester. Par ailleurs, si la voie de l'intermédiaire **C** était suivie, la pureté optique du produit final s'en trouverait diminuée à cause de la perte de discrimination faciale engendrée par l'élimination du groupement arylodanyl en position benzylique.^[24]

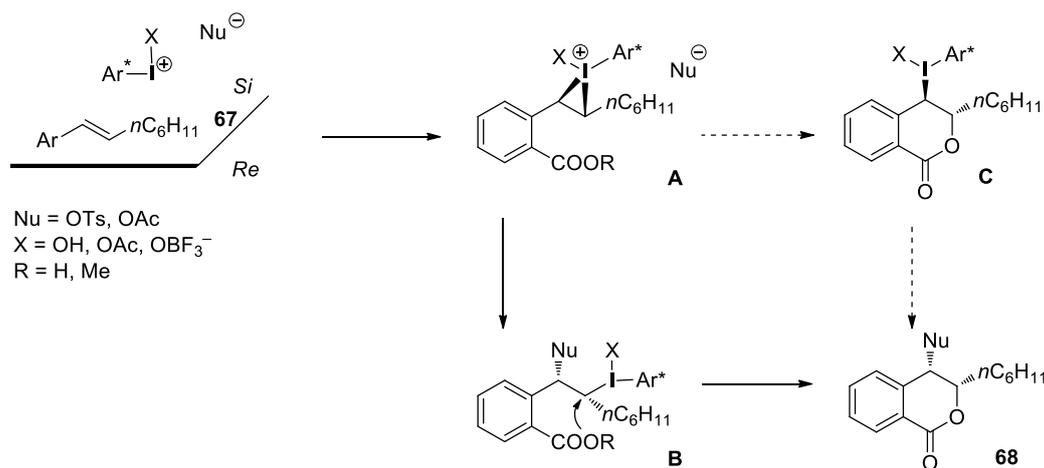


Schéma 21

L'intermédiaire cationique 1,3-dioxan-2-yl généré peut aussi être obtenu lors de la réaction d'oxyacétylation de Prévost et Woodward avec le réactif **63**, mais aussi avec le réactif **66**.^[57] Fujita a joué ici sur les conditions l'hydrolyse du cation optiquement actif dans le but d'obtenir le produit *syn* ou *anti*. En effet chacun des deux composés peut être obtenu avec une très haute stéréosélectivité et avec de très hautes énantiosélectivités (Schéma 22).

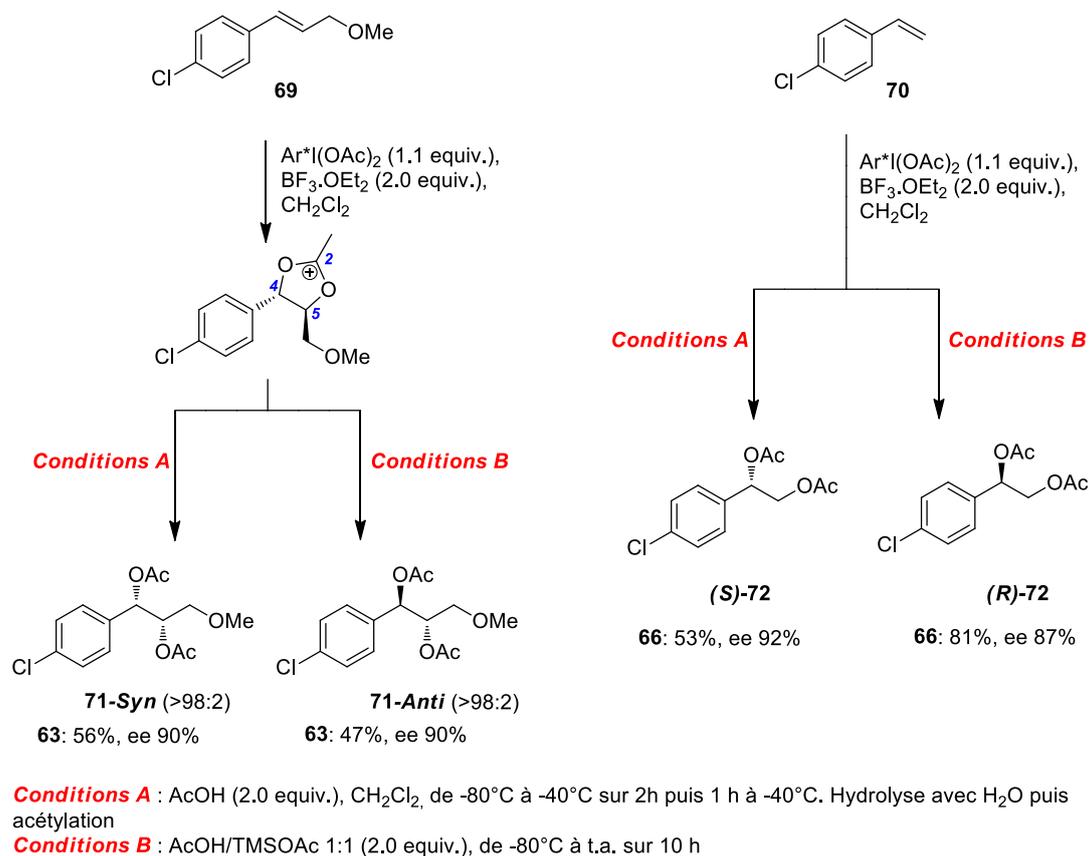


Schéma 22

La sélectivité peut s'expliquer de façon semblable au mécanisme de la réaction de Prévost et Woodward. Ainsi, l'addition d'eau sur la position 2 du cation conduit à la formation du produit *syn* avec rétention de configuration. En revanche, la formation du composé *anti* doit sans doute s'expliquer par une réaction de type S_N2 avec l'acide acétique (ou bien l'acétate). La stéréodifférentiation a lieu ici lors de l'attaque électrophile du dérivé iodé sur la double liaison (l'iodane de configuration *R* donne un cation de configuration *S* sur la position benzylique). De ce fait, il est clair que l'hydrolyse avec l'acide acétique a lieu de façon régiosélective sur la position benzylique (position 4), là où la charge positive est localisée. Ensuite, compte tenu des valeurs de *ee* obtenues, l'attaque de type S_N2 en position 5 peut être exclue.

Une attaque de type S_N1 devrait quant à elle donner un mélange de produits *syn* et *anti*, et doit sans doute avoir lieu dans le cas où un groupement électrodonneur est placé en position *para* sur l'aryle ; en effet, de tels groupements semblent stabiliser la charge positive en position benzylique et donc faciliter cette voie S_N1, favorisant ainsi une chute de la sélectivité *syn/anti*.

Enfin, le groupe de Fujita et son équipe ont appliqué les méthodologies développées aussi bien dans le cadre de la réaction d'oxylactonisation que dans la réaction de Prévost et

Woodward à la synthèse de produits naturels, notamment des dérivés dihydroxyisochromanone, tels que la 4-hydroxymelléine ou encore un dérivé de la fusarentine ou de la monocérine (Schéma 23).^[58] Une approche catalytique a été récemment développée mais l'utilisation du *m*-CPBA comme co-oxydant conduit à la formation de sous-produits probablement issus de l'époxydation du substrat styrényle en quantité non négligeable.^[59]

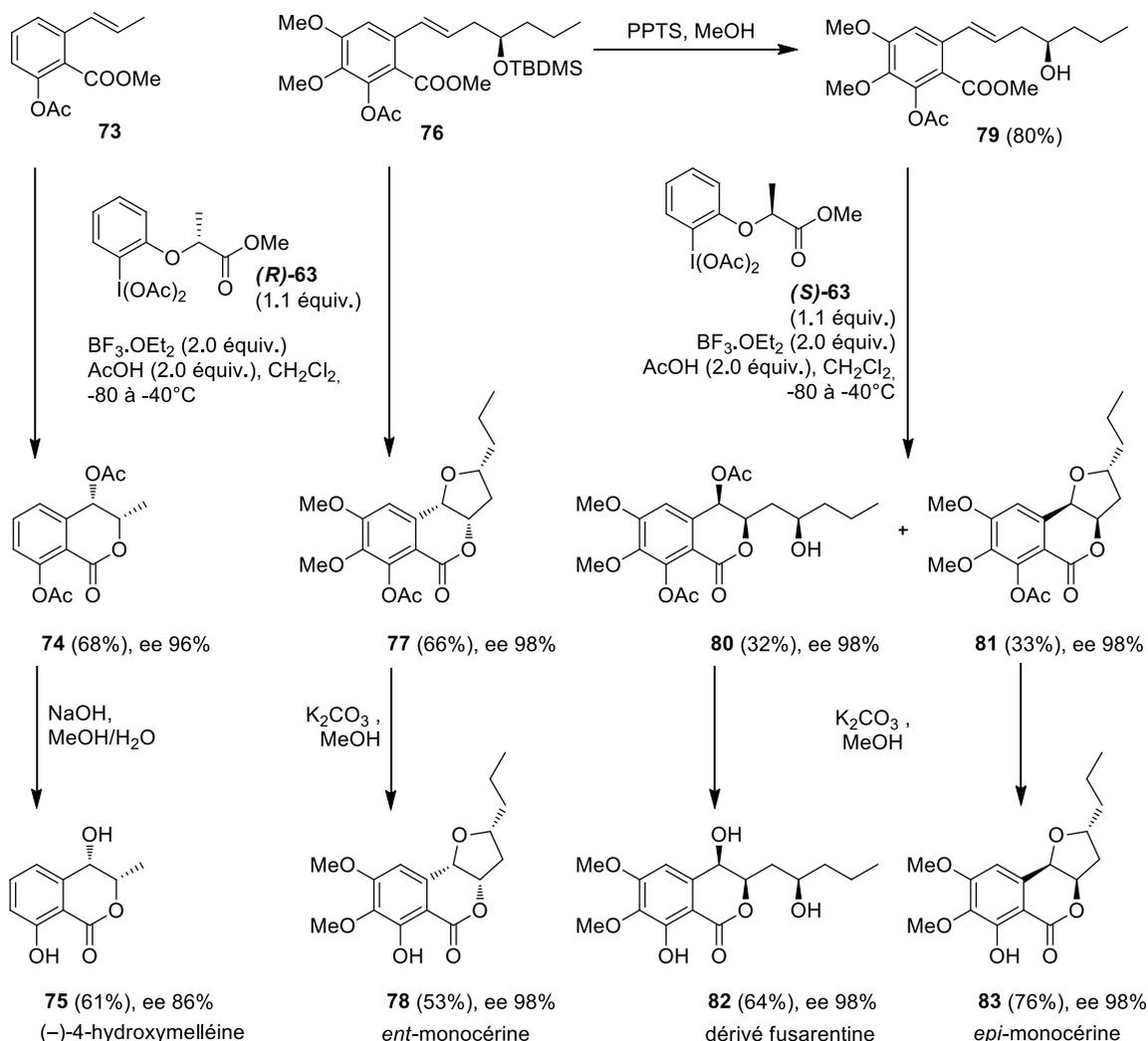


Schéma 23

II.2.1.3 Kilian Muñiz : réactions de diamination

Toujours basé sur le motif lactate proche de celui développé par Fujita, l'équipe espagnole de Muñiz (*Institut de Recherche Chimique de Catalogne, Tarragone, Espagne*) a récemment décrit une synthèse hautement énantiosélective de diamines sur des dérivés du styrène. La réaction conduite à 0°C dans le dichlorométhane a permis d'obtenir des excès énantiomériques allant jusqu'à 99 % (Schéma 24).^[60]

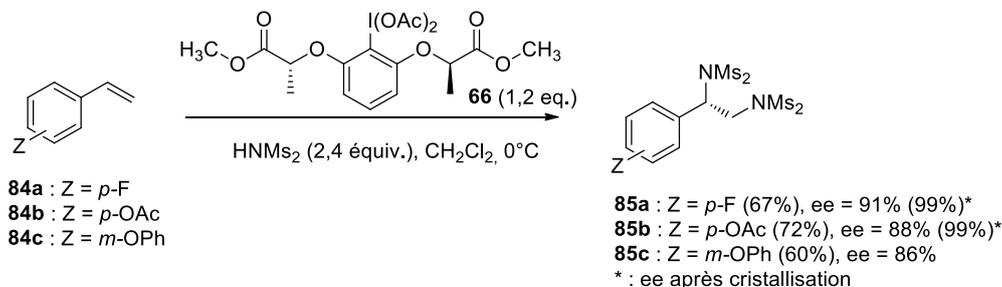


Schéma 24

Le mécanisme proposé est décrit dans le schéma 24. Dans un premier temps, une amine vient attaquer l'iode *via* un échange de ligand. L'iodane- λ^3 alors obtenu est plus électrophile et réagit sur la double liaison pour former un « pont iodonium ». L'amidure libéré attaque alors en *anti* du pont iodonium. L'élimination d'acide acétique permet de former un nouvel intermédiaire de type iodonium, ainsi qu'un deuxième amidure. Le mécanisme postulé, en accord avec les énantiosélectivités observées, passe par la formation d'un aziridinium conduisant à l'élimination d'iodobenzène. Cet aziridinium est aussitôt attaqué en *anti* par l'amidure restant dans le milieu. Cependant, aucun élément n'est donné ici quant à la stéréosélectivité faciale de l'attaque électrophile vis-à-vis de l'alcène, mais on peut aisément envisager que le groupement aryle chiral soit responsable de la sélectivité observée (Schéma 25).

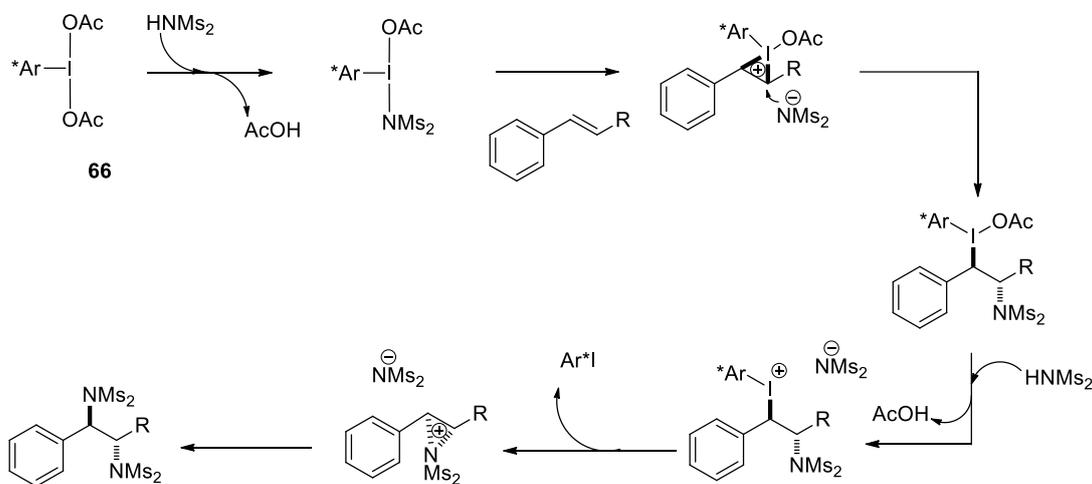


Schéma 25

Muñiz a finalement décrit quelques temps après la diamination du même styrène par un composé diodé C_2 -symétrique binaphtylique inspiré de ceux décrits par Ochiai mais aussi par notre équipe.^[61] Ces nouveaux composés de types biaryliques ont été traités de façons à obtenir des ligands de types imido liés à l'azote. Ils ont toutefois été testés en réaction de diamination oxydante, préparés de façon *in situ* à partir du μ -oxo diacétate correspondant, et se sont pour l'instant révélés décevants du point de vue de l'induction d'asymétrie (Schéma 26).

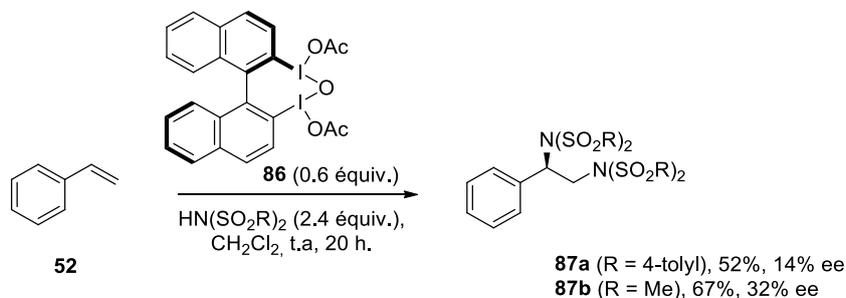


Schéma 26

II.2.1.4 Cristina Nevado: réaction d'aminofluoration énantio et régiosélective

Le groupe de Cristina Nevado (*Institut de Chimie Organique, Université de Zürich, Suisse*) a publié au début de cette année une réaction d'aminofluoration d'ainoalcènes à l'aide des dérivés **88**, une série inspirée là encore des composés de type lactate de Fujita, mais cette fois-ci porteurs de ligands fluorés (Figure 15).^[62] Ces composés **88** ont seulement pu être caractérisés par RMN ¹H et ¹⁹F, probablement du fait de leur faible stabilité. Si la formation d'un iodane-λ³ n'est pas prouvée de façon claire, elle est fortement suspectée, notamment du fait de l'oxydant utilisé ici, le Select-Fluor[®].

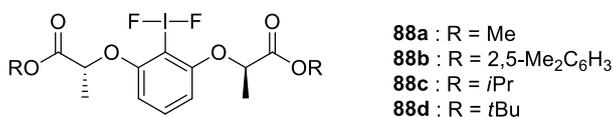


Figure 15

Ainsi, l'aminofluoration de pentèneamines **89** a pu être réalisée avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités, proches de 99% après une seule recristallisation (Schéma 27). Le gros avantage de cette réaction est qu'elle est régiosélective puisque seul le produit de cyclisation 6-*endo* **90** est obtenu. Des réactions réalisées avec les iodanes énantiomères ont permis de prouver que l'induction d'asymétrie provenait bien de l'iodane.

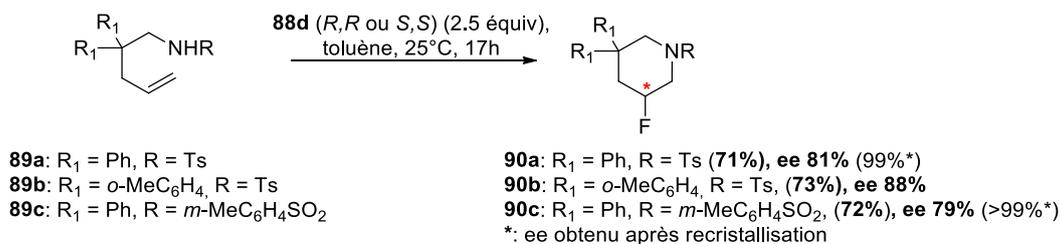


Schéma 27

Le mécanisme proposé est décrit dans le schéma 27 : la première étape est une oxydation du sulfonamide (Voie A) puisqu'aucun produit de type *5-exo* n'est obtenu et que les substrats *N*-tosylés réagissent plus rapidement que les *N*-nosylés, plutôt qu'une étape d'oxydation de l'alcène (Voie B).^[57] Ensuite, le manque de réactivité des amines tertiaires semble montrer que l'activation du iodane par liaison H précède l'échange de ligands sur l'iode (intermédiaire **A**).^[63] L'aminofluoroiodonium **B** réagit ensuite avec l'oléfine et forme l'intermédiaire **C**, qui subit ensuite une attaque nucléophile du fluor sur le carbone le plus substitué pour donner le produit de cyclisation *6-endo* avec une sélectivité *anti*.

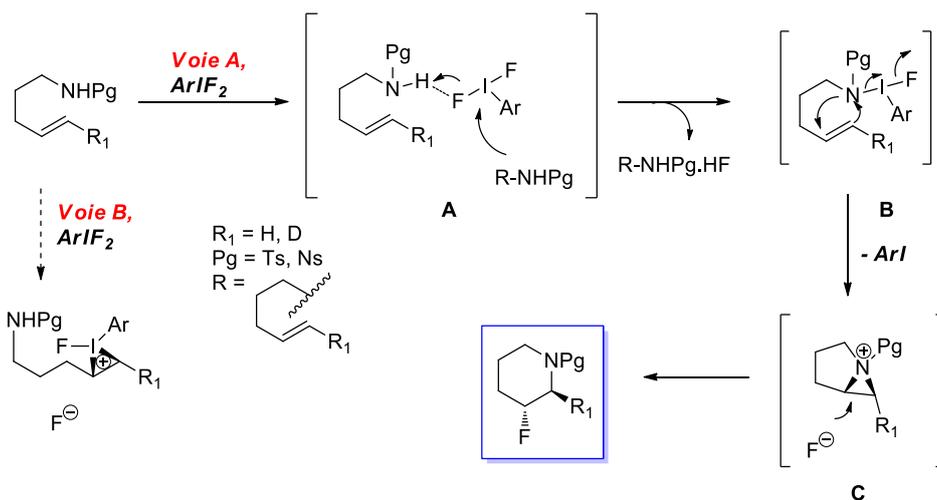


Schéma 28

Cependant, cette réaction est limitée car elle n'est applicable qu'à la formation de piperidines du type **90**. En effet, la formation d'azépanes **92** à partir des hétéroamines **91** ne donne aucun résultat si une activation à l'or n'est pas effectuée au préalable (Schéma 29). Ceci laisse penser que la cyclisation *7-endo-trig* est moins favorable. Le rôle de l'or n'est pas très clair, mais il semble affecter la conformation du substrat en coordonnant l'oléfine et favorisant la formation de l'intermédiaire **C** correspondant.

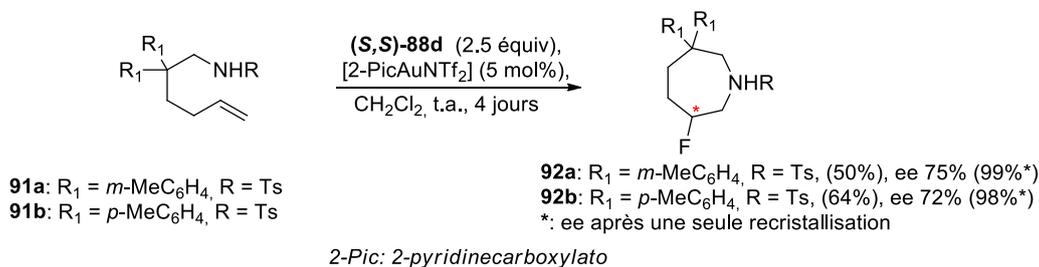


Schéma 29

II.2.2 α -Fonctionnalisation de cétones et composés apparentés

II.2.2.1 α -Arylation de cétones: le projet de Berit Olofsson

Le groupe de Berit Olofsson (*Université de Stockholm, Suède*) est spécialisé dans la préparation de sels de diaryliodoniums. C'est ainsi qu'ils se sont intéressés à la conception et à la synthèse de sels de diaryliodoniums chiraux, afin de réaliser l' α -arylation asymétrique de composés carbonylés sans utiliser de métaux.^[64]

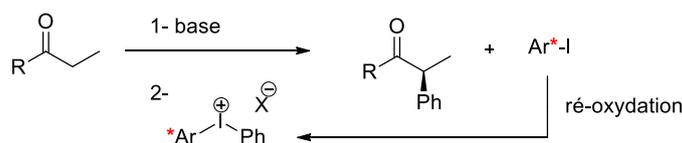


Schéma 30

Son choix s'est porté sur la synthèse de composés disymétriques qui, lorsqu'ils sont employés lors d'arylations d'énolates ou d'hétéroatomes, peuvent être différenciés au niveau de l'aryle transféré (Figure 16). Ainsi, l'aryle le plus électro-déficient est transféré préférentiellement, bien que dans certains cas, l'aryle portant un substituant peut être transféré (c'est l'effet *ortho*).^[65] Deux parties ont alors été envisagées : un noyau phényle nu qui sera transféré au substrat et une moitié arylique qui assurera le transfert d'asymétrie. Ce noyau comportera des substituants chiraux oxygénés, ce qui devrait l'enrichir en électrons et donc assurer une chimiosélectivité dans le transfert d'aryles. Partant du principe que le phényle le moins riche sera transféré, le iodoarène chiral pourra être récupéré et ré-oxydé, assurant ainsi une économie d'atomes non négligeable.

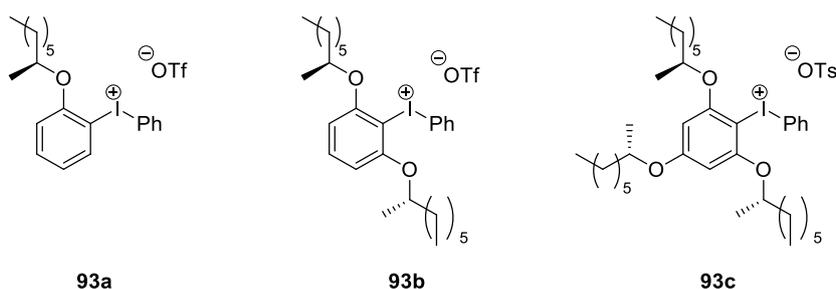


Figure 16

La synthèse de ces composés s'est quant à elle révélée très délicate (Schéma 31). En effet, toutes les techniques de formation de sels de diaryliodonium, notamment celles précédemment développées par Olofsson sur des substrats achiraux se sont révélées très peu voire totalement inefficaces,^[26b, 26c, 66] les substituants chiraux étant très sensibles aux conditions acides. Du fait de leur différence en termes de préparation, notamment lors de

l'oxydation, il serait intéressant de comparer la chimiosélectivité des trois composés vis-à-vis de la réaction d'arylation. Ils sont par ailleurs en cours d'évaluation.

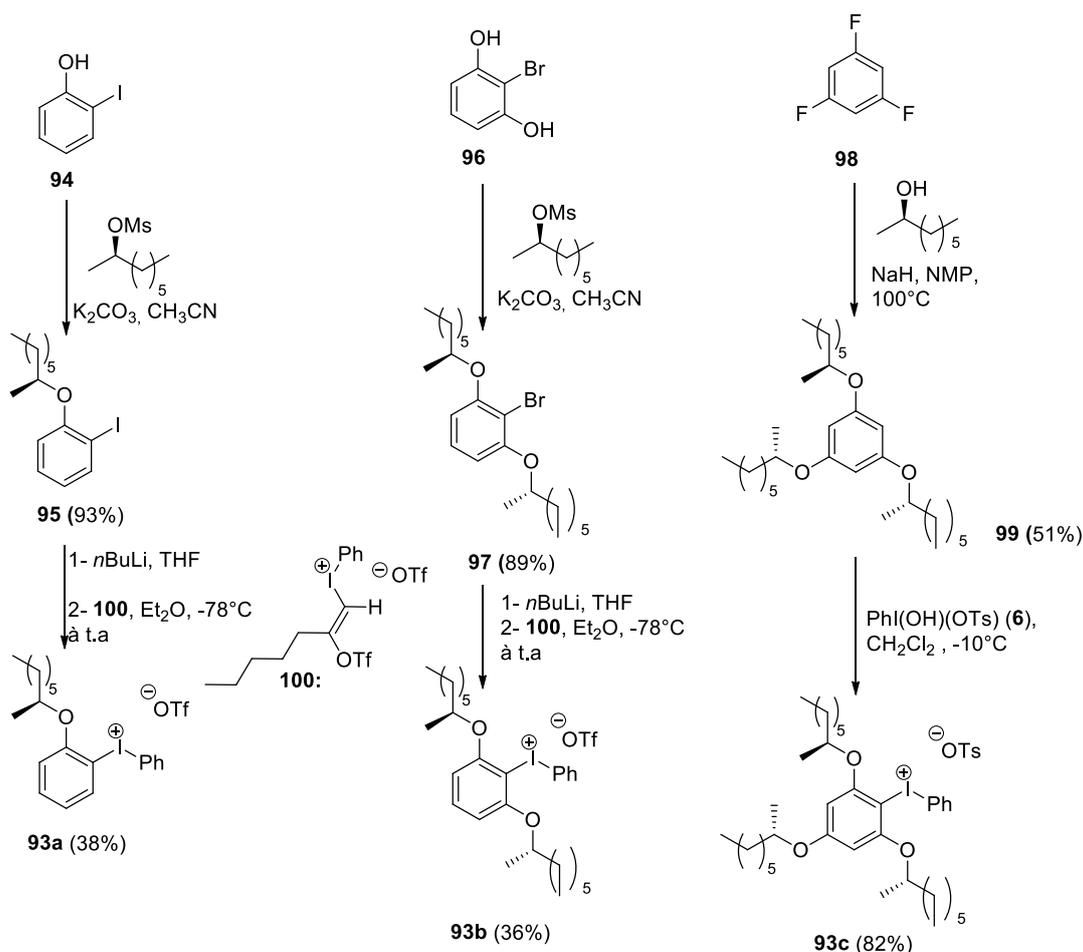


Schéma 31

II.2.2.2 α -Tosyloxylation de cétones

La fonctionnalisation de composés carbonylés est une des grandes classes de réactions pouvant être réalisée à l'aide d'iode hypervalent. L'une des réactions les plus décrites est l' α -oxytosylation de la propiophénone. Si Wirth (*Université de Cardiff, Grande-Bretagne*) a longtemps été leader dans ce domaine,^[49, 67] de nombreux groupes à travers le monde parmi lesquels celui de Moran (*Université d'Huddersfield, Grande-Bretagne*),^[68] le groupe de Zhang (*Université de Nankai, Chine*)^[69] ou encore le groupe de Legault (*Université de Sherbrooke, Canada*)^[70] ont travaillé sur ce sujet ces dernières années.

Le mécanisme de la réaction d'oxytosylation a été proposé par Wirth et fait état de deux voies possibles : après la formation du iodane de type Koser, l'énol de la cétone peut réagir avec ce dernier pour former un énoxyiodane (Voie A) qui peut réagir ensuite avec

le tosylate et faire disparaître Ar-I qui est un très bon groupe partant *via* une réaction de substitution de type S_N2' .^[36b, 71] De façon alternative, l'iodane électrophile peut attaquer la double liaison (étape de stéréodifférenciation semblable à ce que décrit Fujita), le retour à la forme cétone permettant de former le nouveau centre asymétrique en α du carbonyle, qui subit une attaque nucléophile de type S_N2 et libère ainsi Ar-I (Schéma 32).^[72]

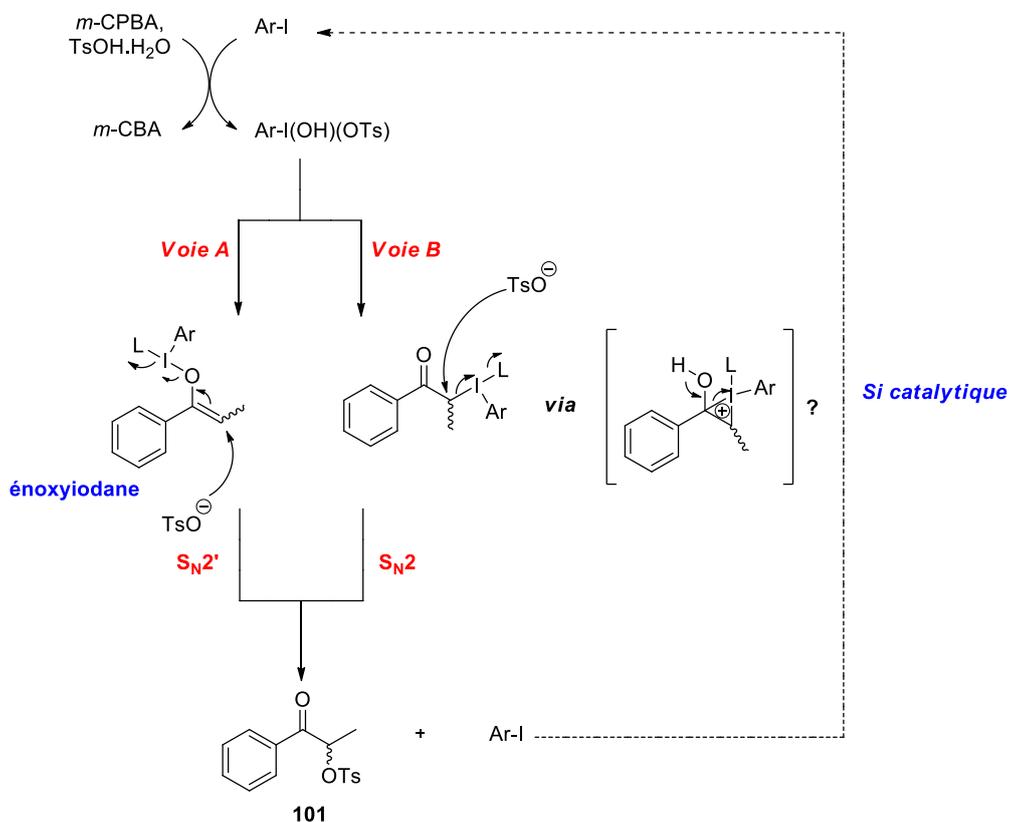


Schéma 32

Ainsi, plusieurs dérivés iodés hypervalents ont été développés par ces différentes équipes dans le but de favoriser la formation de l'un ou de l'autre des énantiomère issus de la propiophénone. Les conditions réactionnelles ainsi que les résultats obtenus sont résumés sur le schéma 33.

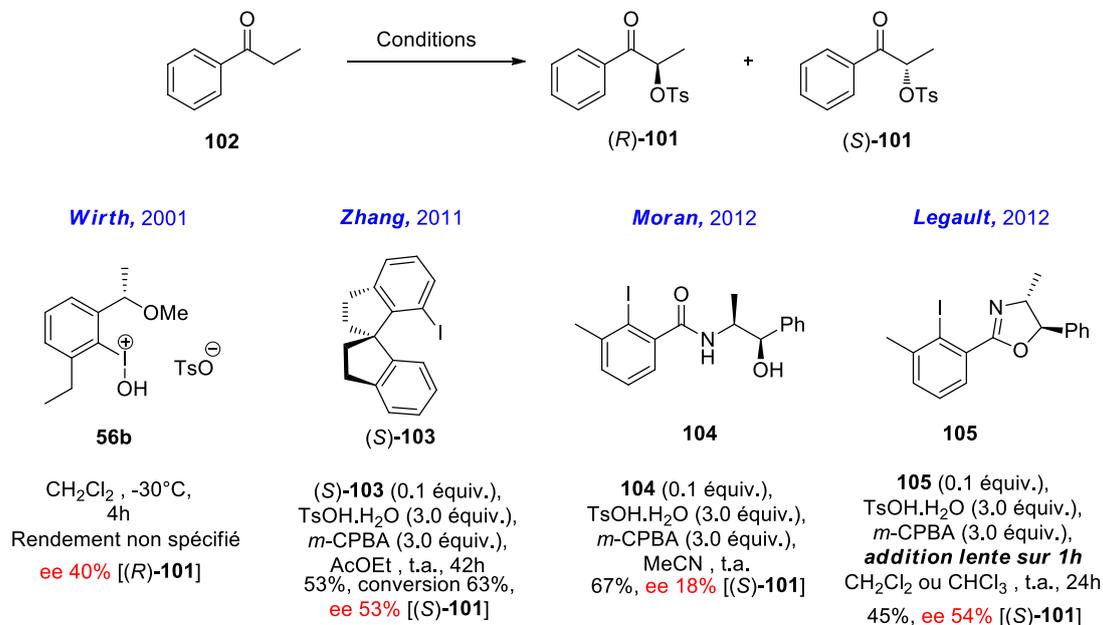


Schéma 33

Pour Wirth, si le mécanisme se déroule selon la voie **B**, alors la discrimination faciale a lieu de façon similaire aux intermédiaires proposés pour la dioxytosylation du styrène (*cf.* paragraphe II.2.1.1). Si la réaction se déroule selon la voie **A**, alors le mécanisme est plus flou puisque la géométrie de l'énoxyiodane (*Z* ou *E*) est inconnue. Néanmoins, selon lui, étant donné la stéréochimie obtenue sur le produit, la voie **A** paraît peu probable car la chiralité se retrouverait trop loin de l'endroit où se déroule la réaction. Il paraît important de noter que l'introduction d'un motif *meta*-chlorobenzoate n'a jamais lieu, de même que la réaction de Baeyer-Villiger.^[73] Dans ces conditions, aucune racémisation n'est observée, ce qui semble montrer qu'une pseudo-chélation est requise pour un haut degré d'énantiosélectivité. Ainsi la formation d'un intermédiaire pseudocyclique ne doit pas être négligée.

Zhang a réalisé la première α -oxytosylation de la propiophénone de façon catalytique en utilisant la dérivé iodé **103** dans l'acétate d'éthyle.^[69] Dans ce cas, l'iodane est généré *in situ* et a permis d'obtenir majoritairement le composé (*S*)-**101**, avec un rendement de 53% et une énantiométrie de 53%. Il a ensuite proposé deux états de transitions possibles pour la formation du produit d'oxytosylation, en tenant compte de la stéréochimie du produit obtenu. Dans le modèle **TS1**, il y a répulsion entre le méthylène en position 2' de l'oxydant chiral et le phényle de la propiophénone **102**. Au contraire, aucune force répulsive ne semble être observable dans l'état de transition **TS2** car le noyau aryle de la propiophénone se retrouve loin de la position 2'. Ainsi, l'iodane chiral s'approche sur la face *Re* de la propiophénone et le tosylate peut ainsi attaquer selon une approche de type S_N2. Zhang propose néanmoins que ce n'est pas la propiophénone elle-même qui réagit mais son énole de configuration *Z*, sans en apporter aucune preuve, mise à part la stéréochimie du produit final (Schéma 34)

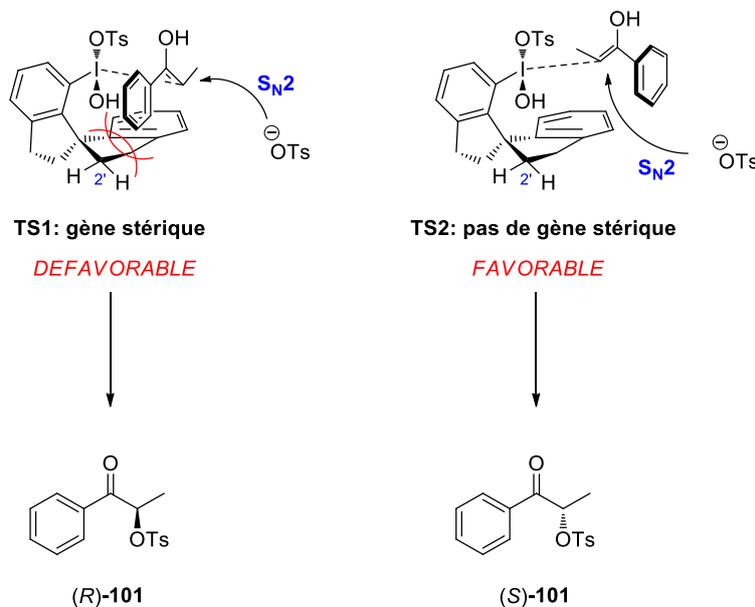


Schéma 34

Zhang contredit tout de même Wirth sur le problème de la racémisation du produit tosylé obtenu. En effet, si Wirth ne l'observe pas, Zhang observe une perte de l'énantiosélectivité de l'ordre de 10% après 42h de réaction si le produit tosylé est soumis aux conditions réactionnelles sans ajouter le iodé **103**.^[67b] Ceci semble dû principalement à l'acidité de TsOH.H₂O (pK_a = -2,8). Le meilleur résultat obtenu par Zhang sur la réaction elle-même est celui obtenu sur la phénylpropylcétone où l'énantiosélectivité a atteint 58%, mais avec un rendement modeste de 25%.

Moran n'a quant à lui pas obtenu de si bons résultats, les sélectivités obtenues étant très basses, voire nulles.^[68] Le meilleur résultat a été obtenu pour le composé arylodé **104** dérivé de la noréphédrine qui, lorsqu'il est utilisé pour générer l'iodane *in situ*, a permis d'obtenir une énantiosélectivité de 18% pour (S)-**101**. Néanmoins, un de ses composés dérivé de l'éphédrine (**109**) a donné le meilleur résultat jamais obtenu sur la cyclisation oxydante de l'acide 5-oxophénylpentanoïque **106** (Schéma 35), puisque l'énantiosélectivité obtenue sur la lactone **107** est de 51%, au contraire des résultats négatifs obtenus par Wirth.^[67c]

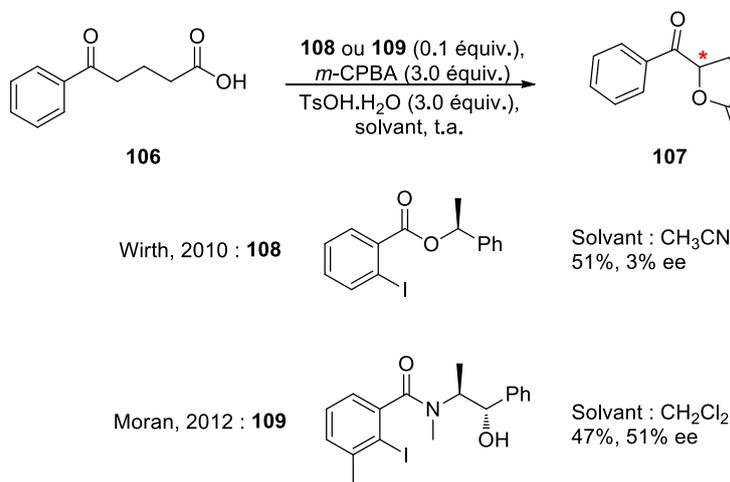


Schéma 35

Aucun mécanisme n'est ici proposé, ni même aucune explication pour le sens de l'induction d'asymétrie. A l'inverse, Legault et son équipe (*Université de Sherbrooke, Canada*) ont proposé une étude assez riche et complète sur l'utilisation de dérivés de type iodophényloxazoline où les résultats obtenus sont assez prometteurs même s'ils doivent être nuancés dans certains cas.

Selon Legault, la réaction d'oxytosylation de la propiophénone nécessite l'utilisation d'une base de Lewis (imine, amide, éther) afin de stabiliser au maximum le réactif de type Koser.^[70a] Cette stabilisation peut cependant poser un problème de réactivité si elle est trop importante. Il devient nécessaire d'introduire une tension (introductions de groupements en position *ortho* sur l'aryle) afin de déstabiliser le système et ainsi forcer les ligands à être en dehors du plan de l'aryle. Il s'agit du twist hypervalent, pour la première fois appliqué à l'iode (III)! (Figure 17).

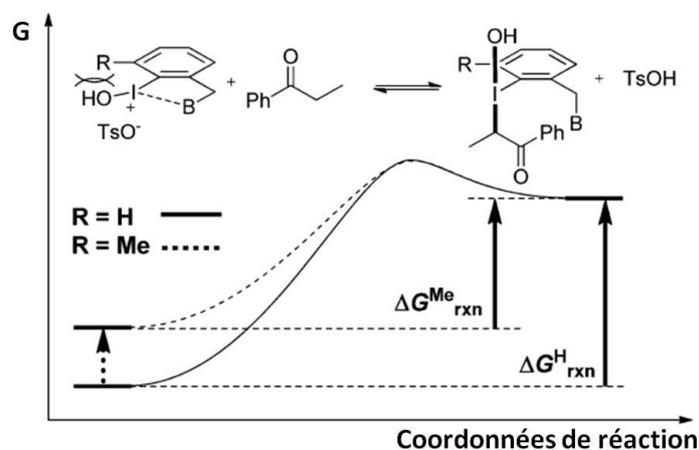


Figure 17

L'équipe de Legault a ainsi développé des composés inspirés de la famille des PHOX (phénylphosphinoxazolines), très utilisés en catalyse organométallique.^[74] Les dérivés

comportant un substituant alkyle sur le cycle se sont révélés beaucoup plus actifs que leurs analogues non substitués. Ensuite, les meilleures énantiosélectivités ont été obtenues avec les composés dont la chiralité est située au plus proche de l'oxygène sur le noyau oxazoline, et le fait de supprimer la chiralité en α de l'azote n'entraîne ni baisse, ni gain en énantiosélectivité. Ce groupement alkyle ou phényle apporte principalement de l'encombrement stérique (Figure 18). Cependant, c'est ce centre qui contrôle le sens de l'induction d'asymétrie, les expériences réalisées avec l'oxazoline énantiomère conduisant à la formation du produit d'oxytosylation énantiomère, avec une sélectivité similaire.^[70b]

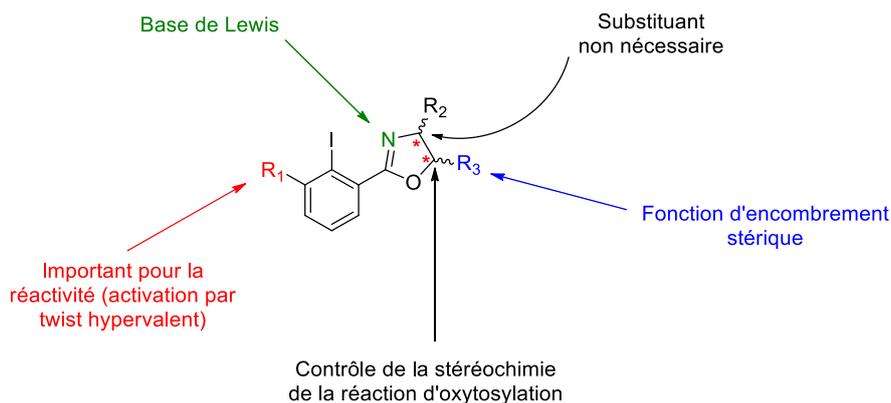


Figure 18

Le fait que le centre asymétrique en α de l'oxygène contrôle la stéréochimie semble à première vue surprenant. Néanmoins, Legault propose une explication basée sur des calculs de chimie théorique. Les structures sont optimisées au niveau MPW1K, avec un modèle de solvation PCM pour l'acétonitrile, une base 6-31+G(d,p) pour les atomes légers et une base LANL2DZdp(ECP) pour l'atome d'iode. Dans un premier temps, et compte tenu des valeurs de pKa ($-2,8$ pour TsOH.H₂O et $4,4$ pour une oxazoline),^[75] la protonation de l'azote est une réaction favorable et exergonique avec un ΔG de $-12,6$ kcal/mol. En revanche, un comportement différent est observé pour la protonation de l'intermédiaire iodane. En effet, la protonation de l'intermédiaire **Int-A** est endergonique. Bien qu'**Int-A** soit l'intermédiaire le plus stable, ce n'est pas le plus électrophile du fait de la forte interaction entre N et I. La protonation fournit donc l'énergie d'activation nécessaire pour la formation de l'intermédiaire bis cationique **Int-B** (Schéma 36).

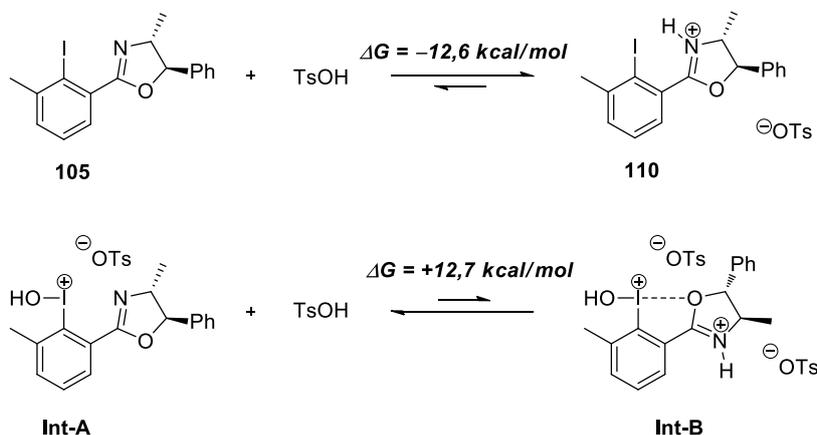


Schéma 36

Dans l'intermédiaire **Int-B**, l'oxazoline tourne de façon à positionner son oxygène au plus près de l'iode électrophile afin de maximiser l'attraction coulombienne. Dans une telle conformation, le centre stéréogénique au plus près de l'oxygène se retrouve dans l'environnement proche de l'iode et influence l'approche du substrat (Figure 19).

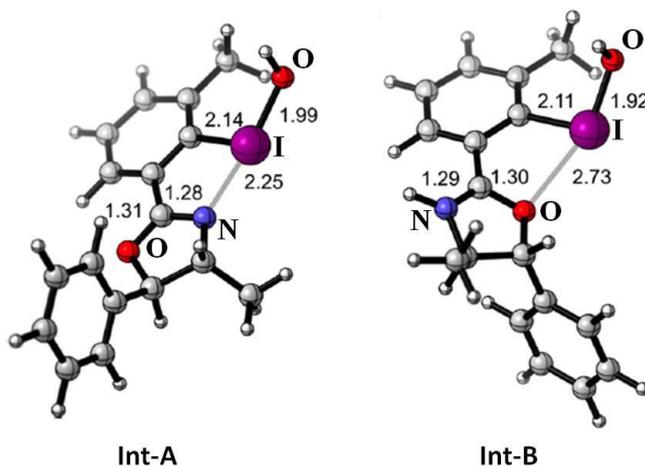


Figure 19

Ensuite, l'interaction O---I dans l'intermédiaire **Int-B** est plus faible que l'interaction N---I dans l'intermédiaire **Int-A**, ce qui apparaît évident compte-tenu des distances calculées. Cela introduit ainsi une torsion défavorable dans **Int-B**. La présence du méthyle en ortho de l'iode favorise de plus la protonation de **Int-A** car les calculs ont montré que la protonation du même intermédiaire sans substituant sur l'aryle était encore plus endergonique ($\Delta G = 14,9$ kcal/mol), ce qui explique aussi l'influence positive du substituant sur la réactivité (R_1). Ainsi, bien que la formation d'**Int-B** ne soit pas favorable, sa viabilité et donc l'interaction I---O lors de la réaction est confirmée par l'utilisation de l'analogue méthylé sur l'azote qui a conduit à des résultats similaires en termes de rendement et d'énantiosélectivité (Schéma 37).^[70b]

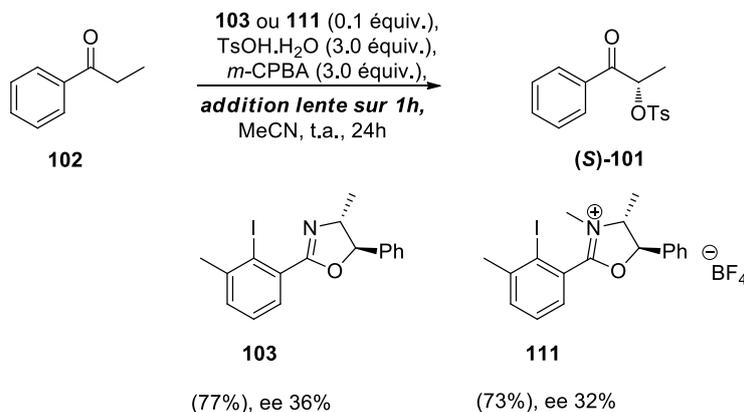


Schéma 37

La nature du solvant a aussi été examinée par l'équipe de Legault. Ainsi, les solvants apolaires donnent les meilleures énantiosélectivités car ils favorisent les interactions électrostatiques fortes et donc favorisent **Int-B**, mais en causant une perte importante de rendement. La meilleure sélectivité a été obtenue dans le CH_2Cl_2 (54% ee), mais une sélectivité équivalente et un meilleur rendement ont été obtenus dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) avec 45% ee et 72% de rendement. L'eau ne peut pas être utilisée comme solvant, mais la molécule liée à TsOH est indispensable, la réaction ne fonctionnant pas en milieu totalement anhydre.

La nature du substituant R_1 en *ortho* de l'iode est importante puisqu'il ne faut pas que ce soit un groupement électroattracteur ou électrodonneur par effet inductif, ce qui entraînerait une chute drastique de sélectivité ou tout simplement une inactivité du réactif iodé. Les groupements électroattracteurs par effet inductif situés sur la position *para* de l'aryle sont tolérés, mais les groupes électrodonneurs entraînent une chute de réactivité, tout comme leur introduction en position *ortho* de l'aryle. La nature du substrat est elle aussi prépondérante : si la longueur de la chaîne alkyle n'a pas d'influence sur les sélectivités observées, les cétones cycliques donnent des sélectivités plus modestes ou bien sont inertes. Les cétones aliphatiques sont quant à elles totalement inertes, probablement à cause de leur énolisation très lente. Finalement, la stœchiométrie de l'acide et du co-oxydant a été étudiée : réduire leur quantité rallonge le temps de réaction mais ne cause pas de perte de rendement ou de sélectivité. Le point important est qu'il faut ajouter lentement l'oxydant sur une durée de 1 heure afin d'éviter la possible oxydation de l'azote du cycle oxazoline qui empêcherait le déroulement de la réaction.

Pour en finir avec les oxazolines, Legault a très récemment démontré qu'il y a une limite de taille dans la nature des substituants à introduire en position R_3 .^[70c] En effet, si ce substituant est trop encombré (notamment avec des dérivés du menthol ou du camphre), cela empêche une discrimination faciale efficace lors de la formation de l'intermédiaire iodonium.

En revanche, les centres secondaires (ceux déjà présents sur le menthol par exemple) peuvent aider à ajouter une meilleure discrimination faciale. Ces résultats ont permis à Legault et son équipe de mieux comprendre la réactivité de leurs composés et ainsi de proposer de nouvelles structures (Figure 20).

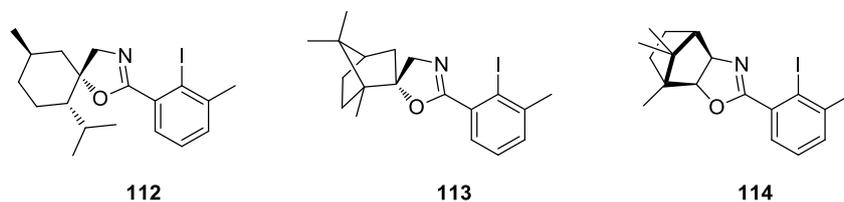


Figure 20

II.2.2.3 Cycloéthérification: l'hypiodite de Kazuaki Ishihara

Le groupe d'Ishihara (*Ecole Supérieure d'Ingénierie, Université de Nagoya, Japon*) a décrit la synthèse de dihydrobenzofuranes **117** de façon hautement énantiosélective à l'aide du précatalyseur chiral **115**. Ce précatalyseur est un iodure d'ammonium chiral, oxydé *in situ* à l'aide d'eau oxygénée pour former un hypoiodite ou bien un iodite dont l'ammonium va aussi servir d'agent de transfert de phase (Schéma 38).^[76] Il est aussi important de noter que l'utilisation de l'hydroperoxyde de *tert*butyle (TBHP) dans le diéthyléther conduit aux mêmes excellents résultats.

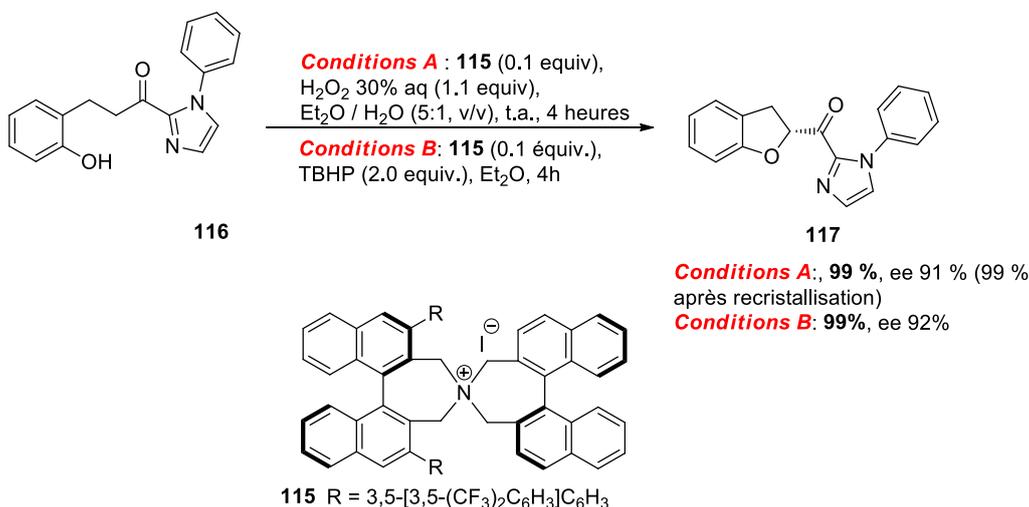


Schéma 38

Dans le but de comprendre le déroulement de la réaction, plusieurs expériences ont été effectuées afin de déterminer la nature de l'espèce active. Ainsi, aucune réaction n'a lieu lorsque la réaction est conduite en présence d'iodate ou de periodate d'ammonium et le produit attendu n'est pas détecté lorsqu'ils sont remplacés par le NIS ou I₂. En revanche, la réaction a bien lieu lorsqu'I₂ est mis en présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium. Ce

résultat suggère qu'il peut se former *in situ* de l'hypoiodite de tétrabutylammonium $[n\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{IO}]^-$, mais aussi de l'iodite de tétrabutylammonium $[n\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{IO}_2]^-$, après dismutation, ce dernier étant aussi une espèce oxydante (Schéma 39).

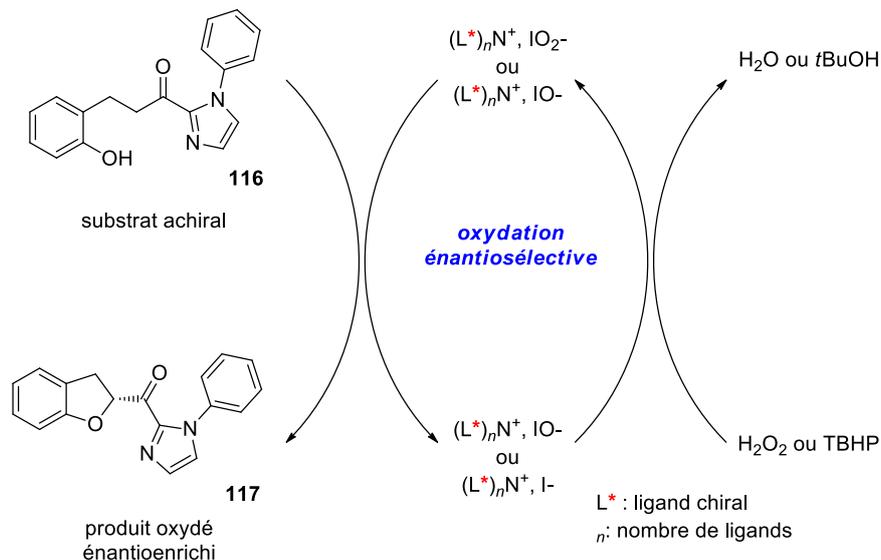


Schéma 39

Cette méthode permet l'accès à des 2,3-dibenzofuranes substitués en position 2, noyau présents dans certains composés biologiquement actifs, et qui peut être maintenant obtenu sans utiliser de métaux. Le composé **117**, peut devenir le synthon clef dans la synthèse de substances naturelles telles que la trémétone (**118**),^[77] la fomannoxine (**119**) et l'acide anodendroïque (**120**) (Figure 21).^[78]

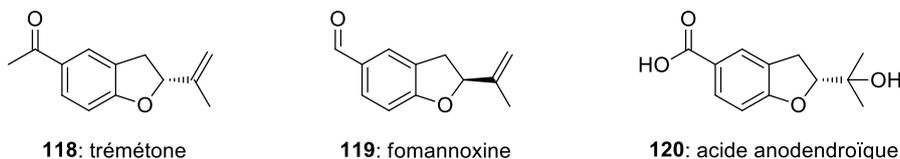
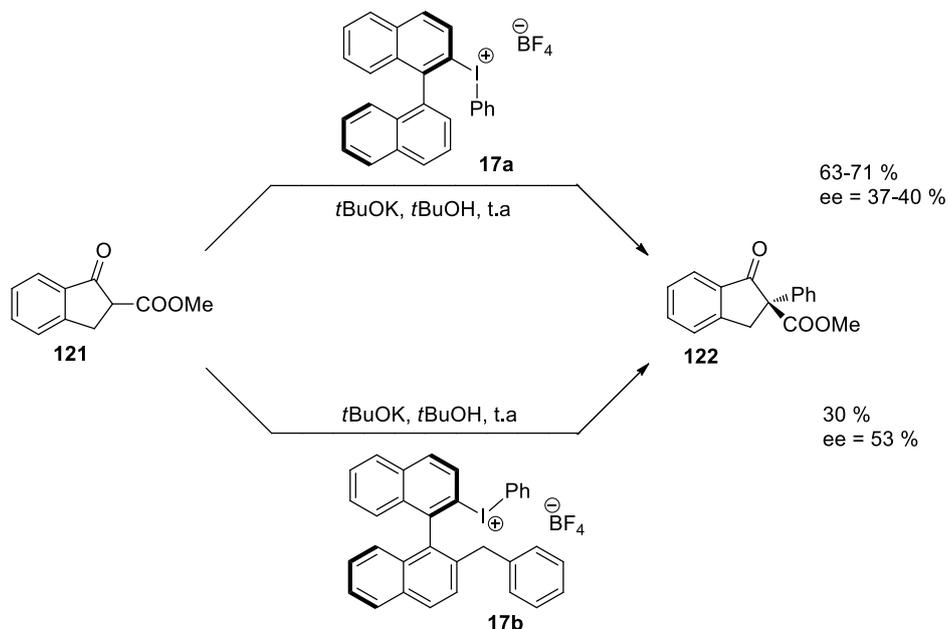


Figure 21

II.2.2.4 Arylation de β -cétoesters : Masahito Ochiai et la création de liaisons C–C

Ochiai (*Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Tokushima, Japon*) a synthétisé des iodanes- λ^3 possédant un squelette binaphtyle énantiomériquement pur (la liaison biarylique ne pouvant pas tourner librement en raison de la gêne stérique provoquée par le substituant iodé en *ortho*).^[29] Le réactif **17a** a servi d'agent d'arylation asymétrique de l'énolate du β -cétoester **121** et a permis d'obtenir des excès énantiomériques de l'ordre de 40 % sur le composé **122**, quel que soit le solvant utilisé (Schéma 40).



Le mécanisme réactionnel le plus vraisemblable est la formation dans un premier temps d'un énolate du cétoester **121**. Cet énolate peut ensuite attaquer l'iode électrophile et former une nouvelle espèce iodée (III) ; c'est l'échange de ligands avec BF_4^- . Le ligand phényle est ensuite transféré sur l'énolate *via* un transfert de ligand par élimination réductrice. Cette étape permet ainsi la récupération du 2-iodo-1,1'-binaphtyle sans perte de pureté optique ainsi que l'obtention du produit arylé attendu.

L'utilisation du 2'-benzyl-2-iodo-1,1'-binaphtyle (**17b**), composé à demande stérique beaucoup plus importante, a permis d'atteindre une sélectivité de 53% sur le composé **122** (Schéma 40). La réaction a été conduite dans les mêmes conditions. Ochiai précise que les modifications de températures ou bien les changements de solvant n'ont pas d'influence sur la sélectivité obtenue en fin de réaction. Cependant, le rendement obtenu dans le THF est deux fois plus important. L'utilisation de complexants du potassium tels que les éthers couronne [18-C-6] n'entraîne pas non plus d'accélération de la réaction. Cette réaction représente le seul exemple de création de liaison C-C contrôlée par un dérivé iodé hypervalent chiral. Bien que très prometteuse, cette stratégie n'a pas été approfondie par Ochiai.

II.2.3 Oxydation de sulfures et résolution optique d'alcools

A l'opposé de tout ce qui a pu être décrit précédemment, ce paragraphe met l'accent sur l'application principale des iodanes- λ^5 en synthèse asymétrique. Comparés à leurs homologues λ^3 , ces réactifs sont beaucoup moins présents dans la littérature. L'une des principales applications de cette classe d'iodanes est l'oxydation de composés soufrés.

Thomas Wirth a ainsi développé des iodylarènes basés sur des esters aromatiques comportant une chiralité sur la position benzylique ou bien sur la partie ester, notamment via l'introduction de motifs menthol ou bornéol.^[79] L'oxydation du composé iodé est réalisée à l'aide d'une solution de DMDO dans l'acétone et les rendements obtenus sont assez satisfaisants. Néanmoins la caractérisation s'avère compliquée du fait de la possible décomposition des composés, mais aussi du fait de leur faible solubilité dans les solvants organiques (Schéma 41). Ces composés ont par exemple été testés en réaction stœchiométrique. 0.7 équivalents de **124** ont été nécessaires afin d'assurer une conversion complète du substrat **123**, ce qui implique que les deux oxygènes peuvent être transférés. Néanmoins il est nécessaire de chauffer à 50°C pour assurer la conversion du sulfure. La mesure de l'induction d'asymétrie se révèle compliquée puisque les sulfoxydes obtenus sont contaminés par des impuretés qui n'ont pas pu être éliminées par CCM préparative.

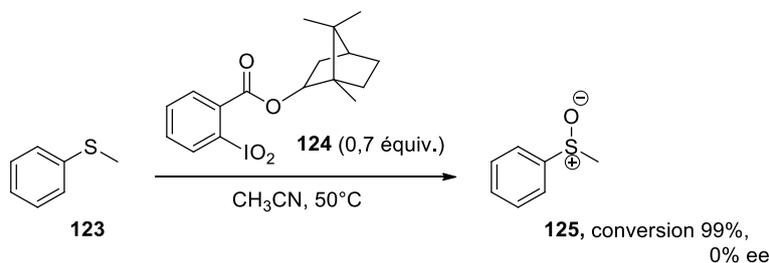


Schéma 41

La contribution la plus importante dans ce domaine a été apportée par Viktor Zhdankin (*Université du Minnesota-Duluth, Etats-Unis*). Il a dans un premier temps réalisé la synthèse et la caractérisation de benzoiodazoles dérivés d'acides aminés.^[80] Ces composés, là encore oxydés au DMDO, donnent les dérivés iodosyles correspondants sans suroxydation, probablement à cause de la cyclisation avec la fonction acide carboxylique. Les molécules ne sont cependant pas isolées sous forme monomérique mais sous forme de trimères. En effet, les interactions secondaires entre l'iode et l'oxygène des sous-unités chirales de molécules voisines sont la force motrice de cet auto-assemblage. La formation de la structure trimérique a été prouvée par diffraction des rayons X et mets en évidence la formation d'une cavité riche en électrons pouvant ainsi servir à la complexation de cations, par analogie avec éthers couronne par exemple (Schéma 42).

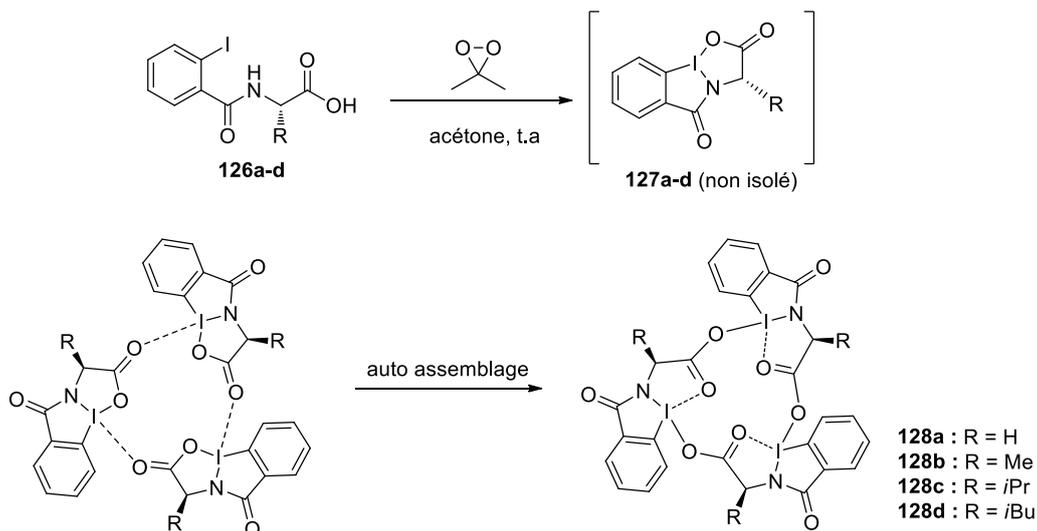


Schéma 42

L'utilisation d'autres oxydants tels que l'Oxone ou KBrO_3 a permis cette fois-ci l'obtention des dérivés iodanes- λ^5 , l'utilisation de bromates donnant de meilleurs rendements mais conduisant aussi à la formation d'IBX.^[44] Les calculs théoriques réalisés ont permis de proposer une géométrie plane autour de l'iode, avec un positionnement du ligand oxo perpendiculaire à ce plan. Ces molécules ont ensuite été évaluées quant à leur capacité d'oxydation et d'induction d'asymétrie sur des sulfures. Les rendements obtenus sont excellents avec seulement un seul équivalent de composé iodé utilisé, mais les sélectivités obtenues se sont révélées très modestes (Schéma 43).

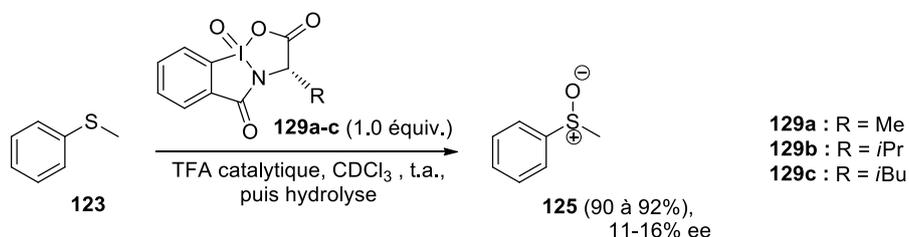


Schéma 43

Zhdankin a aussi développé de nouvelles structures basées sur des prolines amidiques. Ces molécules font aussi intervenir des interactions entre les oxygènes des carbonyles et l'atome d'iode hypervalent (Figure 22).^[81] Ces composés de types *N*-(2-iodylphényl)-acylamide (NIPAs) sont inspirés de structures pseudo-benzodioxazine et sont stables et relativement solubles dans les solvants organique comparés à l'IBX.^[82]

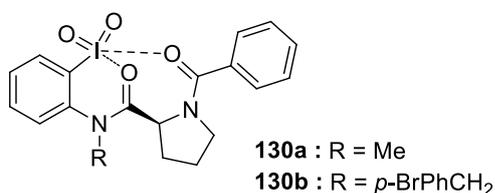


Figure 22

Ces structures chirales présentent l'avantage d'être facilement accessibles par la synthèse chimique, et offrent la possibilité d'accéder à de nouveaux auxiliaires chiraux. Ces iodanes- λ^5 ont par exemple permis la résolution de l'alcool **131** et du diol **134** ainsi que l'oxydation du sulfure **36** avec des énantiosélectivités qui restent moyennes (Schéma 44). Un chauffage pendant 3 heures se révèle nécessaire pour détruire l'intermédiaire alkoxyiodane formé, ce qui peut expliquer la chute possible de l'énantiosélectivité des réactions. C'est l'étape limitante de la réaction, la coordination du substrat au groupe iodyle étant quant à elle très rapide.

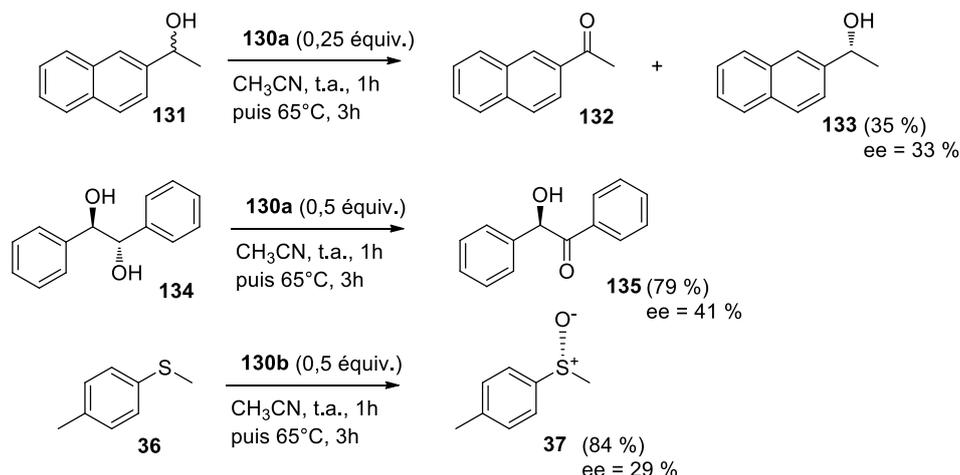


Schéma 44

Zhdankin propose aussi des modifications qui pourraient être apportées à ces structures. Elles se porteraient dans un premier temps sur le lien amide, notamment pour améliorer la solubilité dans les solvants organiques, tout comme sur l'introduction de groupements $-\text{CF}_3$ sur le cycle aromatique. Cette dernière modification permettrait de diminuer la densité électronique du groupement iodyle et d'augmenter sa réactivité envers les composés soufrés et les alcools. Les excès énantiomériques pourraient ainsi s'en retrouver considérablement augmentés.

II.2.4 Désaromatisation de phénols

II.2.4.1 Désaromatisation intramoléculaire de naphthols : l'école japonaise

Le groupe Kita (*Ecole Supérieure des Sciences Pharmaceutiques, Université d'Osaka, Japon*) a créé une famille de dérivés iodés C_2 -symétriques sur lesquels la chiralité est portée par un squelette carboné bis-indanique spirocyclique. Le composé **21a**, hautement rigide et donc bien adapté à la stratégie de contrôle de l'asymétrie par le réactif, a été étudié dans le cadre d'une réaction de spirolactonisation désaromatisante énantiosélective de naphthols substitués en position 2 (Schéma 45).^[30a] La nature du iodane formé a été prouvée par Kita,

notamment par des expériences de RMN du ^{13}C puisque que le déplacement du carbone portant l'iode est observé à 114,9 ppm (CDCl_3).

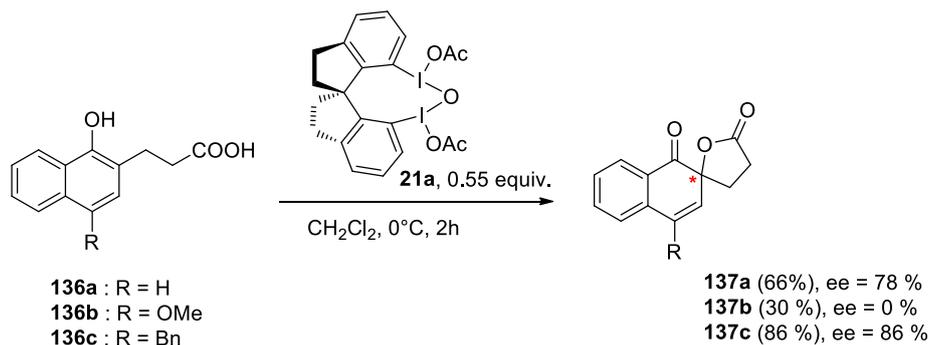


Schéma 45

Kita ne donne pas réellement d'explication sur le mécanisme, mais il laisse néanmoins supposer que l'étape clef de la réaction est un échange de ligand sur l'iode entre le naphthol et l'acétate (mécanisme associatif).^[25, 83] En effet, le passage par un cation phénoxonium selon un mécanisme dissociatif^[84] entraînerait la perte de la chiralité (Schéma 46). Le processus mis en jeu est un processus intramoléculaire, le nucléophile (la fonction acide carboxylique) étant déjà présent sur le substrat de départ. Les sélectivités, quoique très élevées, sont donc moins difficiles à contrôler que dans le cas d'un processus intermoléculaire.

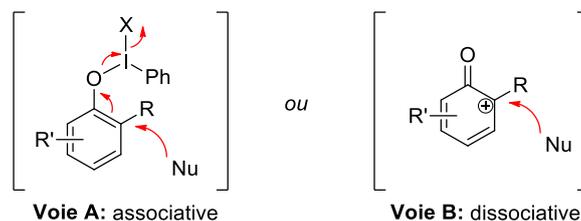
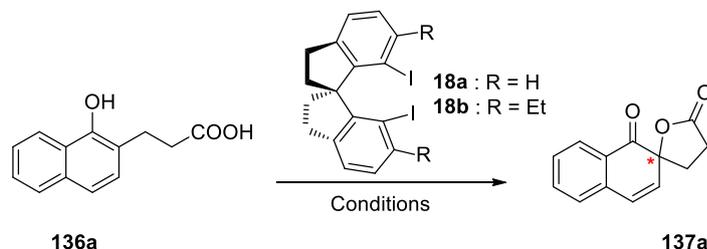


Schéma 46

Le précurseur **18a** de ce composé a d'ailleurs été testé dans une séquence oxydation/désaromatisation *in situ*. Il a fourni des rendements et des sélectivités encourageantes comparés au composé hypervalent **21a**. Kita a souhaité appliquer ce que Wirth avait conclu lors de l'oxytosylation de la propiophénone et l'oxydation des alcènes^[47, 49] en retravaillant les squelettes spirobisindanique.^[85] Il a ainsi notamment introduit un substituant en position *ortho* (**18b**), ce qui semble produire une gêne stérique avec le ligand en position apicale, et donc avoir une influence sur l'énantiosélectivité. (Schéma 46).



Conditions: R = H (**18a**, 0,15 mol %), *m*-CPBA (1,3 équiv.), AcOH, CH₂Cl₂, 0°C, 3h => **137a** : 68%, 65%ee
 R = Et (**18b**, 0,15 mol%), *m*-CPBA (1,3 équiv.), CHCl₃/hexane 1:1, 0°C, 10 h => **137a** : 56%, 92%ee

Schéma 47

A noter que dans le cas de Kita, les sélectivités obtenues sont nulles dans le cas où le naphthol comporte un substituant -OMe en para du phénol. Ceci est peut-être dû au fait que ce groupement est riche en électrons et ouvre donc la voie à un mécanisme dissociatif entraînant ainsi une perte de sélectivité (Schéma 46).

Par opposition, Ishihara a étudié cette même réaction en utilisant un pré-catalyseur conformationnellement flexible de type éther d'aryle permettant la formation d'un environnement C₂-symétrique autour de l'iode.^[86] Le pré-catalyseur **22a** a permis d'obtenir des spiro-lactones avec des sélectivités là aussi très élevées (Schéma 48). La présence de fonctions carbonylées sur **22a** permet l'établissement d'interactions stabilisantes avec l'iode lorsque ce dernier est oxydé. Il est important de noter que dans le cas d'Ishihara, l'iode hypervalent est généré *in situ* à l'aide de *m*-CPBA. Cependant, Ishihara ne fournit pas la preuve de la formation d'un iodane-λ³, tout du moins lorsque l'oxydation est réalisée à l'aide de *m*-CPBA.

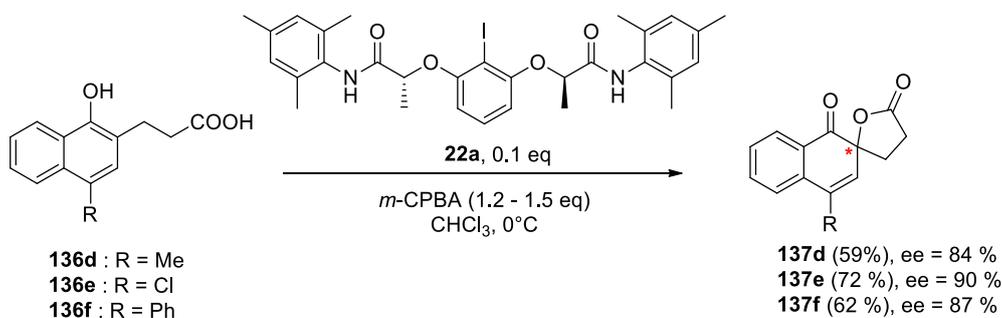


Schéma 48

Ishihara décrit son composé comme étant constitué de trois segments : une unité iodoarylique **A**, deux linkers chiraux **B** et deux sous-unités **C** fonctionnalisées.^[30b, 87] Les iodossylarènes générés *in situ* à partir du iodoarène sont supposés créer des interactions intramoléculaires de type *n*-σ* entre l'iode (III) déficient en électrons (orbitale σ* de la liaison C-I) de **A** et les groupements basiques de **C** (doublet libre *n*), tels que les carbonyles. De manière alternative, il est possible d'envisager des interactions intramoléculaires par liaisons H entre les H acides des sous-unités **C** et les ligands L présents sur l'iode

(groupements acétates par exemple). Un environnement chiral est ainsi créé autour de l'iode et permet d'obtenir de bons excès énantiomériques (Schéma 49).

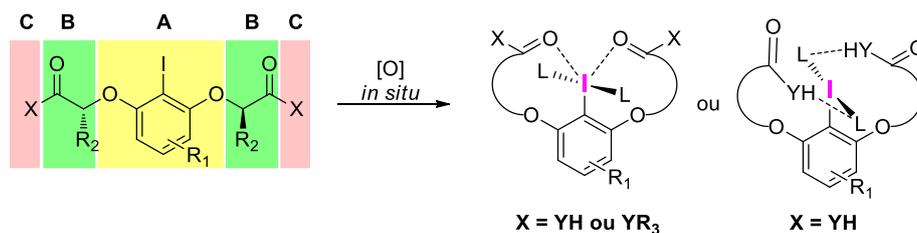


Schéma 49

Plus récemment, cette équipe a publié l'utilisation d'une nouvelle structure encore plus flexible puisqu'elle comporte un chaînon supplémentaire.^[88] Le contrôle de la géométrie ainsi que de la réactivité sont assurés par des liaisons hydrogènes intramoléculaires ainsi que par l'addition d'alcools chiraux. La nature de ces interactions a été prouvée par des expériences d'effet nOe ainsi que par la diffraction des rayons X (Schéma 50).

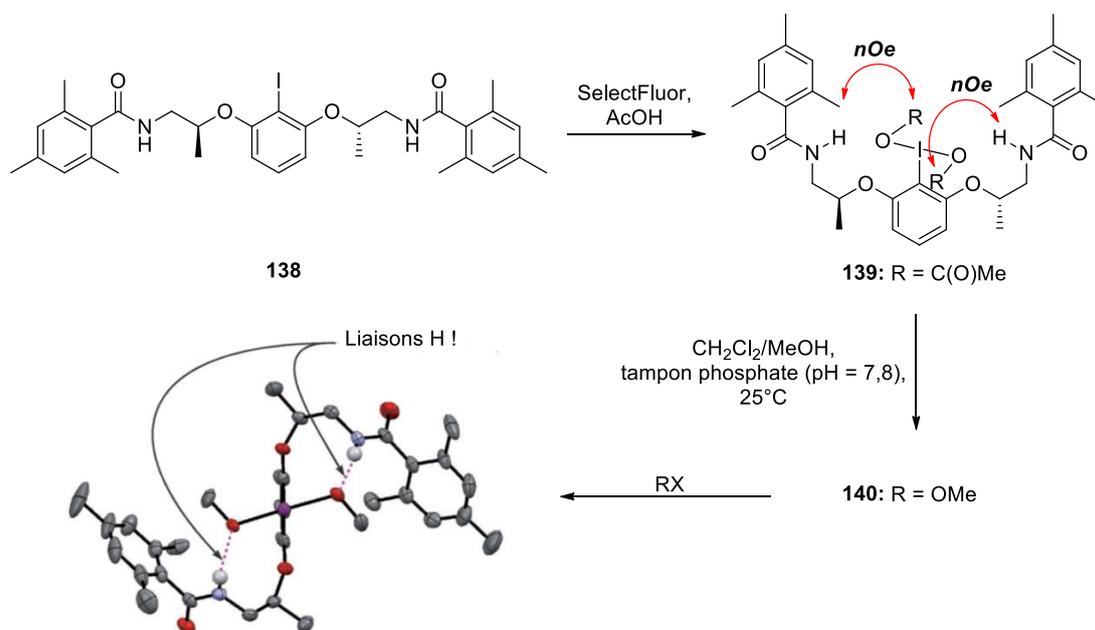
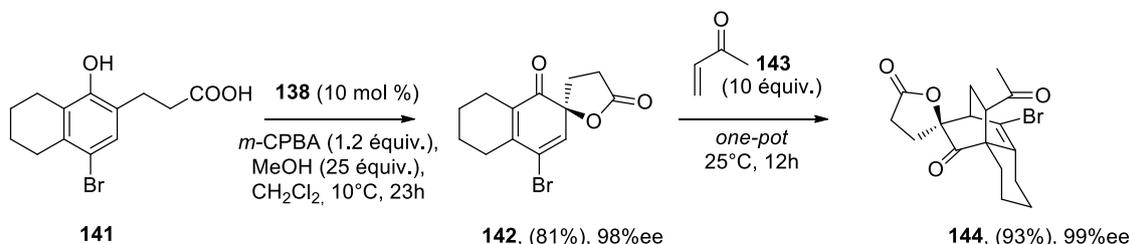


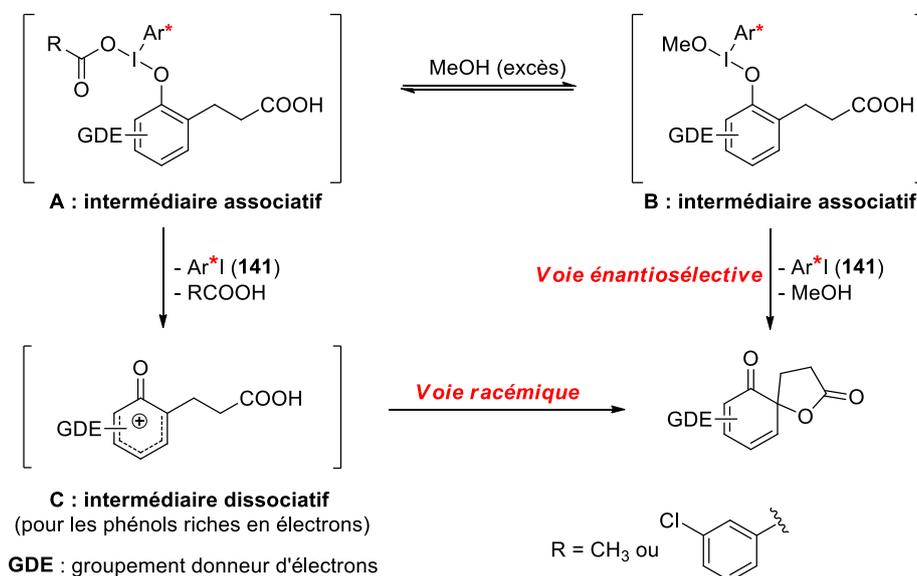
Schéma 50

Cette méthodologie plus avancée a été très récemment appliquée avec succès à une séquence d'oxydation / désaromatisation intramoléculaire de phénols substitués en position 2 suivie d'une réaction de cycloaddition [4+2] avec divers diénophiles. Les rendements et les sélectivités obtenues sont excellents (Schéma 51).



Ishihara distingue deux types de phénols et donc deux types d'alcools achiraux pour ses réactions : il est nécessaire d'ajouter du MeOH lorsque la réaction est effectuée en présence d'un phénol riche en électrons alors qu'il est obligatoire d'utiliser du HFIP lorsque la réaction est conduite en présence de phénols déficients en électrons. En effet, les phénols pauvres en électrons sont connus pour réagir plus lentement que les phénols riches.^[31, 89]

Le rôle du méthanol est expliqué ainsi : dans un premier temps, il procède à un échange de ligands avec les groupements carboxylates sur l'iode (III), ceci ayant été prouvé par l'obtention de rayons X (Schéma 49). Ensuite, les phénols électroniquement riches (électrodonneurs) favorisent le passage par un mécanisme dissociatif car ils stabilisent le cation phénoxonium. De plus, le groupement méthoxy étant un moins bon nucléofuge qu'un groupement acétate, la voie dissociative est défavorisée par rapport à la voie associative, ce qui permet une hausse de l'énantiosélectivité de la réaction (Schéma 52).^[84b, 84c]



D'autres investigations sont en cours à l'heure actuelle quant aux explications mécanistiques, notamment sur le rôle du HFIP. En effet, il semble établi que le méthanol a une double fonction : il sert de ligand mais accélère aussi la réaction, vraisemblablement par solubilisation. Cette version catalytique requiert moins de catalyseur que la version

développée par Kita (1 à 10 mol % contre 15%) et en fait donc un des leaders dans le domaine.

II.2.4.2 Désaromatisation intermoléculaire de phénols

II.2.4.2.1 Formation de *para*-quinols

A notre connaissance, un seul exemple de formation de *para*-quinols à l'iode hypervalent chiral a été décrit dans la littérature. Il l'a été en 2013 par Harned et Volp (*Université du Minnesota, Minneapolis, Etats-Unis*).^[90] Ils ont développé de nouveaux précatalyseurs d'iode hypervalent basés sur des acétals chiraux de la 8-iodotétralone. Cette structure est inspirée de calculs DFT qui semblent montrer que l'asymétrie peut être induite si un point d'ancrage portant des centres asymétriques est utilisé pour lier une des positions *ortho* du iodure d'aryle à un carbone α d'un carboxylate lié à l'iode. Ainsi les dérivés amides se sont montrés les plus efficaces, mais avec des sélectivités similaires au sein de cette famille. Ceci indique que l'amide est important mais les explications mécanistiques sont assez difficiles à fournir à l'heure actuelle, d'autant plus que l'iodane est généré *in situ* et que sa nature n'a pas encore été identifiée (Schéma 53).

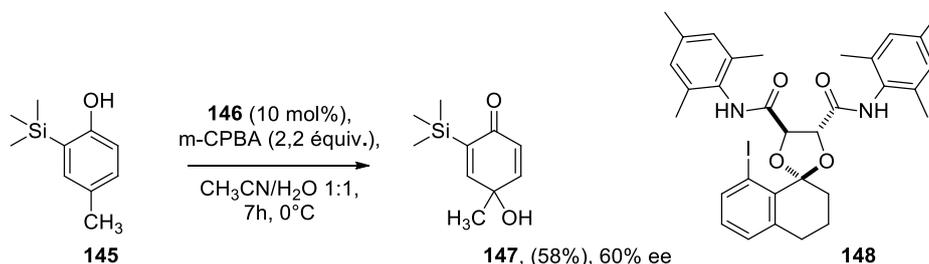


Schéma 53

Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque la réaction est conduite dans un mélange MeCN/H₂O (9:1), l'eau servant aussi de nucléophile externe pour la formation du *para*-quinol. L'introduction d'un si petit nucléophile rend d'autant plus difficile l'explication du contrôle de la stéréochimie, bien qu'un excès énantiomérique de 60% ait été obtenu dans le cas de la désaromatisation du phénol **145**.

II.2.4.2.2 Formation d'*ortho*-quinols

Le groupe d'Ibrahim (*Université Collégiale de Dublin, Irlande*) a rapporté la synthèse d'un dérivé diméthanoanthracène C₂-symétrique racémique hautement encombré qui peut être oxydé soit en dérivé iodane- λ^3 ou $-\lambda^5$ selon les conditions d'oxydation utilisées.^[91] Les

structures ont été prouvées par la diffraction des rayons X et montre le premier exemple d'iode hypervalent en interaction avec une molécule d'eau pour le composé **149** avec une structure en feuillets, par opposition au dérivés phényliodoniums **150** qui ont montré une structure cristallographique dimérique du fait de la présence d'anions pontants (Figure 23).

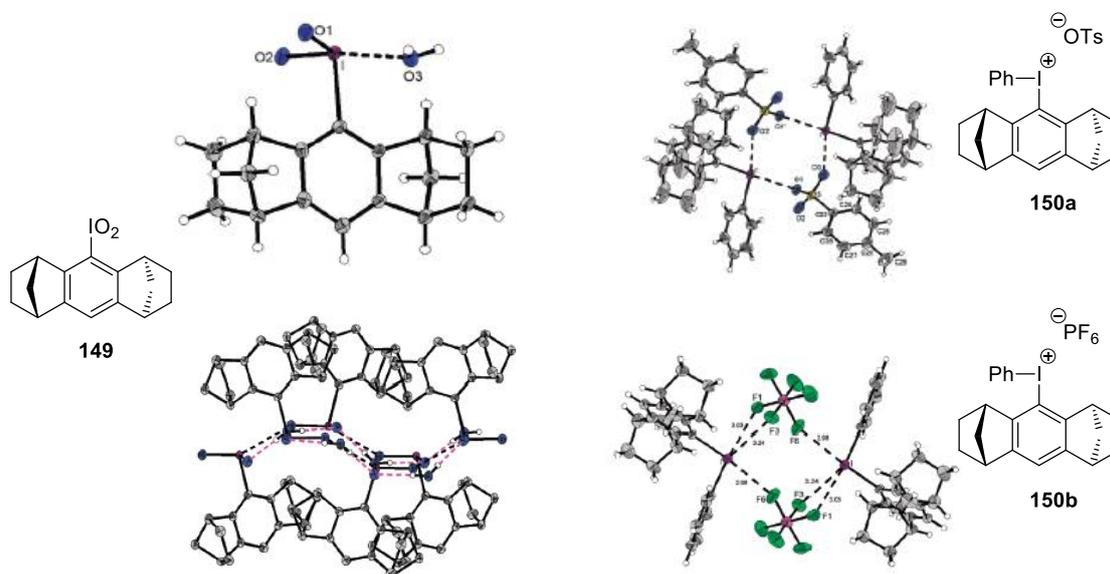


Figure 23

L'iodane- λ^5 racémique **149** a été testé en réaction de désaromatation sur le 2,6-diméthylphénol (**151**). Testé dans les mêmes conditions que celles développées par Birman en 2009, il a montré une réactivité prometteuse en attendant les versions chirales (Schéma 54).^[92]

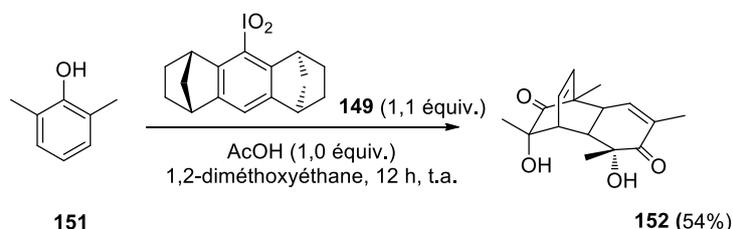


Schéma 54

Le groupe de Birman (*Université Washington de Saint Louis, Missouri, Etats-Unis*) a décrit quant à lui l'utilisation d'iodanes- λ^5 porteurs d'oxazolines chirales **153** dans des séquences de réaction de désaromatation de phénols/cyclodimérisation [4+2] sur le 2,6-diméthylphénol (**151**), avec des excès énantiomériques assez variables, puisque compris entre 17 et 77 % (Schéma 55). La meilleure sélectivité est obtenue sur la désaromatation du 2,4-diméthylphénol (**154**), puisqu'elle atteint 77%. Le rendement de la réaction (29%) est cependant très moyen. Peu d'informations sont données quant à la manière dont l'énantiosélectivité est introduite mais Birman laisse néanmoins supposer qu'une interaction entre l'azote sp^2 de l'oxazoline et l'iode est responsable de la rigidité, le groupement *t*Bu

assurant une discrimination faciale vis-à-vis du phénol. Birman préconise aussi l'utilisation de l'acide acétique pour activer le groupement iodyle, le noyau aromatique n'étant pas substitué.^[92]

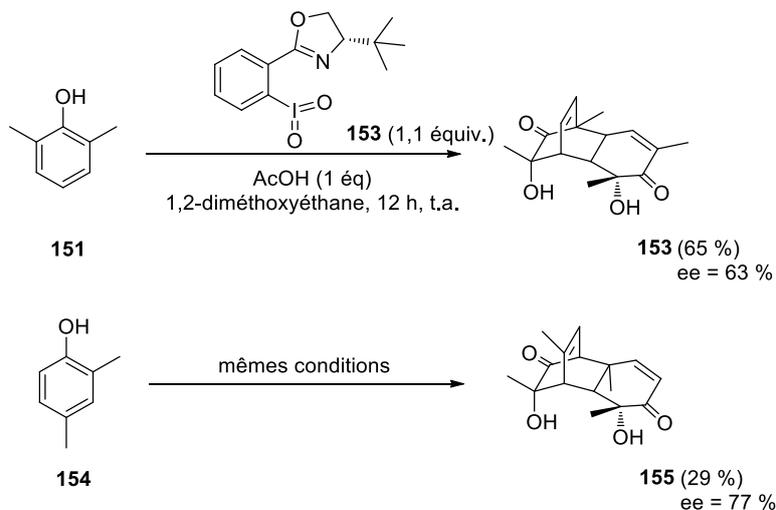


Schéma 55

Notre équipe a récemment mis au point un réactif iodé hypervalent **156** pour lequel la chiralité est apportée par le squelette binaphtyle atropoisomériquement pur comme avec les dérivés de Ochiai.^[29] Dans notre cas, deux substituants ont été insérés (un acide carboxylique et un méthoxy) afin de mettre en place des interactions I---O au sein de la molécule et par conséquent améliorer le contrôle de l'environnement chiral (Schéma 56).^[93] Ce composé n'a cependant pas pu être oxydé efficacement malgré l'utilisation de systèmes classiques d'oxydation tels que $\text{KBrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{NaOCl}/\text{H}_2\text{O}-\text{TBABr}$, $\text{NaIO}_4/\text{H}_2\text{O}$, acide peracétique/ H_2O , $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}-\text{Ac}_2\text{O}$, Oxone/ H_2O , $\text{TBAOxone}/\text{acide méthanesulfonique}$, ou encore le DMDO.

Néanmoins, ce composé **156**, mis en présence de *m*-CPBA pour générer *in situ* les iodanes correspondants ($-\lambda^3$ et/ou $-\lambda^5$), a permis de réaliser une réaction de désaromatation hydroxylante asymétrique intermoléculaire, notamment sur le 2-méthylnaphtol **159** (Schéma 57). L'*ortho*-quinol **161** est isolé quand le réactif iodé et le co-oxydant sont introduits en quantité stoechiométrique, tandis que l'époxy-*ortho*-quinol **161** est formé lorsque **156** est présent en quantité catalytique et que le *m*-CPBA est introduit en excès. Il est intéressant de noter que l'époxydation est régio- et diastéréosélective en raison de l'effet directeur de la fonction alcool tertiaire de l'*ortho*-quinol.^[94]

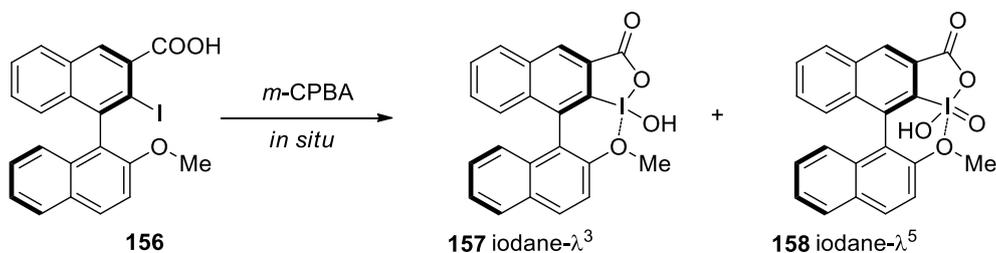


Schéma 56

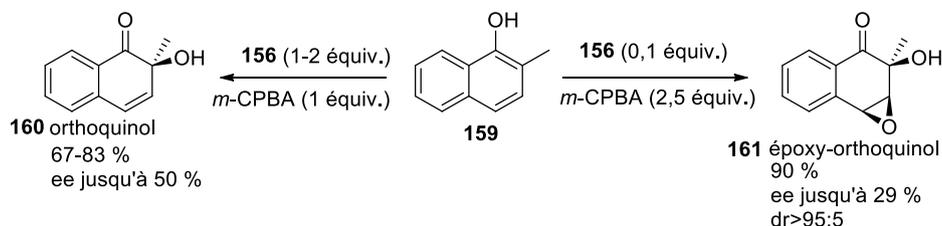


Schéma 57

D'un point de vue mécanistique, deux voies peuvent être envisagées selon qu'un passage par un iodane- λ^3 ou par un iodane- λ^5 est considéré. En effet, étant donné que l'oxydation de l'iode se produit *in situ*, et bien que des analyses du milieu réactionnel par spectrométrie de masse aient permis de détecter un intermédiaire de type iodane- λ^5 , l'ambiguïté persiste toujours autour de la nature de l'espèce active réagissant avec le naphthol.

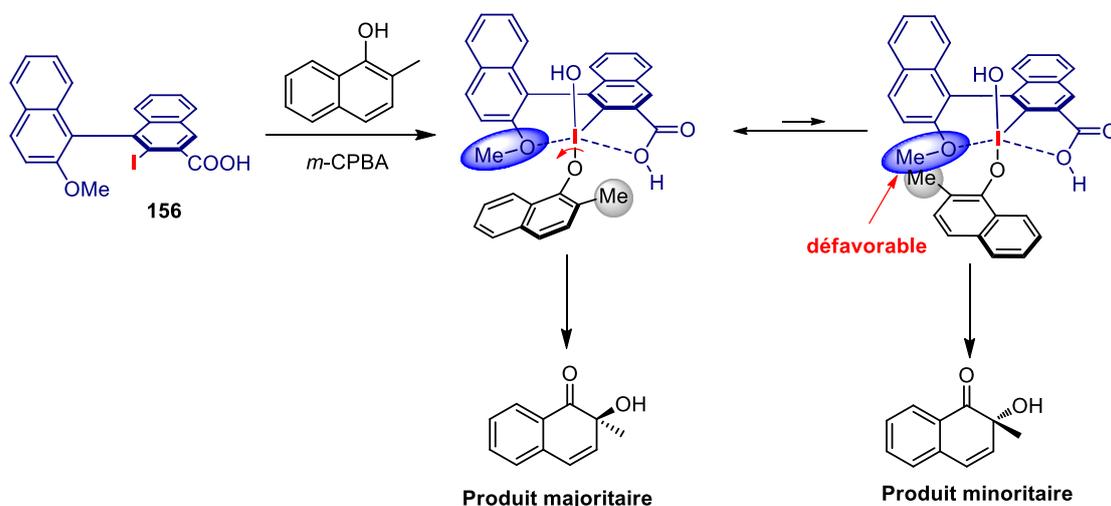


Schéma 58

Une fois l'iode oxydé, il est légitime de s'attendre à ce que le phénol approche par la face la moins encombrée. La stabilité de l'iode (III) est assurée par des interactions secondaires entre l'iode et les groupements $-\text{OMe}$ et $-\text{COOH}$ (respectivement).^[95] Ensuite, le fait d'avoir un iode (III) portant un groupement hydroxyle et un groupement aryloxy dans un système si contraint devrait conduire à un couplage de ligand stéréosélectif.^[96] Même si le couplage de ses ligands peut apparaître impossible du fait de leurs positions apicales autour de l'iode, des transformations topologiques telles que la pseudorotation de Berry^[96a] vont les

pousser l'un vers l'autre et favoriser un couplage avec élimination réductrice du composé **156**. Le composé majoritaire obtenu est donc le composé (*S*), obtenu avec le binaphtyle (*R*). Ceci indique que le méthyle du naphtol est en *syn* par rapport au groupement acide carboxylique ; en effet, il existe une gêne stérique entre le méthyle et le méthoxy. Tous ces éléments sont résumés dans le Schéma 58.

Etant donné que le *m*-CPBA peut oxyder des iodanes- λ^3 en iodanes- λ^5 ,^[97] la possibilité que l'arénol puisse se lier à un iode (V) par échange de ligand ne doit pas être occultée. La répulsion stérique peut alors avoir lieu entre le groupement méthoxy et le groupement aryloxy, provoquant ainsi un twist hypervalent durant lequel l'atome d'oxygène et le ligand aryloxy vont bouger respectivement dans et hors du plan.^[98] Ce twist favorise alors une réaction d'*ortho*-oxygénation, conduisant après hydrolyse au même *ortho*-quinol que si la voie iodane- λ^3 avait été suivie (Schéma 59). Selon cette voie, un iodane- λ^3 est alors libéré dans le milieu réactionnel, de façon similaire aux réactions de désaromatisation conduites avec l'IBX.^[99]

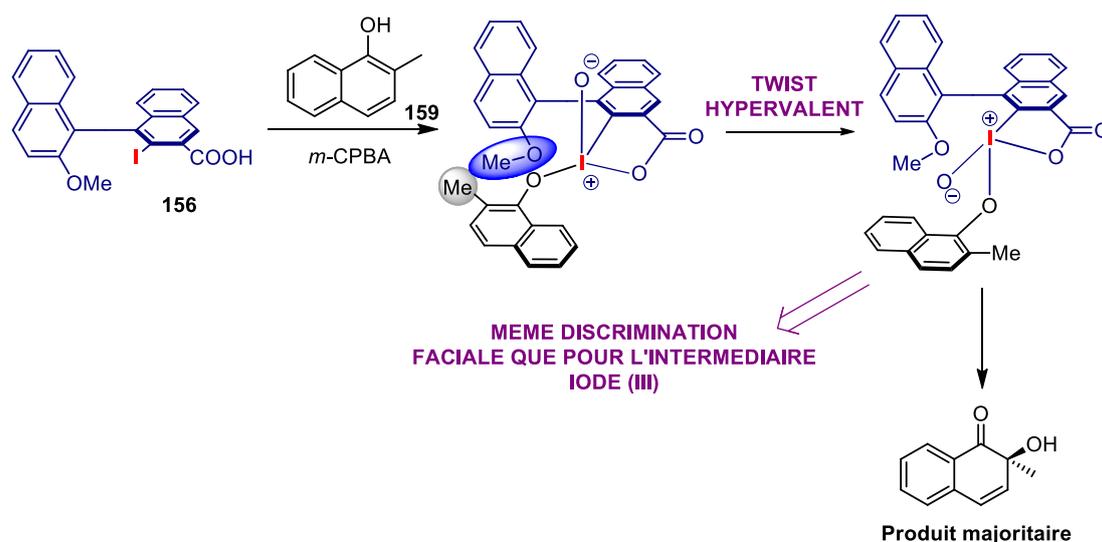


Schéma 59

En résumé, les composés iodés hypervalents chiraux développés depuis une quinzaine d'années sont représentés sur la Figure 24). Ces structures ont été utilisées dans diverses réactions d'oxydation conduisant à chaque fois à des rendements et des sélectivités satisfaisantes. Certains iodanes ont pu être générés *in situ* par l'utilisation d'un co-oxydant et ont eux aussi conduit à des résultats satisfaisants. Il est important de remarquer que les structures les plus efficaces en termes d'induction d'asymétrie ont été développées au cours de ces six dernières années. Il semble donc qu'une meilleure compréhension des mécanismes réactionnels ait permis de proposer des structures des plus en plus rigides synonymes d'un meilleur contrôle de la géométrie autour de l'iode. Ce contrôle peut être effectué : soit par

introduction d'encombrement stérique sur une structure hautement contrainte (squelettes spirobisindaniques notamment développés par Kita et Zhang, dimethanoanthracène d'Ibrahim par exemple), soit par un jeu d'interactions secondaires stabilisant le système et le rigidifiant (structures de Wirth, Fujita, Ishihara, Legault, Harned, Birman, Muñiz par exemple), soit par une combinaison des deux stratégies (Quideau par exemple).

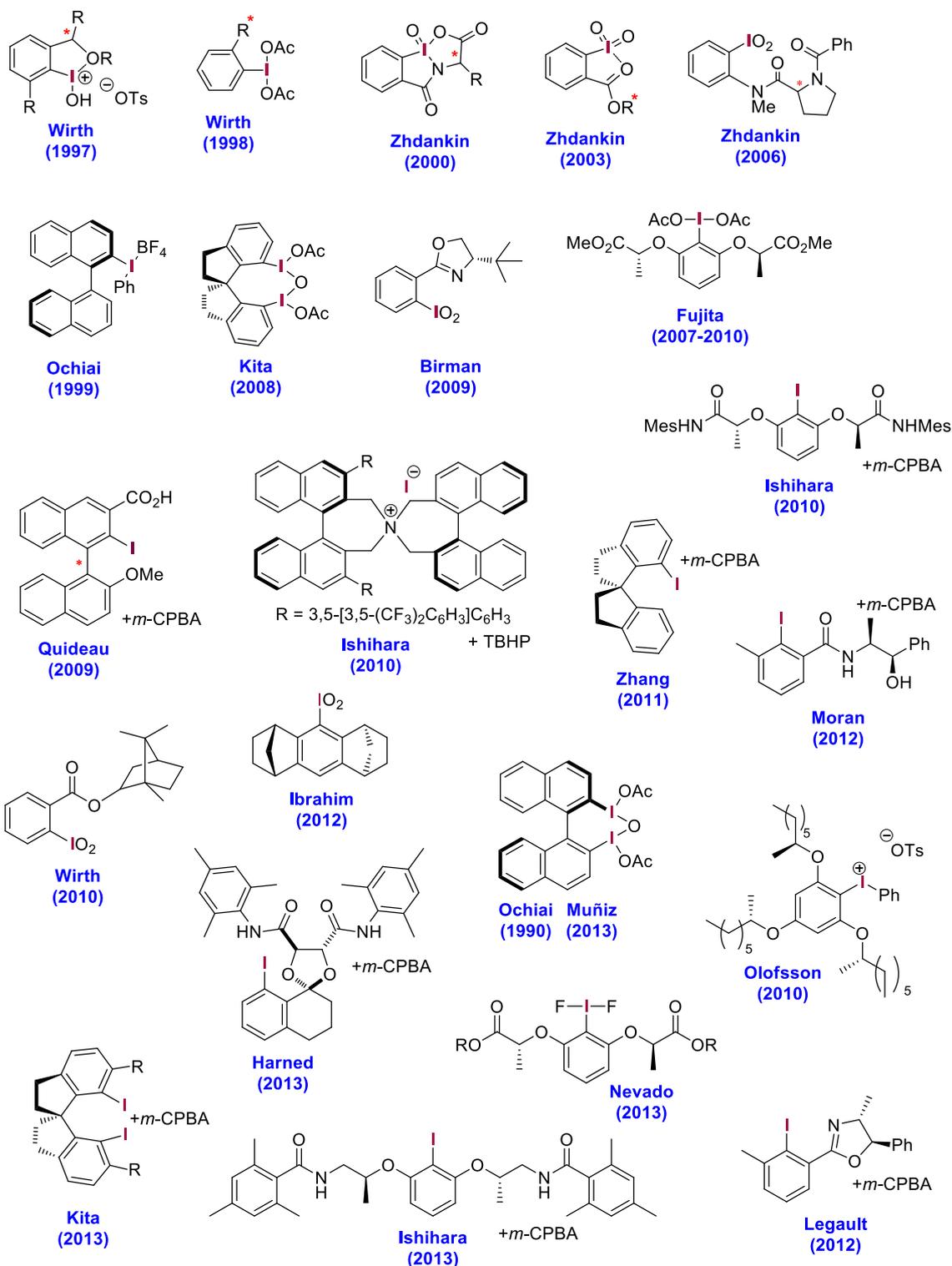


Figure 24

III. Objectifs de thèse

III.1 Développement de nouvelles structures iodées chirales

Dans ce contexte de développement de nouveaux iodanes chiraux, mes travaux de thèse se concentrent dans un premier temps sur le développement de nouveaux iodoarènes chiraux visant à augmenter l'énantiosélectivité de la réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD), précédemment développée au laboratoire. Ces structures, développées parallèlement aux iodobinaphyles de Cyril Bosset, reposent sur deux classes de ligands de métaux de transition qui ont fait leurs preuves en chimie organique, notamment en terme d'énantiosélectivité : *i*) des structures iodées C_2 -symétriques de type *Salen* basées sur le couplage amidique entre une diamine chirale C_2 -symétrique et des acides benzoïques *ortho*-iodés, la liaison amide étant plus résistante que la liaison imine des *Salen* traditionnels aux conditions oxydantes et *ii*) des structures de type oxazoline dont la chiralité est au plus proche de l'iode (Figure 25). Ces composés seront prioritairement utilisés dans le cadre de la réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols. Mais, ne connaissant pas *a priori* la nature de l'iodane susceptible d'être formé, des utilisations dans d'autres réactions d'oxygénations telles que la tosyloxylation de cétones, l' α -hydroxylation de β -cétoesters ou encore l'oxydation de composés soufrés peuvent constituer des pistes intéressantes pour l'évaluation du potentiel d'induction d'asymétrie de nos nouveaux composés iodés chiraux.

Tout l'enjeu de ces nouvelles structures est l'obtention d'une géométrie contrôlée autour de l'iode, notamment par l'introduction de contraintes stériques avec des groupements positionnés en *ortho* et *para* de l'iode et l'introduction de possibles interactions secondaires (liaisons H par exemple) grâce au lien amide dans le cas des Salens et par des interactions avec les hétéroatomes (N,O) dans le cas des structures de type oxazoline.

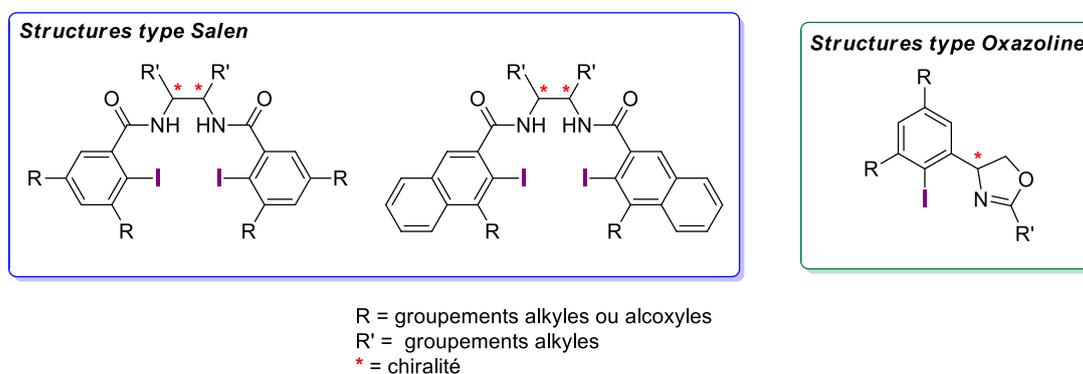


Figure 25

III.1.1 Structures de type *Salen*

III.1.1.1 Présentation : ligands de Trost et Jacobsen

Le terme *Salen* est un acronyme couramment utilisé pour dénommer la famille de composés de type bis-imines ayant une structure dérivée de la *N,N'*-bis(salicydine)éthylènediamine (**166**). Ce dernier, aussi appelé *SalenH₂*, a d'ailleurs été synthétisé pour la première fois en 1933 par le chimiste Pfeiffer (Schéma 60).^[100] Il résulte de la condensation de l'éthylènediamine **163** sur l'aldéhyde salicylique **162**.

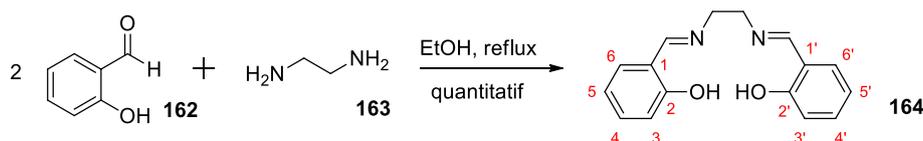


Schéma 60

La principale particularité de ces ligands est leur facilité d'accès. En effet, lorsqu'ils sont symétriques, il est possible de les obtenir en une seule étape et dans des conditions expérimentales relativement douces. Par extension, le terme de *Salen* peut aujourd'hui s'appliquer à la famille des composés de types amide, résultant de la réaction entre une fonction acide carboxylique et une fonction amine (Schéma 61). Les liaisons de type imine ne semblent pas assez stables pour être utilisées dans nos travaux. En effet, la littérature sur les *Salens* indique que le ligand est relativement peu stable lorsque la réaction requiert la présence d'acide forts, d'agents oxydants ou bien d'agents réducteurs.^[101] C'est donc la voie du couplage amidique qui a été retenue

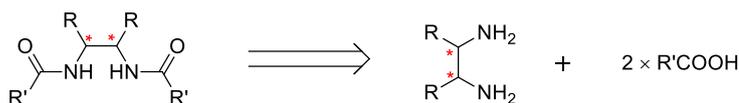


Schéma 61

C'est d'ailleurs cette dernière famille qui a été retenue par Trost pour la préparation de ses ligands phosphorés, notamment utilisés pour la réaction d'alkylation asymétrique de la position allylique.^[102] Ces réactifs, préparés à partir de l'acide diphenylphosphinobenzoïque (DPPBA) sont aujourd'hui commerciaux, au même titre que le ligand de Jacobsen,^[103] dont l'efficacité pour les réactions d'époxydation ou de résolution cinétique d'époxydes notamment n'est plus à démontrer (Figure 26).

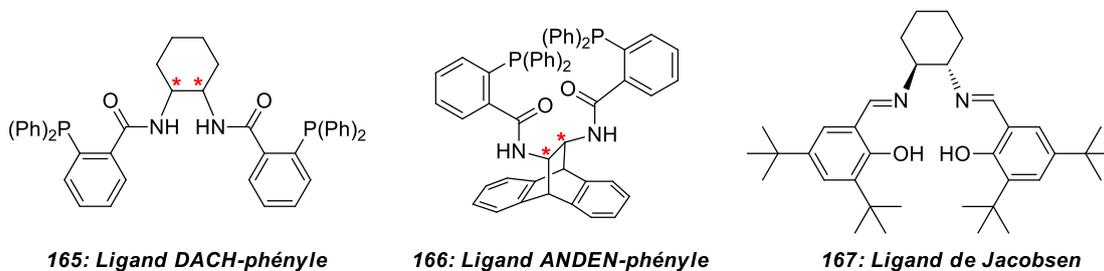


Figure 26

III.1.1.2 Conception de composés iodés C_2 -symétriques de type *Salen*

III.1.1.2.1 Conception du ligand

Notre objectif est d'obtenir des structures diiodées où la géométrie autour de l'iode est contrôlée. Par conséquent, nous nous sommes tournés vers la synthèse de composés bis-amidiques, fonction qui peut jouer un rôle important dans notre recherche de rigidité géométrique du fait de la présence d'un carbonyle mais aussi d'un hydrogène acide, qui peut donc potentiellement être intéressant pour la création d'interactions secondaires stabilisantes (Schéma 62).^[30b]

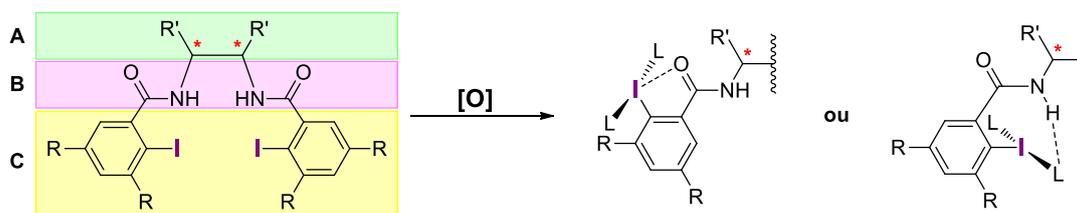


Schéma 62

Ainsi, par analogie avec la description faite par Ishihara^[30b] sur ses composés, cette molécule peut se décomposer en trois sous-unités. Une sous-unité **A**, laquelle est en fait un linker C_2 -symétrique chiral basé sur une diamine chirale qui permet de lier les deux parties iodoaryliques de type **C**. Les sous-unités **A** et **C** sont reliées entre elles par une liaison de type amide, liaison assez simple à obtenir, tout comme les liaisons de type imine. La sous-unité **B** présente la particularité de posséder deux atomes pouvant favoriser la formation d'interactions moléculaires lors de la génération de l'iodane, à savoir l'oxygène du carbonyle et l'hydrogène acide porté par l'azote. En effet, il semble possible de créer des interactions stabilisantes de type $n-\sigma^*$ entre l'orbitale σ^* de la liaison C—I avec un iode oxydé (et donc déficient en électrons) et les carbonyles basiques possédant des doublets libres de type n . De la même manière, les hydrogènes acides peuvent former des liaisons hydrogène avec les ligands **L** présents sur l'iode, notamment si ces derniers portent des groupements oxygénés tels que des ligands oxo ou des ligands de type acétate.

Enfin, la sous-unité **C** comporte aussi des substituants en positions *ortho*- et *para*- de l'iode sur la partie arylique. Ces substituants achiraux de type alkyle ou alcoyles, notamment introduits en *ortho*- de l'iode sont susceptibles d'apporter des hausses non négligeables en terme d'énantiosélectivité, notamment sur la réaction d' α -oxygenation des cétones ou les dioxygénations d'alcènes.^[47, 49] Cette constatation a notamment influencé Kita pour l'introduction d'un groupement éthyle sur son squelette spirobisindanique, ce qui a permis d'obtenir un gain d'énantiosélectivité de l'ordre de 30%.^[85] Ces substituants pourront ajouter une contrainte stérique supplémentaire autour de l'iode, favorisant un état de transition plus organisé et favorisant de ce fait un positionnement moins aléatoire du substrat.^[85] De plus, l'introduction d'un groupement alcoyle permettrait de créer une interaction supplémentaire potentiellement stabilisante autour de l'iode électrophile (Figure 27).

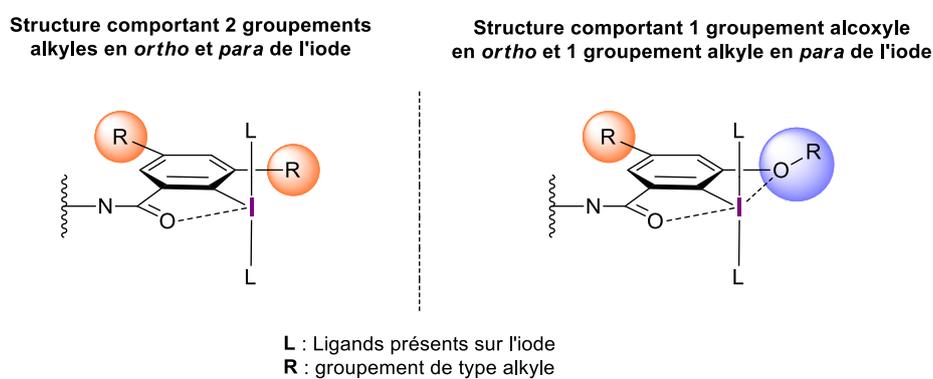
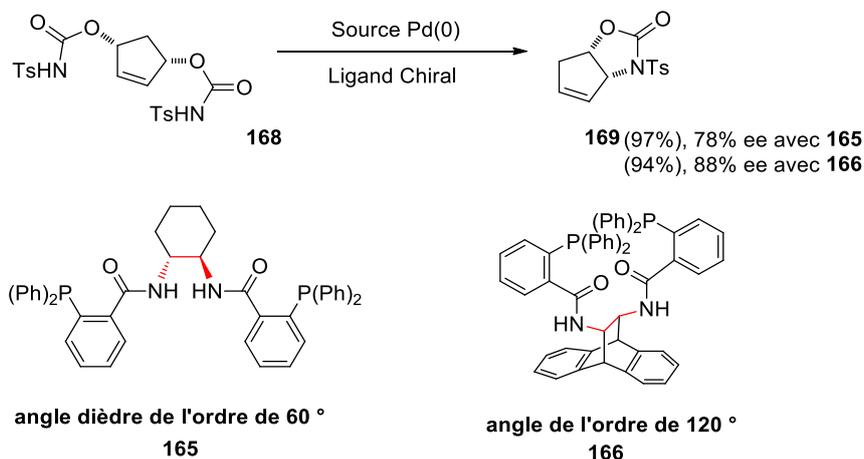


Figure 27

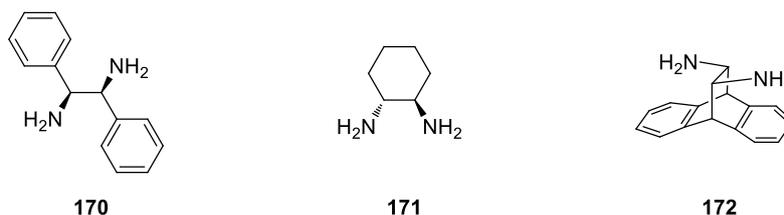
III.1.1.2.2 Choix des diamines chirales

Selon Trost, l'augmentation de la sélectivité de la réaction AAA (réaction d'alkylation asymétrique de la position allylique) passe aussi par une augmentation de la contrainte géométrique de la diamine chirale. Ainsi, les structures cycliques donnent de meilleurs excès que des structures linéaires.^[102e] Un autre paramètre à prendre en compte est l'angle dièdre compris entre les deux amines. Conceptuellement, une telle modulation peut réduire le nombre de conformères permettant aux phosphines de chélater le métal de façon bidentate. Ainsi, une diamine plus rigide, mais dont l'angle dièdre est plus important, conduit à des excès énantiomériques de l'ordre de 90 %, notamment dans le cadre de la réaction de formation d'oxazolidinones par catalyse palladiée (Schéma 63).



De ce fait, notre choix s'est porté sur trois diamines principales (Figure 28) :

- La 1,2-diphényléthylènediamine **170**, composé très flexible car acyclique
- La *trans* cyclohexyl-1,2-diamine **171**, composé cyclique à la fois flexible et rigide
- La *trans* 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène **172**, composé rigide comportant un angle dièdre entre les deux amines proche de 110°



La plupart de ces diamines chirales sont commerciales sous forme énantiopure. Néanmoins certaines ont un coût relativement élevé, notamment la *trans* 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène **172** (357€/g chez Sigma-Aldrich). De ce fait, une synthèse rapide et efficace de ce composé semble à première vue intéressante.

III.1.1.2.3 Choix des acides carboxyliques aromatiques ortho-iodés

Ici encore, le choix des acides ortho-iodés est guidé par la disponibilité commerciale de ces derniers, ou quand cela n'est pas le cas, par leur relative accessibilité par la synthèse chimique. Le cas le plus commun est l'obtention du composé iodé attendu à partir de l'acide anthranilique correspondant *via* une réaction de Sandmeyer, et dont une variété de substituants beaucoup plus importante est commercialement disponible (Figure 29). Le choix n'est pas limité aux composés de types phényles et a été étendu au composés de type naphthyle, ces

derniers pouvant être aussi intéressants pour le développement de nouveaux composés iodés, rappelant aussi les composés de type naphtyles décrit par Trost.

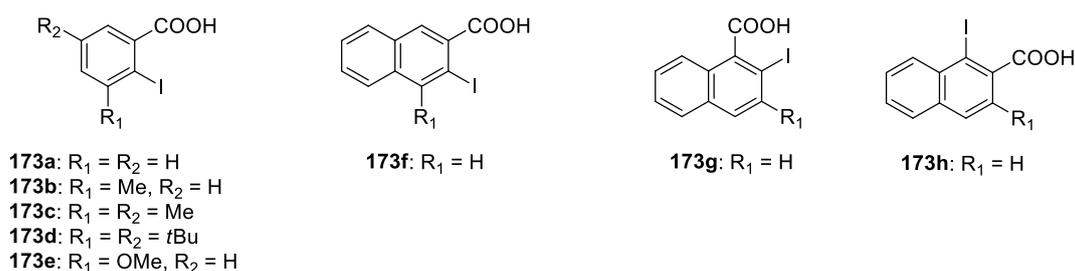


Figure 29

III.1.2 Structures de type oxazoline

Les structures de type oxazolines sont elles aussi largement décrites dans la littérature comme ligand puissant en terme d'induction d'asymétrie en chimie organométallique, notamment lorsqu'elles complexent le palladium et sont utilisées dans le cadre de réactions d'alkylation.^[74, 104] Les structures de type PHOX (pour phényloxazolines) ont notamment inspiré Birman et Legault pour la synthèse de leurs dérivés iodés hypervalents. Dans chaque cas, la rigidité de la structure est supposée être assurée par une interaction secondaire entre un hétéroatome du noyau oxazoline et l'iode électrophile.^[70b, 92] La discrimination faciale est à chaque fois assurée par des groupements encombrant en position α de l'hétéroatome mis en jeu dans l'interaction clef (Schéma 64).

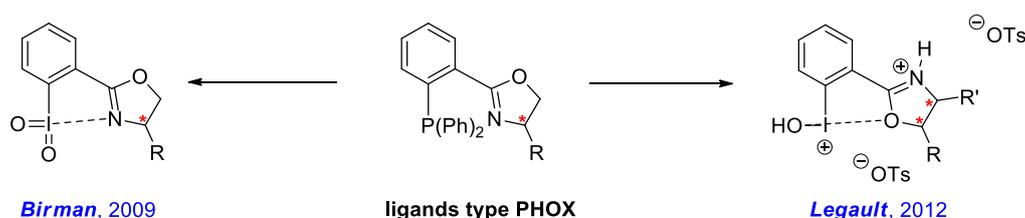


Schéma 64

Nous proposons ici de nouveaux ligands de type oxazoline dont la chiralité sera rapprochée de l'iode pour espérer un transfert de chiralité encore plus efficace. Cette oxazoline aura ainsi comme point de départ un iodoaryl aminoalcool chiral qu'il faudra synthétiser (Schéma 65). L'amino-alcool chiral sera synthétisé par la méthode décrite par Jonathan Ellman, méthode reposant sur la réaction d'un acide boronique avec un composé de type *tert*-butylsulfinimide chiral, qui peut être obtenu assez facilement.^[105] L'iode pourra ensuite être introduit directement sur le groupement phényle et en position ortho par la méthode de Zhang, qui a aussi proposé une méthode de fermeture de l'oxazoline par un jeu de protections/déprotections.^[106]

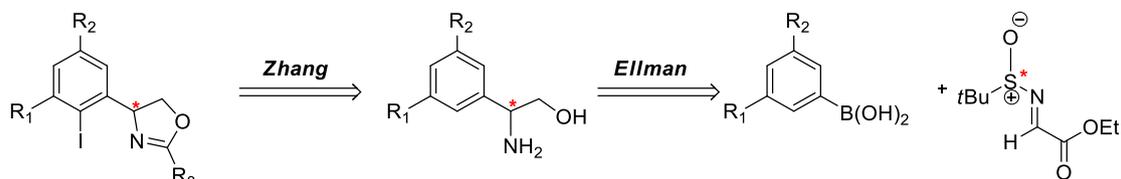


Schéma 65

III.2 Oxyder les iodures d'aryle en iodanes- criblage des conditions oxydantes

Comme cela a été rappelé précédemment, plusieurs oxydants sont décrits dans la littérature pour permettre la formation d'un iodane. Ainsi, suivant la structure du composé de départ, un oxydant spécifique peut être nécessaire : Zhdankin décrit par exemple le DMDO (3,3-dimethyldioxirane) comme étant le seul capable d'oxyder les composés de type iodobenzamides, celui-ci fournissant exclusivement l'iodane- λ^5 correspondant (Schéma 66).^[107]

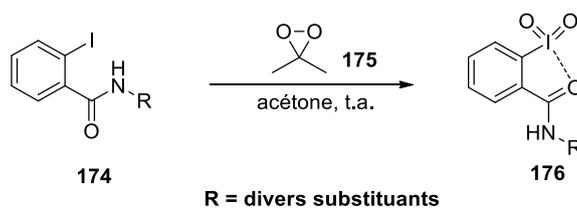


Schéma 66

En revanche, plusieurs oxydant peuvent être utilisés pour la synthèse de l'IBX : initialement préparé en utilisant KMnO_4 , réactif très vite remplacé par le bromate de potassium.^[108] Cependant, ces deux oxydants étant très toxiques, ils ont été remplacés par l'Oxone[®] ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), un oxydant « vert » et relativement facile à manipuler (Schéma 67).^[109]

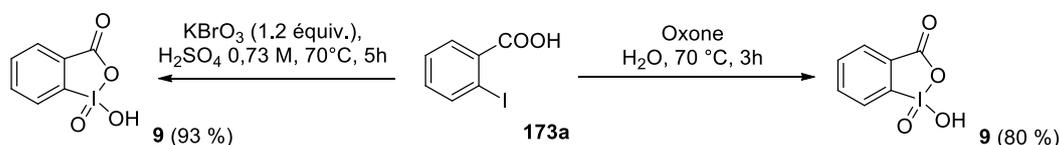


Schéma 67

D'autres oxydants, tels que le SelectFluor[®] sont par exemple plus spécifiques de la formation d'iodanes- λ^3 par fluoruration. Néanmoins, il convient de réaliser un échange de ligands sur l'iode avec l'acide acétique ou bien l'acide trifluoroacétique, les composés difluorés n'étant généralement pas suffisamment stables.^[110] Le *m*-CPBA est plutôt ambivalent puis qu'il a été montré dans certains cas qu'il pouvait former des iodanes- λ^3 mais aussi des iodanes- λ^5 à partir d'iodanes- λ^3 .^[97]

Tout l'enjeu ici est donc de réaliser un criblage d'oxydants de différentes familles (Selectfluor[®], peracides, chlorites, hypochlorites, persulfates, dioxiranes, etc...) afin de générer des iodanes hypervalents de façon sélective de préférence (iodane- λ^3 ou $-\lambda^5$). Il conviendra ensuite de caractériser les nouveaux iodanes formés, notamment par les techniques spectroscopiques courantes (RMN ^1H , ^{13}C , Infra-rouge) mais aussi essayer d'obtenir des cristaux ou des poudres exploitables pour la diffraction des rayons X.

III.3 Développer des applications méthodologiques : utilisation en désaromatisation hydroxylante de phénols

Basé sur le savoir-faire de notre équipe dans ce domaine,^[31, 111] les iodanes obtenus pourront être testés dans la réaction de désaromatisation de phénols en utilisant dans un premier temps des substrats phénoliques simples tels que le 2-méthylnaphtol (**159**), le 2,6-diméthylphénol (**151**), 2,4,6-triméthylphénol (**177**) ainsi que le carvacrol (**178**) (Schéma 68). Suivant les substituants du phénol de départ, les *ortho*-quinols pourront être isolés tels quels, sous forme d'un dérivé époxydé, ou bien sous forme d'un cyclodimère de type [4+2].

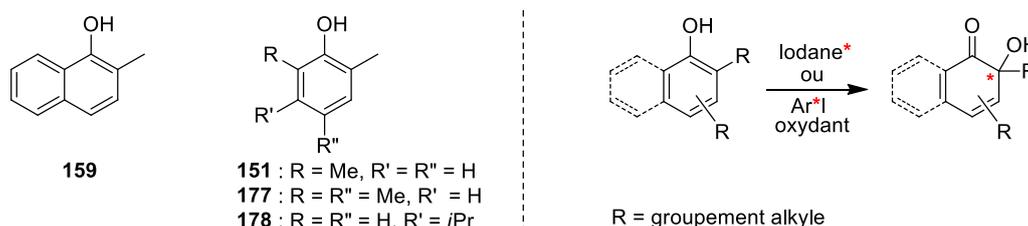


Schéma 68

Il s'agira donc dans un premier temps de déterminer les conditions réactionnelles permettant un transfert efficace d'oxygène de l'iodane vers le substrat. Dans cette optique, l'utilisation de co-solvants tels que des solvants alcooliques comme le MeOH, fluorés comme le TFE (2,2,2-trifluoroéthanol) ou le HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol) n'est pas à exclure, ces derniers ayant montré une bonne efficacité dans d'autres méthodologies comparables.^[30b, 85-86, 88, 112]

Par la suite, un criblage des iodanes obtenus sera réalisé afin de déterminer le plus efficace d'entre-eux. Ce dernier pourra alors être utilisé dans le cadre de la synthèse de produits naturels pour lesquels la réaction de désaromatisation est l'étape clef d'induction de l'asymétrie, par exemple la wasabidiénone B₁ dont la synthèse a déjà été effectuée au laboratoire avec le SIBX, version stabilisée de l'IBX (Schéma 69).^[99b]

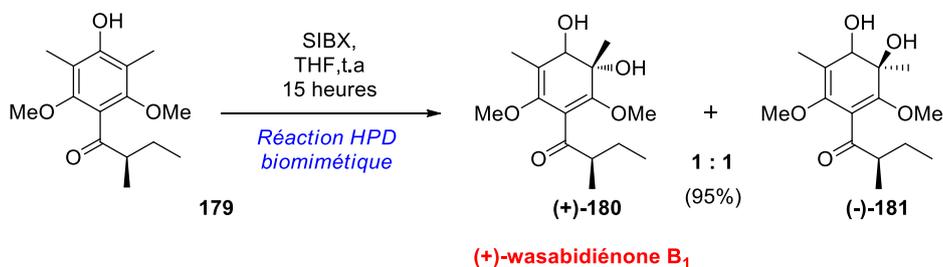


Schéma 69

L'utilisation du réactif iodé (version stoechiométrique ou catalytique) dans le cadre d'une séquence de réactions oxydation *in-situ* / désaromatisation sera aussi envisagée. Tout l'enjeu sera alors de bien choisir le co-oxydant et les conditions réactionnelles afin de ne pas obtenir de réactions secondaires non désirées lorsque le co-oxydant est utilisé en excès comme une époxydation due à l'excès de *m*-CPBA. Cependant, il est possible de tirer avantage de cette réactivité secondaire afin de réaliser par exemple des époxydations regio- et diastéréosélectives,^[94] notamment dans la synthèse de composés naturels tels que l'époxy-sorbicillinol à partir de la sorbicilline (Schéma 70).^[113]

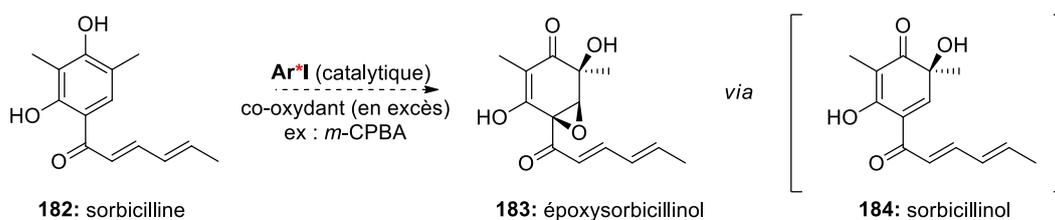


Schéma 70

Si la réaction HPD constitue l'objet majeur des applications de nos iodanes chiraux, une utilisation dans le cadre d'autres réactions d'oxygénation asymétrique pourra être envisagée. Les réactions qui pourront être testées sont la réaction de spirolactonisation de Kita, la réaction d' α -hydroxylation de β -cétocarbonyls, l'oxydation de composés soufrés ou bien la réaction de tosyloxylation de la propiophénone (Schéma 71).

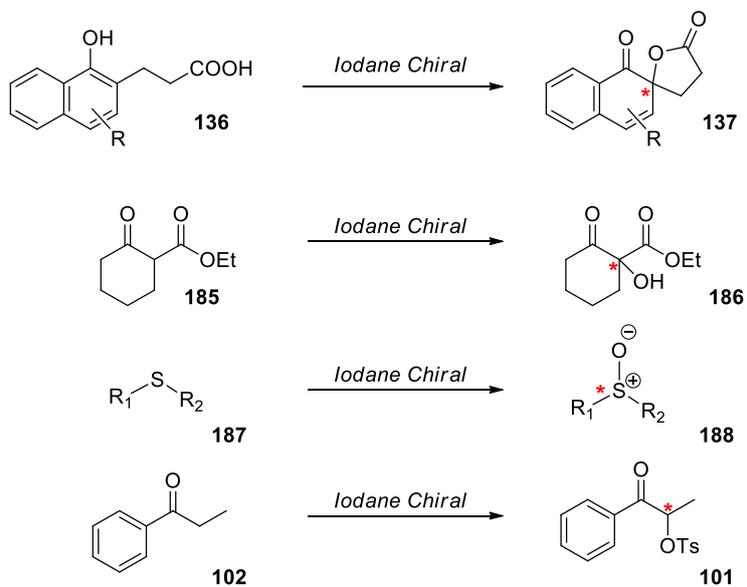


Schéma 71

CHAPITRE II :

RESULTATS

«Un pessimiste voit la difficulté dans chaque opportunité, un optimiste voit l'opportunité dans chaque difficulté»

Winston Churchill (1874-1965),
Prix Nobel de Littérature 1953

Ajout d'alcool

16 h de réaction



A. Synthèse et oxydation d'iodoarènes chiraux

L'objectif de cette section est la synthèse de dérivés iodés chiraux énantiopurs. Deux familles de composés sont ainsi considérées : des structures C_2 -symétriques de type *Salen* et les structures de type oxazoline. Les structures de type *Salen* seront synthétisées par couplage entre une diamine chirale C_2 -symétrique et divers acides *ortho*-iodés aromatiques. Les oxazolines seront quant à elles synthétisées à partir d'un 2-iodoaryl amino-alcool chiral.

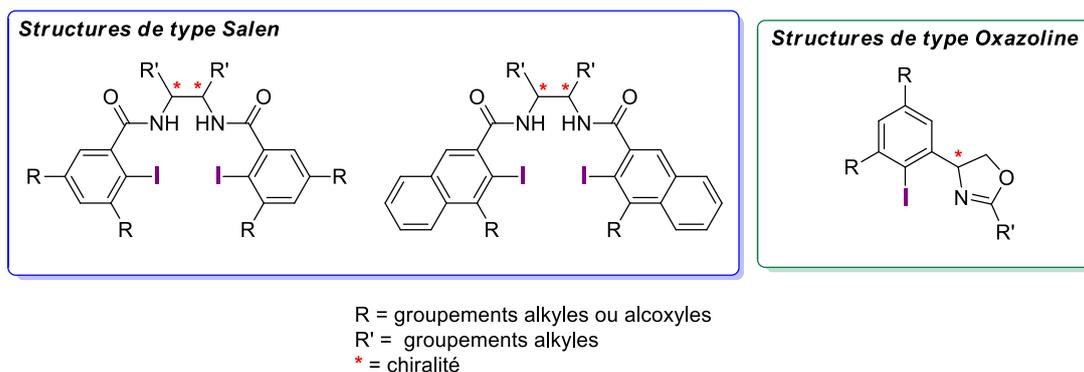


Figure 30

I. Synthèse des dérivés iodés chiraux énantiopurs

I.1 Synthèse de composés di-iodés C_2 -symétriques de type *Salen*

Les structures de type *Salen* sont issues d'un couplage amidique entre une diamine chirale C_2 -symétrique et un acide *ortho*-iodé. Ces composés devraient être relativement faciles à obtenir lorsque la diamine et l'acide sont commerciaux. Cependant, pour des raisons de coût ou de disponibilité, la synthèse chimique de l'un ou de l'autre des partenaires peut se révéler intéressante. Ainsi, parmi les trois diamines sélectionnées, la synthèse de celle dérivée de l'anthracène **172** sera réalisée au laboratoire du fait de son coût élevé (357 € le gramme). Ces trois diamines possèdent des angles dièdres très différents (0° pour **170**, 60° pour **171** et 110° pour **172**) et pourraient donc conduire à des énantiosélectivités très différentes, la flexibilité étant réduite lorsque cet angle dièdre augmente. Concernant les acides *ortho*-iodés, peu sont disponibles commercialement, contrairement aux acides anthraniliques dont la diversité est plus intéressante, l'iode pouvant être introduit par une réaction de Sandmeyer (Schéma 72).

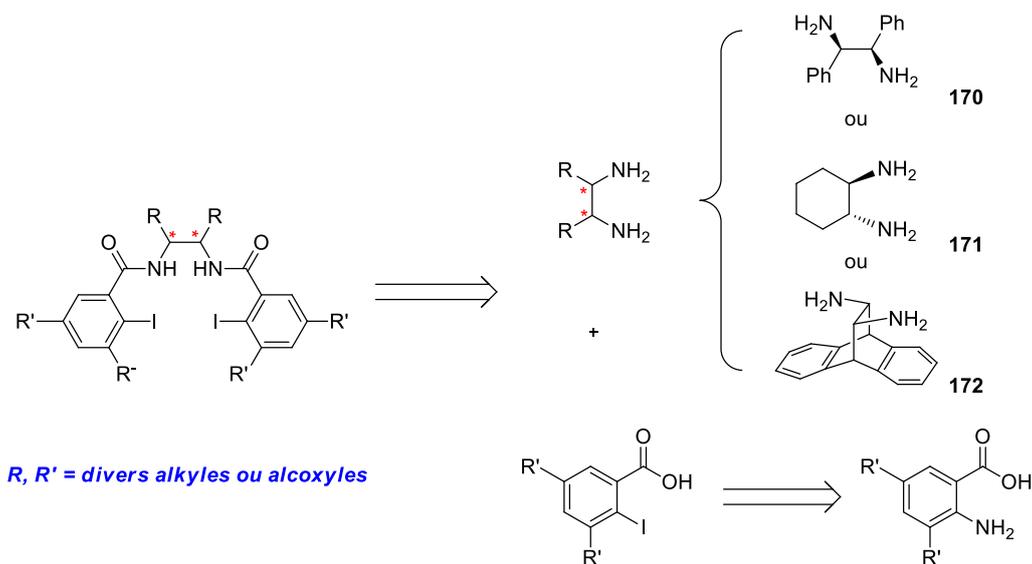


Schéma 72

I.1.1 Synthèse de la diamine dérivée de l'anthracène

I.1.1.1 Synthèse racémique

La 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène est une diamine de plus en plus utilisée en synthèse organique, notamment en catalyse organométallique^[114] et en organocatalyse.^[115] Cette diamine a été développée pour la première fois par le groupe de Barry Trost en 1992 et son utilisation est de plus en plus importante du fait de ses trois principaux avantages :

- Diamine C_2 -symétrique^[116]
- Squelette rigide
- Angle dièdre important (110°) qui permet l'obtention d'excès énantiomériques élevés^[102e, 117]

Cette diamine n'étant commercialement disponible que depuis peu et son coût restant encore assez élevé (357€/g chez Sigma-Aldrich®), une synthèse relativement simple à partir de substrats au coût moins élevé paraît une bonne alternative. Deux procédures sont décrites dans la littérature par Trost et par Lennon.^[118] La méthode de Trost propose d'utiliser comme substrat l'acide énantiopur **191** qui n'est disponible commercialement qu'en faible quantité (250 mg). L'obtention de cet acide peut sembler intéressante mais la synthèse décrite par Scott en 1948 indique que la réaction de cycloaddition entre l'anthracène et l'acide fumarique est très lente (3 jours au reflux du dioxane).^[119] De plus, la séparation des énantiomères de l'acide obtenu est ensuite effectuée à l'aide de la (-)-cinchonidine (**192**, composé nocif)^[120] ou de la brucine (**193**, très toxique)^[121] (Schéma 73).

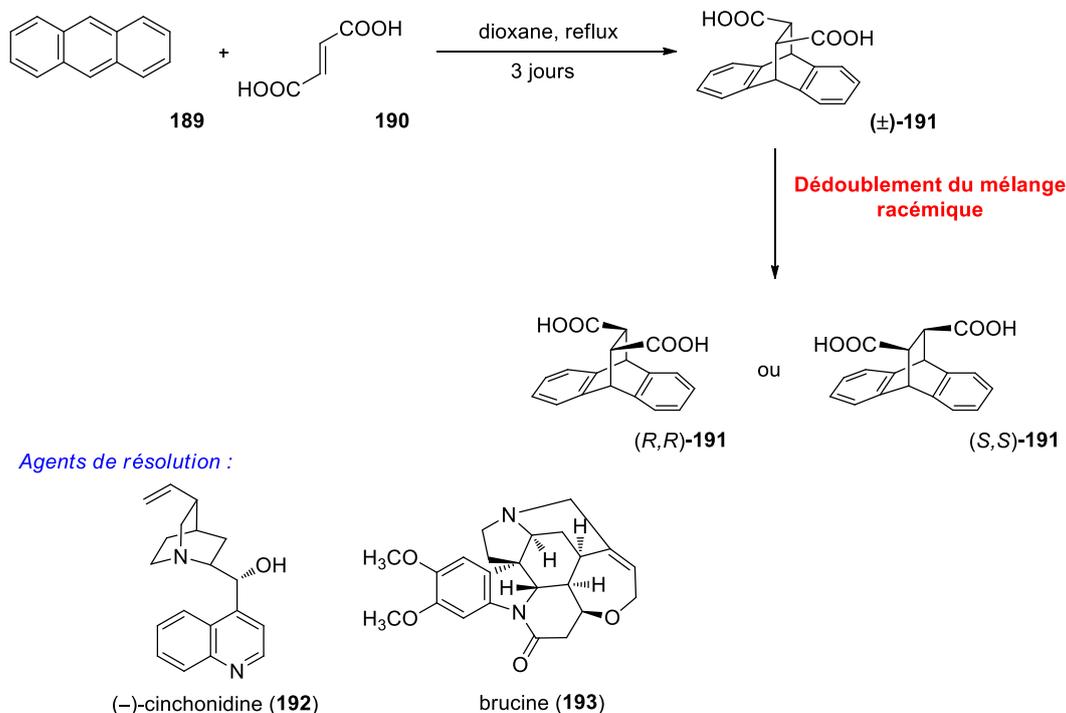
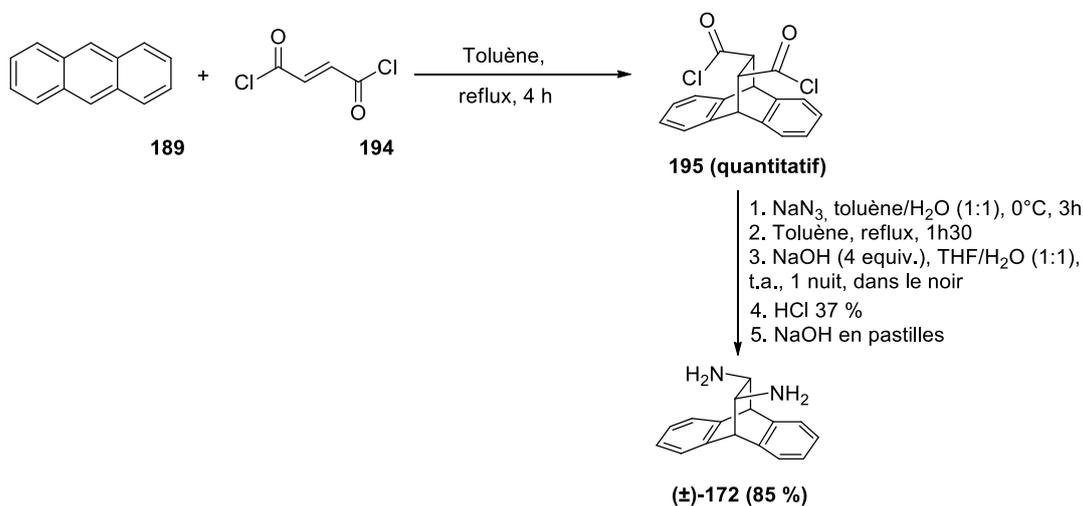


Schéma 73

La méthode proposée par Lennon semble beaucoup plus efficace et plus simple à mettre en œuvre. Elle consiste à synthétiser la diamine sous forme racémique puis de séparer les deux énantiomères à l'aide de l'acide mandélique, une molécule chirale relativement peu onéreuse. Cette séparation semble de plus être très efficace, au même titre que la préparation de la diamine, et être reproductible à grande échelle. Cette méthode a été utilisée au laboratoire mais avec quelques adaptations, notamment au niveau du nombre d'équivalents utilisés et des durées de réaction afin d'obtenir des rendements comparables (Schéma 74).

La première étape est une cycloaddition [4+2] entre l'anthracène (**189**) et le chlorure de fumaryle (**194**) au reflux du toluène pendant 4 heures. Le cycloadduit **195** obtenu est relativement stable et peut être obtenu en grande quantité sans difficulté (une vingtaine de grammes), même s'il est difficile de le conserver dans la durée en raison de sa sensibilité à l'hydrolyse. La formation du dérivé di-azoture est réalisée à 0°C dans un mélange H₂O/toluène (1:1) pendant 3 heures. Cette étape est assez longue car le chlorure d'acide est très difficile à solubiliser. La phase organique et la phase aqueuse sont ensuite séparées, puis la phase organique est ajoutée à une solution de toluène aux reflux. Cette seconde étape, qui permet la formation d'un isocyanate résultant du réarrangement de Curtius de l'acylnitrène après libération de N₂, est assez critique puisqu'il est nécessaire de laisser le milieu réactionnel à reflux encore plus d'une heure après la fin du bullage d'azote pour assurer une complète formation de l'isocyanate. L'hydrolyse conduisant à la formation de l'acide carbamique est ensuite réalisée en présence de soude dans un mélange THF/H₂O (1:1)

pendant une nuit, contrairement au protocole de Lennon qui utilise un milieu biphasique toluène/H₂O (1:1). Ensuite, une hydrolyse acide jusqu'à pH = 1 permet la protonation puis la décarboxylation de l'acide carbamique, pour fournir l'amine (\pm)-**172** qui est récupérée par extraction au dichlorométhane après basification jusqu'à pH = 14. Cette méthode est légèrement différente de la méthode utilisée par Lennon, mais conduit à un rendement final semblable (85%) et un produit très propre, en quantité suffisante (une dizaine de grammes).



I.1.1.2 Séparation des énantiomères

Il est possible de séparer les énantiomères de **172** par dédoublement du mélange racémique en utilisant l'acide mandélique, composé peu cher (58 € les 25 g chez Sigma-Aldrich®) et disponible sous des deux formes énantiopures. Dans un premier temps, la diamine racémique (\pm)-**172** est mise en réaction avec l'énantiomère (*S*) de l'acide mandélique (1,0 équivalent) dans le méthanol. Après 5 jours de réaction, le précipité obtenu est filtré, lavé au méthanol puis séché pour donner le sel (*R,R,S*)-**196** avec un rendement de 77%. Cette méthode nous a permis de récupérer la diamine de configuration (*R,R*)-**172** avec un rendement quantitatif après hydrolyse basique (Schéma 75). Le filtrat contient quant à lui la diamine (*S,S*)-**172** énantiorenrichie sous forme de sel (sel **197**). Le méthanol est alors évaporé et le solide obtenu est basifié par une solution de soude 1M. La diamine est ensuite extraite au dichlorométhane, puis séchée sous pression réduite. Le mélange énantiorenrichi est alors mis en réaction avec l'énantiomère (*R*) de l'acide mandélique dans le méthanol. Au bout de 24 h, le précipité est filtré puis lavé au méthanol. Dans ce cas, la diamine **172** de configuration (*S,S*) est récupérée après basification. Cet énantiomère est obtenu avec un rendement plus faible

que pour la diamine **(R,R)-172**, en raison du rendement plus faible de 28% sur la formation du sel **(S,S,R)-198**.

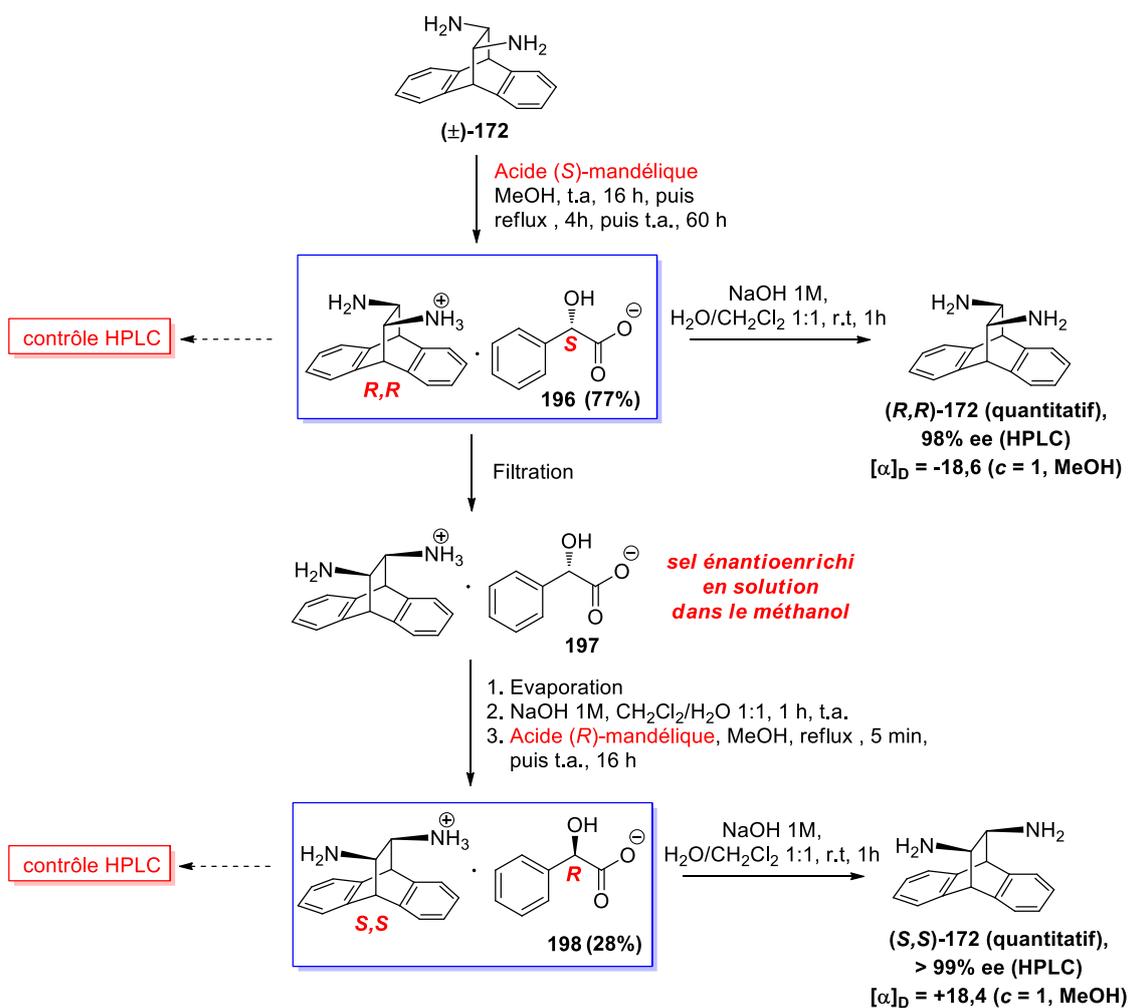


Schéma 75

Bien que cette méthode de séparation soit décrite dans la littérature, nous avons souhaité contrôler la pureté optique des composés obtenus. Si les pouvoirs rotatoires mesurés sont proches de ceux décrits dans la littérature, il convient néanmoins de trouver une méthode qui permette de visualiser clairement l'efficacité de la séparation. Notre choix s'est porté sur l'HPLC en utilisant la méthode développée par Maruoka^[115b] pour le contrôle de la séparation des énantiomères de la *trans* 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane du fait de la similitude structurale avec notre diamine. Afin de pouvoir comparer l'efficacité des séparations, la réaction a été effectuée dans sur le mélange racémique (\pm) -172 avec le chlorure de *meta*-toluyle dans un milieu biphasique CH₂Cl₂/NaOH 1M (1:1). Le bisamide (\pm) -199 est ainsi obtenu avec un rendement de 73% (Schéma 76). Chaque sel issu de la séparation a ensuite été soumis aux mêmes conditions réactionnelles sur faible quantité (environ 10 mg) puis injecté en HPLC analytique.

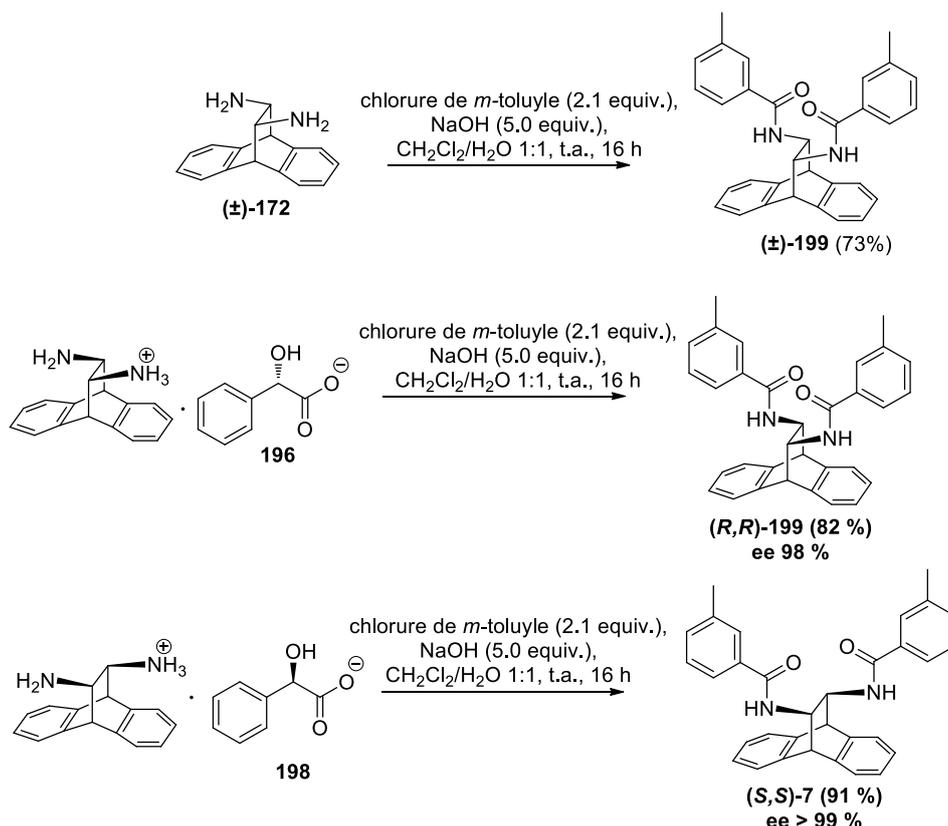


Schéma 76

Plusieurs essais de séparation par HPLC ont ensuite été effectués et la meilleure séparation a été obtenue avec une colonne Chiralpak OD-H, en éluant avec un mélange hexane/*isopropanol* (95:5), en utilisant un débit de 0,5 mL/min et une détection UV à 254 nm. Les temps de rétention obtenus sont de 10 minutes pour l'énantiomère (R,R)-199 et de 13 minutes pour l'énantiomère (S,S)-199 (Figure 31). A chaque fois, les observations de Lennon ont été confirmées puisque des excès énantiomériques supérieurs à 98 % ont été mesurés dans les deux cas. Les chromatogrammes HPLC de chaque séparation sont reproduits ci-dessous.

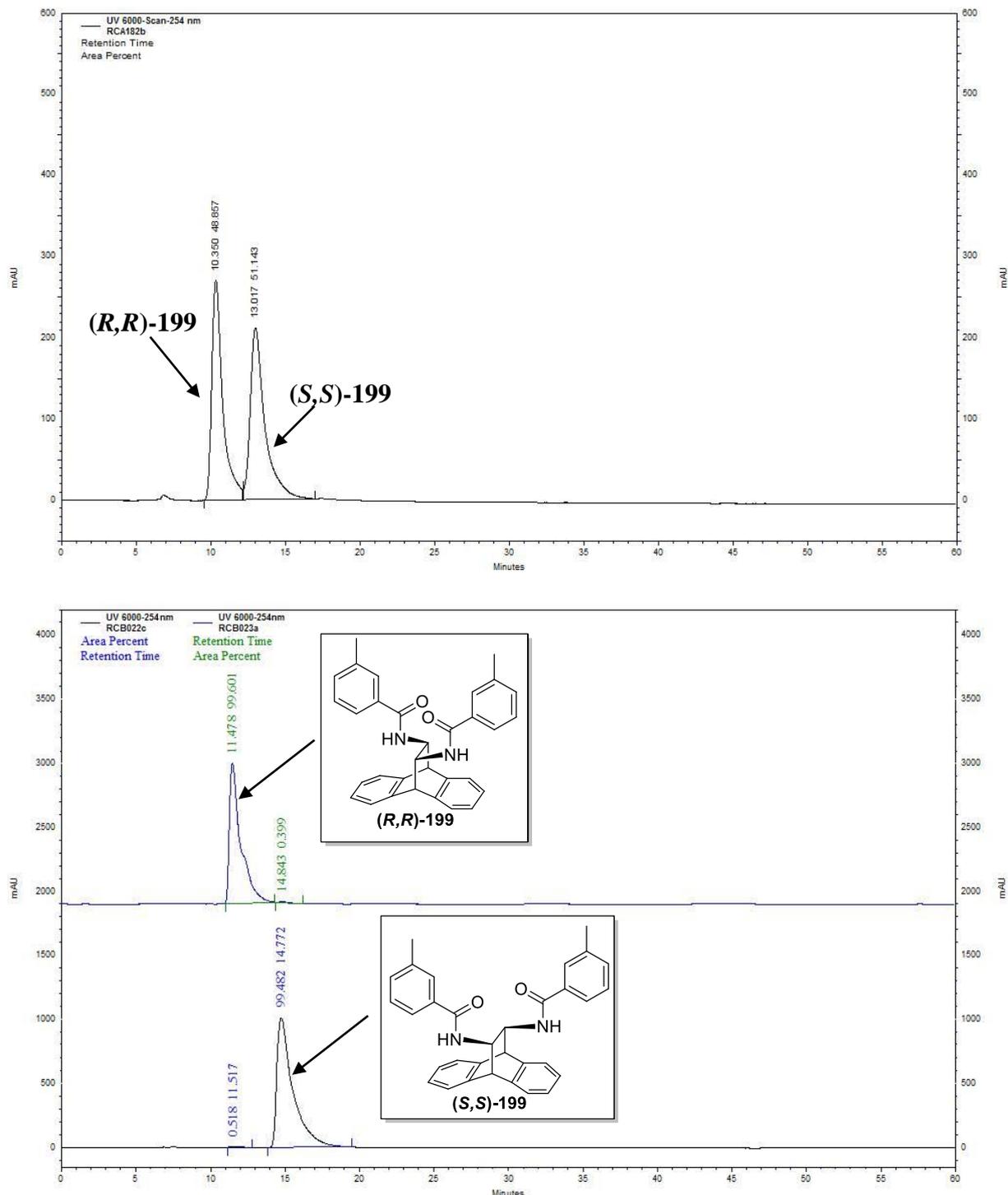


Figure 31

I.1.2 Synthèse des acides *ortho*-iodés non commerciaux

Dans notre volonté de contrôler au maximum l'environnement autour de l'atome d'iode, nous avons décidé d'introduire des groupements alkyles ou bien alcoyles en position *ortho* (Figure 32). Les groupements alkyles pourront ainsi créer des contraintes stériques et les groupements alcoylés pourront créer des interactions potentiellement stabilisantes entre l'oxygène et l'iode oxydé, ces positions étant décrites dans la chimie des *Salen* comme

favorisant des hausses ou bien des baisses d'énantiosélectivité.^[122] Seuls les composés **173a** et **173b** sont commerciaux, les composés **173c**, **173e** et **173f** pouvant être synthétisés par réaction de Sandmeyer à partir de l'amine aromatique correspondante. En revanche, le composé **173d** devra être synthétisé en plusieurs étapes, l'amine correspondante n'étant pas disponible.

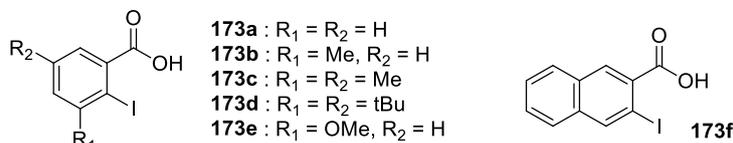


Figure 32

I.1.2.1 Synthèse d'un précurseur non commercial

L'amine de départ n'étant pas disponible commercialement, il convient de développer une synthèse rapide et efficace de l'acide 3,5-ditertbutylantranilique **203** à partir du 3,5-ditertbutyltoluène (**200**) (Schéma 77). La première étape consiste en une oxydation classique de la position benzylique du toluène par traitement au permanganate de potassium, au reflux d'un mélange *tert*-butanol/eau (1:1) pendant 72 h. L'acide **201** correspondant est ainsi isolé avec un rendement de 84% par simple filtration après précipitation par ajout d'acide chlorhydrique 37%. La nitration est ensuite réalisée en utilisant le nitrate d'ammonium en présence d'anhydride trifluoroacétique qui tient aussi le rôle de solvant. La réaction peut être suivie à l'œil nu puisqu'elle est terminée dès lors que tout le nitrate d'ammonium est solubilisé.^[123] Après une trempe à l'eau glacée suivie d'une filtration, le composé **202** *ortho*-nitré est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif. La réduction du groupement nitro est finalement effectuée dans l'éthanol à reflux pendant 24 heures, en présence de Pd/C 10% et d'une solution d'hydrate d'hydrazine dont la décomposition *in situ* permet la génération du dihydrogène.^[124]

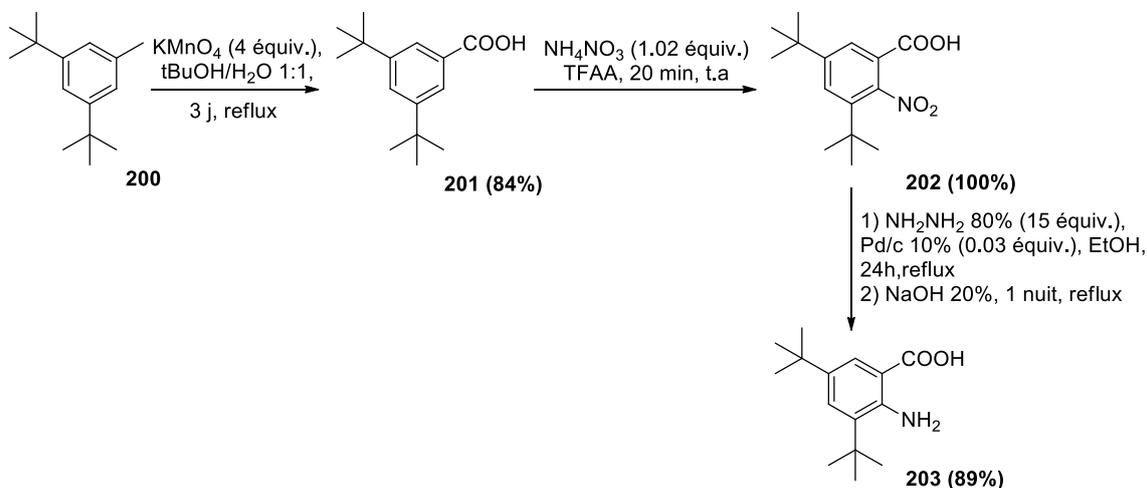


Schéma 77

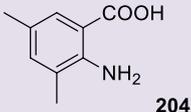
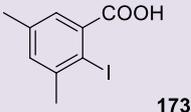
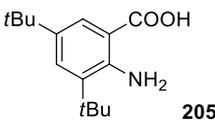
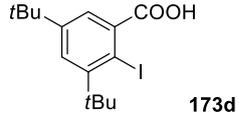
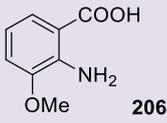
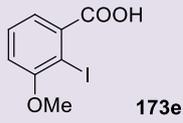
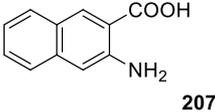
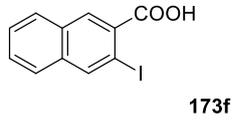
I.1.2.2 Introduction de l'iode par réaction de Sandmeyer

Nous avons utilisé les conditions préalablement mises au point au laboratoire par Aurélie Ozanne lors de ces travaux de thèse sur la synthèse des iodobiaryles. L'amine est déposée dans un mélange H₂O/HCl 37% aqueux (1:1) puis soumise à une réaction de diazotation pendant trois heures à 0°C avec 3 équivalents de nitrite de sodium, l'iode étant finalement introduit par l'ajout d'iodure de potassium. La réaction est ensuite laissée remonter à température ambiante, puis chauffée à 60°C en présence d'acétate d'éthyle afin de solubiliser le composé iodé formé. Les acides carboxyliques aromatiques *ortho*-iodés obtenus, ainsi que les conditions réactionnelles sont détaillés dans le tableau 1.

Le composé **173c** (*Essai 1*) a ainsi été obtenu avec un excellent rendement de 96% en une seule étape à partir de l'aniline **204** correspondante. En revanche, aucune réaction ne se produit dans ces conditions, même en augmentant la période de diazotation de 3 à 6 heures, dans le cas de l'aniline **205** (*Entrée 2*). Ceci peut s'expliquer par une gêne stérique trop importante du fait de la présence des groupements *tert*iobutyle en *ortho* de l'amine. De plus, en supposant que le sel de diazonium soit bien formé, la substitution par l'atome d'iode volumineux est probablement très difficile.

Nous avons aussi introduit une fonction oxygénée en *ortho* de l'iode (*Essai 3*). Etant limité par les substrats commercialement disponibles, notre choix s'est porté sur l'acide 2-amino-3-méthoxybenzoïque (**206**) qui permet d'obtenir le composé iodé **173e** correspondant avec un rendement de 77%. Enfin, nous avons aussi réalisé la synthèse d'un acide *ortho*-iodé de type naphthyle **173f** (*Essai 4*) avec un très bon rendement de 86 %. Néanmoins, les tests de cristallisation effectués selon la méthode décrite par Ishihara (dans l'éthanol absolu à froid) ^[125] n'ont pas permis d'obtenir les cristaux escomptés.

Tableau 2

Essai	Substrat	Conditions	Produit	Rendement
1	 204	1) NaNO ₂ (3,0 équiv.), HCl/H ₂ O (1:1), 3 h 2) KI (5,0 équiv.), 0°C, 30 min 3) 60°C, 1 h puis AcOEt, 60°C, 30 min	 173c	96%
2	 205	1) NaNO ₂ (6,0 équiv.), HCl/H ₂ O (1:1), 6 h 2) KI (10,0 équiv.), 0°C, 30 min 3) 60°C, 1 h puis AcOEt, 60°C, 30 min	 173d	0%
3	 206	1) NaNO ₂ (3,0 équiv.), HCl/H ₂ O (1:1), 3 h 2) KI (5,0 équiv.), 0°C, 30 min 3) 60°C, 1 h puis AcOEt, 60°C, 30 min	 173e	77%
4	 207	1) NaNO ₂ (3,0 équiv.), HCl/H ₂ O (1:1), 3h 2) KI (5,0 équiv.), 0°C, 30 min 3) 60°C, 1 h puis AcOEt, 60°C, 30 min	 173f	86%

I.1.3 Formation de la liaison amide

La formation de la liaison amide peut être réalisée en utilisant soit un chlorure d'acide, soit des agents de couplage peptidique. Nos premiers essais avec des chlorures d'acides ayant conduit à des rendements inférieurs à 50%, notre choix s'est porté vers l'utilisation d'agents de couplages (Figure 33). Trois d'entre eux ont été testés au laboratoire, avec des résultats contrastés : le DCC (**208**, dicyclohexylcarbodiimide), l'EDC·HCl (**209**, hydrochlorure de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide) et le HBTU (**210**, 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate).

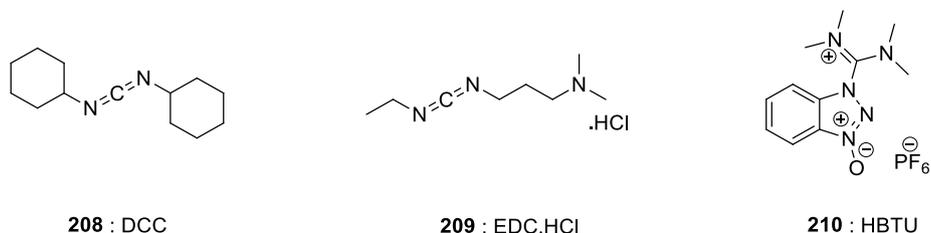


Figure 33

Nous avons utilisé les conditions décrites par Trost pour la synthèse de ses ligands phosphorés.^[102e] Elles préconisent l'usage de DCC (**208**) pour la formation de liaison amide mais la mauvaise solubilité du produit attendu combinée à celle de l'urée issue du DCC a conduit à des mélanges difficilement purifiables. L'utilisation d'EDC·HCl (**209**), qui possède une fonction amine protonnable facilitant son élimination en fin de réaction, ne nous a pas permis d'isoler le produit attendu, le spectre RMN ¹H du produit brut montrant seulement des traces de produit de monoacylation.

Finalement, nous avons utilisé le HBTU (**210**) en présence de la base de Hünig (DIEA, *N,N*-diisopropyléthylamine). Les conditions optimisées présentées sur le schéma 78 ont permis d'obtenir les produits désirés avec de très bons rendements. Cette famille de nouvelles structures diiodées *C*₂-symétriques dérivées de *Salen* pourra potentiellement être enrichie en modifiant le lien entre le motif chiral et la partie iodoarylique (Figure 34).

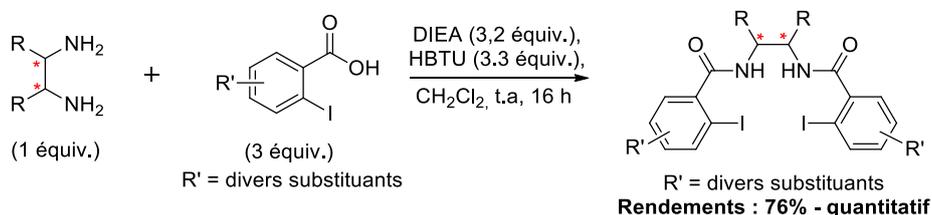


Schéma 78

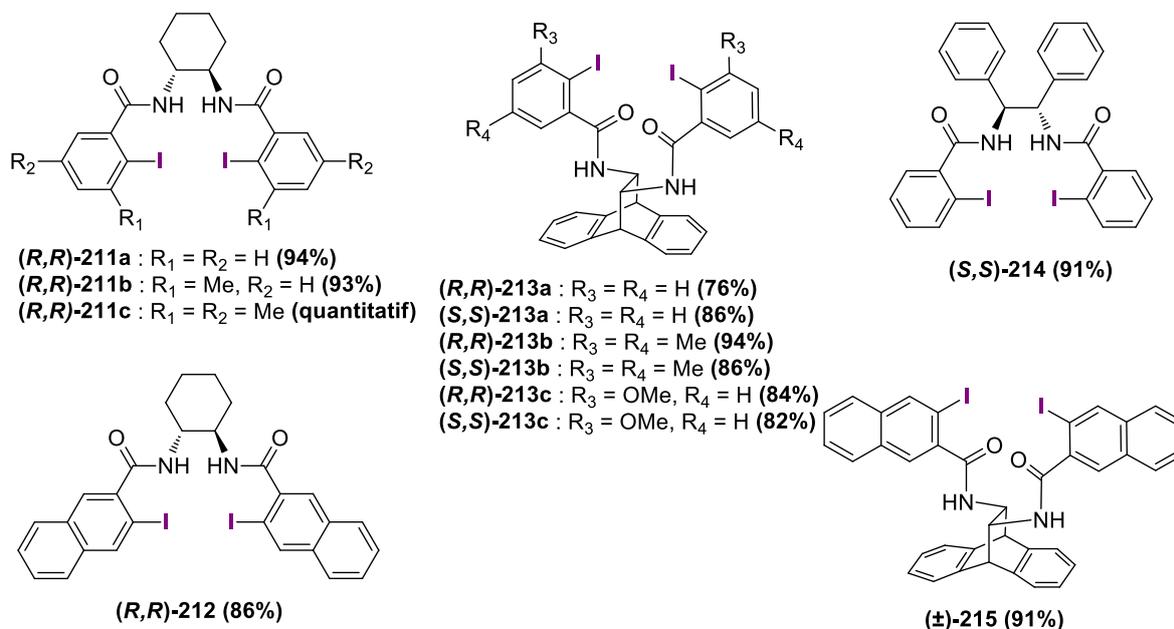


Figure 34

I.1.4 Modification du lien entre la partie iodoarylique et la diamine chirale ; synthèse d'un diacide

Ce paragraphe décrit la synthèse et les modifications de nos structures de type *Salen* dans le but de rigidifier au maximum la structure, toujours dans une optique de contrôle de la géométrie autour du centre iodé.

I.1.4.1 Modification du lien unissant la partie iodoaryle et la diamine chirale

La synthèse d'un *Salen* bis-imine est relativement facile à mettre en œuvre mais le principal problème reste la résistance de cette fonction vis-à-vis de l'oxydant. Nous avons utilisé les conditions réactionnelles décrites pour la synthèse d'un *Salen* de Jacobsen, composé aujourd'hui commercial.^[103b] Cette imine peut éventuellement être réduite pour donner une nouvelle structure de type *Salen* dans laquelle la fonction carbonyle a été supprimée par comparaison avec nos *Salens* bis-amidiques inspirés de la chimie de Trost (Schéma 79).

Le benzaldéhyde iodé **217** est obtenu par oxydation de l'alcool 2-iodobenzyle (216) en présence de SIBX, réactif bien connu de notre équipe.^[99a, 126] Le rendement est quantitatif et aucune oxydation de l'iode n'est constatée. La diamine racémique (±)-**172** est ensuite solubilisée dans un mélange EtOH/H₂O (2:1) porté à reflux et dans lequel est finalement introduit l'aldéhyde **217** en solution dans l'éthanol. Après filtration, le composé est lavé puis isolé sous forme d'une mousse avec un rendement de 76%. La diimine (±)-**218** ainsi obtenue peut être soumise à une réaction d'oxydation, mais elle peut aussi être réduite par traitement

au cyanoborohydrure de sodium avec un rendement quantitatif. La nouvelle diamine benzylique (\pm)-**219** est ainsi obtenue et peut être soumise à la réaction d'oxydation.

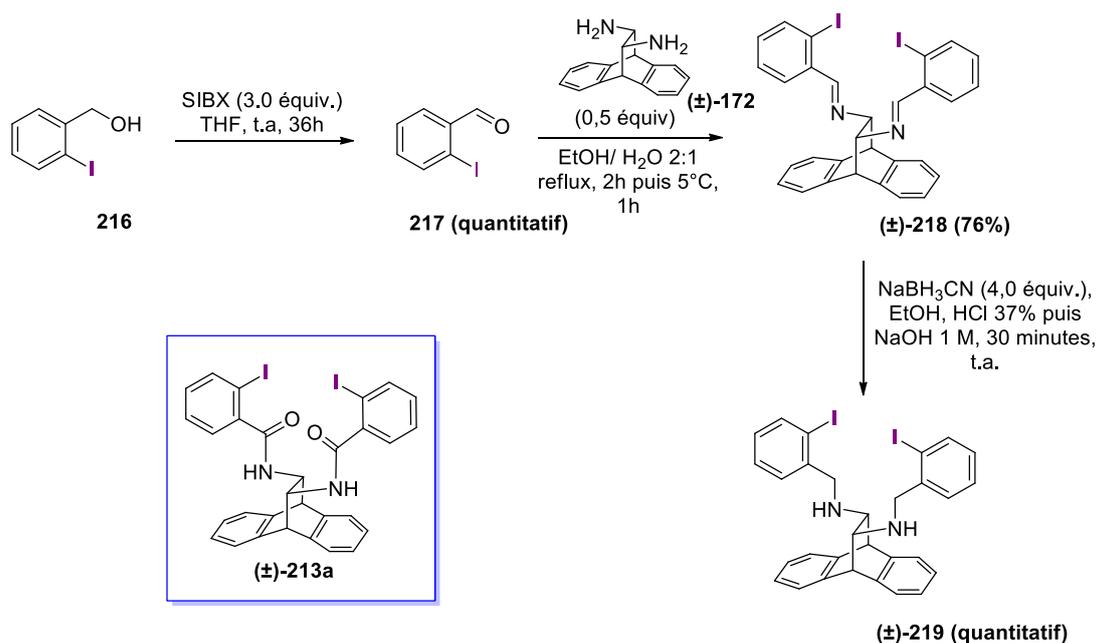


Schéma 79

Dans l'optique de la rigidification de nos structures en modifiant le lien amidique, la synthèse du composé (*R,R*)-**221** énantiopur a également été effectuée.^[127] Ce composé pourra être réduit en alcool **222** puis transformé en dérivé dibromé **223**, pour obtenir après substitution nucléophile la diamine **224** dont le carbonyle aura été supprimé par rapport aux autres *Salens*. Le dialcool **222** pourra être réoxydé en aldéhyde et soumis à une réaction de condensation pour fournir une diimine dont la position de l'azote aura été inversée par rapport à (\pm)-**218** dans le paragraphe précédent. Elle pourra aussi être soumise à réduction pour obtenir la diamine aryl iodée **224**. Une réaction de Wittig sur le dialdéhyde **225** permettrait d'obtenir un *Salen* sans hétéroatomes afin de mettre en évidence leur implication dans des interactions avec l'iode hypervalent. Le précurseur diester **221** pourra aussi être hydrolysé et ainsi être engagé dans la formation d'un amide dont les positions du carbonyle et de l'azote auront été inversées par rapport à **213a**. Ces possibilités sont résumées dans le Schéma 80.

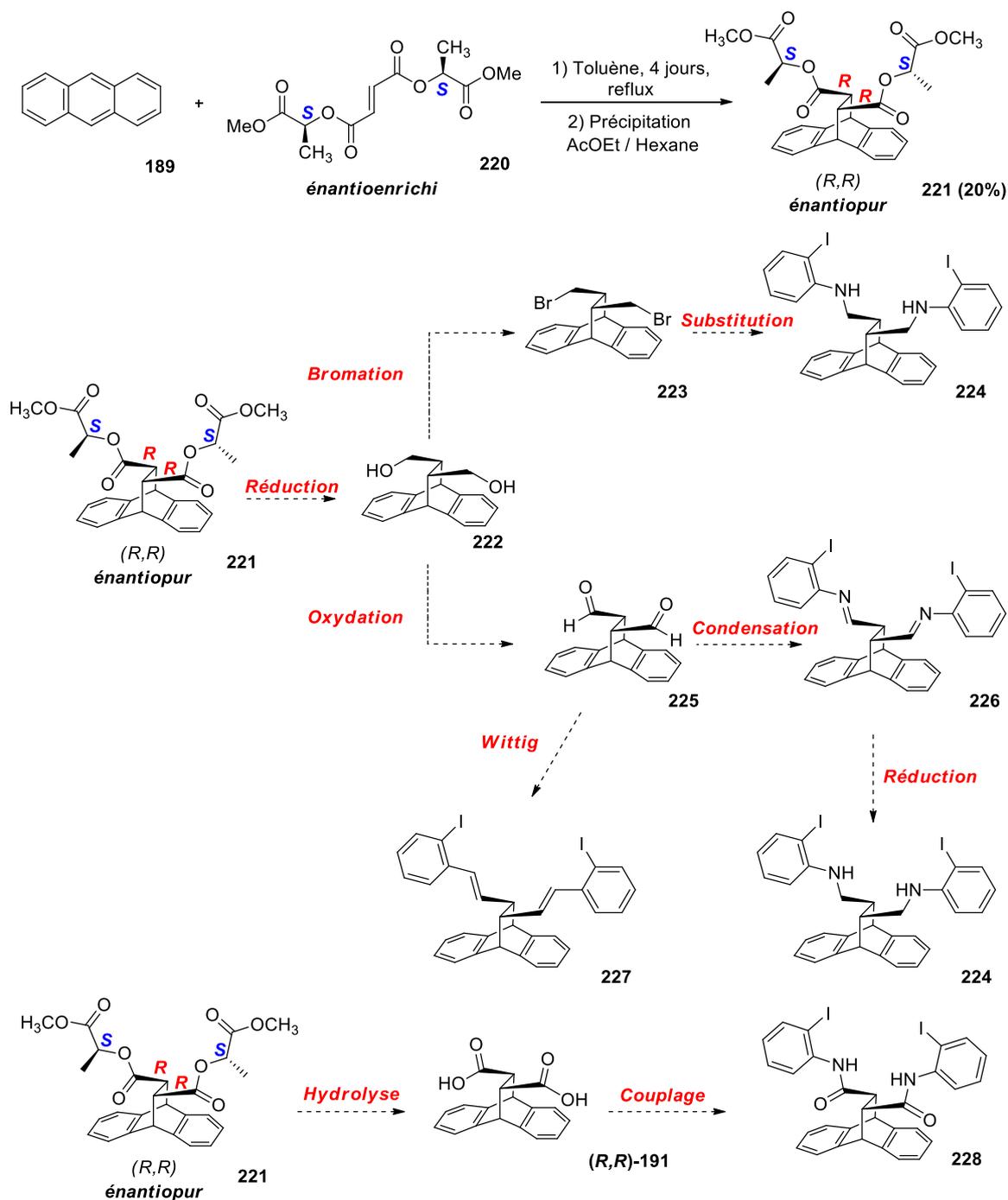


Schéma 80

Le challenge majeur ici est d'obtenir les molécules énantiopures, ce qui nécessite de repenser entièrement la synthèse du squelette 9,0-dihydroéthanoanthracène. Nous avons donc changé la nature du diénophile et utilisé le diénophile chiral **220** obtenu avec un bon rendement de 88% par condensation directe entre le chlorure de fumaryle (**194**) et l'ester de l'acide-(L)-lactique (**229**),^[128] la réaction de couplage classique avec l'acide fumérique ayant échoué (Schéma 81).

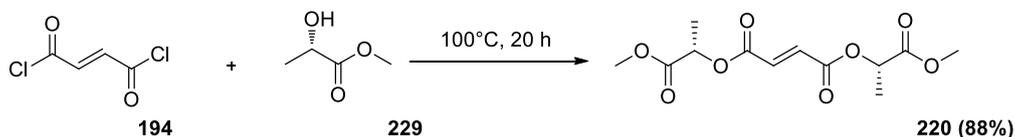


Schéma 81

Ce diénophile est ensuite soumis à une réaction de cycloaddition [4+2] sur l'anthracène au reflux du toluène pendant 4 jours.^[127] Un mélange de deux diastéréoisomères est obtenu dans un ratio (87:13). Une précipitation à l'aide d'un mélange acétate d'éthyle/hexane permet d'obtenir le diastéréoisomère majoritaire sous forme énantiopure. Cependant, la précipitation est loin d'être reproductible dès lors que la quantité à précipiter est importante. En effet, trois essais ont été effectués, donnant à chaque fois le même résultat, à savoir le composé énantiopurifié **221** dans un ratio (86:14). Des tentatives de séparation par chromatographie sur gel de silice n'ont pas non plus permis de séparer les deux diastéréoisomères.

I.1.4.2 Synthèse d'un diacide biarylique

Afin de parer à l'éventualité selon laquelle les deux centres iodés adopteraient des géométries trop flexibles et donc susceptibles de conduire à de faibles excès énantiomériques, nous avons souhaité synthétiser un diacide comportant un squelette biarylique (Schéma 82). Ce diacide, dont il sera nécessaire par la suite de séparer les atropoisomères obtenus, apporterait une rigidité supplémentaire à la structure *Salen* et pourrait donc favoriser une meilleure énantiosélectivité.

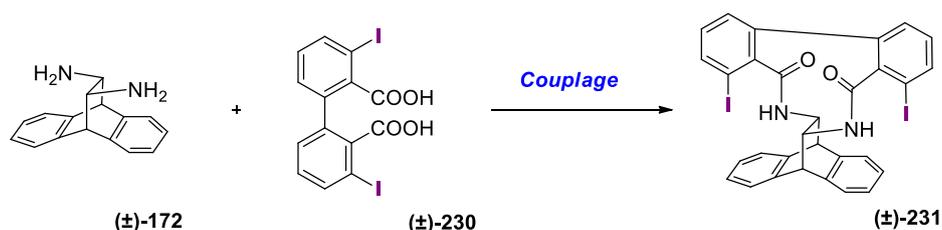
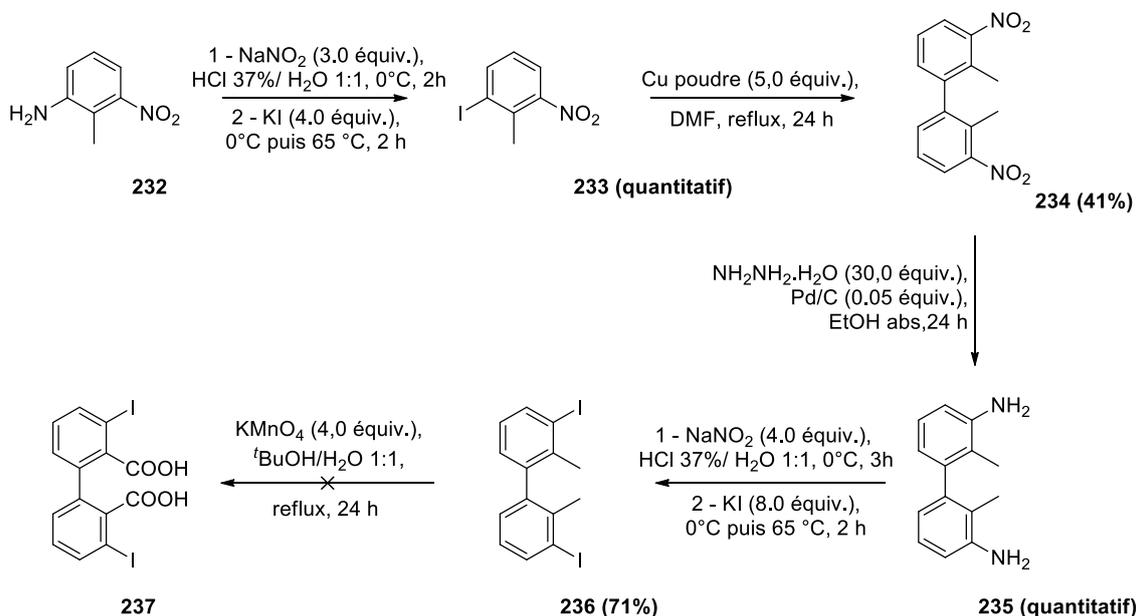


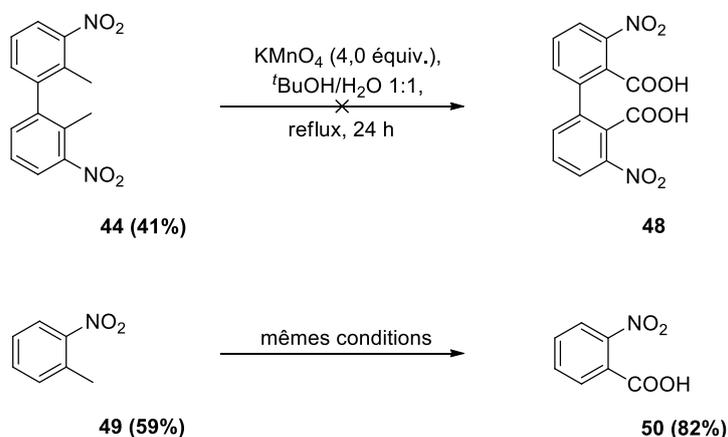
Schéma 82

La première étape est une réaction de Sandmeyer classique sur la 2-méthyl-3-nitroaniline commerciale (**232**) qui permet d'obtenir le dérivé iodé **233** avec un rendement quantitatif.^[129] Ce composé est ensuite soumis à une réaction de couplage biarylique d'Ullmann en utilisant de la poudre de cuivre préalablement activée à l'aide de diiode et d'acide chlorhydrique à 37% pour fournir le dinitrobiaryle **234** avec un rendement de 41% après 24 heures au reflux du DMF. Cette étape produit aussi le nitrotoluène issu de la déiodation du composé **233** avec un rendement de 59%. Ensuite, les fonctions nitro sont

réduites à l'aide d'hydrazine et de Pd/C, ce qui permet de diminuer le temps de réaction par rapport au protocole qui est décrit dans la littérature où le palladium n'est pas utilisé.^[129] La dianiline **235** est ensuite soumise une nouvelle fois à une réaction de Sandmeyer pour fournir le dérivé diiodé **236** isolé avec 71% de rendement (Schéma 83).



Malheureusement, plusieurs essais d'oxydation permanganique dans un mélange H₂O/*tert*-butanol (1:1) réalisés au laboratoire n'ont pas permis d'isoler le produit attendu **237**, ni même d'isoler un produit partiellement oxydé, probablement à cause d'une trop grande réactivité du substrat. Une autre solution est d'oxyder les positions benzyliques au stade du composé di-nitré **234** (Schéma 84), mais là encore, aucun produit d'oxydation n'a pu être obtenu, cette fois-ci à cause de la désactivation du cycle aromatique par la présence de deux fonctions nitro, contrairement au nitrotoluène **239** sous-produit de la réaction qui a été facilement oxydé en **240** avec un rendement de 82%. Cette voie a donc été abandonnée pour le moment.



I.1.5 Solubilité

Au cours de ces synthèses, nous avons constaté un problème récurrent au niveau de la solubilité de nos composés de type *Salen*.

I.1.5.1 Cas des cyclohexanediamine

Des tests de solubilité (environ 1 mg de *Salen* pour 2 mL de solvant) ont montré que seul le DMSO ou le mélange CHCl₃/MeOH (6:1) assurent une certaine solubilité pour le composé **(R,R)-211a**, une suspension étant observée dans le dichlorométhane. Aucune solubilité n'a été obtenue dans des solvants tels que l'acétone, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le méthanol, le trifluoroéthanol, le tétrahydrofurane, le toluène, le benzène ou encore l'eau.

La solubilité dans le DMSO est cependant toute relative puisque les composés **(R,R)-211b**, **(R,R)-211c** et **(R,R)-212** sont à peine solubles lors de l'analyse RMN ¹H (5 mg de composé pour 600 µL de DMSO-*d*₆), ce qui rend certaines caractérisations, comme la mesure du pouvoir rotatoire ou les analyses par spectrométrie de masse, difficiles. Nous avons pu contourner cette dernière difficulté en dissolvant le *Salen* dans un minimum de DMSO, la solution résultante étant à son tour dissoute dans de l'acétonitrile de qualité HPLC.

I.1.5.2 Cas des dihydroéthanoanthracènes

Si les composés se sont révélés très peu solubles en version racémique, il est possible de les purifier par chromatographie sur gel de silice lorsqu'ils sont obtenus de façon énantiopure (solubilité partielle). Les dérivés **213a** et **213c** énantiopurs ont ainsi été purifiés à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (4:1) puis (1:1) alors que les dérivés **213b** ont été purifiés à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (1:1), puis chloroforme/méthanol (6:1). En revanche, aucun dérivé n'est assez soluble dans la plupart des solvants organiques pour permettre d'enregistrer un pouvoir rotatoire, mis à part les dérivés **(R,R)-213a** et **(S,S)-213a** pour lesquels des déviations optiques cohérentes ont pu être enregistrées dans le DMSO (voir partie expérimentale).

I.2 Synthèse d'oxazolines iodoaryliques

L'objectif est ici de synthétiser de nouvelles oxazolines 2-iodoaryliques dont l'originalité réside dans la proximité de la chiralité par rapport à l'iode. Ces oxazolines sont préparées à partir de nouveaux 2-iodoarylaminoalcools qu'il convient de synthétiser au laboratoire (Schéma 85).

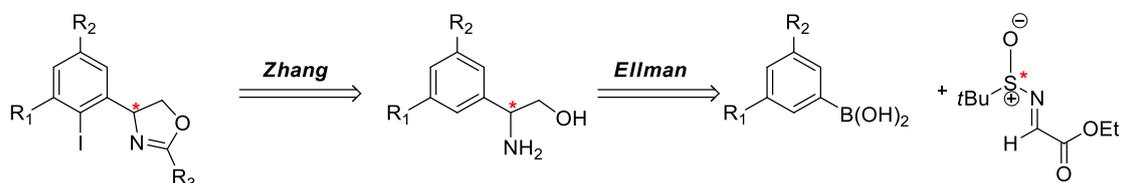


Schéma 85

I.2.1 Synthèse de nouveaux aminoalcools 2-iodoaryliques

I.2.1.1 Introduction directe de l'iode : méthode de Zhang

Zhang a décrit en 2004 la synthèse d'une nouvelle classe de phosphino-oxazolines conformationnellement rigides en tant que ligands pour des réactions hydrogénation asymétrique catalysées à l'iridium.^[106] La phosphine est obtenue à partir du 2-iodoaryl-aminoalcool **243**, lui-même obtenu à partir du (*R*)-(-)-phényl-glycinol (**241**) commercial. Les conditions utilisées par l'équipe de Zhang et les rendements obtenus sont décrits sur le schéma 86. Plusieurs conditions ont été utilisées dans le but d'obtenir ce 2-iodoaryl-aminoalcool **243** (Tableau 3).

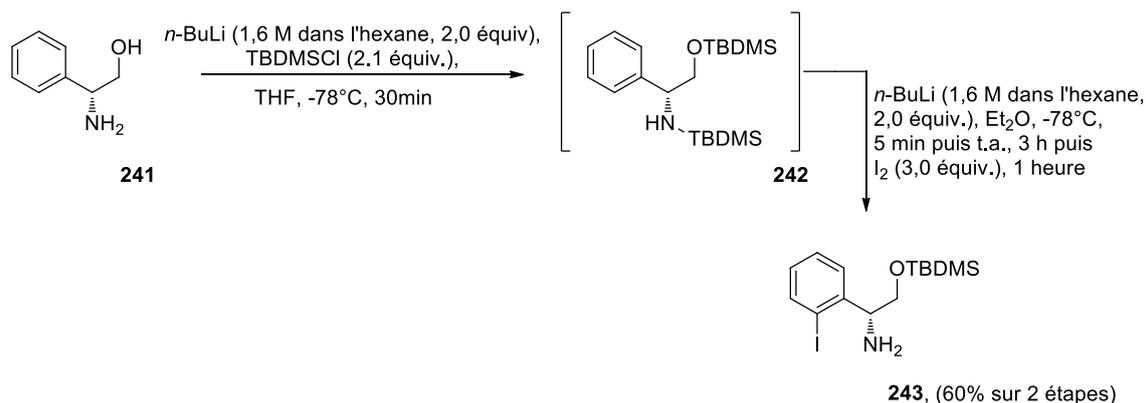


Schéma 86

Le premier essai a été réalisé en conservant le THF tout au long de la réaction (*Essai 1*) et pour l'essai 2, le THF a été remplacé par du diéthyléther lors de l'étape d'introduction de l'iode (*Essai 2*). Malheureusement, l'analyse par RMN ^1H du brut réactionnel n'indique pas la présence du produit attendu, ce qui tend à montrer que le produit *N*- et *O*-disilylé **242** n'est pas formé contrairement à ce qu'avance Zhang dans sa publication. Ceci a été confirmé lorsque nous avons réalisé un essai de silylation avec le *n*butyllithium dans le THF (*Essai 3*). En effet, le produit obtenu de façon très propre est le produit monosilylé **244** avec un rendement moyen de 60 %.

Par la suite, nous avons préparé le composé disilylé **242** (Schéma 87) selon une autre voie de synthèse basée sur l'utilisation du *N*-méthyl-*N*-(*tert*-butyldiméthylsilyl)-trifluoroacétamide **244** (aussi appelé MTBSTFA) comme agent de silylation, en présence de 1% de TBDMSCl dans l'acétonitrile.^[130] Le substrat **241** est ainsi obtenu avec un rendement quantitatif, puis soumis aux conditions réactionnelles de Zhang (Tableau 2, *Essai 4*). Une nouvelle fois, le composé iodé **243** n'a pas été obtenu, l'analyse du brut réactionnel semblant indiquer une dégradation du matériel. N'arrivant pas à obtenir ce produit, nous avons décidé de changer de voie de synthèse et d'envisager un passage par la réaction d'aminohydroxylation de Sharpless.

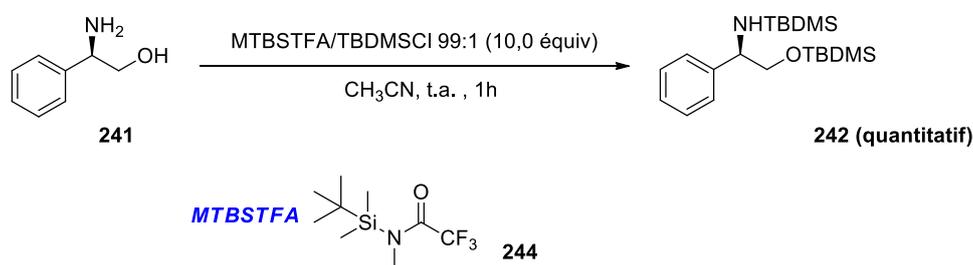
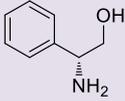
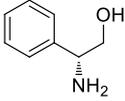
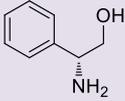
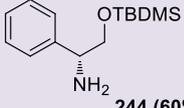
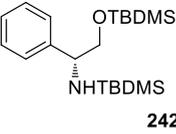


Schéma 87

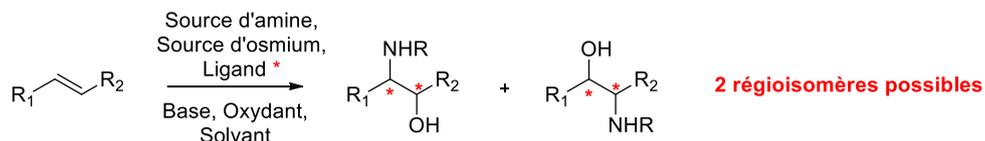
Tableau 3

Essai	Substrat	Conditions	Produit (rendement)
1	 241	1) <i>n</i> BuLi (2,0 équiv.), THF, -78°C , 30 min puis TBDMSCl (2,1 équiv.), -78°C puis t.a., une nuit 2) <i>n</i> BuLi (3,0 équiv.), THF, -78°C à t.a. sur 3h puis t.a., 1h 3) I_2 (2,0 équiv.), -78°C à t.a., 1h	Dégradation
2	 241	1) <i>n</i> BuLi (2,0 équiv.), THF, -78°C , 30 min puis TBDMSCl (2,1 équiv.), -78°C puis t.a., une nuit 2) <i>n</i> BuLi (3,0 équiv.), Et_2O , -78°C à t.a. sur 3h puis t.a., 1h 3) I_2 (2,0 équiv.), -78°C à t.a., 1h	Dégradation
3	 241	<i>n</i> BuLi (2,0 équiv.), THF, -78°C , 30 min puis TBDMSCl (2,1 équiv.), -78°C puis t.a., une nuit	 244 (60%)
4	 242	1) <i>n</i> BuLi (3,0 équiv.), Et_2O , -78°C à t.a. sur 3h puis t.a., 1h 2) I_2 (2,0 équiv.), -78°C à t.a., 1h	Dégradation

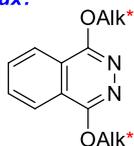
I.2.1.2 Aminohydroxylation de Sharpless

I.2.1.2.1 Présentation

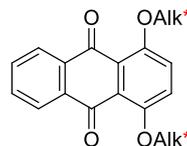
L'aminohydroxylation asymétrique a été rapportée pour la première fois en 1996^[131] par Barry Sharpless (père de l'époxydation asymétrique au titane^[132] et de la dihydroxylation asymétrique^[133]) et permet la synthèse de façon catalytique et énantiosélective d'aminoalcools vicinaux en une seule étape à partir d'une grande variété d'alcènes simples (Schéma 88).^[134]



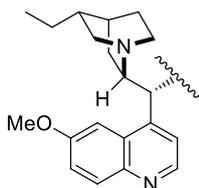
Ligands chiraux:



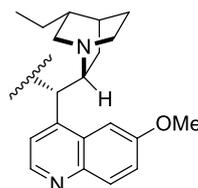
ligands de type phthalazine
(Alk*)₂-PHAL



ligands de type anthraquinone
(Alk*)₂-AQN



Alk* = DHQ
(dihydroquininyle)



Alk* = DHQD
(dihydroquinidinyle)

Schéma 88

Cette réaction emploie des ligands chiraux de type alcaloïdes dérivés de la cinchone et des espèces à base d'osmium combinées à une source d'azote stoechiométrique qui remplit aussi la fonction d'oxydant. Les ligands utilisés induisent l'énantiosélectivité en favorisant l'addition sur une des faces énantiotopiques de l'alcène prochiral. Ainsi, le sens d'induction observé est le même que celui observé dans le cas des réactions de dihydroxylation : le ligand 1,4-bis(9-*O*-dihydroquininyl)-phthalazine [(DHQ)₂-PHAL] favorise l'addition sur la face α de l'alcène alors que son pseudo énantiomère 1,4-bis(9-*O*-dihydroquinidinyl)-phthalazine [(DHQD)₂-PHAL] favorise l'addition sur la face β (Figure 35).

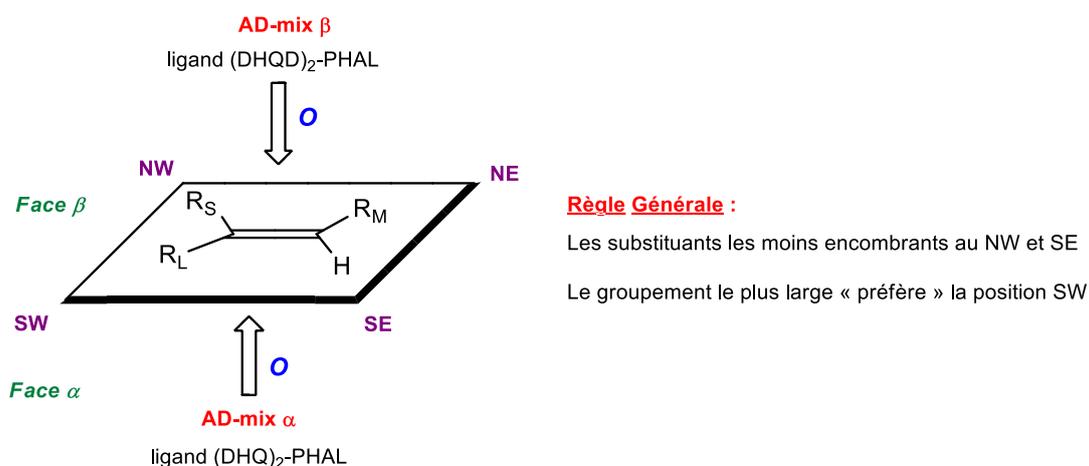


Figure 35

La difficulté de cette réaction réside dans le contrôle de la régiochimie, en particulier dans le cas d'alcènes dissymétriques où la réaction peut donner lieu à la formation de deux

régioisomères, dont la formation est fortement influencée par la nature des ligands chiraux, ainsi que par la nature des substituants de l'alcène.^[135] Nous avons donc souhaité réaliser cette méthodologie pour la synthèse de nos 2-iodoarylaminoalcools à partir du 2-iodostyrène.

I.2.1.2.2 Aminohydroxylation du 2-iodostyrène

Le 2-iodostyrène (**245**) n'étant pas disponible commercialement, il convient de le synthétiser à partir de l'alcool 2-iodobenzyle, composé relativement peu onéreux et disponible en grande quantité (Schéma 89). Comme précédemment décrit (Section I.1.4.4) l'alcool **216** est d'abord oxydé à l'aide de la version stabilisée de l'IBX afin de fournir l'aldéhyde **217** avec un rendement quantitatif. Une réaction de type Wittig est ensuite réalisée pour donner le 2-iodostyrène **245** avec un rendement de 89%,^[136] l'ylure de phosphore étant préalablement préparé avec un rendement quantitatif par réaction de la triphénylphosphine sur l'iodure de méthyle dans le toluène.

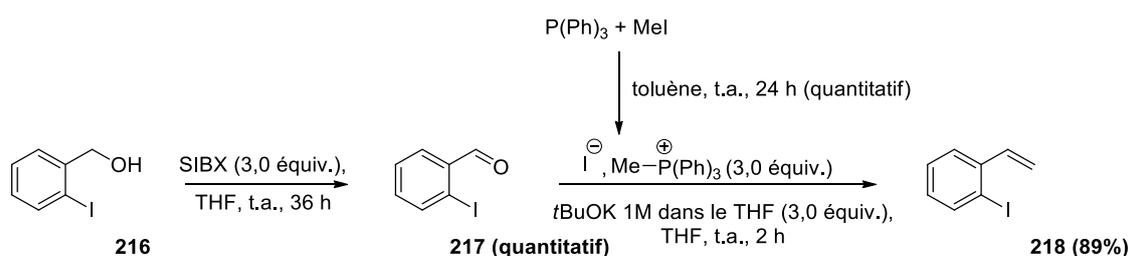


Schéma 89

Le 2-iodostyrène (**245**) a ensuite été soumis aux mêmes conditions que le 2-chlorostyrène utilisé par O'Brien.^[137] Ainsi, l'utilisation de 6 mol% du ligand (DHQD)₂-PHAL et de 4 mol% d'osmate de potassium (VI) dihydrate comme précurseur de tétraoxyde d'osmium avec une quantité stœchiométrique d'hypochlorite de *tert*-butyle (préparé à l'aide d'hypochlorite de sodium, de *tert*-butanol et d'acide acétique glacial) conduit à l'obtention des deux régioisomères d'aminoalcools *N*-protégés (Schéma 90).

Nous avons constaté que le régioisomère largement majoritaire n'est pas celui attendu, contrairement à ce que décrit O'Brien dans le cas du 2-chlorostyrène.^[137] Les deux régioisomères iodés **246** et **247** ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole /acétate d'éthyle 3:1), leur rapport frontaux étant assez éloignés. Cependant, le régioisomère **246** est récupéré en premier et est co-élué avec l'excédent de *tert*-butylcabamate qui est facilement éliminé puisqu'il se décompose lors du traitement à l'acide trifluoroacétique.

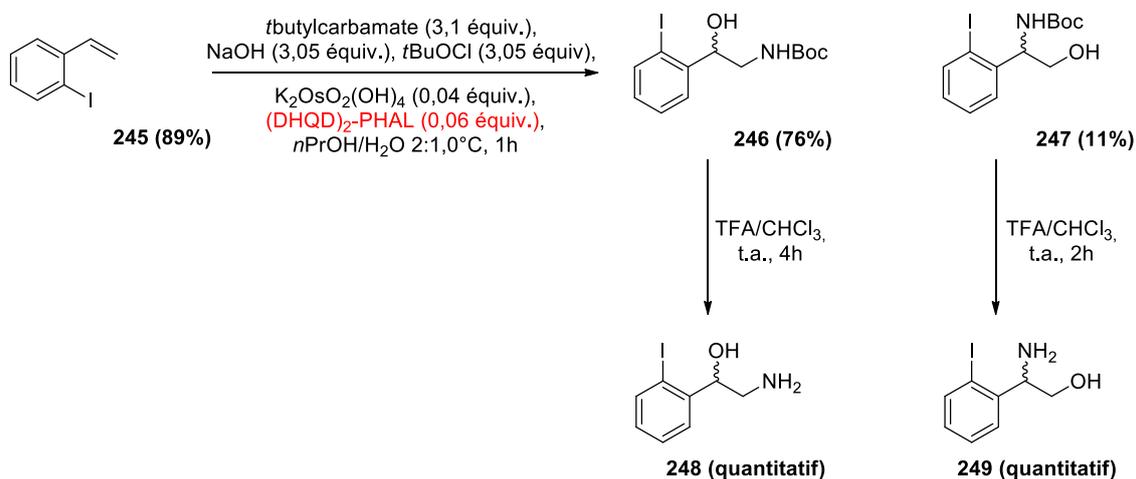


Schéma 90

La nature des régioisomères a pu être confirmée par des expériences COSY ^1H - ^1H de RMN sur les produits déprotégés **248** et **249**. Dans le cas du 2-iodoarylaminoalcool **248**, une corrélation est détectée entre le signal du H de l'hydroxyle et celui de la position benzylique mais aucune avec les signaux du CH_2 (Figure 36).

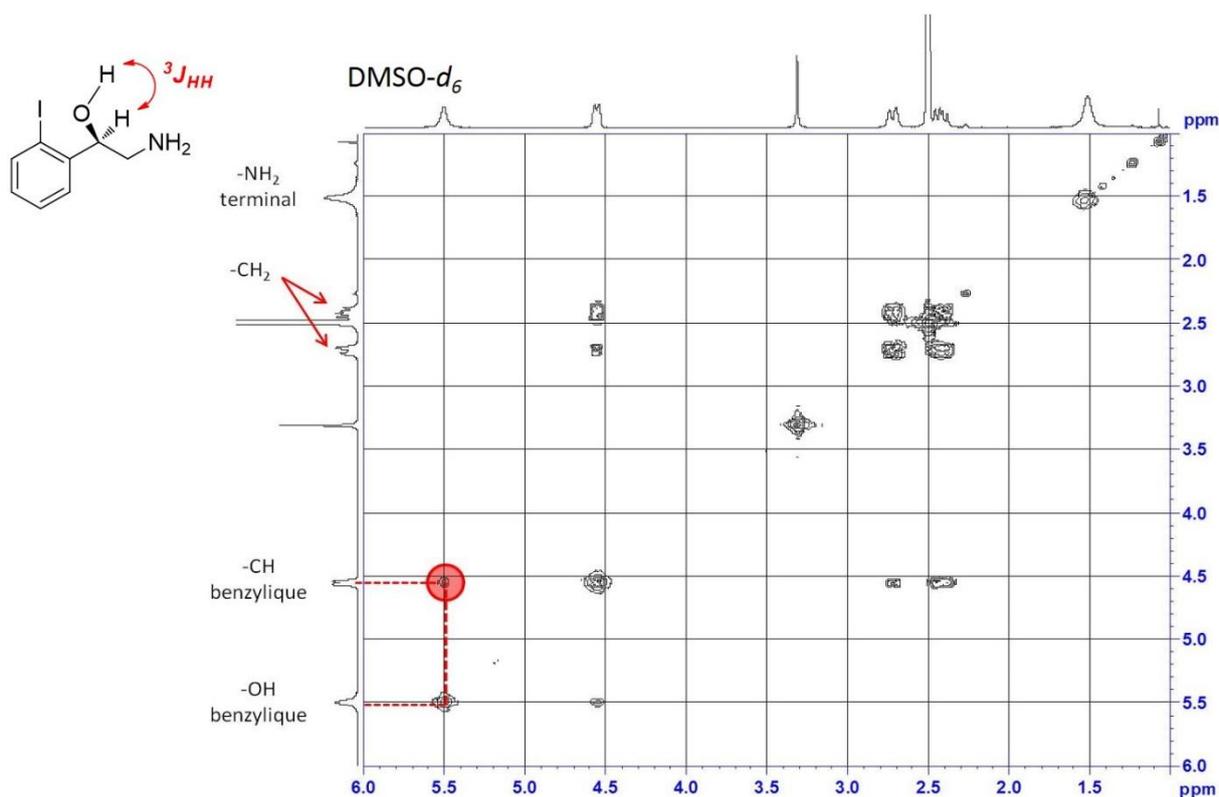


Figure 36

A l'inverse, sur le 2-iodoarylaminoalcool **249** issu du régioisomère *N*-protégé minoritaire **247**, une double corrélation COSY est observée entre le H de l'hydroxyle et les signaux du CH_2 , alors qu'aucune corrélation n'est observée avec la position benzylique. La position de l'hydroxyle est aussi confirmée par la nature du signal observé sur le spectre RMN ^1H enregistré dans le DMSO- d_6 . En effet, ce dernier est observé sous forme d'un triplet

avec une constante de couplage de 6,9 Hz, ce qui confirme que l'hydroxyle possède deux voisins dans son environnement proche (Figure 37).

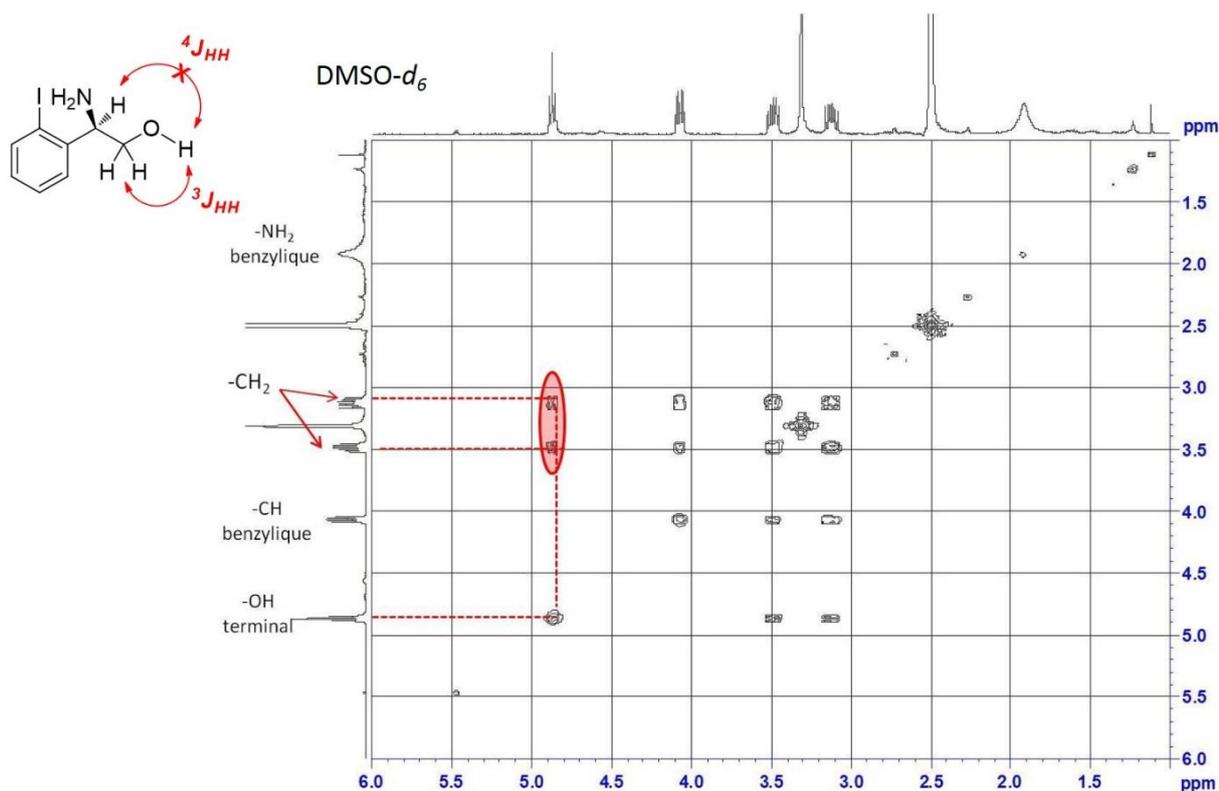


Figure 37

L'aminoalcool **249** étant minoritaire, nous avons décidé d'augmenter l'échelle de réaction, passant de 600 mg à 2,00 grammes de 2-iodostyrène, mais nous n'avons pas réussi à reproduire cette réaction. En effet, dans nos efforts pour obtenir un mélange racémique pour séparer les énantiomères par HPLC de chaque régioisomère et ainsi contrôler la pureté optique des deux régioisomères, nous avons mis en réaction le 2-iodostyrène (**245**) avec un mélange équimolaire de ligands chiraux. Cependant, bien que le régioisomère **246** soit toujours obtenu de façon majoritaire, il nous a été impossible de réobtenir le composé minoritaire, que cela soit en version racémique ou énantiopure. En effet, le composé obtenu à la place de **247** est en fait le diol **251** dont la formation peut s'expliquer (Schéma 91) :

- Soit par une dihydroxylation classique du fait de l'encombrement de la position benzylique et du nucléophile entrant ; la réaction étant conduite dans l'eau et en présence de soude, cette hypothèse expliquerait la régiosélectivité observée
- Soit par une époxydation du 2-iodostyrène avec l'hypochlorite de *tertiobutyle*, introduit en quantité stœchiométrique, suivi d'une ouverture par la soude ou l'eau présente dans le milieu réactionnel.

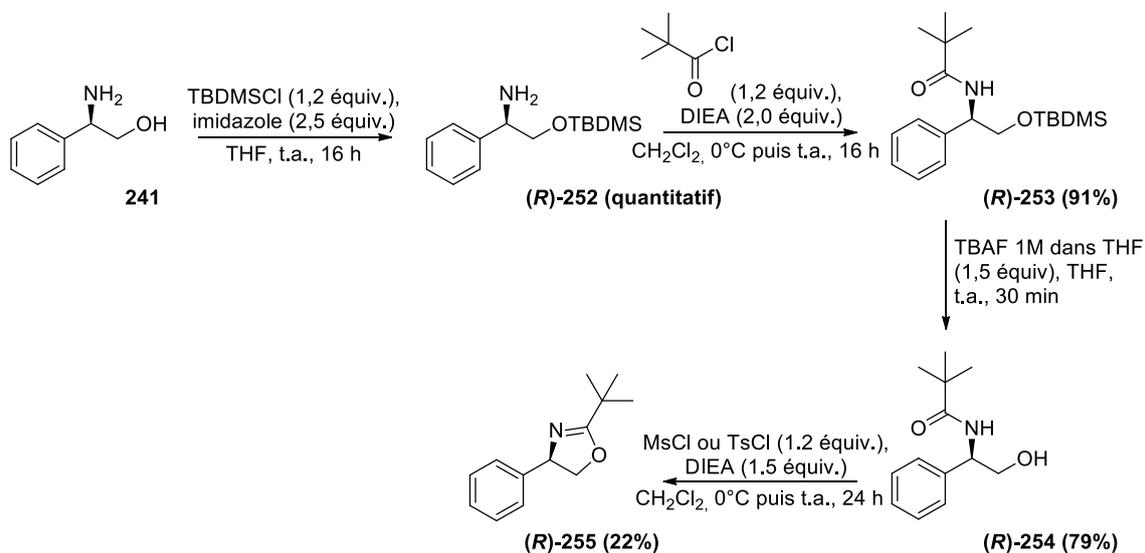


Schéma 92

En effet, Glorius a décrit en 2006 une synthèse efficace de 2-oxazolines en une seule étape par condensation directe d'un aminoalcool sur un aldéhyde. L'oxydation finale est dans ce cas réalisée par l'ajout de *N*-bromosuccinimide (NBS). Il s'agit du meilleur oxydant pour cette réaction puisque que des agents tels que MnO_2 ou FeCl_3 sont inactifs, que CuCl_2 , CuBr_2 et le *N*-chlorosuccinimide (NCS) fournissent des mélanges de 2- et 3-oxazolines et que la DDQ donne des sous-produits (tout comme I_2 et Br_2) et des produits de suroxydation. Les conditions de Glorius sont également connues pour n'entraîner aucune racémisation lorsque des amino-alcools chiraux sont employés.^[138]

Le mécanisme postulé par Glorius est décrit dans le schéma 93. Dans un premier temps, l'oxazolidine est formée *in situ* par condensation de l'amine sur l'aldéhyde, la molécule d'eau libérée étant captée par du tamis moléculaire préalablement activé, suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Cette oxazolidine **A** est ensuite oxydée par l'ajout de NBS pour former le bromure d'oxazolinium **B**. Finalement, l'oxazoline **C** est libérée par un traitement basique en fin de réaction.

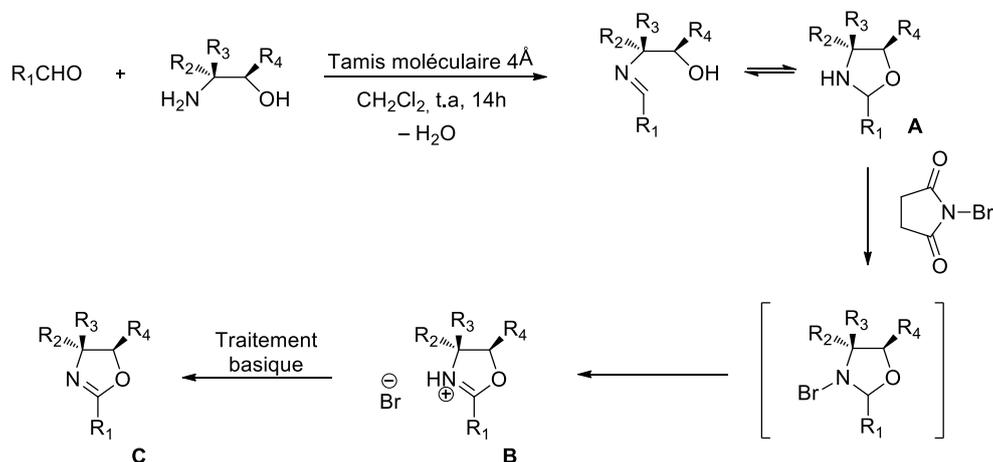


Schéma 93

Nous avons appliqués les conditions de Glorius à la condensation du (*R*)-(-)-phénylglycinol **241** sur le pivalaldéhyde. L'oxazoline correspondante (*R*)-**255** a été isolée avec un excellent rendement de 91%. Ensuite, les mêmes conditions ont été appliquées avec succès aux deux 2-iodoarylaminoalcools **248** et **249** pour donner les oxazolines **256** et **257** avec des rendements satisfaisants de 91% et 59%. Le second régioisomère n'a été testé qu'une seule fois du fait de la faible quantité disponible et de l'impossibilité de reproduire la réaction d'aminohydroxylation (Schéma 94).

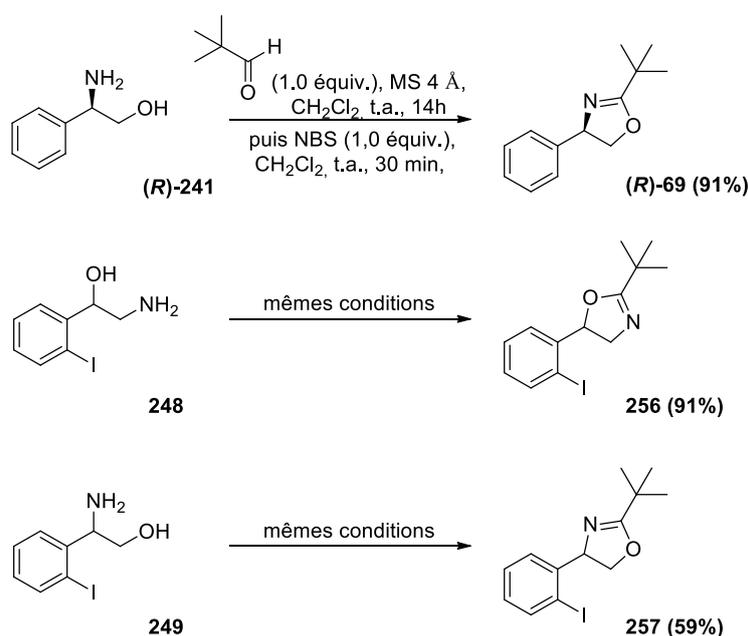


Schéma 94

A ce stade, nous disposons de 16 composés iodés : 14 composés de type *Salen* et 2 oxazolines 2-iodoaryliques (Figure 38). Nous allons maintenant nous intéresser à l'oxydation de l'iode porté par ces structures dans la section suivante.

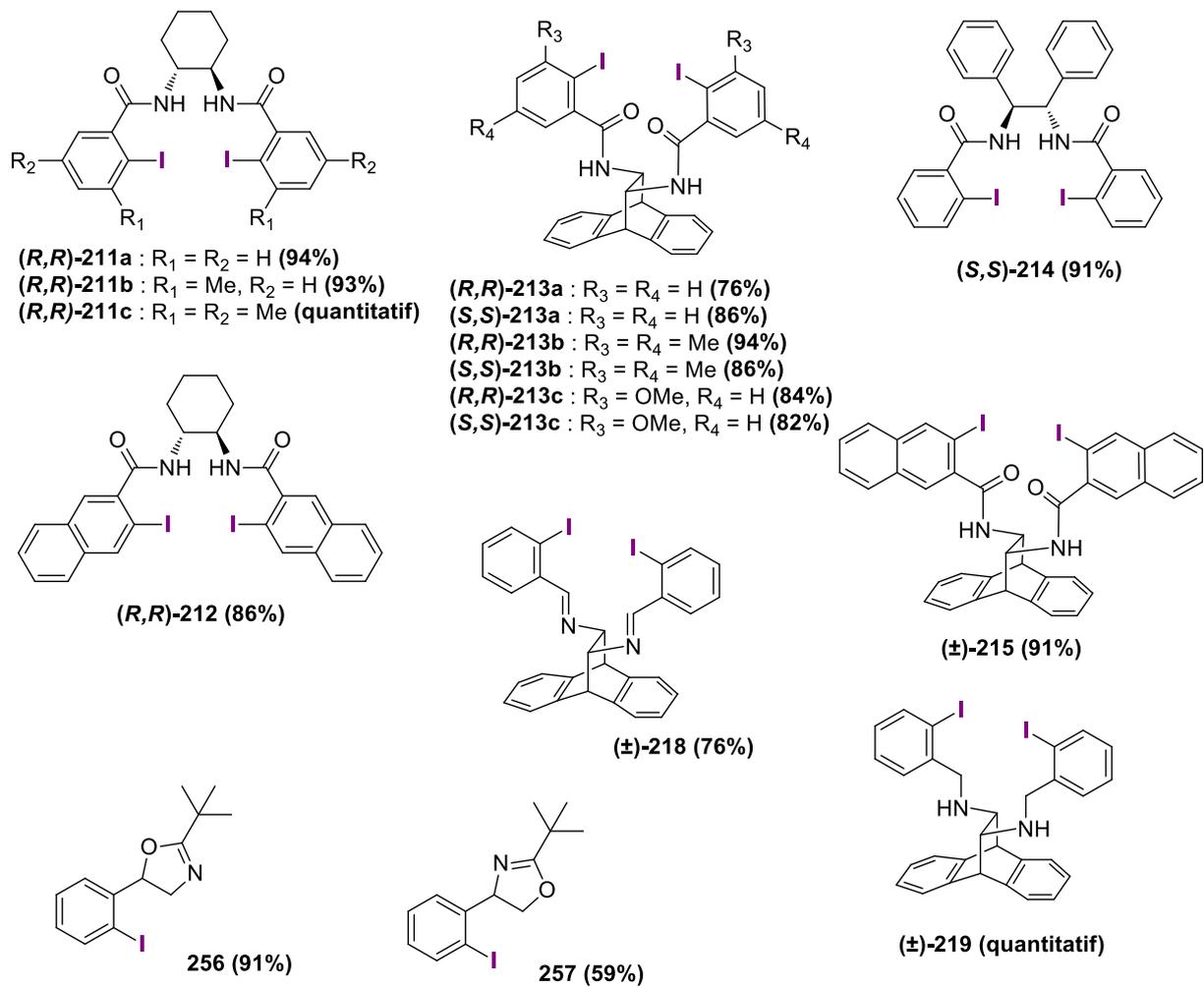


Figure 38

II. Oxydation des dérivés iodés chiraux en iodanes

II.1 Criblage des oxydants

Cette partie des travaux a pour but de déterminer les meilleures conditions permettant l'oxydation de nos dérivés iodés de façon rapide et sélective afin de fournir les iodanes- λ^3 ou $-\lambda^5$ correspondants avec le meilleur rendement possible. Cette étude a été conduite sur le composé iodé chiral **(R,R)-211a**, composé le plus simple de notre série *Salen*.

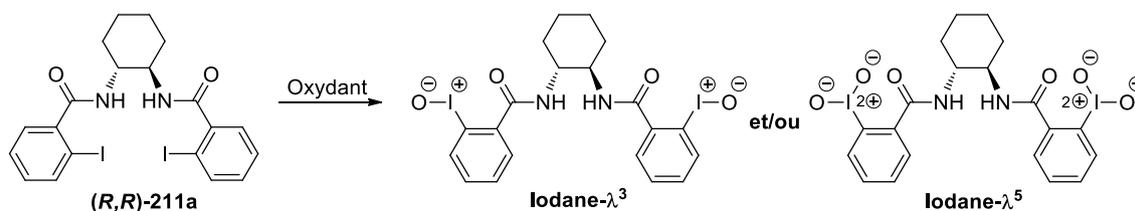


Schéma 95

II.1.1 Les résultats négatifs

La plupart des oxydants courants utilisés selon des protocoles classiques ont donné des résultats peu concluants.

II.1.1.1 Persulfates

Dans un premier temps, nous avons utilisé l'Oxone. Ce sel est un solide cristallin, relativement facile à manipuler, non toxique, soluble dans l'eau et par dessus tout, stable et très peu onéreux (75€/kg chez Sigma Aldrich®).^[139] Ce réactif commercial est un sel triple de formule $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ qui contient environ 50 mol% d'oxydant actif. Il a notamment été utilisé pour la synthèse de l'IBX dans l'eau à 70 °C, une méthode qui remplace avantageusement les conditions classiques $\text{KBrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ notamment en raison du caractère cancérigène du perbromate de potassium.^[109] L'Oxone est par exemple utilisé comme co-oxydant pour l'oxydation *in situ* d'alcools primaires et secondaires dans l'eau ou l'acétonitrile en présence de l'acide 2-iodobenzoïque,^[140] ou encore de l'acide 2-iodobenzènesulfonique.^[141] Les conditions que nous avons utilisées pour l'oxydation du composé **(R,R)-211a** sont résumées dans le tableau 4.

Le premier essai a été réalisé dans le dichlorométhane pour reprendre les conditions mises au point pour les binaphtyles,^[93] et montre que l'iode ne s'oxyde pas (*Essai 1*). La raison qui peut être invoquée est la faible solubilité des deux réactifs dans le dichlorométhane. Cette remarque est aussi valable pour l'essai dans l'acétone (*Essai 2*), ce qui nous a conduit à réaliser un essai dans le DMSO, ce solvant permettant la solubilisation du composé **(R,R)-**

211a (*Essai 3*). Aucune réaction n'a cependant été constatée. Les conditions utilisant H₂O (*Essai 4*) et un mélange H₂O/CH₃CN (1:1) (*Essai 5*), bien que solubilisant parfaitement l'Oxone, n'ont rien donné non plus.^[142]

Face à ces problèmes de solubilité, nous avons testé le TBA-Oxone, une version organo-soluble de l'Oxone qui a été décrite pour la première fois par Barry Trost à la fin des années 1980.^[143] Ce réactif s'utilise généralement anhydre en présence d'une très faible quantité d'acide méthanesulfonique. Il est très utilisé pour la synthèse de dérivés de l'IBX sur support solide.^[144] Bien que soluble dans les solvants utilisés (*Essais 6 et 7*), ce sel ne nous permet pas d'obtenir un composé hypervalent. Nous pouvons ainsi en conclure que l'iode de notre composé (**(R,R)-211a**) ne s'oxyde pas en présence du sel de Caro.

Tableau 4

Essai	Substrat	Conditions	Résultat
1	(R,R)-211a	Oxone (5 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 48h	(R,R)-211a récupéré
2	(R,R)-211a	Oxone (5 équiv.), acétone, t.a., 24h	(R,R)-211a récupéré
3	(R,R)-211a	Oxone (5 équiv.), DMSO, t.a., 24h	(R,R)-211a récupéré
4	(R,R)-211a	Oxone (5 équiv.), H ₂ O, 70°C, 10h	(R,R)-211a récupéré
5	(R,R)-211a	Oxone (5 équiv.), H ₂ O/CH ₃ CN (1:1), 70°C, 10h	(R,R)-211a récupéré
6	(R,R)-211a	TBA-Oxone (5 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 84h	(R,R)-211a récupéré
7	(R,R)-211a	TBA-Oxone (5 équiv.), acétone, t.a., 84h	(R,R)-211a récupéré

II.1.1.2 Les peracides

Les peracides les plus utilisés pour générer des iodanes sont l'acide peracétique et l'acide *metachloroperbenzoïque* (ou *m*-CPBA). Ce dernier est un agent d'oxydation puissant et polyvalent puisqu'il est utilisé aussi bien dans les réactions d'époxydation d'oléfines que dans les réactions de Baeyer-Villiger. Contrairement à la plupart des peracides, il est solide et donc relativement facile à manipuler. Le principal inconvénient est qu'il est en général nécessaire de le doser régulièrement, de l'eau étant présente dans le produit commercial. La concentration la plus souvent trouvée après dosage par une solution 1M de sulfure de *para*-tolyle et de méthyle dans le CH₂Cl₂ est généralement de 90 % (cette concentration est déterminée par analyse du spectre RMN ¹H). L'acide peracétique est quant à lui généralement utilisé pour former des iodanes porteurs de groupement acétoxy car il est vendu en solution à

40% dans l'acide acétique. Les conditions utilisées avec ces peracides sont résumées dans le tableau 5.

Deux tests utilisant le *m*-CPBA ont été réalisés (*Essais 8 et 9*). Le DMSO (*Essai 8*) a été utilisé car il solubilise parfaitement le Salen (**(R,R)-211a**) mais il n'a pas permis son oxydation, car il semble que le DMSO et *m*-CPBA ne soient pas compatibles. Aucune réaction n'a aussi été constatée dans le dichlorométhane (*Essai 9*).^[93] L'acide peracétique (*Essai 10*) n'a pas permis l'isolation d'un iodane, la totalité du substrat de départ ayant été retrouvée en fin de réaction.^[54]

Tableau 5

Essai	Substrat	Conditions	Résultat
8	(R,R)-211a	<i>m</i> -CPBA (2,0 équiv.), DMSO, t.a., 6h	(R,R)-211a récupéré
9	(R,R)-211a	<i>m</i> -CPBA (4,0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 12h	(R,R)-211a récupéré
10	(R,R)-211a	AcOOH (5,0 équiv.), acide acétique, t.a., 48h	(R,R)-211a récupéré

II.1.1.3 Les hypochlorites

L'hypochlorite de sodium (NaOCl) est plus connu sous le nom d'eau de Javel lorsqu'il est en solution aqueuse. Ce composé, disponible commercialement sous la forme d'une solution aqueuse à 10 %, est décrit par Zhdankin comme étant un oxydant efficace pour les esters aryliques *ortho*-iodés, l'ajout d'acide acétique étant néanmoins requis dans certains cas (Schéma 96).^[145]

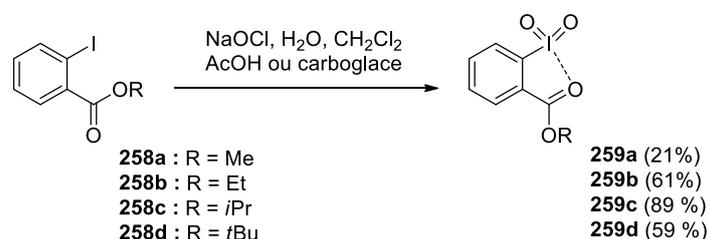


Schéma 96

Les deux options, avec et sans acide acétique, ont été testées au laboratoire. Dans chaque cas, 5,0 équivalents d'hypochlorite ont été utilisés et le milieu réactionnel biphasique a été agité vigoureusement pendant 48 heures à température ambiante. Malheureusement, seul le produit de départ a été récupéré, aucune conversion n'ayant été constatée par spectroscopie RMN ¹H. Une alternative pourrait être l'utilisation d'un agent de transfert de phase tel que le

bromure de tétrabutylammonium, l'agent d'oxydation n'étant pas soluble dans le milieu réactionnel, mais ces conditions n'ont pas été testées au laboratoire.

II.1.1.4 Les peroxydes

Les peroxydes sont des oxydants très actifs du fait de l'instabilité de la liaison O—O (en raison du degré d'oxydation de l'oxygène égal à -1). Les différentes conditions utilisées avec ce type d'oxydant sont résumées dans le tableau 6.

Dans un premier temps, l'eau oxygénée a été utilisée. Les solutions commerciales contiennent entre 29 et 32% en masse de peroxyde en solution dans l'eau (*Essai 11*). Cette solution a été ajoutée à une suspension de Salen (**(R,R)-211a**) dans le dichlorométhane et agitée vigoureusement. Malheureusement, aucun produit d'oxydation n'a pu être isolé. Une alternative décrite par Wirth consiste à réaliser une solution d'eau oxygénée à 80% en masse dans le dichlorométhane, l'eau oxygénée n'étant pas disponible commercialement à haute concentration. Pour cela, il suffit d'extraire avec du dichlorométhane l'eau oxygénée du complexe urée·H₂O₂ (1:1) préalablement solubilisé dans de l'eau déionisée. Cette nouvelle solution n'a pas permis non plus l'isolement d'un iodane, le substrat de départ étant récupéré en totalité (*Essai 12*).^[146] Aucun résultat positif n'a pu être obtenu avec le complexe urée·H₂O₂ dans le dichlorométhane après 48h heures de réaction (*Essai 13*). L'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP), décrit par Ishihara comme étant un oxydant plutôt doux,^[76a] a également été testé. Dans les conditions d'Ishihara, à savoir à une concentration de 5,5 M dans le décane et bien que 20 équivalents de cet oxydant aient été progressivement introduits, aucune oxydation n'a été constatée (*Essai 14*).

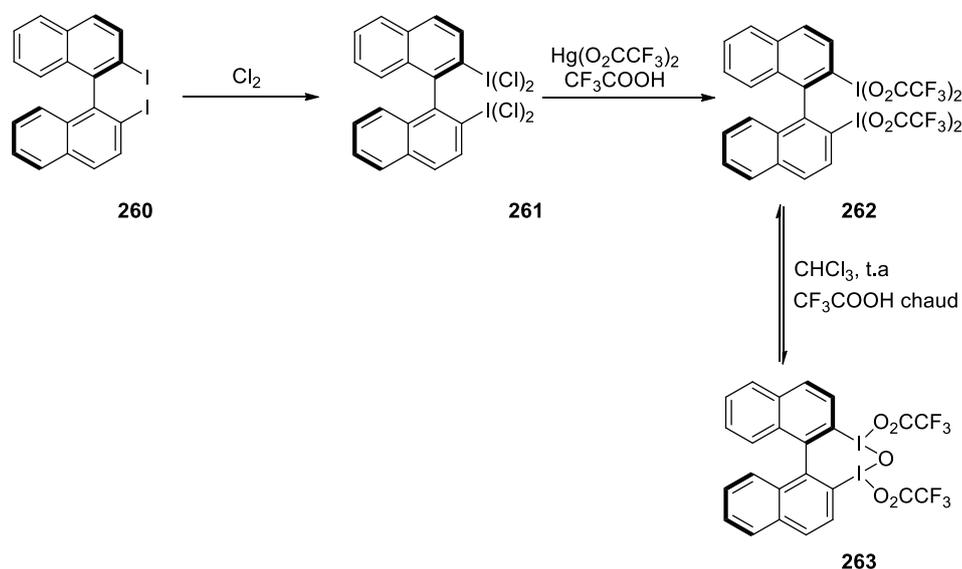
Tableau 6

Essai	Substrat	Conditions	Résultat
11	(R,R)-211a	H ₂ O ₂ 29-32% dans H ₂ O (20,0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 48h	(R,R)-211a récupéré
12	(R,R)-211a	H ₂ O ₂ 80% dans CH ₂ Cl ₂ (20,0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 48h	(R,R)-211a récupéré
13	(R,R)-211a	Complexe urée/H ₂ O ₂ (20,0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 48h	(R,R)-211a récupéré
14	(R,R)-211a	TBHP 5,5 M dans le décane (20,0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 48h	(R,R)-211a récupéré

II.1.1.5 Oxydation par halogénéation

Une alternative consiste à générer des intermédiaires de type organohaloiodanes- λ^3 , qui sont rarement stables (ce qui pose généralement problème pour leur caractérisation) et qui servent souvent pour l'introduction de ligands de type acétate ou trifluoroacétate. Ces intermédiaires peuvent notamment conduire à la formation de ponts μ -oxo dans le cas de structures diiodées.^[29-30] Deux agents d'halogénéation sont majoritairement utilisés dans la littérature : le chlore gazeux et le Selectfluor (Schéma 97). C'est ce dernier réactif que nous avons testé, mais ni l'essai réalisé dans les conditions décrites par Kita (5,0 équivalents de Selectfluor dans CH_3CN pendant 12 h)^[30a], ni celui conduit dans les conditions de Nevado (3,0 équivalents de Selectfluor dans CH_3CN pendant 2 heures)^[62] n'ont permis d'isoler un composé oxydé, le substrat de départ (**R,R**)-**211a** étant récupéré dans sa totalité.

Ochiai, 1990 (Rendements non spécifiés)



Nevado, 2012 (Rendements non spécifiés)

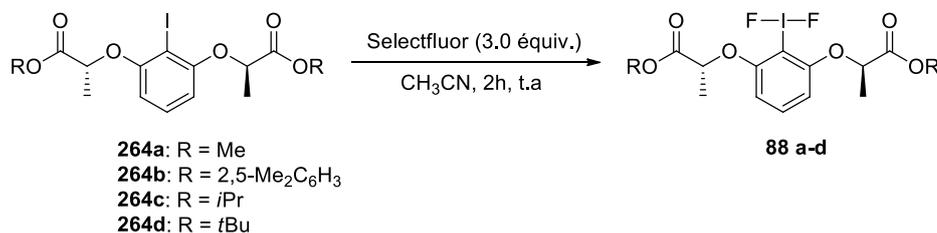


Schéma 97

II.1.2 Les résultats positifs

Seuls les bromates et les dioxiranes ont permis d'oxyder avec plus ou moins de succès notre composé diiodé (***R,R***-211a).

II.1.2.1 Bromates

Un essai a d'abord été réalisé avec le perbromate de potassium (KBrO_3) dans les conditions utilisées par Dess et Martin lors de la première synthèse du DMP.^[21, 33] La réaction a été conduite dans l'acide sulfurique 0,73 M à 70 °C pendant 5 heures. Malheureusement, seule une faible quantité de produit partiellement oxydé a pu être isolée, le *Salen* (***R,R***-211a) s'hydrolysant dans ces conditions. Cette observation est cohérente avec ce que Zhdankin avait déjà observé sur des dérivés benziodazoles.^[44]

II.1.2.2 Dioxiranes

Le DMDO **175** n'est pas disponible commercialement en raison de son instabilité mais il peut être facilement préparé par traitement de l'acétone avec l'Oxone en présence d'eau et de bicarbonate de sodium.^[147] La préparation du DMDO est très peu efficace (rendement typique < 3%) et ne fournit qu'une solution diluée dans l'acétone (concentration comprise entre 0,05 et 0,11 M). Une solution fraîche de DMDO dans l'acétone peut être conservée une à deux semaines au congélateur, sa concentration diminuant au fil du temps.^[148] Des titrations avant usage sont donc indispensables, typiquement un suivi par RMN ^1H de l'oxydation du sulfure de *para*-tolyle et de méthyle **36** (Schéma 98).

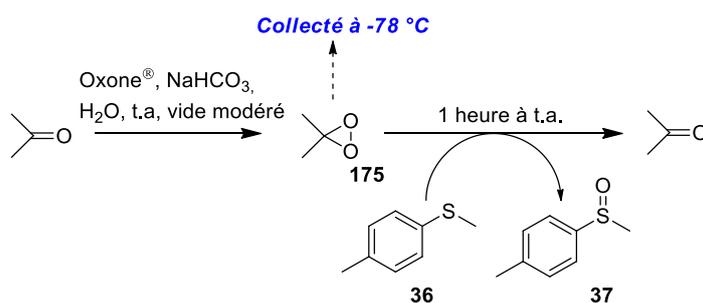


Schéma 98

L'un des avantages du DMDO est que le seul coproduit issu de l'oxydation est l'acétone, un composé peu toxique et volatil. Les oxydations au DMDO sont connues pour être particulièrement douces et dans toutes les circonstances aussi efficaces, sinon meilleures, que celles utilisant d'autres peracides comme l'acide *meta*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA). Zhdankin décrit l'utilisation du DMDO comme la seule méthode permettant d'oxyder les iodoarènes de type benzamides (Schéma 99).^[107]

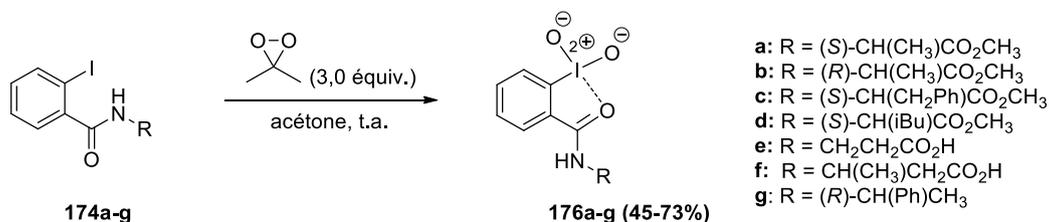


Schéma 99

Lorsque la réaction est effectuée dans les conditions décrites par Zhdankin, à savoir 3 équivalents de DMDO par atome d'iode, un précipité blanc apparaît ! L'analyse du spectre RMN ¹H du produit brut confirme qu'il y a bien eu réaction car le déplacement chimique du H de la liaison amidique passe de 8,28 à 9,16 ppm. En enregistrant les spectres RMN ¹³C et DEPT 135 (dans le DMSO-*d*₆), nous nous sommes aperçus que le déplacement chimique du carbone quaternaire C-I avait été déplacé de 93,7 à 148,8 ppm, ce qui tend à montrer qu'un iodane-λ⁵ a été formé.^[149] La réaction n'ayant pas été totale, une purification a été tentée mais elle a conduit à la dégradation des produits. Lors du deuxième essai, deux équivalents de DMDO ont été rajoutés après 16 heures de réaction afin d'oxyder complètement le substrat diiodé (**R,R**)-**211a** et de n'obtenir qu'un seul produit. Ainsi, après filtration et séchage, le produit (**R,R**)-**265a** a pu être isolé sous la forme d'une poudre blanche, avec un rendement de 89 % (Schéma 100).

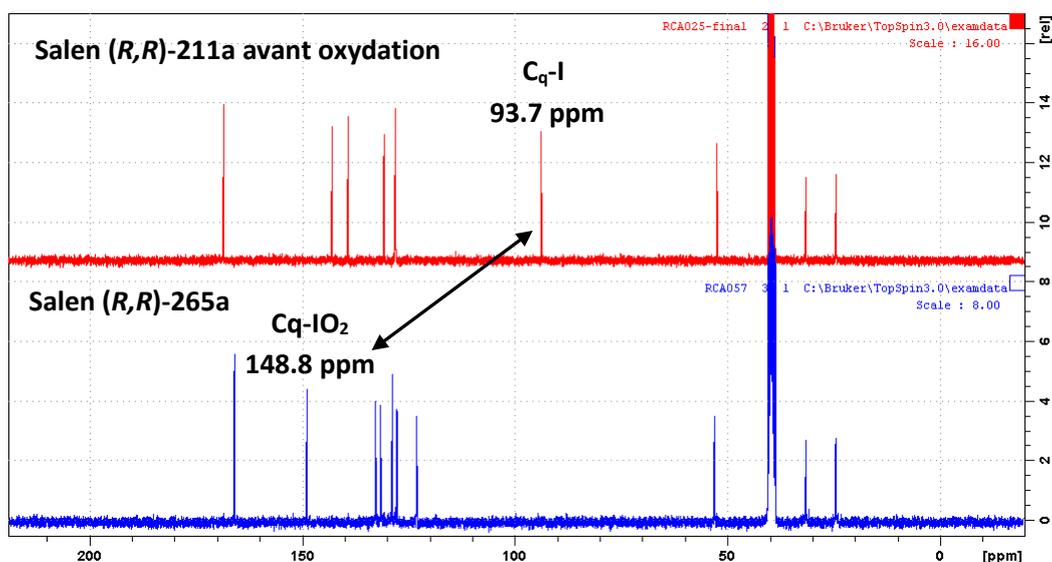
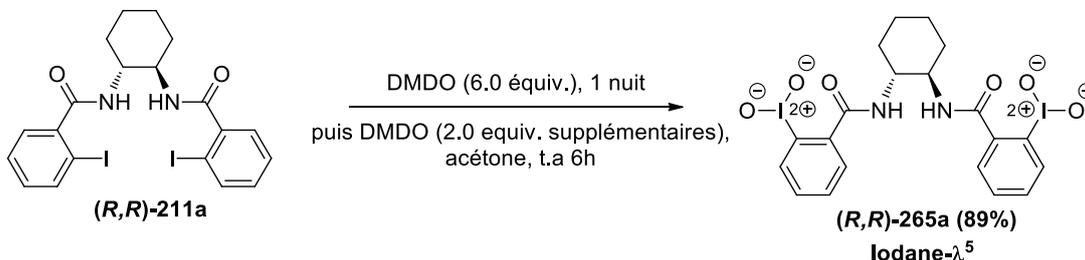


Schéma 100

Ensuite, ces conditions optimisées sur le Salen **(R,R)-211a** (6,0 équivalents de DMDO dans l'acétone à $t = 0$ et 2,0 équivalents supplémentaires après 16 heures, à température ambiante) ont été appliquées aux autres structures diiodées synthétisées précédemment. Les résultats sont très différents suivant les composés soumis à la réaction d'oxydation. La molécule **(S,S)-214** n'a par exemple donné aucune réaction. Ceci peut s'expliquer par un effet de stacking entre un cycle iodé pauvre et un phényle plutôt riche en électrons, rendant l'iode inaccessible au DMDO. Un résultat assez surprenant a été obtenu avec la bis-imine **218** puisque soumise aux conditions opératoires, elle est oxydée de façon efficace en iodane sans oxydation de l'azote. La nature de l'iodane formé n'a pas pu être établie, étant donné qu'il nous a été impossible d'enregistrer un spectre RMN ^{13}C à cause d'un manque de solubilité et que les analyses par spectrométrie de masse n'ont pas permis d'identifier un adduit d'iodane- λ^3 ou $-\lambda^5$. Les structures oxydées avec succès sont regroupées dans la Figure 39, la nature de l'iodane- λ^5 ayant été confirmée par RMN ^{13}C (lorsque la stabilité et la solubilité le permettent), le déplacement chimique du carbone aromatique portant l'iode étant observé entre 140 et 150 ppm (voir section II.2.2).

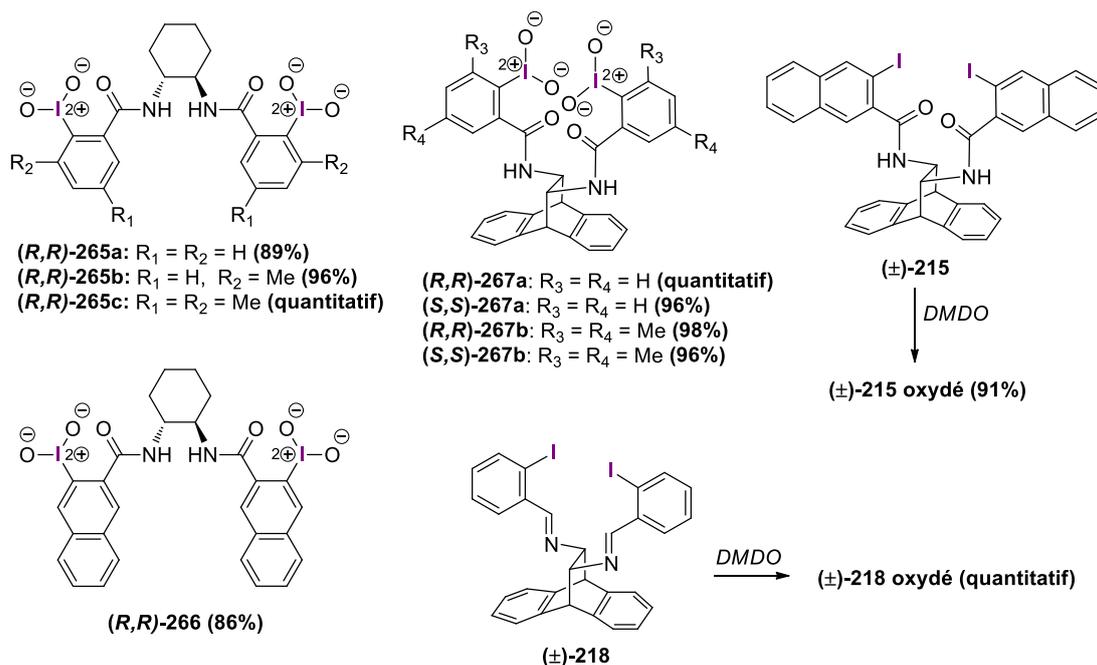


Figure 39

Il est important de préciser que les composés substitués par des groupements alkyles ou comportant des groupements phényles posent un problème de stabilité. En effet, bien que leur oxydation au DMDO soit relativement facile et le composé facilement isolable par une séquence de précipitation / filtration, il n'en demeure pas moins que leur caractérisation, notamment par RMN ^{13}C s'avère compliquée car une dégradation des iodanes est observée durant l'acquisition RMN dans le $\text{DMSO-}d_6$. Ceci pourrait être imputé au phénomène appelé

« twist hypervalent », notamment démontré par Goddard pour l'oxydation des alcools par l'IBX, et qui consiste en un mouvement coordonné de ligands autour de l'iode dicté par la nécessité de générer un sous-produit de géométrie plane (Schéma 101).

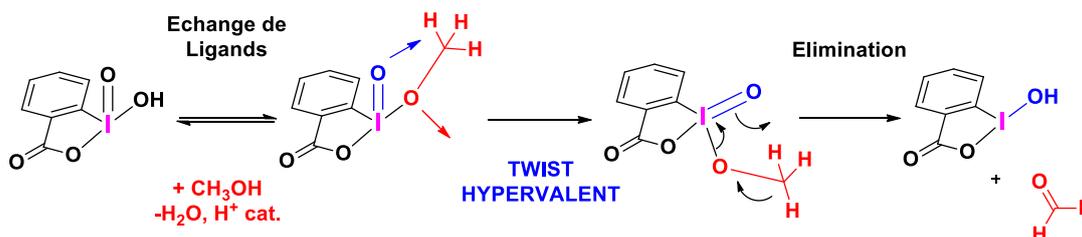


Schéma 101

Cette propriété s'est en fait montrée très intéressante puisque l'introduction de groupements alkyles en *ortho* de l'iode permet d'améliorer la solubilité de l'IBX mais aussi sa vitesse de réaction, comme l'a notamment démontré Moorthy.^[150] Par diffraction des rayons X, Zhdankin a montré que les dérivés de l'IBX de type amide tendent à adopter une géométrie plane.^[107] Or l'introduction de substituants en *ortho* de l'iode fait dévier l'angle C—I—O d'environ 10°C par rapport au plan.^[70a] Ainsi, pour récupérer sa géométrie plane, l'iode a tendance à se séparer d'un oxygène et donc à le transférer, dans notre cas au DMSO qui est utilisé comme solvant RMN. Cette constatation concerne aussi le composé diméthoxylé **24c**, d'autant plus que l'oxygène *ortho* peut créer une interaction avec l'iode hypervalent.

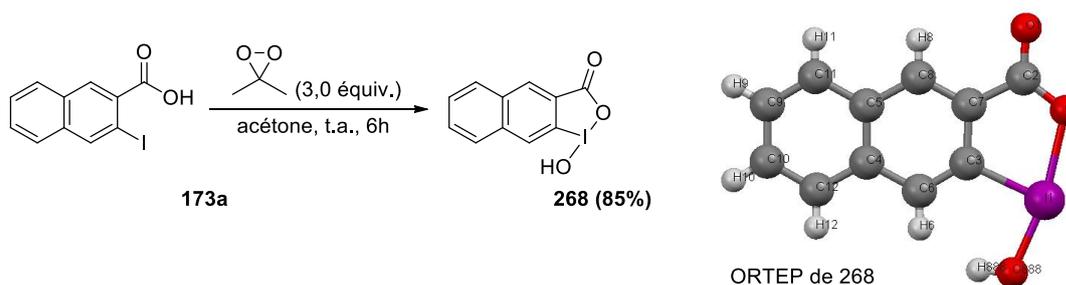
Concernant les oxazolines iodées **256** et **257**, un seul essai d'oxydation au DMDO a été pour l'instant réalisé dans les conditions décrites par Birman^[92]: l'oxazoline est solubilisée dans le dichlorométhane puis la solution de DMDO dans l'acétone est ajoutée à 0°C ; le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 16 heures à température ambiante. Malheureusement, pour ces deux oxazolines iodées, aucun iodane n'a pu être isolé. Le DMDO semble aussi agir sur l'imine et l'iodane formé n'est pas assez stable en solution. Faute de pouvoir isoler les iodanes correspondants, l'utilisation de ces composés de type oxazoline ainsi que les *Salens* instables pourra être directement envisagée dans le cadre de réactions d'oxydation *in situ* /oxygénation afin de vérifier leur potentiel d'induction asymétrique.

II.2 Caractérisation du iodane formé

II.2.1 La diffraction des rayons X

Dans notre objectif de lever toute ambiguïté sur la nature du iodane formé lors de la réaction d'oxydation au DMDO, différents essais de cristallisation ont été réalisés au laboratoire, notamment en suivant les procédures décrites par Zhdankin lors de la cristallisation de ses dérivés de type iodylbenzamides.^[107] Cependant, aucun résultat positif n'a été obtenu dans l'acétonitrile, le chloroforme ou encore le dichlorométhane, notamment en raison de l'insolubilité de nos iodanes, même à chaud, dans ces solvants. Les solvants aromatiques (benzène ou encore toluène) n'ont pas donné de meilleurs résultats.

Un résultat positif a cependant été obtenu lors de l'oxydation au DMDO de l'acide 3-iodo-2-naphtoïque, substrat utilisé conjointement avec Cyril Bosset lors de notre criblage des oxydants sur des substrats iodés simples. En solubilisant 35 mg d'iodane **268** dans 600 μL de $\text{DMSO-}d_6$ avec un chauffage doux et un retour progressif à température ambiante, de fines aiguilles translucides ont pu être obtenues (Schéma 102).



En résumé, l'acide 3-iodosyl-2-naphtoïque possède des propriétés cristallographiques proches de celles observées par Shefter et Wolf sur un cristal d'acide iodosylbenzoïque (IBA), obtenu par cristallisation dans l'eau.^[151] Une liaison H d'une longueur de 2,94 Å existe entre l'hydrogène H₈₈₈ (omis pour la clarté de la figure 40) et l'oxygène O₁ du carbonyle d'une seconde molécule d'acide 3-iodosyl-2-naphtoïque (Figure 40 b, et Figure 41). Une autre interaction de type liaison halogène est observée entre l'atome d'iode I1 et l'atome d'oxygène du OH (O₈₈₈) distants de 2,94 Å, distance inférieure à la somme des rayons de Van der Waals de ces deux atomes (2,0 Å pour I et 1,4 Å pour O). Il est important de noter que ce même type d'interaction a été observé dans la structure X de l'IBA.^[151]

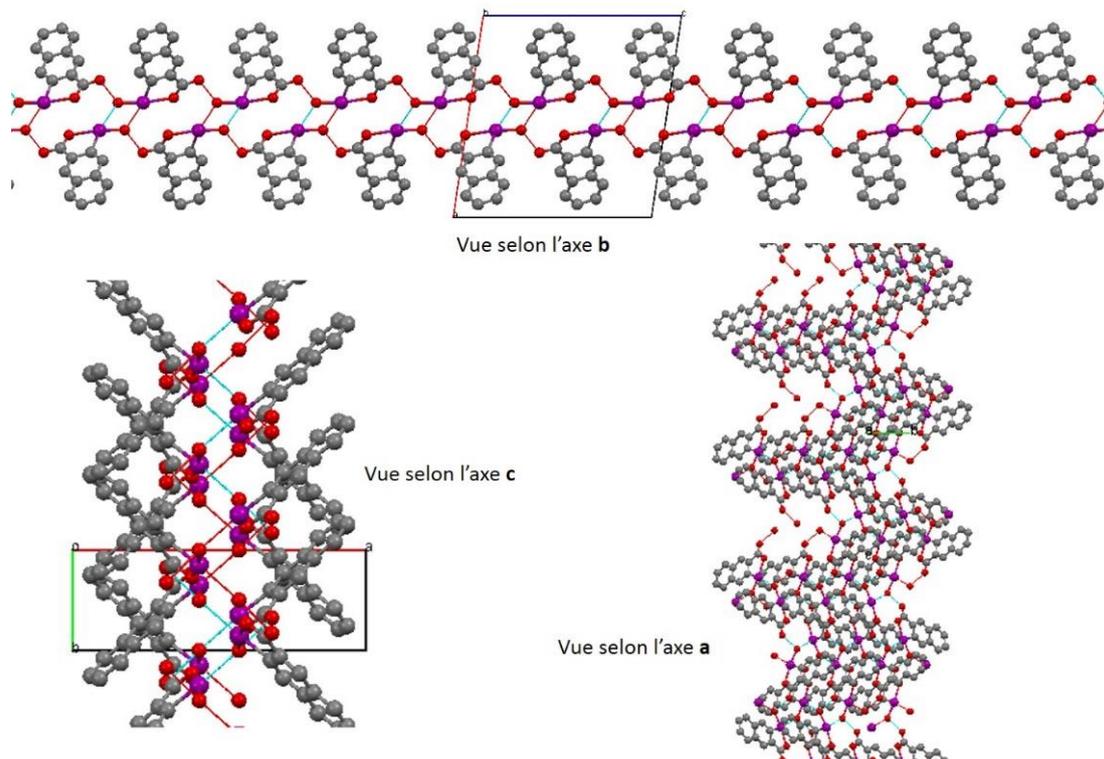


Figure 40

L'analyse de la structure X montre aussi que l'iode adopte une géométrie en T, avec un angle de 169.2° entre les deux ligands oxygénés (*i.e.*, $92.5 + 76.7$), ce qui est proche de la valeur de 165° rapportée pour l'IBA. En ce qui concerne les longueurs de liaisons, la liaison C—I est purement covalente et mesure $2,08 \text{ \AA}$, la liaison I_1-O_{888} mesure $1,94 \text{ \AA}$, ce qui représente une valeur assez proche de la somme des rayons de covalence de I et O (*i.e.*, $1,99 \text{ \AA}$), alors que la distance I_1-O_2 est de $2,28 \text{ \AA}$ (Figure 41). Cette longueur peut s'expliquer par la géométrie contrainte de l'hétérocyclique à 5 chaînons, mais peut-être aussi due au caractère ionique important de cette liaison beaucoup plus longue qu'une liaison covalente normale. Il paraît intéressant de noter que toutes ces valeurs sont similaires à celles déjà décrites pour L'IBA.^[151]

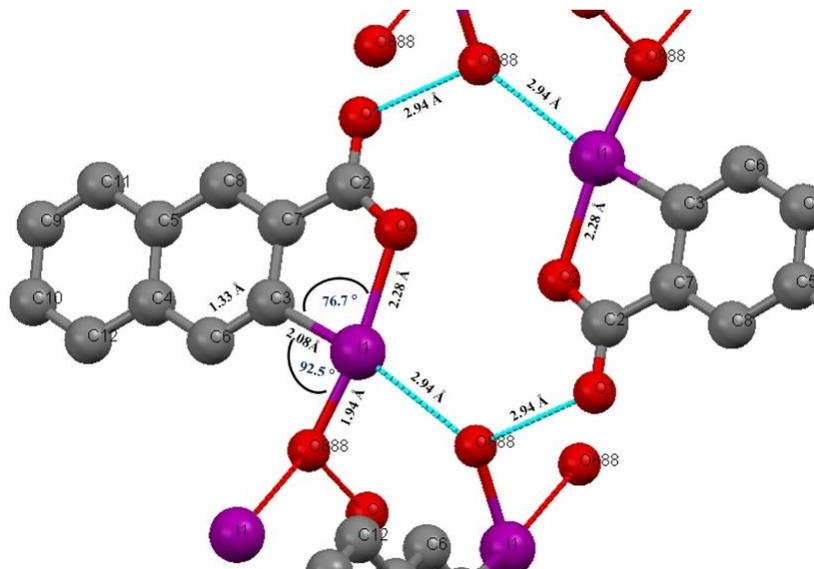


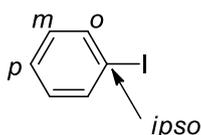
Figure 41

II.2.2 La Résonance Magnétique Nucléaire du ^{13}C

Si la diffraction des rayons X reste la méthode de choix pour déterminer la nature de l'iodane obtenu, il n'en demeure pas moins que les composés ne peuvent parfois pas être soumis à cette technique de caractérisation à cause soit de la difficulté à obtenir des cristaux, soit de l'existence des composés sous forme de poudres amorphes inexploitable. La RMN du ^{13}C présente une bonne alternative pour déterminer la nature du iodane formé lors de la réaction d'oxydation, à condition non seulement que le iodane soit soluble mais surtout qu'il ne réagisse pas avec le solvant RMN.

Les déplacements chimiques des carbones aromatiques sont donnés dans le tableau 6 ; ces données sont issues des observations de Katritzky.^[149, 152] Lorsque l'état d'oxydation de l'iode augmente, le déblindage du carbone *ipso* augmente et son déplacement chimique est déplacé vers les champs faibles. Même si peu d'études ont été faites sur le sujet, le carbone le plus exposé est bien sûr le carbone *ipso* qui porte l'iode. Au départ, l'iode présente comme la plupart des atomes lourds un effet de blindage assez important. En effet, si l'on compare le déplacement chimique d'une liaison C—H du benzène par rapport à la liaison C—I, on observe un blindage de 34 ppm (94,5 ppm contre 128,5 ppm).

Tableau 7



Liaison observée	Déplacement chimique caractéristique	Déblindage du déplacement chimique
$C_{ipso}-I$	$\delta_{C_{ipso}-I}$: 80 à 100 ppm	Référence
$C_{ipso}-I(III)$	$\delta_{C_{ipso}-I(III)}$: 110 à 125 ppm	C_{ipso} : + 20 à +30 ppm C_{ortho} : - 5 ppm C_{meta} : pas affecté C_{para} : + 5 ppm
$C_{ipso}-I(V)$	$\delta_{C_{ipso}-I(V)}$: 140 à 150 ppm	C_{ipso} : + 50 à +65 ppm C_{ortho} : - 10 ppm C_{meta} : pas affecté C_{para} : + 5 ppm

Lors d'une oxydation, on observe que le carbone *ortho* subit un blindage d'environ 5 ppm pour l'iode(III) et de 10 ppm pour l'iode(V), que le carbone *para* est déblindé d'environ 5 ppm quelle que soit la nature du iodane tandis que les carbones *meta* ne sont pas affectés par l'oxydation de l'iode. Ainsi, Katritzky conclut que les iodanes- λ^3 ont un effet de champ plus faible que l'iodobenzène car les déplacements chimiques du carbone *ipso* se rapprochent de ceux du benzène. Néanmoins, il observe deux sous catégories : *i*) les composés avec 2 liaisons « covalentes » et une ionique ou partiellement ionique qui présentent un effet de champs plus importants et dont les déplacements chimiques des carbones *ipso* sont proches de 110 ppm (c'est le cas des ylures d'iodonium et des sels d'iodonium) et *ii*) les composés avec trois liaisons « covalentes » autour de l'iode ou avec une liaison partiellement ionique qui eux ont un effet de champ plus faibles et présentent des déplacements chimiques pour le carbone *ipso* aux alentours de 120 ppm (c'est le cas notamment pour DIB et BTI). Peu d'informations sont en revanche données sur les iodanes- λ^5 , si ce n'est qu'ils sont généralement observés entre 140 et 150 ppm à cause du caractère électrophile beaucoup plus prononcé de l'iode.

Seuls certains de nos dérivés iodés ont pu être caractérisés par RMN du ^{13}C car outre les problèmes de stabilité dans le DMSO (oxydation du solvant RMN ou réduction spontanée

lors de l'acquisition RMN), il apparaît que certains d'entre eux ne sont pas assez solubles et sont donc difficilement caractérisables. La figure ci-dessous concerne l'oxydation du dérivé iodé **(R,R)-213a** en iodane **(R,R)-267a**. Le déplacement chimique du carbone portant l'iode est déblindé de 93,8 ppm à 149,2 ppm, ce qui semble confirmer la formation d'un iodane- λ^5 (Figure 42).

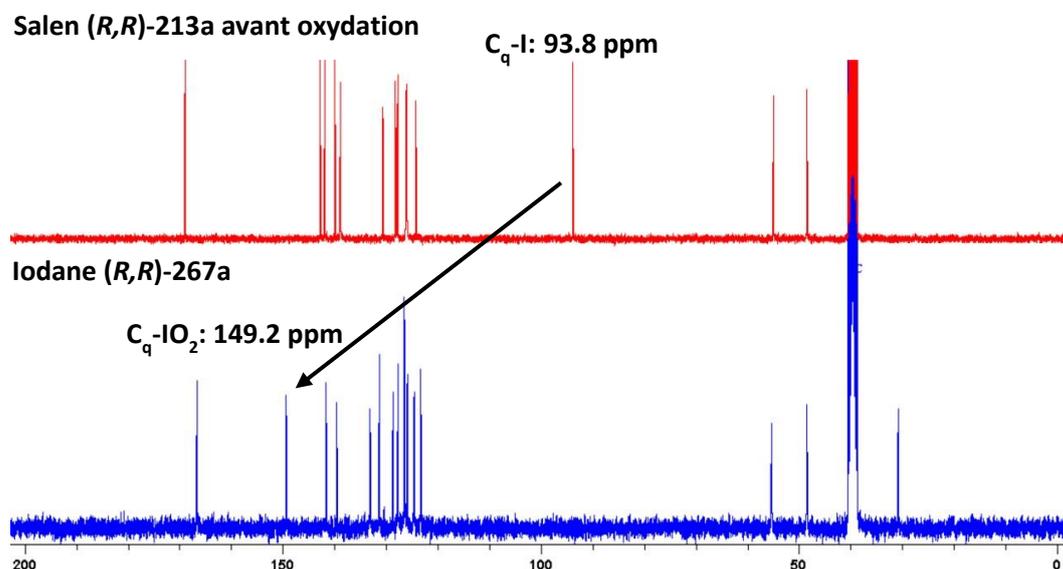


Figure 42

Les déplacements chimiques des iodanes obtenus après oxydation au DMDO et caractérisables par RMN ^{13}C dans le $\text{DMSO-}d_6$ sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8). Il apparaît clairement qu'à chaque fois, nous avons formé un iodane- λ^5 , ce qui est cohérent avec les observations et les données RMN décrites par Zhdankin sur les composés de type iodylbenzamides.^[107]

Tableau 8

Iodane	$\delta_{\text{C-I}}$ (précurseur iodé)	$\delta_{\text{C}_{\text{ipso}}(\text{V})}$
(R,R)-265a	93,7 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)	148,8 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)
(R,R)-265b	100,2 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)	147,7 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)
(R,R)-265c	96,2 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)	144,8 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)
(R,R)-266	90,6 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)	145,2 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)
(S,S)-214	92,9 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)	ne s'oxyde pas
(R,R)-267a	93,8 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)	149,2 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)
(R,R)-267b	96,4 ppm ($\text{DMSO-}d_6$)	dégradation
(±)-218	100,4 (CDCl_3)	insoluble

En ce qui concerne la RMN ^1H , si aucune information ne peut être tirée quant à la nature de l'iodane formé, il n'en demeure pas moins qu'il est possible d'en tirer quelques informations sur la nature des interactions intra ou intermoléculaires. En effet, si l'on se réfère au déplacement chimique de l'hydrogène amidique et à son déblindage, pouvant aller jusqu'à 1 ppm, subi lors de la réaction d'oxydation (spectres RMN ^1H enregistrés dans le DMSO- d_6), il est possible d'envisager son implication dans des liaisons H, soit de façon intramoléculaire avec les oxygènes portés par l'iodane, soit de façon intermoléculaire avec un carbonyle ou un groupement iodyle, d'une autre molécule comme cela a été observé par Zhdankin sur les amides de type IBX.^[107] Un déblindage typique de l'hydrogène est représenté sur la figure ci-dessous dans le cas du composé (*R,R*)-**213a** oxydé en iodane- λ^5 correspondant (*R,R*)-**267a** (Figure 43).

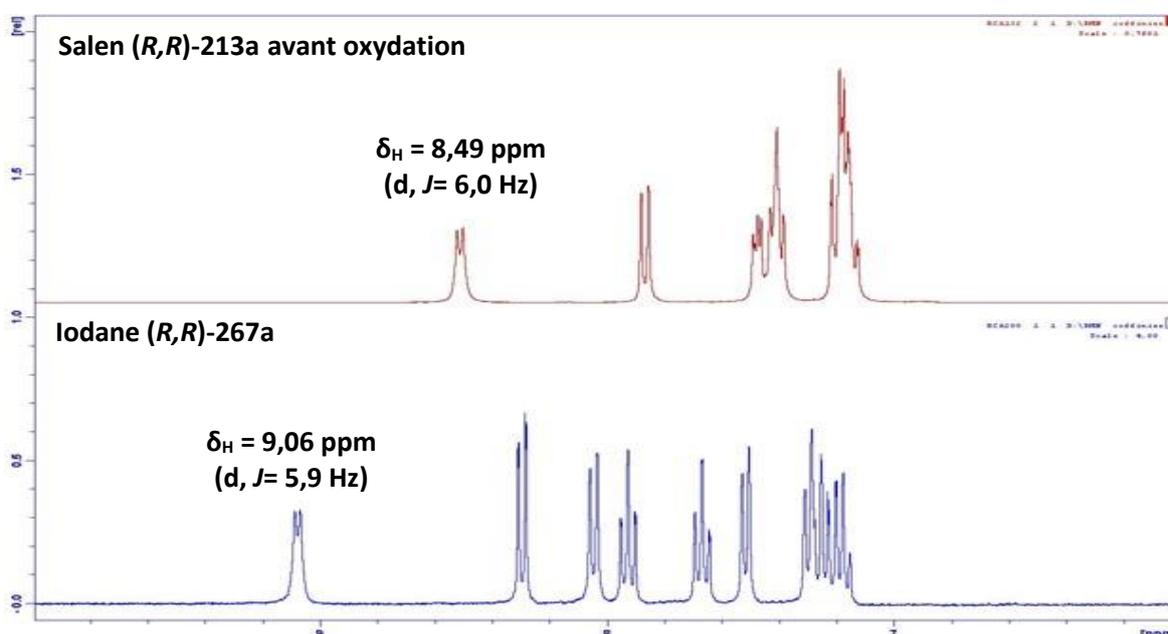
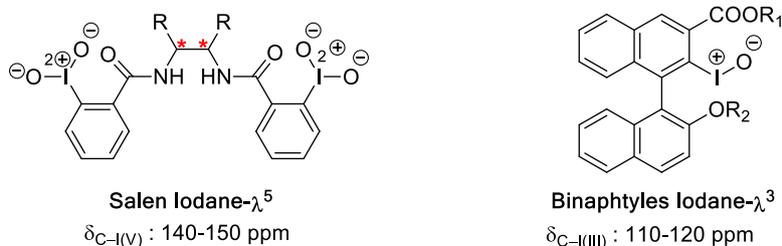


Figure 43

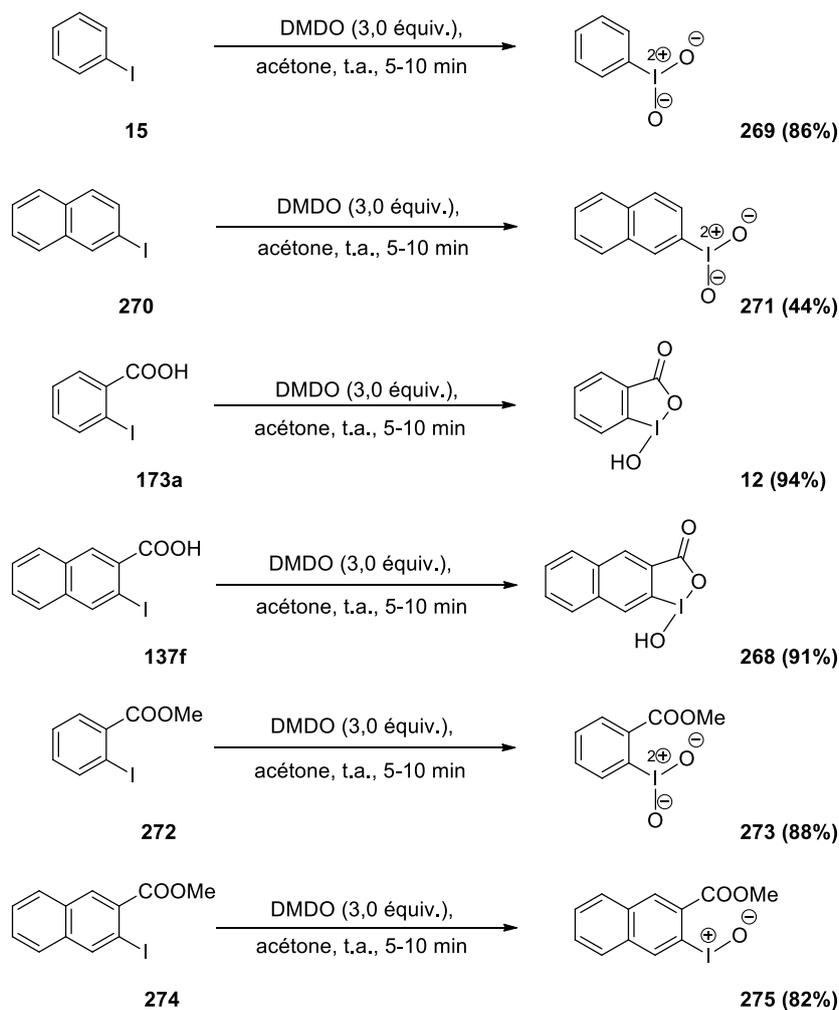
II.3 Rationalisation de la sélectivité observée

L'oxydation au DMDO conduit dans notre cas exclusivement à l'iodane- λ^5 , à l'inverse des binaphtyles développés au laboratoire par Cyril Bosset et pour lesquels l'oxydation au DMDO fournit exclusivement des iodanes- λ^3 , ce qui constitue un précédent, puisqu'aucun iodane- λ^3 n'a encore été décrit par oxydation au DMDO (Figure 44). La nature du cycle aromatique portant l'iode semble jouer un rôle important, la délocalisation des électrons étant plus importante sur un naphhtyle que sur un phényle, entraînant ainsi une baisse de réactivité du centre iodé vis-à-vis du DMDO.


Figure 44

II.3.1 Comparaison de la réactivité phényle/naphtyle

Dans le but de réaliser une étude comparative entre les dérivés de type iodonaphtyle et iodophényle, nous nous sommes tournés vers l'oxydation de trois types de substrats: des substrats aromatiques iodés nus, des substrats de type acide carboxylique *ortho*-iodés ainsi que des *ortho* iodobenzoates de méthyle. Chaque composé a été soumis à trois équivalents d'une solution de DMDO dans l'acétone, à température ambiante, l'iodane résultant étant isolé sous forme d'un précipité blanc qui est ensuite caractérisé par RMN ^{13}C (Schéma 103).



Il ressort de ces expériences que la nature du cycle aromatique n'est pas une raison suffisante pour déterminer quel type de iodane ($-\lambda^3$ ou $-\lambda^5$) sera formé lors de la réaction d'oxydation puisque l'iodobenzène (**15**) et le 2-iodonaphtalène (**270**) sont oxydés en iodane- λ^5 (**269** et **271**, respectivement) alors que l'acide 2-iodobenzoïque (**173a**) et l'acide 3-iodo-2-naphtoïque (**173f**) sont oxydés en iodanes- λ^3 (**12** et **268**, respectivement). Seule une différence est observée sur les dérivés de types ester, puisque l'iodobenzoate de méthyle (**273**) est oxydé en iodane- λ^5 alors que le dérivé naphthyle est converti en iodane- λ^3 (composé de faible stabilité).

En complément, des expériences d'oxydation de mélange (1:1) du dérivé naphthyle et du dérivé phényle ont été réalisées par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 pour chaque type de substrat, par ajouts successifs d'équivalents de DMDO. Lors de ces expériences, il apparaît que l'iodobenzène **15** s'oxyde un peu plus vite que le 2-iodonaphtalène **270** puisqu'il faut 3 équivalents pour oxyder **15** et 4 pour que la totalité du mélange le soit. En revanche, les dérivés acides carboxyliques **173a** et **173f** s'oxydent à la même vitesse et sont totalement convertis avec deux équivalents de DMDO. Néanmoins, il nous a été impossible de réaliser la même expérience d'oxydation comparée sur les dérivés de type ester, en raison de la très mauvaise solubilité du dérivé **275** et de sa faible stabilité. Nous nous sommes donc tournés vers des descripteurs quantiques pour tenter d'apporter des explications à la sélectivité iodane- λ^3 versus $-\lambda^5$ observée lors de l'oxydation au DMDO de nos composés iodés.

II.3.2 Calculs de chimie théorique

Surpris par nos résultats expérimentaux, une étude théorique a été réalisée en collaboration avec les docteurs Jean-Marc Sotirouopoulos, Karinne Miqueu et Nicolas Susperregui de L'université de Pau et des Pays de l'Adour. Les calculs DFT ont été réalisés en utilisant la fonctionnelle de densité B3LYP/6-31G** pour les atomes C, H, O, et N et un pseudo-potentiel de type SDD pour l'iode. Ces calculs ont été effectués sur les composés avec l'iode à l'état d'oxydation (-I) et sur les dérivés iodés (+III) avec le but de montrer les différences de capacité des dérivés iodés à être convertis en iodane- λ^3 ou $-\lambda^5$.

Alors que les descripteurs globaux classiques tels que le potentiel d'ionisation, l'affinité électronique, les charges ou encore la dureté n'ont pas permis d'obtenir d'explications cohérentes avec les résultats expérimentaux (voir partie expérimentale, section II.14), une approche localisée sur l'atome d'iode s'est révélée plus intéressante.^[153] En effet,

l'indice de nucléophilicité relative de l'atome d'iode (c'est-à-dire le ratio S_{I^-}/S_{I^+}) s'est révélé être le plus cohérent avec les sélectivités observées expérimentalement.

Les variations de ces indices de nucléophilicité relative entre les composés iodés (**en bleu**) et les iodanes- λ^3 correspondants (**en rouge**) sont illustrées sur la figure 45. Une hausse très nette de l'indice est observée lorsque l'on compare l'iodobenzène **15** et l'iodosylbenzène correspondant (colonne 1, point bleu et carré orange, avec des valeurs de 1,118 et 1,400 respectivement), ce qui justifie la possibilité d'oxydation jusqu'à l'iode (V). La même conclusion peut être tirée sur le 2-iodonaphtalène **270** et l'iodosyle correspondant (0,500 contre 1,420 respectivement, colonne 2).

A l'inverse, une baisse de cet indice est observée quand les composés sont substitués par des fonctions carbonyle en *ortho* de l'iode. Dans le cas des acides carboxyliques (colonne 3 pour l'acide 2-iodobenzoïque **173a** et colonne 4 pour l'acide 3-iodo-2-naphtoïque **173f**), une valeur inférieure à 0,297 semble être une valeur trop faible pour permettre l'oxydation jusqu'à l'iodane- λ^5 correspondant, ce qui est en accord avec l'analyse par rayons X de l'acide 3-iodosyl-2-naphtoïque **268** (voir II.2.1). Pour les esters de méthyle, la différence est encore plus évidente puisque le 2-iodobenzoate de méthyle **272** (0,672) s'oxyde facilement en 2-iodosylbenzoate de méthyle (0,342) et peut être converti facilement en 2-iodylbenzoate de méthyle **273**, tandis que le 3-iodo-2-naphtoate de méthyle **274** (0,333) s'arrête au stade iodane- λ^3 **275** car son indice de nucléophilicité relative est trop faible (0,205, colonne 6). Les calculs suggèrent donc un seuil d'une valeur de 0,300 en dessous de laquelle l'atome d'iode ne peut subir d'oxydation supplémentaire, ce qui peut expliquer les sélectivités observées expérimentalement.

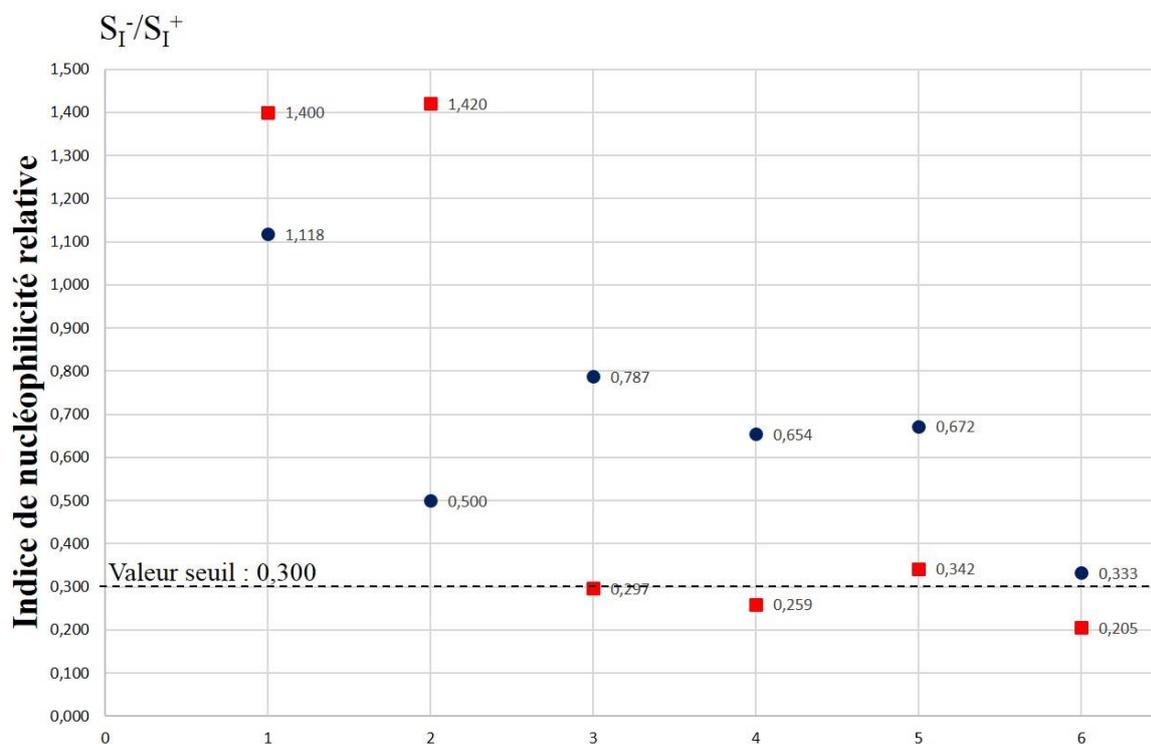


Figure 45 : variation de l'indice de nucléophilicité relative (S_{I^-}/S_{I^+}) pour les composés **iode(I)** (points bleus) et les **composés iodés (III)** correspondants (carrés rouges). Colonne 1 = iodo- et iodosylbenzène (15), Colonne 2 = 2-iodo- et 2-iodosylnaphtalène (270), Colonne 3 = acides 2-iodo- et 2-iodosylbenzoïque (173a et 12), Colonne 4 = acides 3-iodo- et 3-iodosyl-2-naphtoïque (173f et 268), Colonne 5 = 2-iodo- et 2-iodosylbenzoates de méthyle (272), Colonne 6 = 3-iodo- et 3-iodosyl-2-naphtoates de méthyle (274 et 27510).

B. Application des iodanes chiraux aux réactions d'oxygénation asymétriques

I. La désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD)

I.1 Généralités

La chimie des phénols est très riche quand on pense que la seule présence d'une fonction hydroxyle sur un cycle benzénique rend possible de nombreuses transformations chimiques. D'un point de vue structural, le phénol peut être assimilé à un tautomère d'énol stable, contrairement aux formes mésomères cyclohexa-2,4- et -2,5-diénone avec lesquelles il est en équilibre. Cette stabilité est principalement due à l'aromaticité du noyau aromatique (Schéma 104).

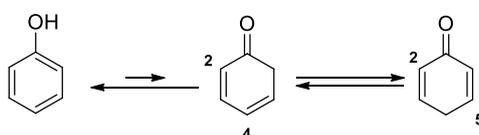
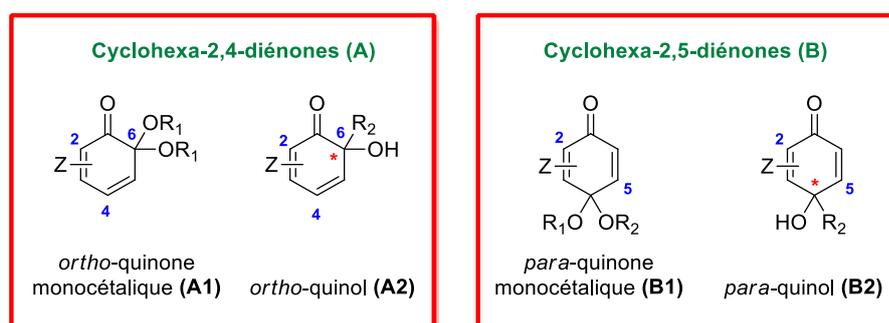


Schéma 104

Les *ortho*-quinones monocétaliques (6,6-dioxocyclohexa-2,4-diénone, **A1**) et les *ortho*-quinols (6-alkyl-6-hydroxycyclohexa-2,4-diénone, **A2**) sont des dérivés cyclohexa-2,4-diénone (**A**) qui comportent une, voire deux, fonctions oxygénées sur leur position C₆.^[154] Ces synthons ont été beaucoup moins utilisés en synthèse organique que leurs analogues substitués en position para, thermodynamiquement plus stables, les cyclohexa-2,5-diénone (**B**) (Figure 46).^[155]



R₁ = groupe alkyle, acyle ou aryle ; R₂ = groupe alkyle ; Z = substituants divers

Figure 46

Les cyclohexa-2,4-diénone (**A**)^[111] sont connues pour donner lieu à des réactions non contrôlées de réaromatisation, de dimérisation de type [4+2] et d'ouverture de cycle.^[156] Cette instabilité peut être liée au système diénone conjugué de manière linéaire, plus réactif que le

système croisé des cyclohexa-2,5-diénone (**B**) et à la présence des deux fonctions oxygénées vicinales qui ont tendance à fragiliser la liaison C₁-C₆.

Cependant, lorsque les conditions opératoires ainsi que les substituants du cycle sont correctement choisis, cette réactivité peut être judicieusement exploitée de manière à offrir de vastes possibilités synthétiques en chimie organique. En effet, le fort caractère électrophile de **A** rend possible des réactions de type addition nucléophile directe (1,2)^[157] ou conjuguée (1,4 ou 1,6),^[158] mais aussi des cycloadditions de Diels-Alder de type [4+2] et [4+4],^[159] des hétérocyclisations,^[160] des expansions^[161] ou des contractions de cycle^[162] ou encore d'autres réarrangements.^[163] Les cyclohexa-2,4-diénone (**A**) sont donc des synthons particulièrement attractifs en synthèse organique. Les synthons **A1**, **A2**, **C**, **D**, **E**, **F**, **G** et **H** sont des motifs présents tels quels dans de nombreux produits naturels, mais ils peuvent aussi servir d'intermédiaires clés car ils sont idéalement fonctionnalisés pour la construction de molécules naturelles complexes (Schéma 105).^[31, 99d]

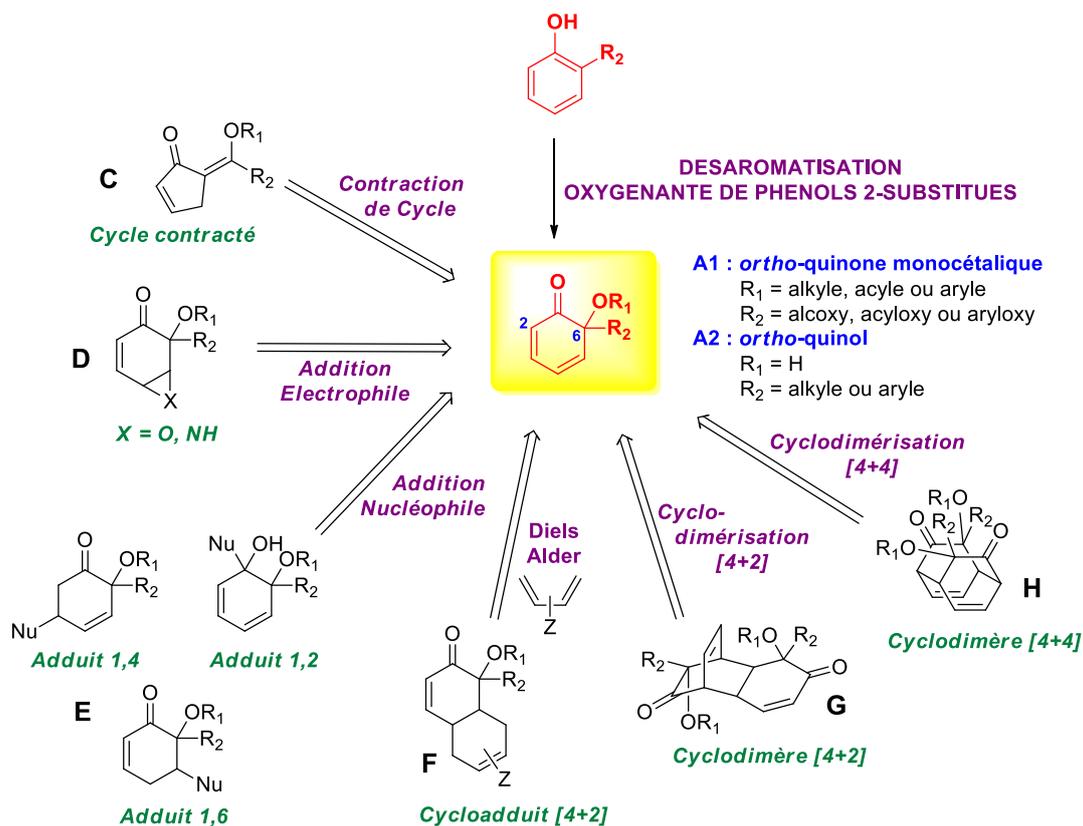


Schéma 105

Certains membres de cette classe, appelés trivialement *ortho*-quinols (type **A2**), peuvent constituer le noyau structural de certaines substances naturelles. Ils peuvent aussi servir d'intermédiaires dans la synthèse d'autres molécules naturelles *via* des approches qui peuvent souvent être considérées comme biomimétiques : c'est le cas des cyclodimères [4+2] d'*ortho*-quinols naturels comme la grandifloracine (**279**), le biscarvacrol (**283**), la

bacchopétiolone (**286**) ou encore la mayténone (*syn.* célastroïdine B, **282**). Des exemples de molécules naturelles étudiées dans l'équipe du professeur S. Quideau et présentant un motif de type *ortho*-quinol sont représentés sur la figure 47.

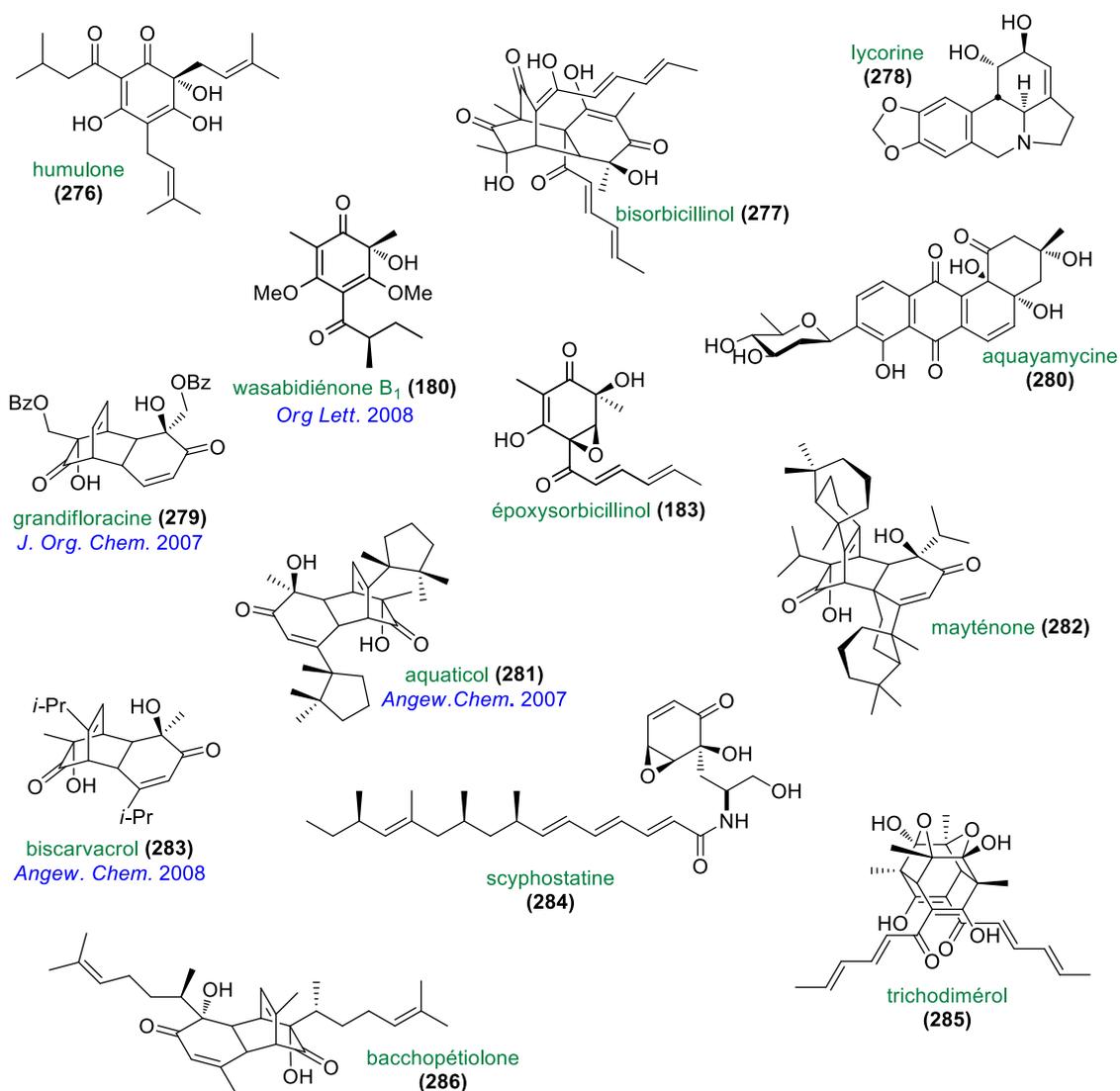


Figure 47

La désaromatisation oxygénante de phénols (aussi appelée réaction HPD pour **H**ydroxylative **P**henol **D**earomatization) est un processus qui peut être assimilé à une étape d'oxydation suivie d'une attaque nucléophile. Ainsi, la fonction hydroxyle peut servir « d'antenne » par laquelle deux électrons sont enlevés au phénol et remplacés par deux nouveaux électrons provenant d'un nucléophile.^[111] Notre équipe s'intéresse particulièrement à la désaromatisation hydroxylante de 2-alkylphénols, transformation qui s'accompagne de la création d'une nouvelle liaison de manière régiosélective ainsi que du changement d'hybridation du carbone aromatique subissant la réaction (de sp^2 à sp^3). Il adopte une géométrie tétraédrique et devient potentiellement asymétrique. La formation et le contrôle de la stéréochimie d'un tel centre quaternaire chiral est un des challenges de la synthèse

asymétrique et une version asymétrique de cette réaction **HPD** constituerait par conséquent une avancée significative à ces travaux de synthèse totale (Schéma 106).^[31, 89c]

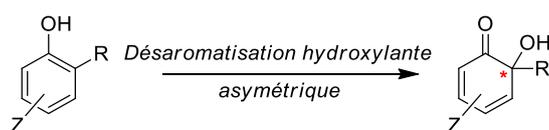


Schéma 106

Notre équipe s'est tournée vers l'utilisation des réactifs iodés hypervalents pour accéder à la famille des cyclohexadiénones, ces réactifs étant reconnus pour être performants, utilisables dans des conditions douces et pour leur impact bénin sur l'environnement. De très bons résultats ont ainsi été obtenus avec l'IBX ou encore le SIBX, notamment dans la synthèse la wasabidiénone B₁ (+)-**180** ou encore de du (+)-aquaticol (+)-**281**, mais *via* une réaction de désaromatisation hydroxylante racémique qui implique le recours à une séparation HPLC des diastéréoisomères formés (Schéma 107).^[99b, 99c] L'utilisation d'iodanes chiraux nous permettrait alors de développer une méthodologie prometteuse.

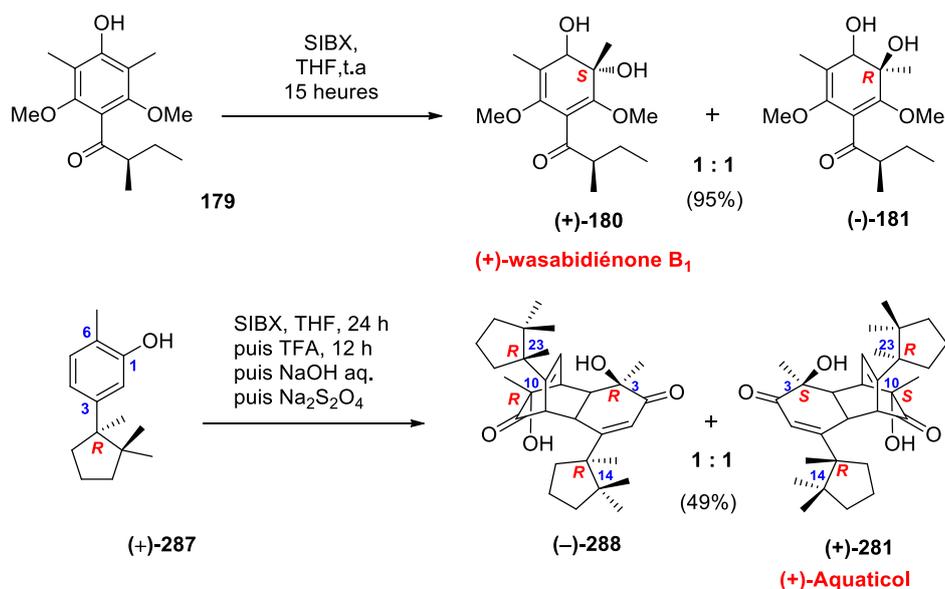


Schéma 107

I.2 Homodimérisation : vers la synthèse de cyclodimères [4+2] d'*ortho*-quinols

L'un des aspects caractéristiques de la réactivité chimique des *ortho*-quinols et des *ortho*-quinones monocatélliques est leur capacité à dimériser facilement selon des réactions de cycloadditions de types [4+2]. Cette propension à la réaction de Diels-Alder est due à l'unité diénone qui peut jouer à la fois le rôle de diène et de diénophile. Cette dimérisation se déroule le plus souvent de manière spontanée et peut être bloquée ou tout du moins retardée

suivant la nature et la position des substituants. Par exemple, la présence de petits groupements alkyles ou alcoyles en position 5,^[164] un groupement encombrant donneur d'électrons en position 2 ou 4,^[156] un halogène volumineux (brome ou iode) sur le C₄^[165] ou encore la présence d'un acétate sur le C₆^[166] tétraédrique réduisent de façon efficace la propension à la cyclodimérisation [4+2] spontanée et permettent l'exploitation d'autres facettes de la réactivité des cyclohexa-2,4-diénone.

Dans le cas où la cycloaddition a lieu, notre équipe a montré que dans un premier temps, une connection sélective est effectuée entre les deux atomes C₅ et C_{5'}, suivie d'interactions secondaires entre le C₄ du diénophile et le C₂ du diène, qui sont a priori indépendantes des substituants. Cette interaction C₅—C_{5'} est à l'opposé des attentes puisqu'il est légitime de penser, étant donné la polarisation du système diénone, que le C₅ soit en interaction avec le C_{2'} en α du carbonyle. Cela laisse donc penser que les interactions secondaires entre les monomères guident largement en faveur d'une sélectivité *endo*.^[156, 167] De plus, après la dimérisation de type [4+2], il est possible d'effectuer une cycloaddition de type [2+2] par voie photochimique.^[99d] Le composé obtenu est alors une cage C₂-symétrique, ce qui confirme la sélectivité *endo* de la cyclodimérisation [4+2]. En effet, si la sélectivité était *exo*, les orbitales des carbones réagissant dans la cycloaddition [2+2] ne seraient pas correctement alignées. Il apparaît donc clairement que la cycloaddition [4+2] est sous contrôle des interactions entre C₃ et C_{3'} d'une part et les interactions C_{2'}---C₄ et C₂---C_{4'} d'autre part (Schéma 108). L'interaction C₃---C_{3'} est une interaction classique de type Woodward-Hoffman, qui est souvent utilisée pour rationaliser la sélectivité *endo/exo* et les interactions C_{2'}---C₄ et C₂---C_{4'} sont appelées interactions de Salem-Houk.^[168] Etant donné qu'il est impossible de discerner le diène du diénophile du fait de l'état de transition C₂-symétrique, les interactions C_{2'}---C₄ ainsi que C₂---C_{4'} sont équivalentes. L'une va conduire à la formation de la seconde liaison et l'autre va jouer le rôle d'interaction secondaire stabilisante de type Salem-Houk, et vice versa. Par conséquent, la cycloaddition de type [4+2] est équivalente à la cycloaddition [2+4]. Cet état de transition est donc C₂-symétrique bispéricyclique (Schéma 108).

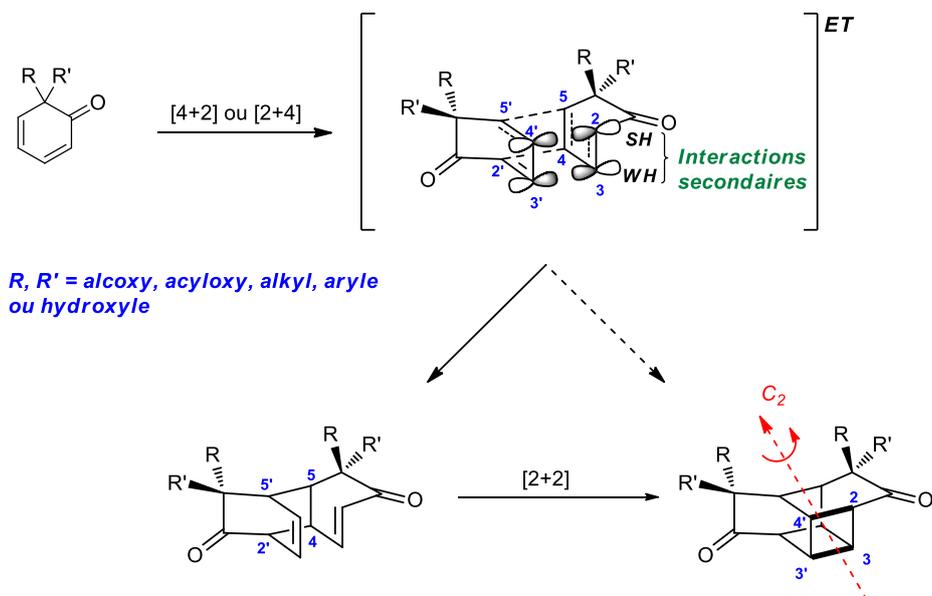


Schéma 108

A cela s'ajoute la sélectivité faciale de cette cyclodimérisation [4+2]. En effet, il apparaît que seuls les homodimères peuvent être isolés, contrairement aux hétérodimères. Les calculs DFT ont en effet montré que les états de transitions conduisant à la formation d'hétérodimères étaient plus hauts en énergie que ceux obtenus dans le cas de la formation d'homodimères. L'hypothèse avancée dans l'état de transition est la formation d'une double hyperconjugaison stabilisante de type Cieplak-Fallis^[169] par la liaison σ la plus donneuse d'électrons parmi les deux substituants du carbone C_6 antipériplanaire à l'orbitale σ^* de liaison C_5-C_5' naissante (Figure 48). Ceci est suggéré par les travaux réalisés sur le (+)-aquaticol [(+)-**3**]^[99c, 170] et est valable dans le cas de substituants de type carbone/halogène, soufre/oxygène sur le C_6 .

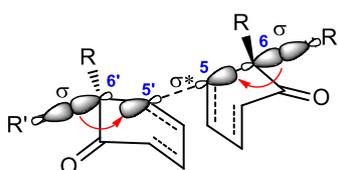


Figure 48

La cyclodimérisation [4+2] n'a cependant pas lieu dans le cas où la position C_6 porte un substituant de type acétoxy. Des calculs réalisés suggèrent que le carbonyle de l'acétate pointe vers le centre de la cyclohexa-2,4-diénone et qu'une interaction est établie entre les doublets de l'oxygène et la double liaison servant de diène, empêchant ainsi la dimérisation. Cette difficulté peut être contournée en réalisant l'hydrolyse de l'acétate, entraînant une modification des interactions secondaires conjuguées à une réduction des effets stériques.^[171] Cette approche a notamment été exploitée par Nicolaou et Corey lors de la synthèse de bisorbicillinoïdes tels que le bisorbicillinol **277** ou le trichodimérol **285**. (Schéma 109).^[172]

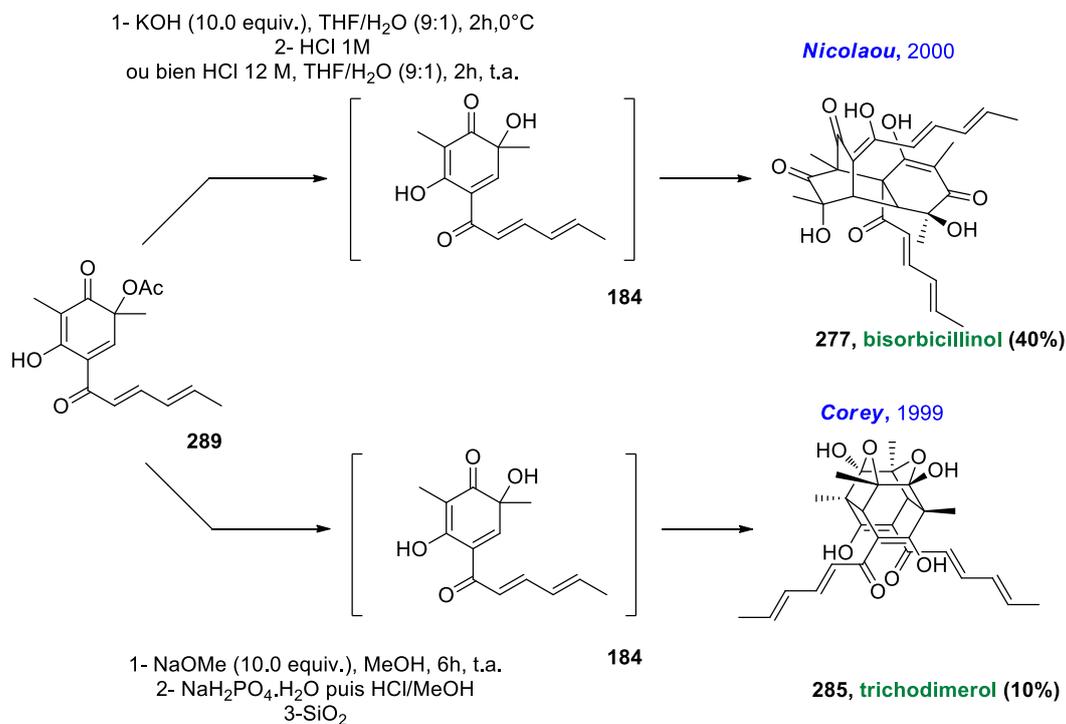


Schéma 109

Les *ortho*-quinols peuvent donc donner lieu à des réactions de cyclodimérisation de type [4+2]. En prenant en compte les remarques émises plus haut, seuls deux cycloadduits peuvent être obtenus. Il s'agit des homodimères résultant de la dimérisation [4+2] d'un *ortho*-quinol (*R*) avec un autre *ortho*-quinol (*R*), ou d'un *ortho*-quinol (*S*) avec un autre *ortho*-quinol (*S*). L'exemple de l'aquaticol est représenté *ci-dessous* (Schéma 110).

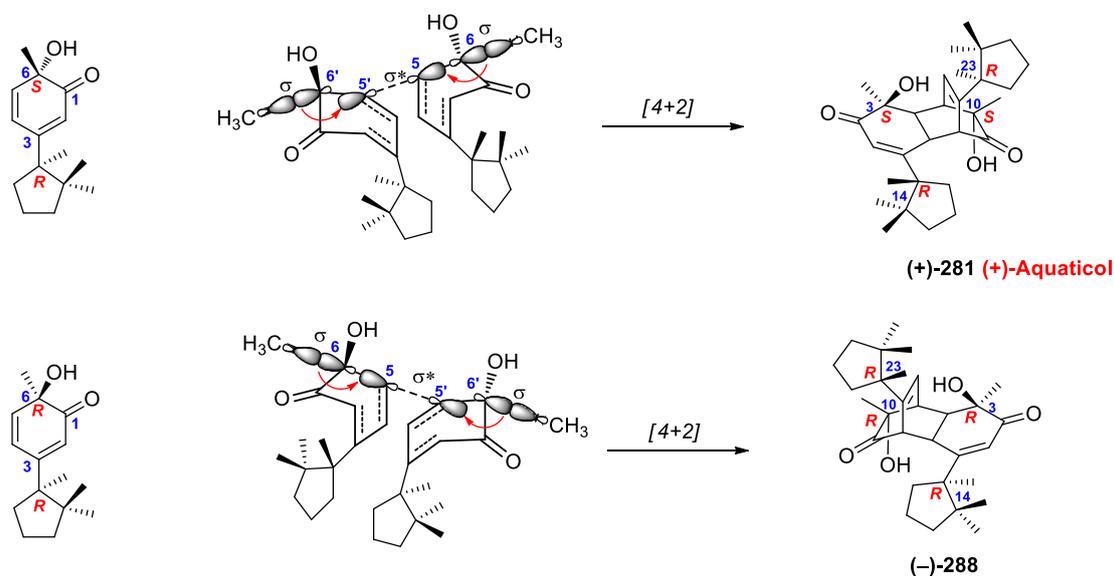


Schéma 110

L'objet de la section qui va suivre est donc l'application des iodanes- λ^5 chiraux développés dans le chapitre précédent à la formation préférentielle de l'un ou l'autre des

ortho-quinols par réaction HPD, et par conséquent de favoriser la formation de l'un des deux homodimères.

II. Application des iodanes- λ^5 en réaction HPD.

II.1 Développement de la version stœchiométrique

II.1.1 Criblage des iodanes et détermination des meilleures conditions de réaction

Le but est ici d'évaluer nos iodanes dans une réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD) asymétrique. Les structures de type *Salen* n'ayant jamais été étudiées jusqu'alors, il est nécessaire de déterminer quel solvant utiliser, si un co-solvant est nécessaire, et quelle quantité d'oxydant doit être utilisée. L'ajout d'un agent d'activation tel que l'acide acétique employé par Birman^[92] sera également étudiée.

II.1.1.1 Présentation et avantages des solvants fluorés

Les solvants fluorés sont de plus en plus utilisés en synthèse organique comme solvant ou co-solvant ou bien encore comme additif. Leurs propriétés ainsi que leur disponibilité commerciale depuis une dizaine d'années a permis une augmentation très importante de leur utilisation. Les deux solvants fluorés les plus utilisés sont le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) et le 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP). Leurs propriétés les plus importantes sont les suivantes :

- Les alcools fluorés sont moyennement acides : le TFE possède un pKa de 12,4 et le HFIP un pKa de 9,3. Ils sont néanmoins beaucoup plus acides que leurs analogues non fluorés (pKa autour de 18).^[173] Cette acidité accrue est due à la présence des atomes de fluors qui possèdent un effet inductif attracteur très élevé, augmentant l'acidité du OH,
- Les alcools fluorés sont des donneurs de liaisons H fortes : HFIP peut par exemple former des complexes très stables avec des solvants tels que le THF,^[174]
- Les alcools fluorés sont des accepteurs de liaison H faibles : leur capacité à établir des liaisons H avec des donneurs est nulle (paramètre $\beta = 0$, alors qu'il est de 0,77 pour l'EtOH)^[175]
- Les alcools fluorés sont des solvants très polaires : si l'on se base sur le paramètre de Reichard pour HFIP ($E_N^T = 1,608$), il est supérieur à l'échelle définie par l'eau et le tétraméthylsilane ($E_N^T = 1,00$ et 0 respectivement)^[176]
- Les alcools fluorés ont un pouvoir ionisant élevé : en effet, ils stabilisent la formation de cations radicaux, augmentant ainsi leur durée de vie en solution^[112, 177]

- Les alcools fluorés sont très peu nucléophiles : leur constante de nucléophilicité est très inférieure à celle de l'éthanol (-2,78 pour le TFE, -4,23 pour HFIP et 0 pour EtOH). Il apparaît néanmoins que dans certains cas, des adduits HFIP ont été obtenus, comme lors de la formation de décalines selon la méthodologie décrite par le groupe de Canesi (Schéma 111).^[178]

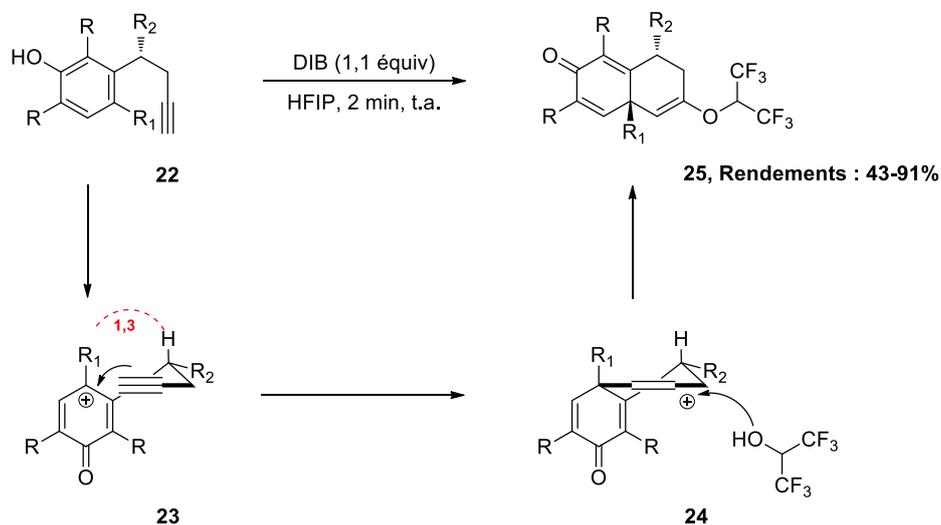


Schéma 111

II.1.1.2 Désaromatisation hydroxylante du carvacrol à l'aide d'iodanes- λ^5 chiraux

Afin de développer notre méthodologie de contrôle de l'induction de l'asymétrie par le réactif iodé, il convient de choisir un phénol relativement stable. Notre choix s'est porté sur le carvacrol (**178**), produit commercial relativement peu coûteux qui, après désaromatisation hydroxylante en l'*ortho*-quinol (**R**)-**293**, dimérise spontanément selon une réaction de cycloaddition [4+2] pour donner le (+)-biscarvacrol (**283**), produit naturel extrait du bois de coeur de *Callitris macleayana* (Schéma 112).^[179] Notre objectif est donc d'induire préférentiellement la formation de l'*ortho*-quinol **293** de configuration absolue (*R*) afin de permettre la formation du dimère naturel (+)-**283**. Le carvacrol sera donc notre substrat de référence pour les réactions de désaromatisation hydroxylante.

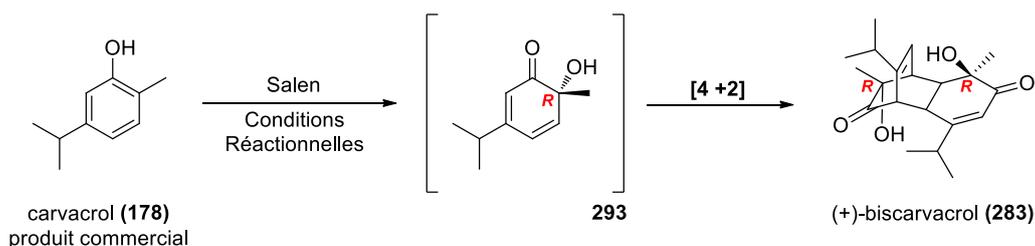


Schéma 112

Différentes conditions réactionnelles ont été testées sur le carvacrol **178**. Les résultats les plus significatifs sont décrits dans le tableau 9. Les premières conditions utilisées sont celles développées au laboratoire pour la synthèse du (+)-aquaticol (+)-**281** en utilisant le SIBX (*Essai 1*).^[99c, 170, 180] Ces conditions n'ont pas permis de déclencher la réaction. Cet échec peut s'expliquer par la faible solubilité de l'iodane (**R,R**)-**265a** dans le THF. Cependant, ce n'est pas la seule explication puisque l'expérience réalisée dans le DMSO (*Essai 2*) n'a pas permis non plus de réaliser la réaction, alors que les deux partenaires (**R,R**)-**265a** et le phénol **178** sont tous les deux solubles. Les premiers résultats concluants ont été obtenus lorsque le CH₂Cl₂ a été remplacé par du TFE. En effet, bien qu'aucune réaction n'ait lieu dans le CH₂Cl₂ pur, elle se déclenche instantanément lorsque le TFE est ajouté (*Essai 3*). Dans ce cas, le cyclodimère **283** a été obtenu avec un bon rendement de 74% et une énantiosélectivité de 27% en faveur du composé naturel, le (+)-biscarvacrol (**283**).

Ces observations nous ont conduit à tester des mélanges CH₂Cl₂/TFE et les meilleurs résultats ont été obtenus avec un mélange CH₂Cl₂/TFE (85:15). Ce mélange s'est révélé être le plus efficace à température ambiante, tout en réduisant les temps de réaction (*Essais 4 et 5*). En effet, le fait de baisser la température jusqu'à -35°C n'a pas permis d'obtenir des sélectivités supérieures à celles obtenues à température ambiante (*Essai 6*). Il nous a par ailleurs été difficile de descendre à une température inférieure à cause du point de fusion du TFE qui est de -44°C. Il faut par ailleurs noter qu'à basse température, le cyclodimère [4+2] n'est pas formé, l'*ortho*-quinol peut être alors observé par chromatographie sur couche mince. La formation du cyclodimère étant contrôlée par la configuration absolue de l'*ortho*-quinol (*R* ou *S*), le retour à température ambiante est effectué dès lors que la totalité du substrat de départ a été consommée. Il paraît aussi important de noter que le nombre d'équivalents d'iodane minimum pour assurer une complète conversion du carvacrol **178** est de 0,65, ce qui signifie que les deux centres iodés sont actifs et qu'un oxygène par centre est transféré.

Les autres Salens de la famille de la *trans* cyclohexanediamine, les composés (**R,R**)-**265b**, (**R,R**)-**265c**, et (**R,R**)-**266**, ont aussi été criblés lors de la détermination des conditions optimales de la réaction HPD. Dans chaque cas, les sélectivités et les rendements observés sont similaires à ceux obtenus pour le Salen (**R,R**)-**265a** (*Essais 7 à 10*). Il est important de noter que bien que les substrats (**R,R**)-**265b** et (**R,R**)-**265c** soient relativement peu stables à cause du twist hypervalent,^[98] la conversion du carvacrol **178** dans les conditions réactionnelles n'est pas impactée, de bons rendements ayant été obtenus, au contraire de (**R,R**)-**266** pour lequel les conditions de solvant CH₂Cl₂/TFE (85:15) n'ont jamais permis d'obtenir de bons rendements et de bonnes conversions. En effet, réaliser la réaction dans le TFE donne un bon rendement et une mauvaise sélectivité, alors que conduire la réaction dans

le CH₂Cl₂ pendant 7 jours donne un faible rendement de 43% mais une énantiosélectivité encourageante de 22%, soit quasi identique aux autres *Salens* (*Essais 9 et 10*). Il ressort de ces essais que les positions 3,3' et 5,5' ont très peu d'influence sur l'énantiosélectivité. En revanche, les sélectivités modérées observées semblent être dues à la diamine de type cyclohexane, jugée encore trop flexible et favorisant plusieurs conformations réactives du *Salen*.

Le fait de remplacer la diaminocyclohexane par la *trans* 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène a permis l'obtention des iodanes- λ^5 (***R,R***)-**267a** et (***R,R***)-**267b**. Ces composés ont par la suite été évalués dans nos conditions standards. Dans le cas de (***R,R***)-**267a**, le rendement de 65% en cyclodimère [4+2] est satisfaisant et conduit à une énantiosélectivité de 55% en faveur du (+)-biscarvacrol **16** naturel (*Essai 11*). Cette réaction confirme que la rigidité de la diamine chirale de départ est très importante pour induire la chiralité. De plus, il apparaît que ce résultat est reproductible avec l'énantiomère (***S,S***)-**267a**. En effet, un rendement similaire ainsi qu'une énantiosélectivité de 60% en faveur de l'énantiomère non naturel (–)-**283** ont été obtenus à partir carvacrol **178** (*Essai 14*). Cette bonne sélectivité est certes inférieure à celle obtenue par Porco avec les complexes Cu/spartéine (*d.e.* > 40 :1)^[181], mais nos conditions se révèlent plus douces et les excès énantiomériques sont compétitifs avec ceux obtenus par Birman et ses dérivés de type oxazolines (63% d'excès énantiomérique sur la désaromatisation du 2,6-diméthylphénol,^[92] et ne nécessitent pas d'activation acide, ce rôle semblant être assuré par le TFE.

Ce qui semble étonnant ici est que la baisse de la température du milieu réactionnel n'a pas d'influence sur les sélectivités observées (*Essais 12 et 15*). En effet, une baisse de la température de 25°C à –35°C conduit à des sélectivités comparables voire inférieures à celles obtenues à température ambiante. Ceci peut s'expliquer par le fait que le système soit déjà dans les conditions thermodynamiques à température ambiante ou bien par le fait que le système soit encore trop flexible et que les centres iodés soient trop indépendants l'un par rapport à l'autre. En revanche, les iodanes- λ^5 (***R,R***)-**267b** et (***S,S***)-**267b** se sont révélés trop réactifs et n'ont pas permis la conversion totale du carvacrol et ont surtout donné des sélectivités quasi-nulles (*Essais 16 et 17*). Ceci peut s'expliquer par un « twist hypervalent » trop rapide l'iode à cause du méthyle en *ortho* de l'iode, conduisant à une dégradation rapide de l'iodane. Le seul moyen d'obtenir une conversion totale du carvacrol **178** avec cet iodane a été de le laisser sous agitation pendant 7 jours dans le dichlorométhane puis de remplacer le solvant par du TFE. Une conversion totale a pu être obtenue mais aucune sélectivité en faveur de l'un ou de l'autre des cyclodimères [4+2] issus du carvacrol **178** n'a été observée. Les

résultats sont résumés dans le tableau 9 et le profil HPLC de l'essai 11 est représenté sur la figure 49.

Tableau 9

Essai	Conditions ^(a)	rendement ^(b) en 283	ee ^(c)
1	(R,R)-265a (1,0 équiv.), THF, 48h, t.a.	--	--
2	(R,R)-265a (1,0 équiv.), DMSO, 48h, t.a.	--	--
3	(R,R)-265a (1,25 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , 48h puis TFE, 16h, t.a.	74 %	27 % (+)
4	(R,R)-265a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), 16h, t.a.	68 %	15 % (+)
5	(R,R)-265a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , 7 j. puis TFE, 48h, t.a.	82 %	26 % (+)
6	(R,R)-265a (1,0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), -35°C, 64 h puis 24 h, t.a.	82 %	25 % (+)
7	(R,R)-265b (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), 16h, t.a.	65 %	22 % (+)
8	(R,R)-265c (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), 16h, t.a.	50 %	19 % (+)
9	(R,R)-266 (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , 7 j. puis TFE, 48h, t.a.	43%	22 % (+)
10	(R,R)-266 (0,65 équiv.), TFE, 16h, t.a.	79%	7 % (-)
11	(R,R)-267a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), 16h, t.a.	65 %	55 % (+)
12	(R,R)-267a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), -35°C, 72 h puis 24 h, t.a.	54 %	48 % (+)
13	(R,R)-267a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , 7 j. puis TFE, 48h, t.a.	71 %	50 % (+)
14	(S,S)-267a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), 16h, t.a.	61 %	60 % (-)
15	(S,S)-267a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), -35°C, 72 h puis 24 h, t.a.	54 %	48 % (-)
16	(R,R)-267b (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), 16h, t.a.	29 % ^(d)	4 % (+)
17	(S,S)-267b (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85:15), 16h, t.a.	36 % ^(e)	5 % (-)

a) Le nombre d'équivalents d'iodane utilisé indiqué permet la conversion totale du substrat. b) rendement isolé après chromatographie sur gel de silice. c) énantiosélectivité mesurée par HPLC : la colonne utilisée est une colonne Chiralpak AS-H, élution avec un mélange *n*-hexane/*isopropanol* (90:10), débit de 0,5 mL/min avec une détection UV à 254 nm. Les temps de rétentions sont de 18 min environ pour (+)-**283** et de 22 min environ pour (-)-**283**. Le signe entre parenthèses indique le cyclodimère majoritaire. d) conversion estimée à 33% par RMN ¹H du brut réactionnel. e) conversion estimée à 39% par RMN ¹H du brut réactionnel.

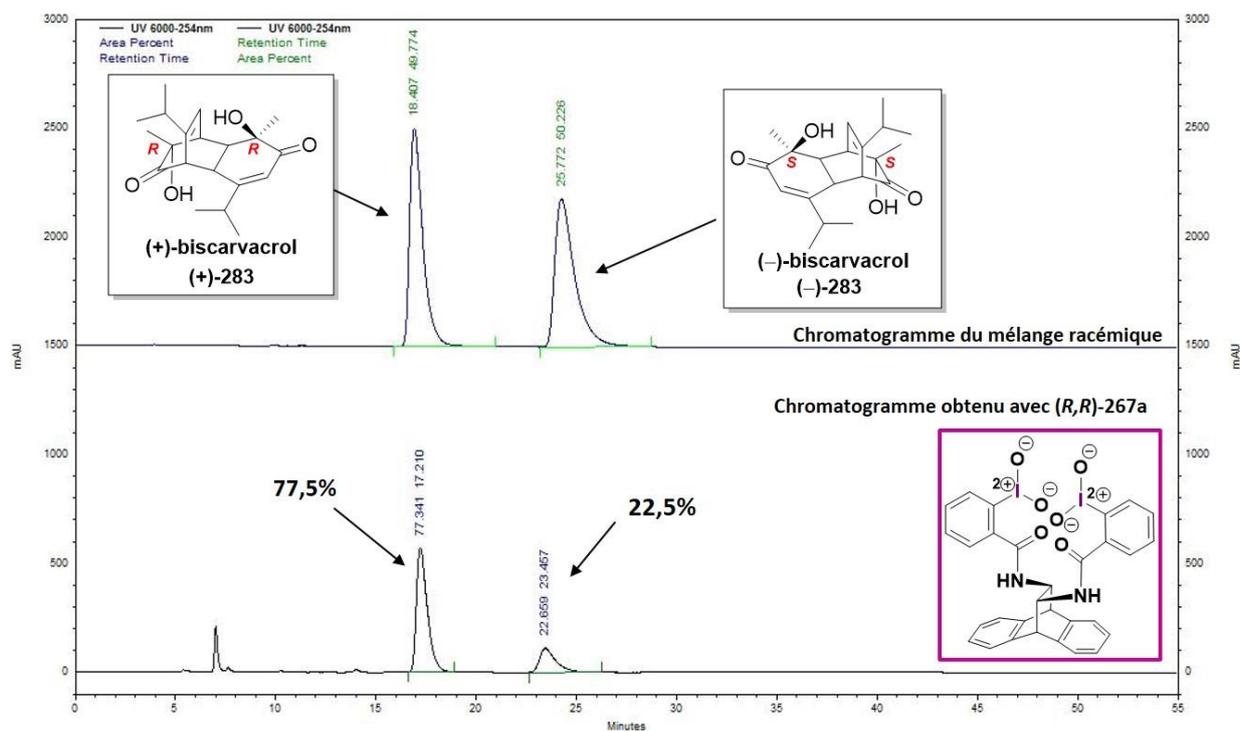


Figure 49

La diimine **218** oxydée a elle aussi été soumise aux conditions réactionnelles, dans un premier temps sous sa forme racémique afin de valider le transfert d'oxygène. Malheureusement, cet iodane se révèle très peu réactif vis-à-vis de la désaromatation puisqu'un taux de conversion de 9% seulement est obtenu après 5 jours de réaction. Ceci peut s'expliquer par une hydrolyse préférentielle de la diimine qui semble plus rapide que le transfert d'oxygène.

Il ressort clairement de ces expériences que le TFE est nécessaire pour que la réaction ait lieu. Cependant, l'ajout d'un acide ainsi qu'un traitement réducteur ne sont pas nécessaires en fin de réaction, contrairement à ce qui est préconisé dans le cas de l'IBX.^[180] Plusieurs questions se posent quant au rôle du TFE lors de notre réaction HPD avec nos Salens iodanes- λ^5 : *i*) agit-il seulement sur la solubilité de l'iodane ? *ii*) favorise-t-il la formation de monomères iodanes en brisant les interactions iodane-iodane pour les rendre plus réactifs ? *iii*) est-ce son acidité qui rend inutile un traitement acide ? *iv*) agit-il sur l'iode par échange de ligand afin d'abaisser l'énergie d'activation du système réactionnel, de façon semblable aux observations du groupe d'Ishihara ?

II.1.2 Rôle du co-solvant

II.1.2.1 Réaction HPD en présence de divers alcools

Afin de tenter de répondre aux interrogations suscitées par l'utilisation d'un co-solvant alcoolique, nous avons réalisé plusieurs réactions HPD en modifiant la nature de l'alcool ajouté. Le *Salen* sélectionné est l'iodane (**(R,R)-267a**), celui utilisé pour le criblage des conditions réactionnelles et ayant donné les meilleurs résultats. Les conditions opératoires sont résumées dans le tableau 10.

L'essai 1 nous a servi de référence pour cette étude. Il est important de noter que dans le cas où le TFE est remplacé par le HFIP, le rendement obtenu en cyclodimère [4+2] chute, la majorité du carvacrol **178** étant convertie en *para*-quinone avec un rendement de 68% (*Essai 2*). La réaction ayant été conduite en milieu anhydre et en présence de tamis moléculaire activé, il est possible que la *para*-quinone soit issue d'un réarrangement de l'*ortho*-quinol en *para*-quinol, suivie d'une oxydation classique à l'iode hypervalent. Ce réarrangement serait favorisé par l'acidité de HFIP plus importante que celle du TFE. Il paraît aussi important de noter que dans ce cas, la perte en énantiosélectivité est très importante.

Nous avons ensuite décidé de remplacer les alcools fluorés par de l'éthanol absolu (*Essai 3*). Ces conditions ont été utilisées car elles se révèlent proches de celles récemment développées par le groupe d'Ishihara, qui a montré que l'alcool agit sur l'iode (III) par échange de ligands (Chapitre I, section II.2.4.1).^[88] La réaction a bien lieu, l'iodane étant solubilisé au fur et à mesure de la réaction, de façon analogue à ce qui est observé lorsque les réactions sont conduites en présence de TFE (voir tableau 1). Le rendement en cyclodimère est excellent mais l'énantiosélectivité observée reste très modeste (13% en faveur du (+)-biscarvacrol **283** naturel). Il semble a priori peu probable qu'un échange de ligands ait lieu sur l'iode avec le TFE, ce dernier étant moins nucléophile qu'un phénol. Cependant, l'alcool étant largement majoritaire dans le milieu réactionnel, cette hypothèse ne peut être totalement écartée.

Le fait de changer le solvant chloré n'entraîne ni hausse ni baisse de l'énantiosélectivité (*Essai 4 et 5*) et l'utilisation de chloroforme commercial stabilisé par de l'éthanol conduit à des rendements similaires (*Essai 6*). Il paraît important de noter que dans le cas où de l'éthanol est utilisé (*Essais 3 à 6*), l'iodane n'est solubilisé qu'au fur et à mesure de la réaction, et qu'une solution limpide est obtenue en fin de réaction. Trois hypothèses peuvent être finalement émises : *i*) l'alcool agit sur la solubilité de l'iodane en supprimant

l'agrégation sous forme de d'oligomère et *ii*) il peut agir par échange de ligands en début de réaction et *iii*) son acidité évite un traitement acide en fin de réaction.

Tableau 10

Essai	Conditions ^(a)	rendement ^(b)	ee ^(c)
1	(R,R)-267a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / TFE (85 :15), 16h, t.a.	65 %	55 % (+)
2	(R,R)-267a (0,65 équiv.), CH ₂ Cl ₂ / HFIP (85 :15), 36h, t.a.	28 %	20 % (+)
3	(R,R)-267a (0,65 équiv.), EtOH (12,0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , 24h, t.a.	82 %	13 % (+)
4	(R,R)-267a (0,65 équiv.), EtOH (12,0 équiv.), DCE ^(d) , 48h, t.a.	64 %	23 % (+)
5	(R,R)-267a (0,65 équiv.), EtOH (12,0 équiv.), CHCl ₃ , 24h, t.a.	68 %	20 % (+)
6	(R,R)-267a (0,65 équiv.), CHCl ₃ ^(e) , 24h, t.a.	58 % ^(e)	18 % (+)

a) Le nombre d'équivalents d'iodane utilisé indiqué permet la conversion totale du substrat. b) rendement isolé après chromatographie sur gel de silice. c) énantiosélectivité mesurée par HPLC : la colonne utilisée est une colonne Chiralpak AS-H, élution avec un mélange *n*-hexane/*isopropanol* 90 :10, débit de 0,5 mL/min avec une détection UV à 254 nm. Les temps de rétentions sont de 18 min environ pour (+)-**283** et de 22 min environ pour (-)-**283**. Le signe entre parenthèses indique le cyclodimère majoritaire. d) DCE = 1,2-dichloroéthane. e) le chloroforme utilisé contient 1% d'EtOH comme stabilisant (environ 10 équivalents).

II.1.3 Influence de l'encombrement du phénol : réaction substrat-dépendante

Le Salen **(R,R)-267a** s'étant révélé le plus efficace sur le carvacrol **178** dans les conditions développées précédemment [*i.e.*, 0,65 équivalents d'iodane dans le mélange CH₂Cl₂/TFE (85:15) à température ambiante], nous avons souhaité modifier la nature du substrat afin de savoir si le substituant en position *ortho* du phénol pouvait avoir une influence sur l'induction d'asymétrie. Les résultats sont décrits dans le tableau 11.

Le premier phénol utilisé a été le 2,6-diméthylphénol (**151**). Le rendement est excellent puisque le cyclodimère **152** est isolé avec un rendement de 86%, mais une énantiosélectivité modeste de 28% (*Essai 1*). Un résultat inférieur mais proche a été obtenu dans le cas de la désaromatisation du 2,4,6-diméthylphénol (**177**, *Essai 2*). En revanche, aucune réaction n'a été constatée dans les essais 3 et 4 où les groupements *tertiobutyles* portés

par les phénols **294** et **295** sont trop encombrants et empêchent la réaction HPD avec l'iodane **(R,R)-267a**. Il semble donc clair que la position *ortho* du phénol a son importance dans la réaction.

Le meilleur résultat a été obtenu sur la désaromatisation du thymol (**296**). Ce phénol est un isomère du carvacrol (**178**) et possède un groupement *isopropyle* en *ortho* du phénol (*Essai 5*). Testé dans les mêmes conditions que le carvacrol, un excellent rendement de 82% et une très bonne énantiosélectivité de 68% ont été obtenus (ratio 84:16, Figure 16). Le fait d'augmenter la quantité d'iodane **(R,R)-267a** (1,3 équivalent, *Essai 6*) conduit à une énantiosélectivité de 72% (ratio 86:14), similaire à celle de l'essai 5. Ceci indique que la quantité d'iodane ajouté n'a pas d'influence sur la sélectivité observée. Nous pouvons conclure de tous ces essais que la réaction HPD avec des Salens iodanes- λ^5 est substrat dépendante. De plus, l'analyse par diffraction des rayons X des cristaux obtenus a permis de confirmer l'énantiosélectivité de la réaction HPD en faveur de l'*ortho*-quinol (et donc du cyclodimère [4+2]) de configuration absolue (*R*), de façon analogue à ce qui a déjà été obtenu sur le biscarvacrol.^[39]

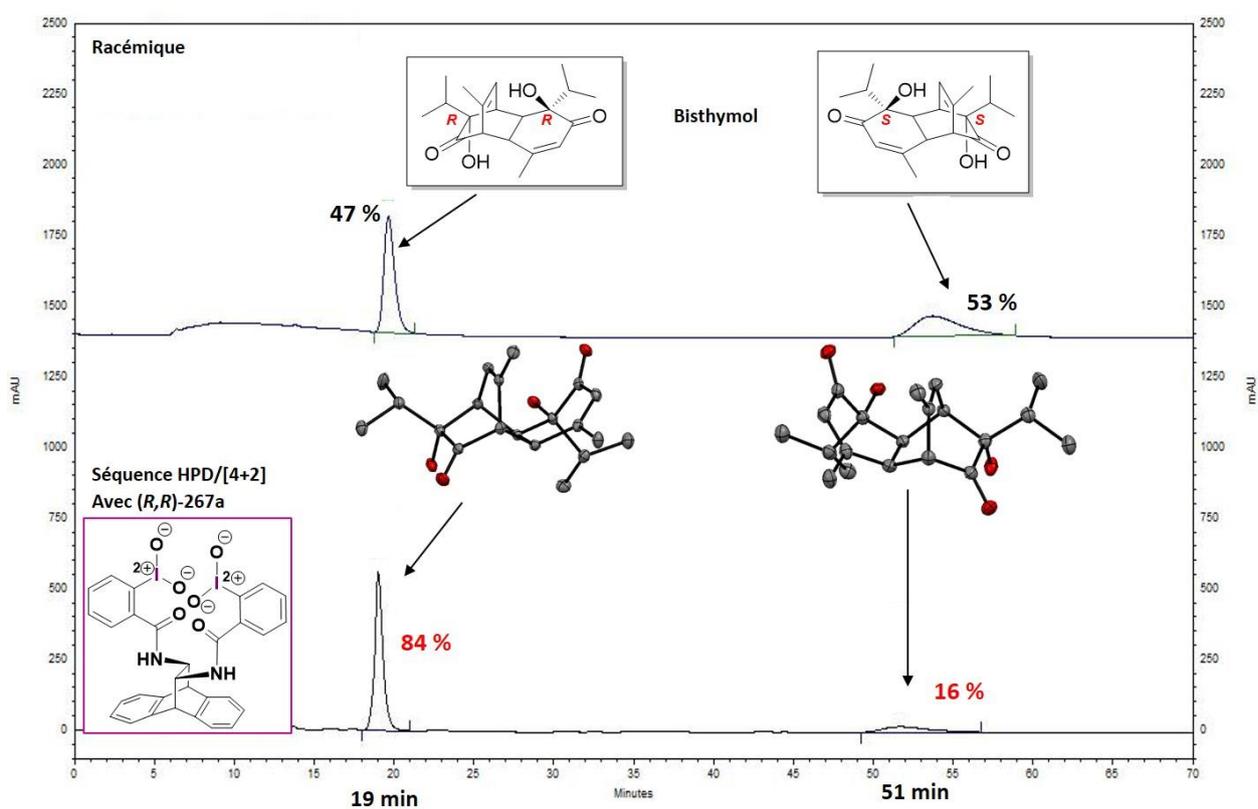
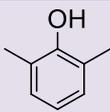
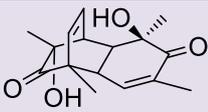
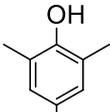
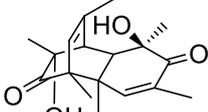
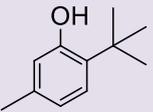
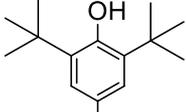
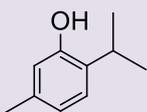
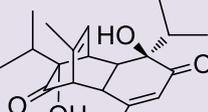
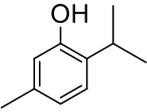
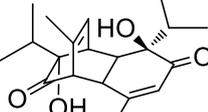


Figure 50

Tableau 11

Essai	Phénol	Cyclodimère [4+2] ^(a)	rendement ^(b)	ee ^(c)
1	 151	 152	86 %	28 %
2	 177	 297	64 %	18 %
3	 294	--	--	--
4	 295	--	--	--
5	 296	 298	82 %	68 %
6 ^(d)	 296	 298	68 %	72 %

Les réactions sont conduites à température ambiante pendant 16h, dans le mélange CH₂Cl₂/TFE (85:15), avec 0,65 équivalents de (**R,R**)-**267a**. a) Un seul cyclodimère [4+2] est représenté pour la clarté du tableau. b) rendement isolé après chromatographie sur gel de silice. c) énantiosélectivité mesurée par HPLC : la colonne utilisée est une colonne Chiralpak AS-H, débit de 0,5 mL/min avec une détection UV à 254 nm. d) 1,3 équivalents de (**R,R**)-**267a** ont été utilisés dans cet essai.

II.2 Proposition de mécanisme réactionnel

II.2.1 Désaromatisation hydroxylante de phénols à l'IBX

L'IBX (**9**) a été identifié depuis une dizaine d'années comme un réactif puissant pour promouvoir, de manière strictement *ortho*-régiosélective, la désaromatisation oxydante de phénol. C'est le groupe de Pettus qui a été le premier à décrire la remarquable capacité de l'IBX (**9**) à délivrer *ortho*-sélectivement un atome d'oxygène au cours de la

désaromatisation.^[182] En effet, le phénol peut réagir avec l'IBX, probablement par une étape d'échange de ligand (attaque nucléophile d'un doublet non liant du phénol sur l'iode électropositif) avec l'élimination d'une molécule d'eau pour donner le phényloxyiodane- λ^5 de type **A** (Schéma 10). Cette espèce peut ensuite se réarranger selon un mécanisme semblable à une sigmatropie de type [2,3] en formant régiosélectivement une liaison simple oxygène-carbone sur l'un des centres ortho-carboné de l'unité phényloxy (oxygénation intramoléculaire qui explique l'*ortho*-sélectivité de cette réaction) avec la réduction de deux électrons de l'atome d'iode(V) menant à des espèces iodanyl- λ^3 de type **B**. Le groupe de Pettus^[182], mais aussi notre équipe^[180], ont isolé des adduits de type **C** lors de la désaromatisation du 2,6-diméthylphénol **151**, ce qui plaide largement en faveur d'un réarrangement de ce type (Schéma 113). L'espèce **B** peut être hydrolysée en milieu acide et libérer l'*ortho*-quinol qui va ensuite donner lieu à une réaction de cyclodimérisation [4+2] (voir section B.I.2) ainsi que de l'acide iodosylbenzoïque (**12**, IBA) qui peut être réduit par traitement au thiosulfate de sodium. Cette espèce **B** peut aussi être convertie en l'espèce **C** selon une cyclodimérisation [4+2] puis réduite à l'aide de dithionite de sodium pour libérer le cyclodimère d'*ortho*-quinol avec un rendement de 51% dans le cas du 2,6-diméthylphénol.

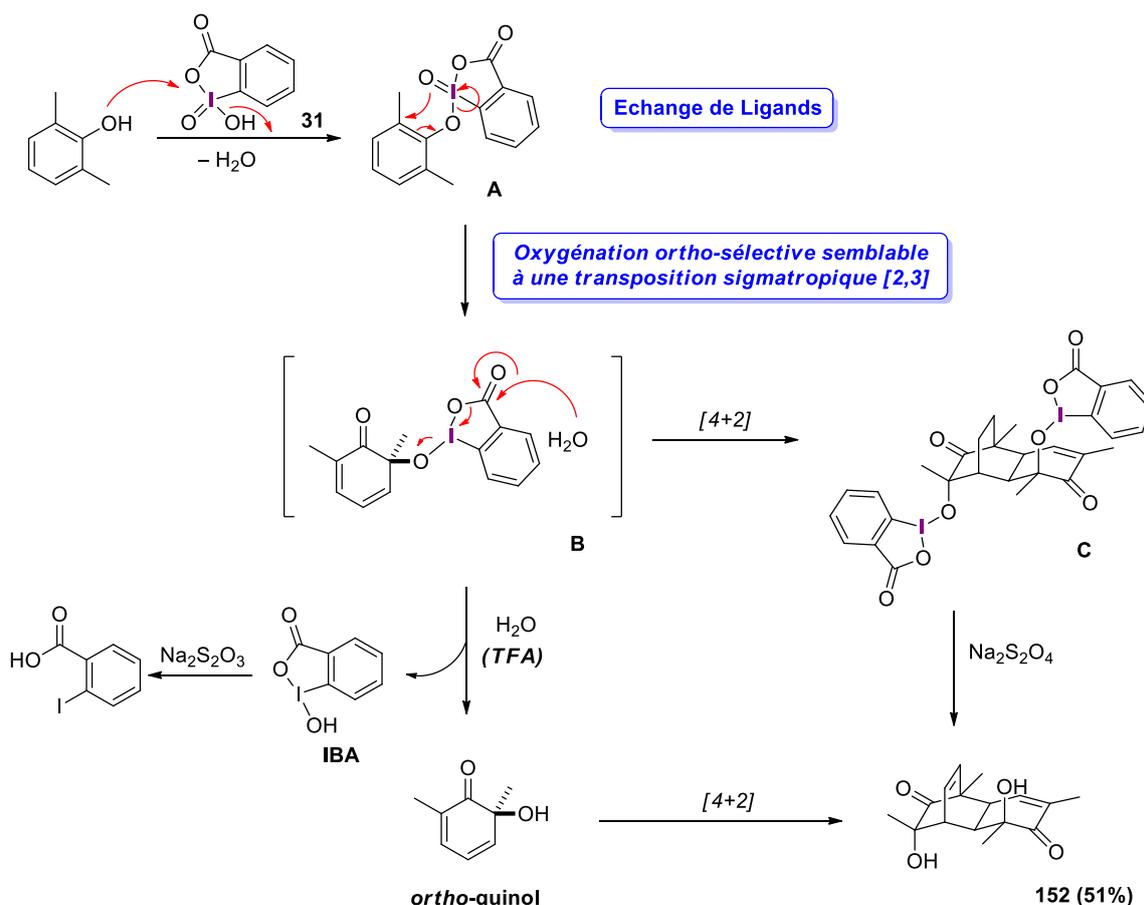
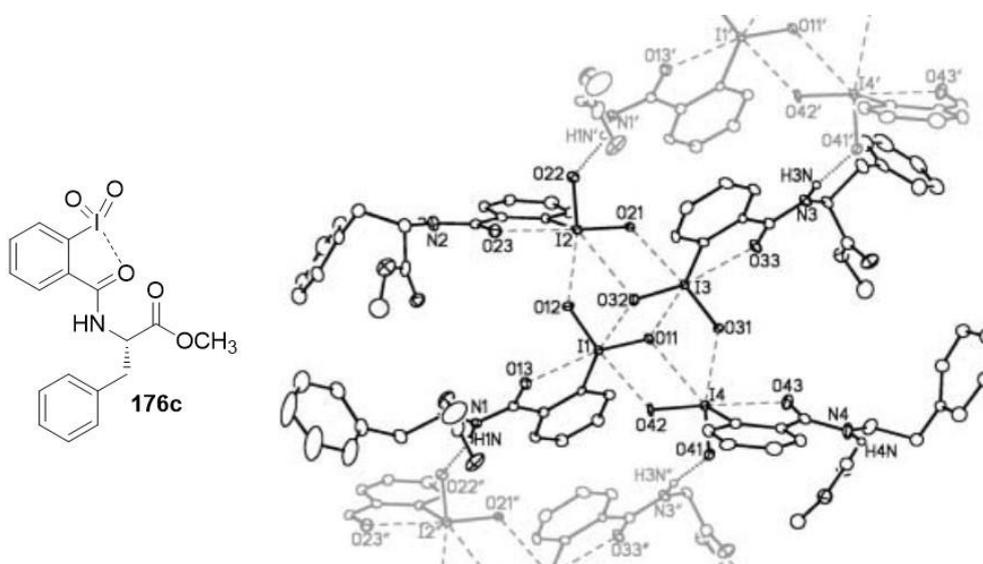


Schéma 113

II.2.2 Mécanisme de désaromatisation hydroxylante par un Salen

Les composés de type iodylbenzamides et iodylbenzoates ont été largement étudiés par le groupe de Zhdankin. Ces composés présentent des similitudes structurales entre eux au niveau de la géométrie de l'iode ainsi que dans les interactions secondaires intramoléculaires, ceci ayant été prouvé par la diffraction des rayons X dans le cas du composé **176c**.^[107, 145b] Il ressort de ses études structurales que ces types de composés présentent des similitudes avec l'IBX et sont souvent qualifiés de *pseudo-IBX*, notamment du fait de leur structure *pseudo-cyclique* qui est due à l'implication du carbonyle de la fonction amide dans une interaction très forte avec l'iode. Ensuite, les ligands oxo autour de l'iode forment un angle de 90° de façon comparable à l'iodylbenzène PhIO₂, avec un ligand positionné dans le prolongement de l'interaction secondaire I---O. Un exemple d'une structure de type iodylbenzamide est donnée sur la figure 51.^[107]



chimiosélectivité de ses réactifs puisque si la forme cyclique est favorisée, l'oxydation des sulfures n'est pas possible, contrairement à la forme *pseudo*-cyclique. Ceci peut s'expliquer par une baisse de l'électrophilie de l'iode, conjuguée à la mollesse du soufre. Les propriétés énoncées sont reprises dans la figure 52.

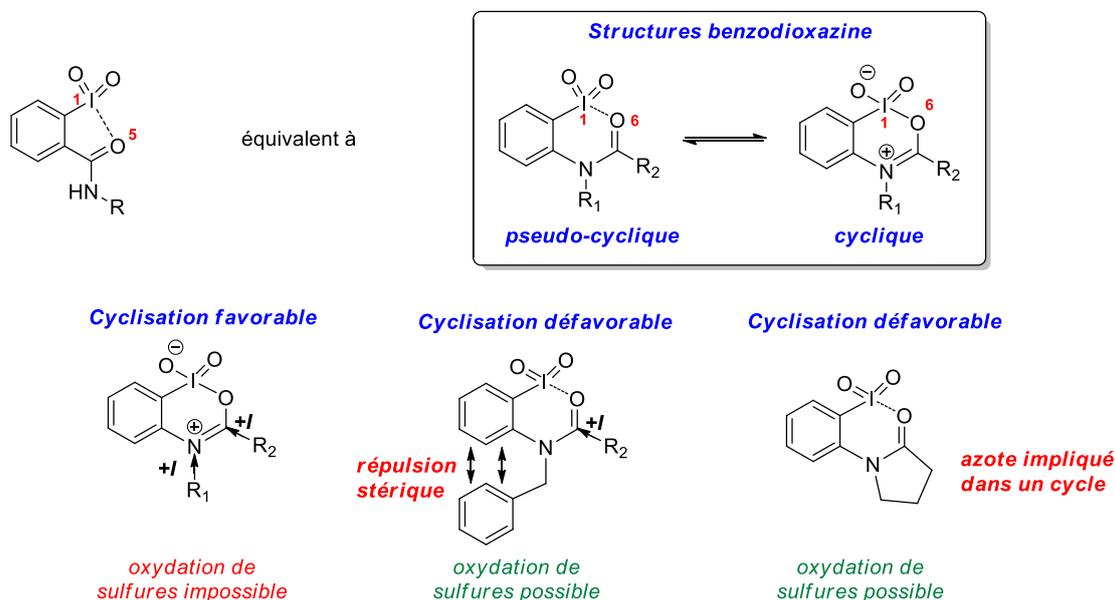


Figure 52

Nous nous sommes donc appuyés sur les hypothèses de Zhdankin pour proposer un mécanisme d'action de nos iodes sur un 2-alkylphénol dans le cadre de la désaromatation hydroxylante de phénols (réaction HPD). Dans un premier temps, la structure *Salen* simplifiée **A'** peut être en équilibre avec la forme cyclique benzodioxolimine **B'**. Ceci peut s'expliquer par la planéarité de la liaison avec le cycle aromatique (effet *ortho* 1,5 par analogie à l'effet *ortho* 1,6 décrit par Zhdankin). Cette espèce **B'** peut réagir directement avec le phénol par échange de ligands avec élimination d'une molécule d'eau pour conduire à l'intermédiaire cyclique **E'**. Cette espèce **E'** peut aussi provenir d'un échange de ligands sur l'espèce **C'** elle-même issue d'un échange de ligands à partir de **B'** avec le TFE présent dans le milieu en grande quantité. Un autre échange de ligand peut avoir lieu sur l'espèce **B'** afin de conduire à l'espèce **D'** où le ligand expulsé est le carbonyle de l'amide après action du TFE. Cette espèce **D'** peut ensuite évoluer en l'espèce **F'** après échange de ligands entre le TFE et le phénol. L'espèce **F'** pourrait être obtenue directement à partir de l'espèce **B'** par échange de ligands entre le carbonyle et le phénol. Il paraît intéressant de noter que l'espèce **E'** peut être obtenue à partir de l'espèce **F'** par échange de ligands et expulsion d'une molécule d'eau. Les possibilités évoquées ici sont résumées dans le schéma 114. A ce stade, nous disposons donc de deux espèces (**E'** et **F'**) avec le phénol lié à l'iode. Il reste donc à indiquer comment est induite la chiralité lors de l'oxygénation du 2-alkylphénol.

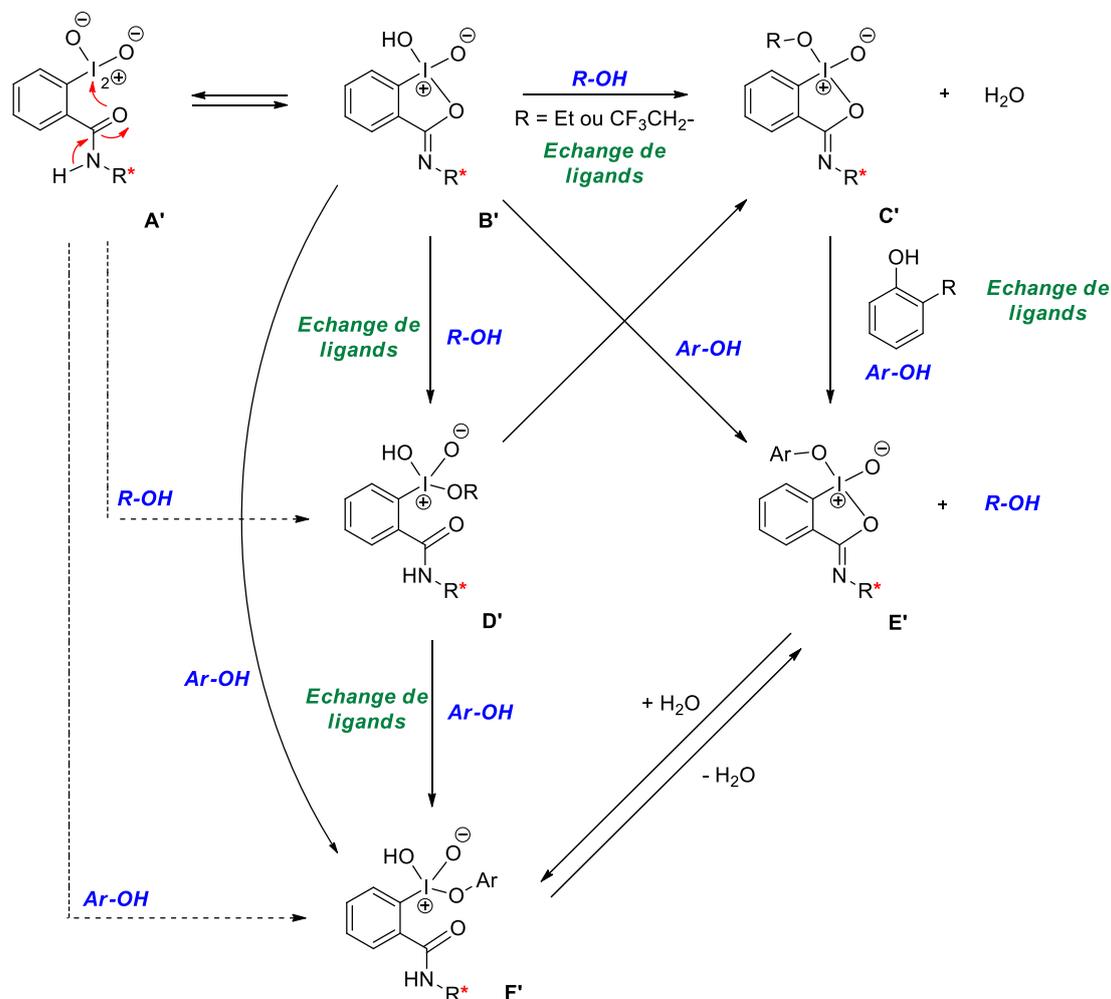
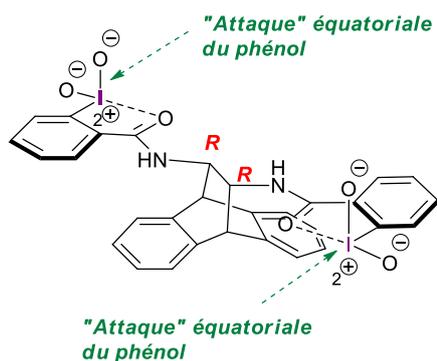


Schéma 114

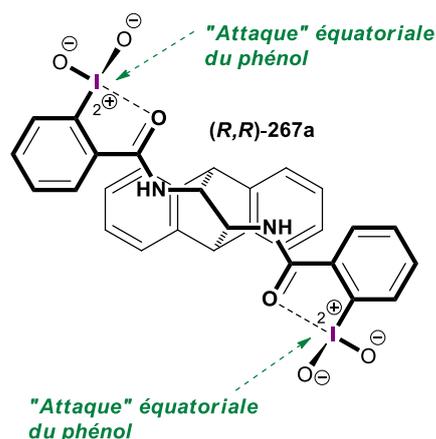
D'un point de vue spatial, deux conformations peuvent donc être obtenues, une *pseudo*-cyclique et une cyclique. Ces deux conformations sont en équilibre l'une par rapport à l'autre. Afin de proposer un mécanisme possible d'induction de chiralité, nous avons considéré les deux centres iodés totalement indépendants l'un par rapport à l'autre. Dans ces deux structures, nous avons considéré les conformations a priori de plus basse énergie en minimisant au maximum les répulsions électrostatiques. Dans les deux cas, l'analyse conduit aux mêmes conclusions. La face du dessous est occupée par l'anthracène et rend donc toute attaque par cette face difficile. L'atome d'iode est en interaction avec le groupement carbonyle et les oxygènes sont perpendiculaires : un se situe dans le prolongement de l'interaction de l'iode avec le carbonyle et le second est hors du plan (Figure 53). La différence entre les conformations est établie lors de l'arrivée du phénol. Dans la structure *pseudo* cyclique, le phénol peut arriver de façon similaire à une attaque directe alors que dans la structure cyclique, le phénol peut effectuer un échange de ligands avec le groupement hydroxyle de façon similaire à ce qui été décrit pour l'IBX.^[182]

Structure Pseudo-Cyclique

Vue de côté



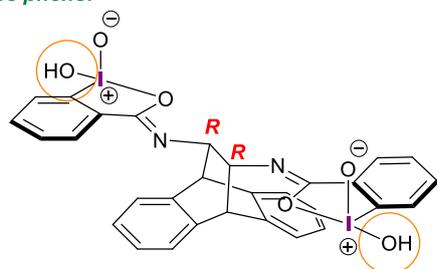
Vue de dessus (Pseudo-cyclique)



Structure Cyclique

Vue de côté

Echange de ligands avec le phénol



Echange de ligands avec le phénol

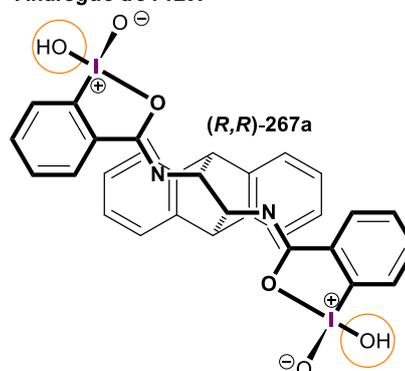
Vue de dessus (cyclique)
Analogue de l'IBX

Figure 53

Dans le cas de la structure pseudo-cyclique. Le phénol est positionné perpendiculairement aux deux ligands hydroxyle et oxo. Cette espèce **F'** subit ensuite une décompression stérique *via* un twist hypervalent^[98], qui fait basculer le groupement oxo dans le plan du cycle iodoaryle et rend le ligand phénoxy perpendiculaire à ce même plan. Le phénol est alors dans la situation idéale pour subir une discrimination de faces. Dans l'intermédiaire **G'**, le cycle phénolique peut entrer en interaction stabilisante de type $\pi\cdots\pi$ avec la partie iodoarylique (π -stacking) et dans le cas où la face *pro* (*R*) se trouve face au cycle aromatique du *Salen*, le groupement *R* se retrouve vers l'extérieur de façon à minimiser les répulsions avec l'anthracène. Le phénol subit alors une *ortho*-oxygénation pour donner l'intermédiaire **H'** qui, après clivage de la liaison I—OR, fournit l'*ortho*-quinol de configuration absolue (*R*), ce synthon étant spontanément engagé dans la formation du cyclodimère [4+2] correspondant. Dans le cas où la face *pro* (*S*) se trouve face au cycle aromatique du *Salen*, le π -stacking ne peut avoir lieu en raison de la gêne stérique provoquée

par le groupement R avec l'antracène (intermédiaire G''). Des interactions défavorables peuvent aussi intervenir entre le groupement R et l'iodoaryle. L'*ortho*-oxygénation sur cette face est par conséquent défavorisée, de même que la formation de l'intermédiaire H'', celles de l'*ortho*-quinol (S) et du cyclodimère correspondant est aussi défavorisée (schéma 115).

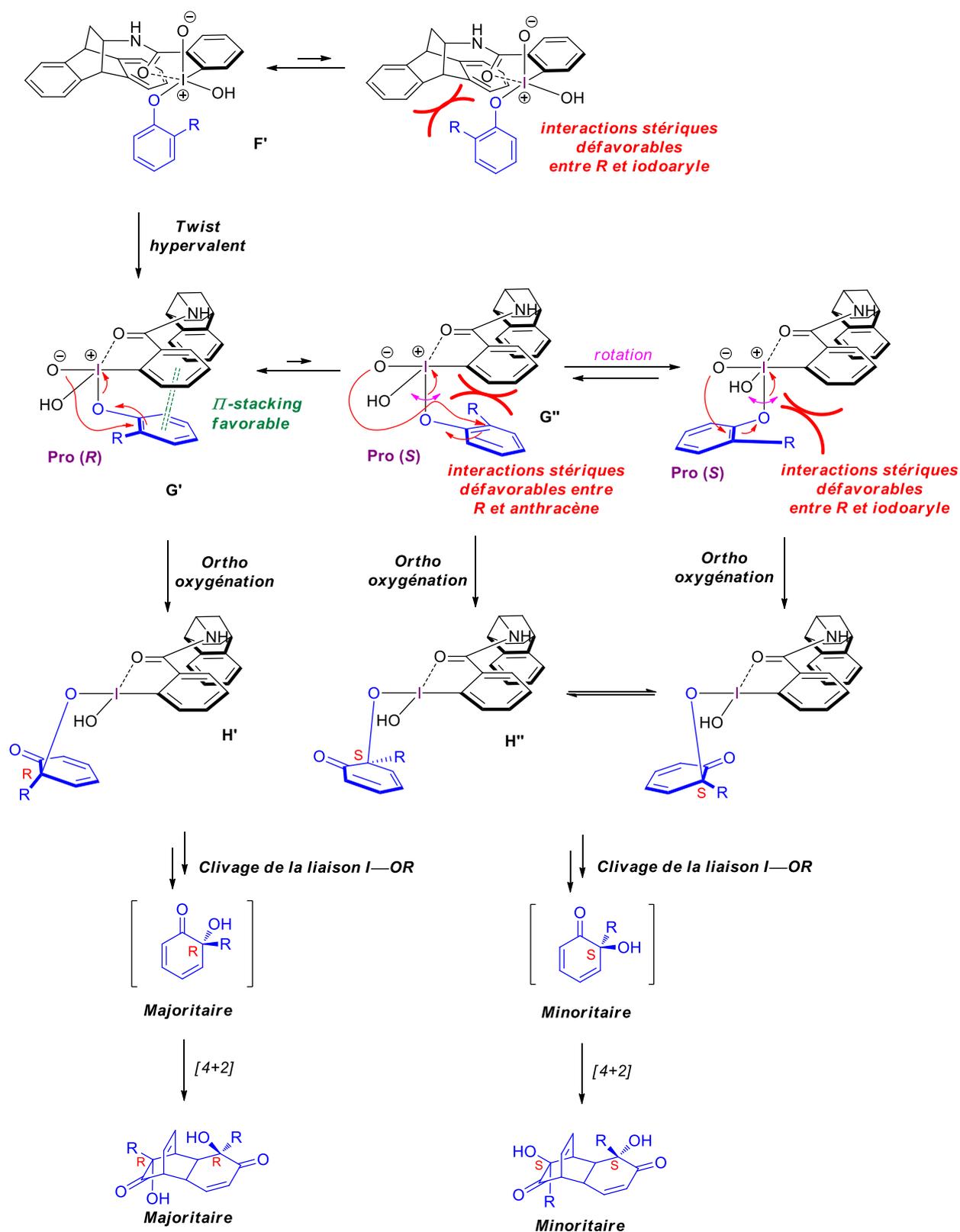


Schéma 115

Dans le cas où notre iodane- λ^5 de type Salen adopte une structure cyclique analogue à l'IBX, le phénol prend la place du groupement hydroxyle par échange de ligands et expulsion d'une molécule d'eau pour donner l'intermédiaire **E'**. Cette espèce **E'** donne lieu à un twist hypervalent qui positionne le ligand phénoxy perpendiculaire au plan contenant le groupement oxo et cycle iodoarylique. La suite du mécanisme proposé met en évidence les mêmes types d'interaction que celles décrites dans le cas de l'iodane- λ^5 pseudo-cyclique et privilégie l'intermédiaire **I'** et la face pro (*R*) du phénol. L'*ortho*-oxygénation conduit ensuite à l'intermédiaire **J'**, puis à l'*ortho*-quinol de configuration absolue (*R*) et enfin au cyclodimère [4+2] correspondant formé majoritairement (Schéma 116).

Il est intéressant de noter que la même discrimination de face du phénol est obtenue quelle que soit la nature, cyclique ou pseudo-cyclique, de notre iodane- λ^5 de type *Salen*. De plus, selon cette proposition de mécanisme, l'inversion de la configuration absolue sur la diamine chirale (soit *S,S*) conduit bien à la discrimination de face inverse, et donc à l'*ortho*-quinol (*S*) puis au cyclodimère correspondant comme produit majoritaire. Cela est cohérent avec nos résultats expérimentaux.

Quant au clivage des espèces iodées issues de l'*ortho*-oxygénation (Intermédiaires **H'** et **J'**), on peut supposer qu'il a lieu de façon similaire à ce qui a été décrit pour l'IBX (voir paragraphe II.2.1.). Même si nous n'avons pu isoler et déterminer la nature des espèces iodées libérées en solution, il est raisonnable de penser que : soit l'*ortho*-quinol est libéré en solution puis dimérise, soit l'espèce iodée dimérise selon une cycloaddition [4+2] puis subit un clivage des motifs iodanyles pour libérer le cyclodimère correspondant. Il est important de noter que dans notre cas, aucune hydrolyse acide ou traitement réducteur ne sont nécessaires pour cliver la liaison I—O.

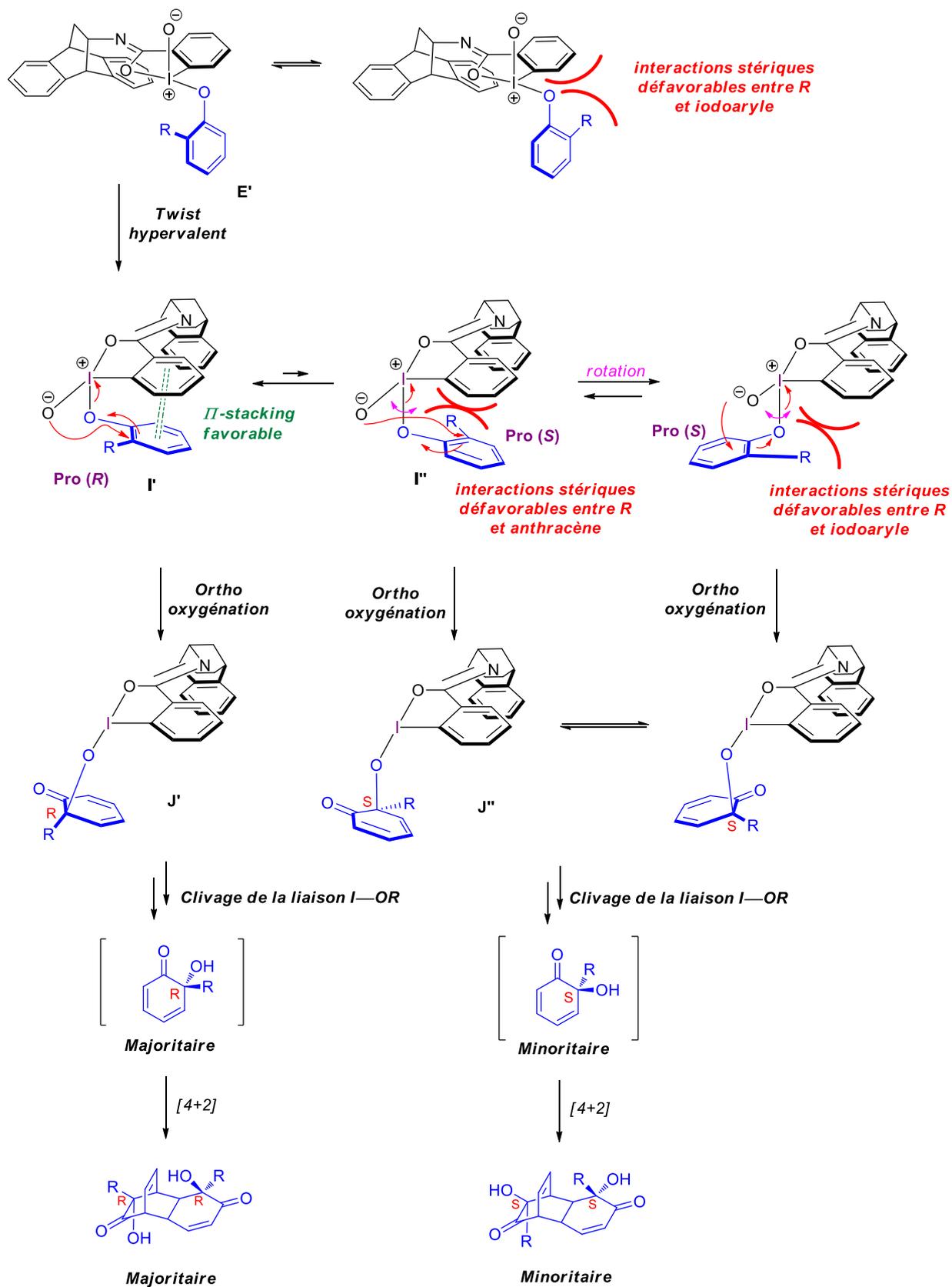


Schéma 116

II.3 Développement d'une séquence réactionnelle oxydation *in situ*/désaromatisation

Dans le but d'obtenir des résultats comparables à ceux développés au laboratoire et publiés en 2009, nous avons réalisé une première expérience dans les mêmes conditions, en changeant simplement le dérivé iodé.^[93] En effet, ici le binaphtyle mono-iodé **156** a été remplacé par un demi équivalent de composé **(R,R)-211a**. Ce test vise à générer l'iodane chiral *in situ*, puis à évaluer l'induction d'asymétrie de la réaction HPD sur le 2-méthylnaphtol. (Schéma 117).

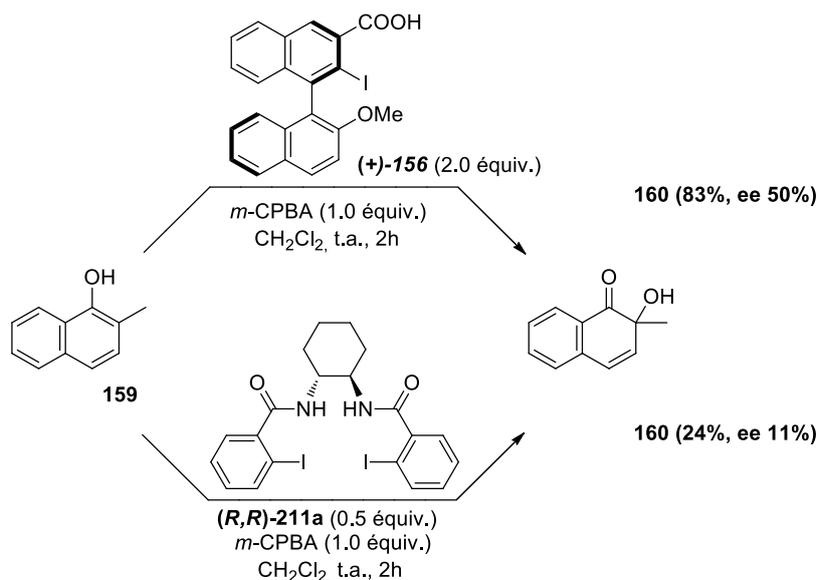


Schéma 117

Le spectre RMN ^1H enregistré dans le chloroforme deutéré montre la formation de l'*ortho*-quinol **160**, ce qui confirme que la désaromatisation a bien lieu, le composé étant obtenu avec un rendement modéré de 24 % et un excès énantiomérique mesuré par HPLC de 11 %. Ce résultat semble néanmoins surprenant puisque nous avons démontré dans le chapitre sur l'oxydation que les dérivés iodés n'étaient pas oxydés en présence de m -CPBA. Les spectres RMN ^{13}C de **(R,R)-211a** enregistrés dans le DMSO avant et après réactions sont très propres, ce qui semble confirmer que l'iode n'a pas été affecté par le co-oxydant (Figure 54, avant et après réaction).

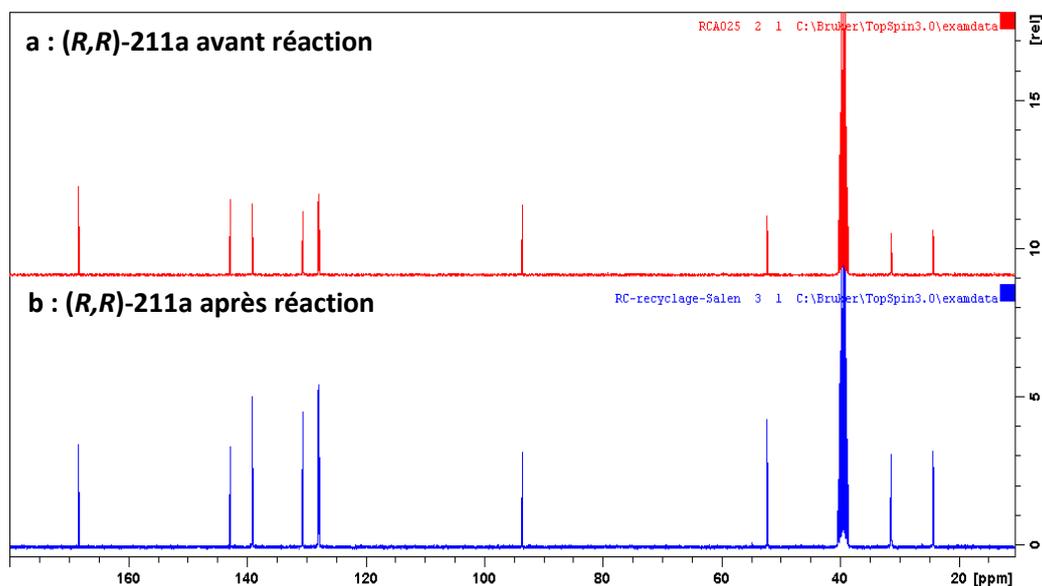
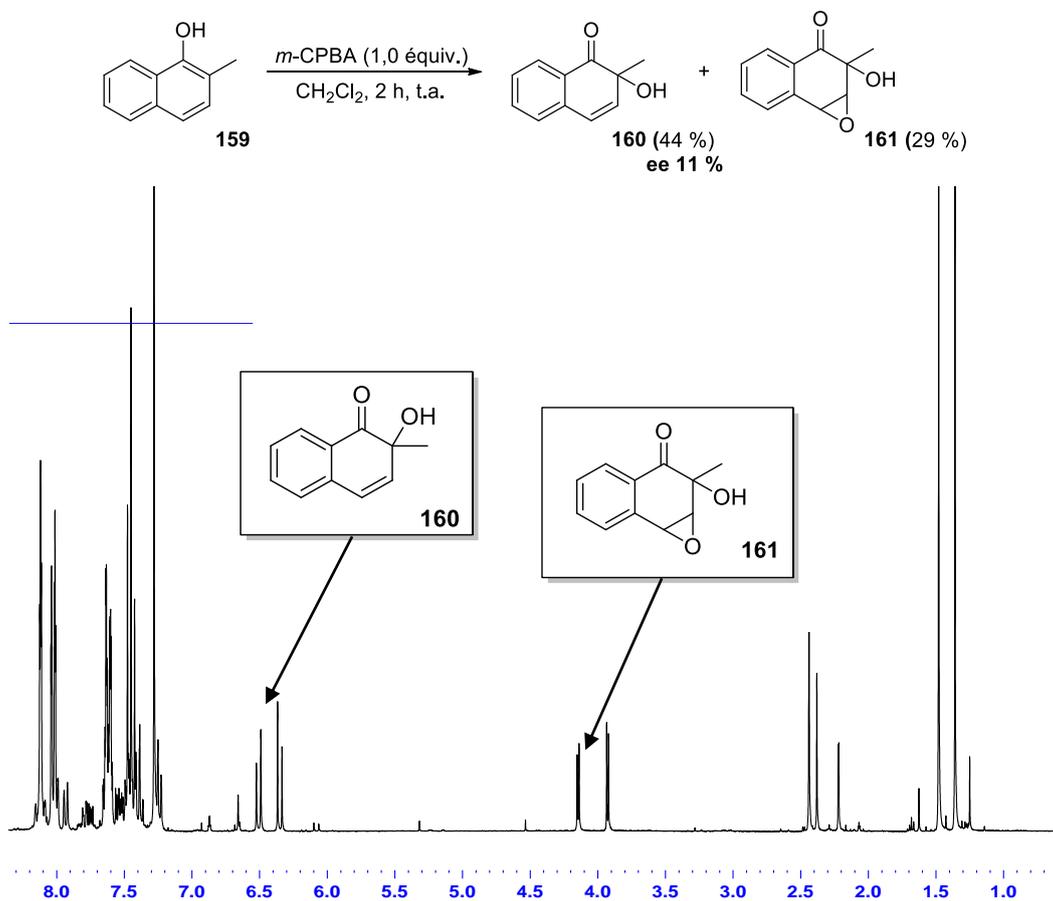
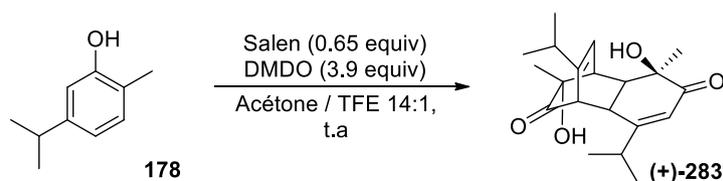


Figure 54

Un test de contrôle a par conséquent été réalisé en mettant le 2-méthylnaphtol **159** en réaction avec le *m*-CPBA sans ajouter de dérivé iodé. Le spectre RMN ^1H du brut réactionnel enregistré dans le CDCl_3 après 2 heures de réaction montre que l'*ortho*-quinol **160** et l'époxy-*ortho*-quinol **161** sont formés (Schéma 14). Le taux de conversion est estimé à 79% par RMN ^1H , l'*ortho*-quinol **160** est isolé avec un rendement de 44 % et l'époxy-*ortho*-quinol **161** avec un rendement de 29 %. A noter que l'excès énantiomérique enregistré est le même que précédemment. Ces données, combinées à celles obtenues au paragraphe précédent, confirment que l'iodosalen (***R,R***-**211a**) ne s'oxyde pas dans ces conditions. Nous avons donc défini de nouvelles conditions réactionnelles afin de pouvoir convertir efficacement les phénols en *ortho*-quinol correspondants. Nous avons choisi le DMDO comme co-oxydant puisque nous avons démontré dans le précédemment qu'il est le seul oxydant efficace pour l'oxydation de nos structures de type *Salen*.



Avant de réaliser la séquence réactionnelle proprement dite, il convient de s'assurer que le substrat est inerte vis-à-vis du 3,3-diméthyl-dioxirane. En effet, le 2-méthyl-naphthol **159** est trop réactif et peut donner lieu à beaucoup trop de sous-produits de réaction. Il en ressort que les sélectivités mesurées lors des réactions conduites avec des dérivés iodés chiraux seraient non-représentatives du fait de ces réactions parasites. Par conséquent, notre choix s'est porté sur le carvacrol (**178**). Dans un premier temps, le substrat **178** a été mis en réaction avec 4 équivalents de DMDO pendant 24 heures. Dans ce contrôle négatif, la formation du cyclodimère [4+2] **283** n'est pas observée et le substrat phénolique est largement récupéré. Nous pouvons donc en conclure que si la formation du biscarvacrol est observée, elle sera bien due à un transfert d'oxygène provenant de l'iodane généré *in situ* (Schéma 119).



Le DMDO étant obtenu en solution dans l'acétone, les conditions réactionnelles (dichlorométhane) ont été changées par rapport aux précédentes réactions de désaromatisation. De plus, nous nous sommes aperçus que l'ajout de TFE était toujours nécessaire pour déclencher la réaction et que le mélange acétone/TFE (14:1) représentait ainsi un bon compromis. La réaction est conduite de la façon suivante :

- le Salen est mis en réaction avec la solution de DMDO (3 équivalents par iode)
- dès l'apparition du précipité, le substrat phénolique est ajouté en proportion suffisante pour que la quantité de *Salen* ne représente que 65 % de la quantité de substrat à oxyder
- la quantité de trifluoroéthanol est ajoutée de façon à obtenir un mélange 14 :1.

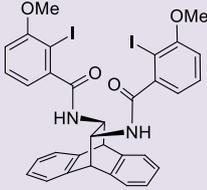
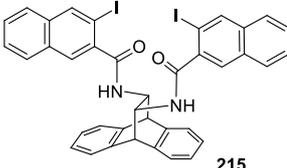
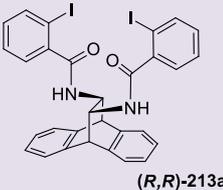
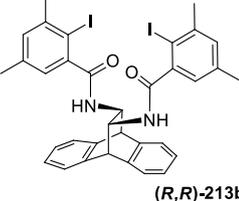
Les résultats obtenus avec les dérivés *Salen* de type anthracène **213a**, **213b**, **213c** et **215** sont résumés dans le tableau 12.

Le composé diméthoxylé (**R,R**)-**213c** a été testé en premier (*Essai 1*). Malheureusement, aucune réaction n'a été observée malgré l'apparition d'un précipité. Ceci peut à nouveau être imputé au twist hypervalent très favorable du fait de la présence d'un groupement méthoxy en ortho de l'iode. Une conversion de l'ordre de 10% a été obtenue avec le *Salen* racémique **215** porteur de groupements iodonaphtyles, et ce après 3 jours de réaction (*Essai 2*). Les deux composés majoritaires lors de l'analyse du brut réactionnel sont le carvacrol **25** et l'anthracène, probablement issu d'une réaction de rétrocycloaddition. Ce dernier indice laisse penser que l'iodane se dégrade plus rapidement qu'il ne transfère l'oxygène au substrat.

Par la suite, le composé diiodé (**R,R**)-**213a**, précurseur de l'iodane (**R,R**)-**267a** qui avait donné la meilleure induction lors de la réaction de désaromatisation précédente, a été testé (*Essai 3*). Cependant, dans ces conditions réactionnelles, le composé (**R,R**)-**213a** s'avère donner une réaction très lente puisqu'au bout de 36 heures, nous avons récupéré 27% du substrat de départ, un rendement en cyclodimère **283** de 39% avec une sélectivité de 20% en faveur du composé naturel. Ce résultat se révèle d'autant plus décevant qu'une quantité d'anthracène correspondant à 40% de la quantité de réactif iodé de départ est récupérée. Cette rétrocycloaddition pourrait néanmoins expliquer la forte baisse des sélectivités observées par rapport à la réaction HPD développée précédemment. En effet, nous ignorons la nature des espèces réactives en solution et si la désaromatisation est compétitive avec la réaction de rétrocycloaddition. Nous pouvons néanmoins en déduire que l'utilisation de l'acétone n'est pas favorable pour la sélectivité, contrairement au dichlorométhane.

Le dernier composé à avoir été testé est le réactif diiodé **(R,R)-213b**. Utilisé dans ces conditions, une conversion totale du carvacrol **178** a pu être obtenue après 48 heures de réaction. Le rendement est assez satisfaisant (62%) mais la sélectivité mesurée est quasi nulle (6% en faveur du composé naturel). Ce résultat est néanmoins cohérent avec ceux observés lors de la réaction HPD sur le carvacrol **178** (*Essai 4*).

Tableau 12

Essai	Composé iodé	Observations	Rendement ^(a)	ee ^(b)
1	 (<i>R,R</i>)-213c	Aucune réaction, dégradation plus rapide que le transfert d'oxygène	--	--
2	 215	Réaction lente, dégradation plus rapide que le transfert d'oxygène 10% de conversion après 72h	--	--
3	 (<i>R,R</i>)-213a	Réaction lente, beaucoup de dégradation, 27% de carvacrol récupérés après 36 heures	39 %	20%
4	 (<i>R,R</i>)-213b	Réaction lente, peu de dégradation, conversion totale après 48 heures	62 %	6 %

a) rendement isolé après chromatographie sur gel de silice. b) énantiosélectivité mesurée par HPLC : la colonne utilisée est une colonne Chiralpak AS-H, élution avec un mélange *n*-hexane/*isopropanol* (90:10), débit de 0,5 mL/min avec une détection UV à 254 nm. Les temps de rétentions sont de 18 min environ pour (+)-**283** et de 22 min environ pour (-)-**283**.

III. Conclusion relative au Chapitre II

Deux nouvelles classes de composés iodés chiraux énantiopurs ont été synthétisés de façon assez efficace. Les composés de type *Salen* peuvent être obtenus en une seule étape de couplage amidique avec d'excellents rendements lorsque l'acide aromatique iodé et la diamine sont disponibles commercialement ou facilement accessibles. En revanche, la synthèse des dérivés de type 2-iodoaryloxazolines s'est révélée beaucoup plus complexe. En effet, les tentatives d'iodation directe sur une des positions *ortho* du phénylglycinol ont été infructueuses. Il a donc été nécessaire de repenser la synthèse du 2-iodoarylaminoalcool et de réaliser une réaction d'aminohydroxylation de Sharpless, réaction qui a conduit à la régiosélectivité inverse de celle attendue. La condensation oxydante de Glorius a ensuite permis l'obtention rapide des oxazolines **256** et **257** avec de bons rendements.

La seconde étude de ce chapitre a porté sur la réaction d'oxydation de ces composés iodés dans le but d'obtenir et de caractériser les iodanes correspondants. Un criblage des conditions oxydantes a été réalisé et a permis de démontrer que seul le DMDO permet d'oxyder efficacement les structures de type *Salen* avec de bons rendements et une sélectivité totale en faveur de la formation de l'iodane- λ^5 correspondant. Cette sélectivité de l'oxydation en iodane- λ^5 est différente de celle observée au laboratoire dans le cas des composés iodés binaphtyliques convertis en iodane- λ^3 correspondants. C'est la raison pour laquelle une étude comparative combinant expérience et calculs théoriques a été menée en collaboration avec l'Université de Pau sur des substrats simples et a permis d'avancer l'hypothèse que la nucléophilicité relative de l'iode était un facteur prédominant dans cette réaction d'oxydation. Le point critique de la réaction d'oxydation a été la caractérisation des iodanes formés en raison du manque de solubilité dans la plupart des solvants organique, conjuguée à faible stabilité en solution des composés substitués en *ortho* de l'iode. N'ayant pas réussi à obtenir de cristaux exploitables, le meilleur outil de caractérisation s'est révélé être la RMN du ^{13}C , la spectrométrie de masse ne pouvant être retenue comme outil de caractérisation fiable.

Par la suite nous avons évalué nos composés iodés chiraux hypervalents en synthèse asymétrique. Ces composés étant des dérivés iodanes- λ^5 , nous nous sommes focalisés sur les réactions d'oxygénation asymétrique, en particulier la désaromatisation hydroxylante de phénol (réaction HPD), réaction étudiée depuis une dizaine d'années par l'équipe du professeur Stéphane Quideau. Dans un premier temps, nous avons développé des conditions réactionnelles sur un phénol de référence, le carvacrol (**178**). Ce substrat possède le double avantage d'être beaucoup plus stable dans nos conditions opératoires que le 2-méthyl-napht-1-ol utilisé précédemment dans les travaux de l'équipe, mais aussi de pouvoir donner accès à un

produit naturel, le (+)-biscarvacrol (**283**). Les conditions opératoires qui ont permis d'obtenir les meilleurs résultats utilisent 0,65 équivalent d'iodane **(R,R)-267a** dans un mélange CH₂Cl₂/TFE (85:15) à température ambiante. Dans le cas du biscarvacrol, un ratio 77,5/22,5 (soit 55% ee) en faveur du composé naturel a été mesuré par HPLC (Schéma 120).

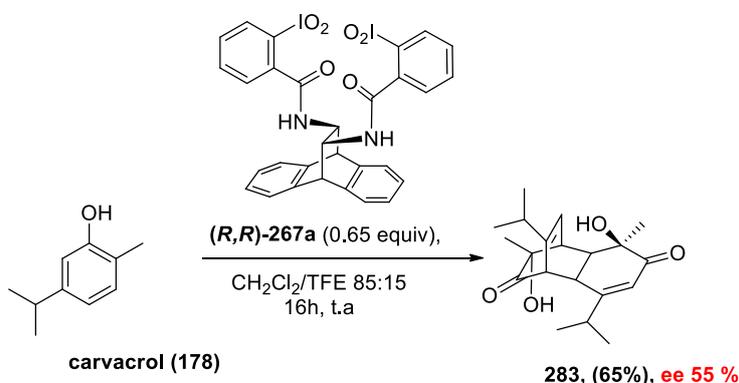


Schéma 120

Dans un second temps, nous avons mis en évidence qu'un co-solvant alcoolique était nécessaire pour que la réaction HPD puisse se dérouler. Ceci nous a amené à émettre plusieurs hypothèses sur son rôle dans la réaction (solubilité, acidité ou encore échange de ligands) et ainsi proposer un mécanisme d'action de nos iodanes-λ⁵ qui puisse rendre compte de l'induction d'asymétrie observée expérimentalement. Ce mécanisme est proche de celui proposé pour l'IBX (**31**) et tient compte des différentes observations expérimentales. Ensuite, nous avons prouvé que la réaction HPD à l'aide de *Salens* est substrat-dépendante puisque l'utilisation du thymol (**39**), isomère du carvacrol (**25**) a conduit à une énantiosélectivité de 68% (ratio énantiomérique 84/16, Schéma 121).

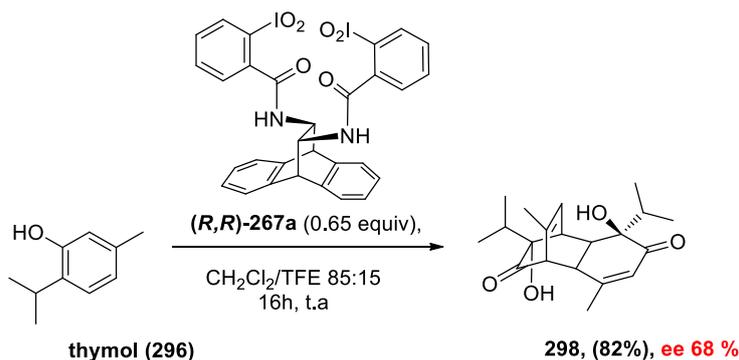


Schéma 121

Par la suite, nous avons essayé de développer une réaction *in situ* selon un processus oxydation/désaromatisation. Malheureusement, les résultats obtenus se sont avérés décevants, aussi bien sur le plan du rendement que sur la sélectivité. Le fait que le DMDO soit le seul oxydant capable d'oxyder nos dérivés iodés en iodane constitue une des limitations des applications de nos structures *Salen*.

Devant les résultats encourageants obtenus lors des essais préliminaires sur le carvacrol (**178**) et le thymol (**296**) avec le dérivé iodane- λ^5 (**R,R**)-**267a**, il serait intéressant d'appliquer notre méthodologie à la synthèse d'autres cyclodimères [4+2] d'*ortho*-quinols d'origine naturelle, comme la bacchopétiolone (**286**) et la mayténone (**282**).

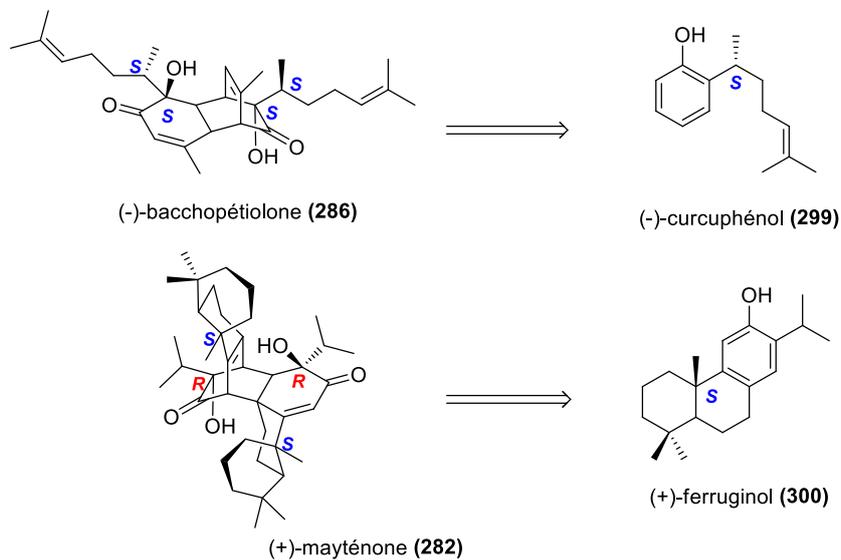


Schéma 122

Conclusion Générale
et
Perspectives

Conclusion Générale

La chimie de l'iode hypervalent est riche de nombreux exemples en synthèse organique et connaît de plus en plus d'applications en synthèse asymétrique, notamment depuis une quinzaine d'années. Les travaux présentés au cours de ce manuscrit ont porté sur le développement de nouveaux outils chiraux à base d'iode hypervalents pour des utilisations dans des réactions d'oxygénation asymétrique.

Notre premier objectif était la synthèse de deux nouvelles familles de composés iodés chiraux. Des structures de type *Salen* ont été préparées en utilisant une méthodologie de couplage entre une diamine chirale C_2 -symétrique et un acide benzoïque *ortho*-iodé. De très bons rendements de synthèse ont été obtenus. Nous avons aussi développé des structures de type oxazoline, issues d'une condensation oxydante entre un aminoalcool chiral et un aldéhyde. Cette méthodologie a impliqué la synthèse de nouveaux 2-iodoarylaminoalcools obtenus par une réaction d'aminohydroxylation asymétrique. Cependant, cette dernière réaction est délicate et nécessite des optimisations de façon à augmenter l'énantiosélectivité. Cette dernière famille de structure a par conséquent été beaucoup moins étudiée aux cours de ces travaux (Figure 55).

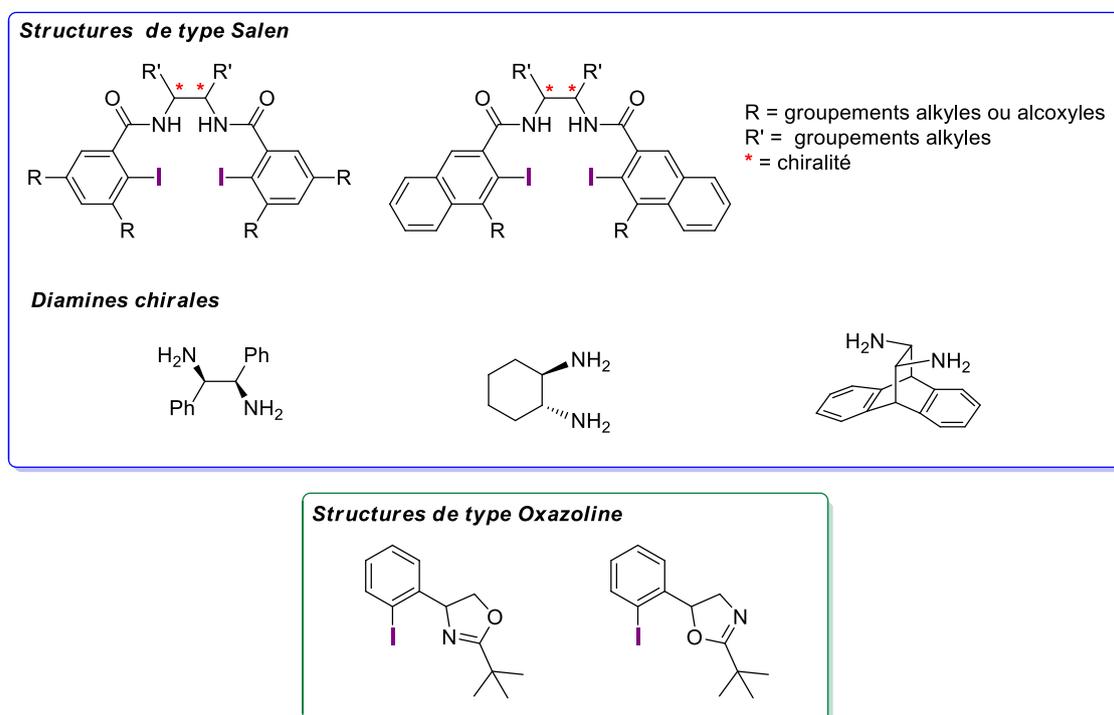


Figure 55

Notre second objectif était d'obtenir et de caractériser les iodanes chiraux issus de l'oxydation de ces structures iodées. Nous avons réalisé un criblage de conditions d'oxydation des composés de type *Salen* et nous avons montré que seul le 3,3-diméthyl-dioxirane était capable d'oxyder efficacement nos structures (Schéma 123). De plus, nos dérivés sont oxydés

de façon sélective puisque dans tous les cas, seuls les dérivés iodanes- λ^5 ont été obtenus, comme nous avons pu le montrer par analyse des spectres RMN ^{13}C . Nous avons également réalisé une étude comparative basée sur des oxydations au DMDO de iodoarènes simples et des calculs DFT qui ont permis de proposer une rationalisation des observations expérimentales sur la base de l'indice de nucléophilie relative du centre iodé.

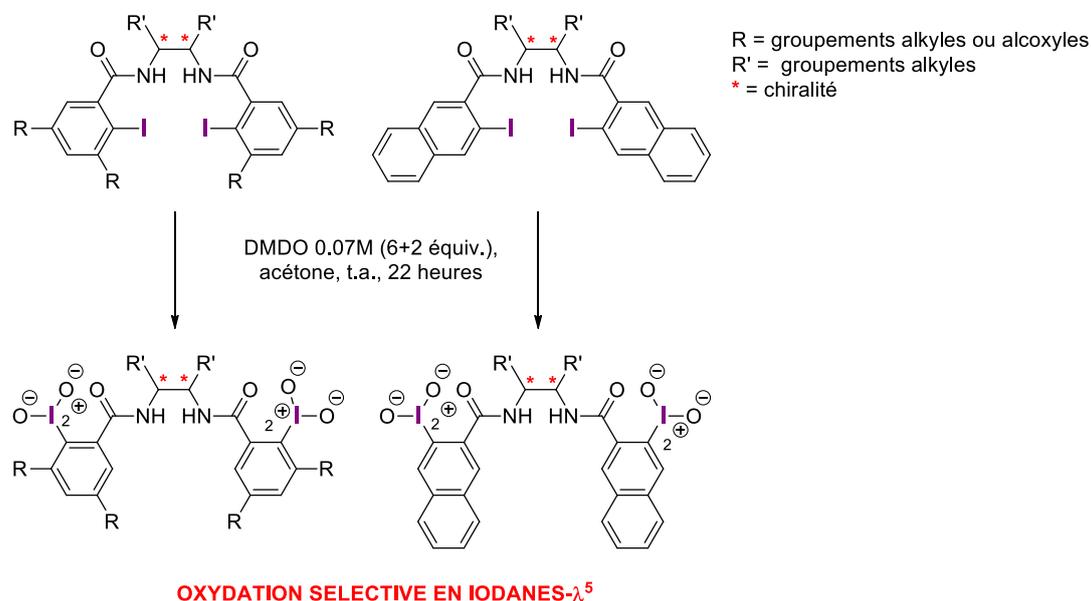


Schéma 123

Le dernier objectif de ces travaux était le développement d'applications de nos iodanes- λ^5 précédemment synthétisés aux réactions d'oxygénation asymétriques. Nous avons focalisé nos efforts sur la désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD), une réaction qui s'accompagne d'un changement d'hybridation du carbone aromatique site de l'hydroxylation. Le challenge de cette réaction réside donc dans le contrôle de la configuration de ce nouveau centre stéréogénique.

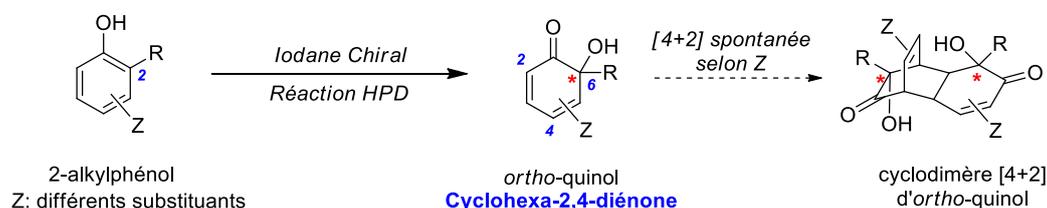


Schéma 124

Nous avons ainsi développé de nouvelles conditions opératoires basées sur l'utilisation d'un système binaire dichlorométhane/2,2,2-trifluoroéthanol, les propriétés des solvants fluorés étant souvent mises à profit dans la chimie de l'iode hypervalent. De très bons résultats ont été obtenus dans le cas de la désaromatisation hydroxylante de substrats phénoliques simples comme le carvacrol, où une énantiosélectivité de 55% (ratio 77,5:22,5) en faveur du (+)-biscarvacrol **283**, pour un rendement de 65%, a été obtenue avec l'iodane

(R,R)-267a. Le meilleur résultat a été obtenu sur la désaromatisation du thymol avec une énantiosélectivité mesurée de 68% (ratio 84:16) (Schéma 125) qui montre que notre réaction HPD est une réaction substrat-dépendante. Les observations expérimentales nous ont également permis de proposer un modèle pour expliquer l'induction d'asymétrie avec l'iodane **(R,R)-267a**.

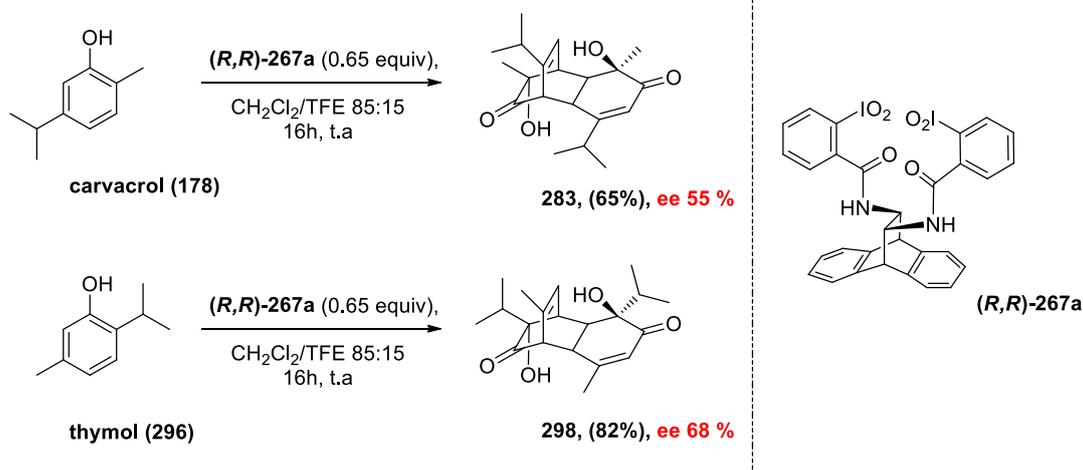


Schéma 125

Perspectives

Il sera par la suite intéressant d'appliquer les conditions de désaromatisation développées sur le carvacrol et le thymol basées sur l'utilisation de nos iodanes- λ^5 de type *Salen* à la synthèse de cyclodimères d'*ortho*-quinol tels que la bacchopétiolone, la mayténone, ou encore le bisorbicillinol. (Schéma 126). Il est notamment intéressant de voir si la présence de fonctionnalités plus élaborées sur le phénol naturel, notamment la présence de fonctions oxygénées ou d'insaturations, poseront ou non problème lors de la réaction de désaromatisation hydroxylante.

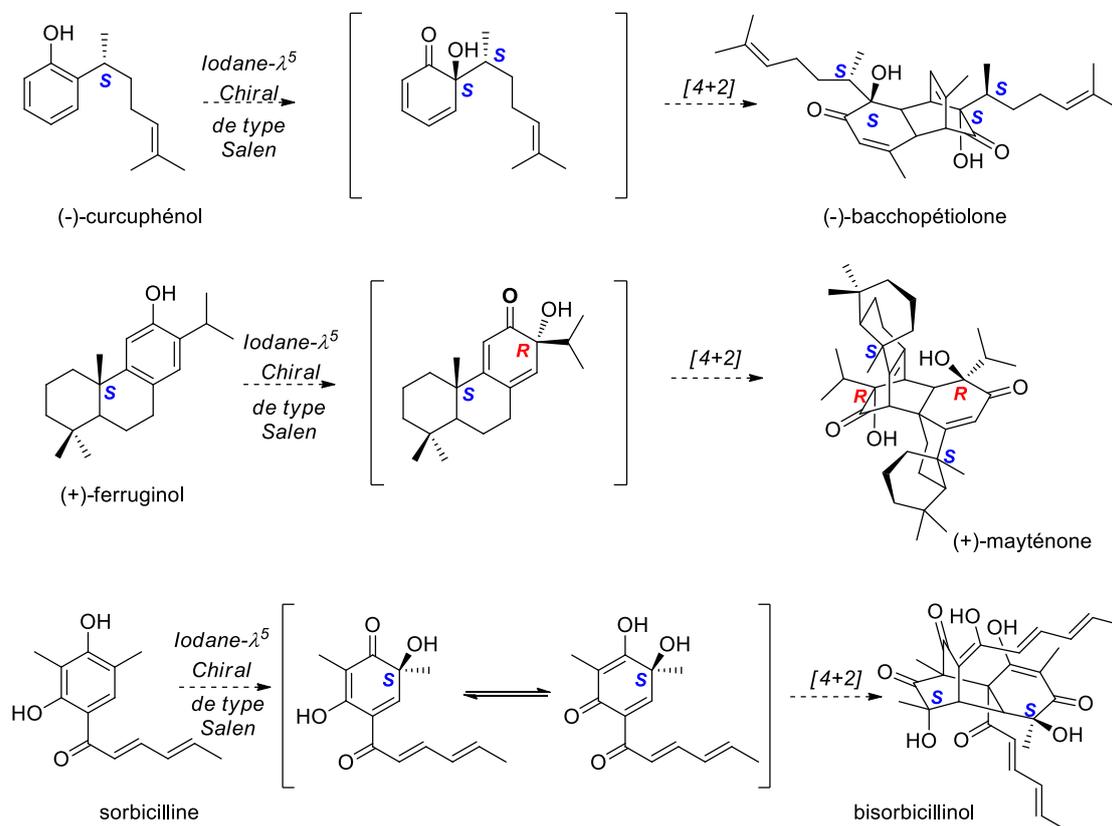


Schéma 126

Outre la désaromatation hydroxylante de phénols, d'autres réactions d'oxygénations pourront être développées avec les iodanes- λ^5 de type *Salen*. Il serait ainsi intéressant de réaliser une évaluation de leur réactivité mais aussi de leur pouvoir d'induction d'asymétrie dans le cadre de la réaction de spirolactonisation développée par Kita et Ishihara, l' α -hydroxylation de β -cétosters ou encore l'oxydation de composés soufrés (Schéma 127). En effet, ces réactions peuvent constituer un champ d'applications prometteur en termes d'induction d'asymétrie.

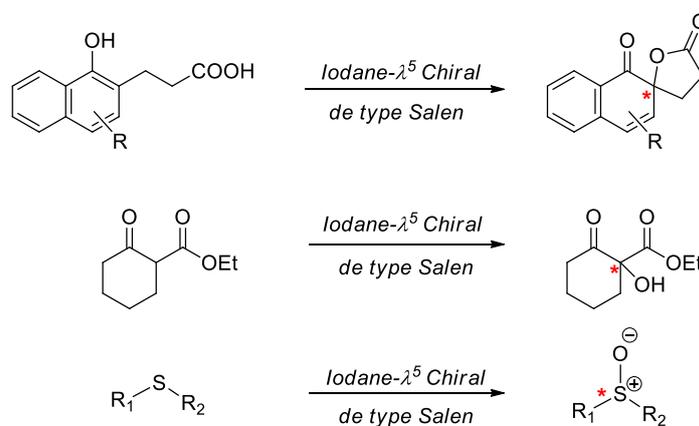


Schéma 127

La réaction d' α -tosyloxylation de la propiophénone, qui a notamment été étudiée par le groupe de Legault sur des dérivés de type oxazoline, et qui nécessite la formation *in situ* d'un iodane- λ^3 , pourra également être étudiée. Les conditions de Legault ont d'ailleurs été appliquées sur la propiophénone avec nos dérivés oxazoline afin de valider le transfert d'oxygène (Schéma 128). Les premiers résultats de réactivité sont prometteurs mais nécessitent maintenant un travail sur l'induction d'asymétrie, notamment en optimisant les conditions de préparation des iodoaminoalcools chiraux.

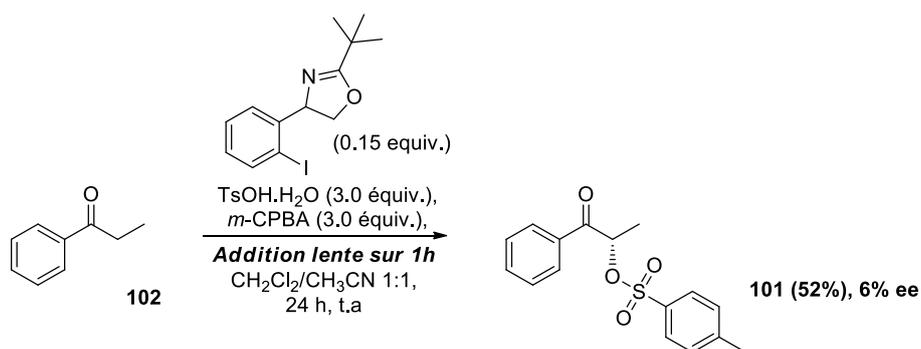


Schéma 128

CHAPITRE III :

Données Expérimentales



I. General

I.1 General experimental conditions

I.1.1 Solvents and experimental conditions

All moisture and oxygen sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under N₂. Dichloromethane (CH₂Cl₂) was distilled on calcium hydride (CaH₂) under N₂ prior to use. Acetone, cyclohexane, hexanes, ethyl acetate (EtOAc), and dimethylsulfoxide (DMSO) were used as received. Commercially available reagents were purchased from Aldrich and used as received, except for *meta*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA, *ca.* 70% purity, containing *meta*-chlorobenzoic acid and water), which was further dried overnight under high vacuum before titration with methyl *p*-tolyl sulfide. Reactions run at room temperature were performed between 20 and 25 °C. Solvent evaporations were conducted under reduced pressure at temperatures less than 45 °C unless otherwise noted (*e.g.*, volatile compounds). Column chromatography was carried out under positive pressure using 40-63 μm silica gel and the indicated solvents [v/v; used without purification, including petroleum ether (PET, boiling range 40-60 °C)]. Reactions and purifications monitoring are conducted by thin layer chromatography (TLC) on Merck 60 F254 silica gel, revealed under UV light at a wavelength of 254 nm and then with TLC stain described below.

Reactions at 0°C were run using an ice bath with cold water, reactions conducted at temperature between -20°C and 0°C were run in an ice bath mixed to sodium chloride (usually ice/NaCl 5:1) and reactions conducted at temperatures below -30°C were carried out in a acetone bath whose temperature was controlled using a Julabo™ immersion cooler. Chemical yields of isolated product are indicated in molar percentage compared to the starting material in default.

I.1.2 TLC Stains

TLC stains used during this experimental work were prepared as described below.

- Phosphomolybdic acid (general): 12 g of H₃[P(Mo₃O₁₀)₂] were dissolved in 250 mL of absolute ethanol
- Potassium permanganate (general, alcohols and insaturated compounds): 3 g of KMnO₄ and 20 g of potassium carbonate (K₂CO₃) were dissolved in 5 mL of 5% aqueous sodium hydroxide (NaOH), then dissolved in 300 mL of water
- Ammonium molybdate and cerium (Hanesian's stain, general): 5 g of (NH₄)₆Mo₇O₂₄ and 0,2 g of cerium sulfate were dissolved in 100 mL of 5% aqueous sulfuric acid (H₂SO₄)
- Vanilin (general and alcohols): 15 g of vanillin were dissolved in 250 mL of absolute ethanol then 2,5 mL of concentrated sulfuric acid were added
- Ninhydrin (amines and amino-acid derivatives): 0,3 g of ninhydrin were dissolved in 100 mL of *n*-butanol ant 3 mL of glacial acetic acid were added.

I.2 Analysis section

I.2.1 Melting point (mp)

Melting points of recrystallized solids and amorphous powders were measured with a digital melting point apparatus Büchi B-540. Opened capillary tubes were used and melting point values were not corrected.

I.2.2 Specific optical rotation ($[\alpha]_D$)

Specific optical rotations were measured by a digital polarimeter KRUSS P3001. The sodium D line ($\lambda = 589$ nm) was used as a light source. The samples were measured using a 1.0 mL cell ($l = 0.5$ dm). The values of $[\alpha]_D$ were expressed in degrees and calculated according to the following formula :

$$[\alpha]_D = (\alpha \times 100) / (l \times c)$$

with α , the value given by the polarimeter.
 c , the sample concentration (g/100 mL of solvent).
 l , the length of the measure cell (dm).

Temperature, concentration and solvent are indicated for each measurement.

I.2.3 Infrared Spectroscopy (IR)

IR spectra were recorded between 4000 and 400 cm^{-1} on a Bruker IRFT IFS55 (OPUS/IR 3.0.2) spectrometer. All the oily and solid samples were dissolved in dichloromethane or acetone and analyzed as a film formed by solvent evaporation on a zinc – selenium pellet, otherwise noted.

I.2.4 Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

▪ ^1H NMR

Proton NMR spectra were recorded on a Bruker DPX-300 (300 MHz) in the indicated solvent. Chemical shifts are given in ppm (δ) comparatively to the solvent residual signal used as internal reference (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm ; $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 2.50$ ppm). Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). The following abbreviations are used to describe the signal multiplicity: s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).^[184]

▪ ^{13}C NMR

Carbon NMR spectra were recorded in the indicated solvent on a Bruker DPX-300 (75.5 MHz). Chemical shifts are given in ppm (δ) comparatively to the solvent residual signal used as internal reference (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm ; $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 39.52$ ppm).

I.2.5 Mass Spectrometry (MS)

Low resolution mass spectra (LRMS) were obtained by electrospray ionization (ESIMS). Spectra were recorded on a Thermo Finnigan LCQ Deca XP spectrometer using an ion trap mass with an electrospray source under atmospheric pressure.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded by the Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) of the University of Bordeaux 1.

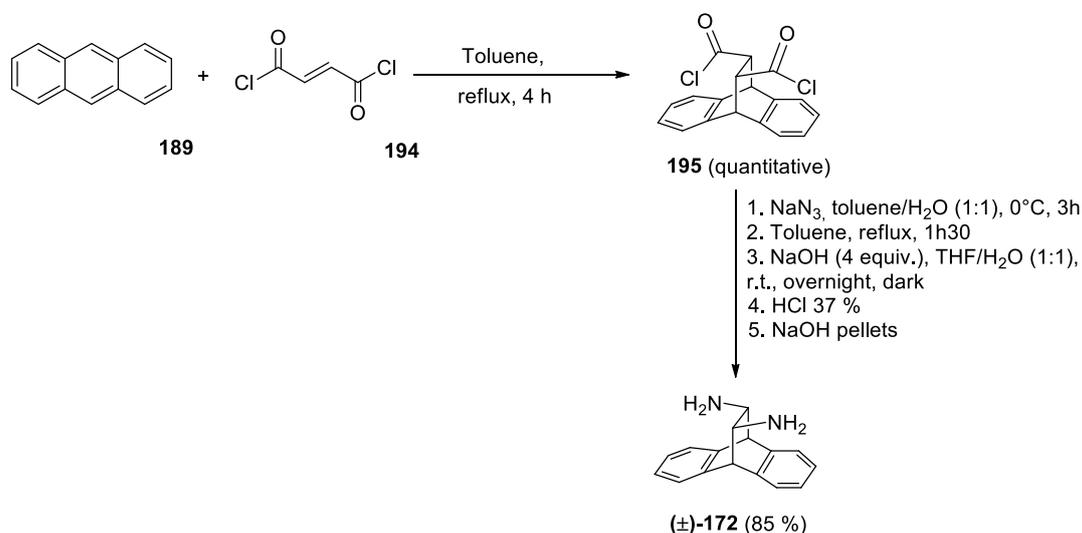
I.2.6 Elemental analysis (EA)

Elemental analyses were recorded by the Institut des Sciences Analytiques -Service Central d'Analyse (SCA) of the Centre National pour la Recherche Scientifique (CNRS-UMR 5280) in Villeurbanne, France.

II. Synthesis of compounds

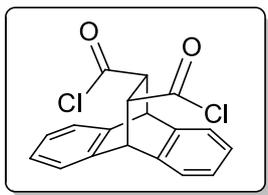
II.1 Preparation of chiral diamine **172**

II.1.1 Preparation of Racemic 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene **172**:



Scheme 1

The key anthracenyl-derived diamine **172** was prepared according to the procedure described by Lennon and co-workers,^[118] but with modifications on reaction times and equivalents of reagents used. Thus, the first step consisted in a Diels–Alder reaction between commercially available anthracene and fumaryl chloride, which provided, after 4 hours refluxing in toluene, the bis(acyl chloride) (±)-**195** in a quantitative yield (Scheme S6). Conversion of this material into the corresponding bis(acyl azide), upon treatment with sodium azide in a 1:1 toluene/water mixture at 0°C for 3 hours, followed by a Curtius rearrangement, which was conducted in refluxing toluene until nitrogen bubbling stopped, and a subsequent saponification afforded the racemic diamine (±)-**172**. It is important to note that this isocyanate hydrolysis step was performed with 4 equivalents of sodium hydroxide, and that the use of a 1:1 mixture of tetrahydrofuran/water, as proposed by Trost and co-workers,^[102e] offered better solubility than toluene. Next, careful addition of 37% aqueous HCl allowed removal of the carbon dioxide, and the resulting mixture containing the ammonium salt was carefully treated with sodium hydroxide pellets. Racemic diamine **172** was finally extracted with dichloromethane and, after evaporation under reduce pressure, was obtained as beige crystals in a very good yield of 85% (Scheme S6).

(±)-11,12-diacyl chloride -9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (195)

- CAS: [141982-21-0]
- MW: 174.2 g.mol⁻¹
- EM: 174.07 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₁H₁₀O₂

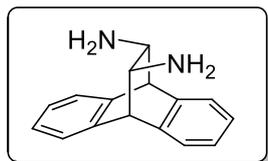
To a stirred suspension of anthracene **189** (5.0 g, 23.1 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (50 mL) was added fumaryl chloride **194** (1.0 equiv.). The resulting bloody solution was stirred under reflux for 4h to give a clear pale yellow solution. After cooling to room temperature, toluene was evaporated under reduced pressure and resulting dark brown solution was dried under high vacuum to give **195** as a pale green solid in quantitative yield (9.31 g).

m.p. : 252-253 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.78-3.85 (m, 2H), 4.96 (bd, 2H), 7.16-7.24 (m, 4H_{ar}), 7.35-7.43 (m, 4H_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.1, 140.3, 138.8, 127.5, 127.4, 125.3, 124.4, 59.4, 47.0.

Datas were in agreement with as previously described.^[102e]

(±)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (172)

- CAS: [893618-17-2]
- MW: 236.31 g.mol⁻¹
- EM: 236.13 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₆H₁₆N₂

The bis(acyl chloride) **195** (18.6 g, 56.1 mmol) was added to toluene (120 mL), and the resulting suspension was stirred at 0 °C for at least 1 hour, until complete dissolution was observed. A solution of NaN₃ (4.0 equiv., 7.29 g) in water (30 mL) was added, and the biphasic system was vigorously stirred at a temperature range of 0-4 °C for 4 hours. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered and added dropwise into boiling toluene (20 mL). This toluene solution was stirred under reflux for 1.5 hour until N₂ bubbling stopped. After cooling down to room temperature, evaporation to dryness gave a beige solid, which was dissolved in THF (70 mL). This solution was added to NaOH (4.49 g, 4.0 equiv) in water (70 mL), and stirred at room temperature in the dark for 16 hours. The pale yellow mixture was then acidified to pH < 1 by addition of 37% aqueous HCl, and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 × 40 mL), and then basified until pH > 14 by careful addition of NaOH pellets. This aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 50 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂CO₃, filtered and evaporated under reduced pressure to give **172** as a pale yellow solid (11.0 g, 85%), which was used without further purification

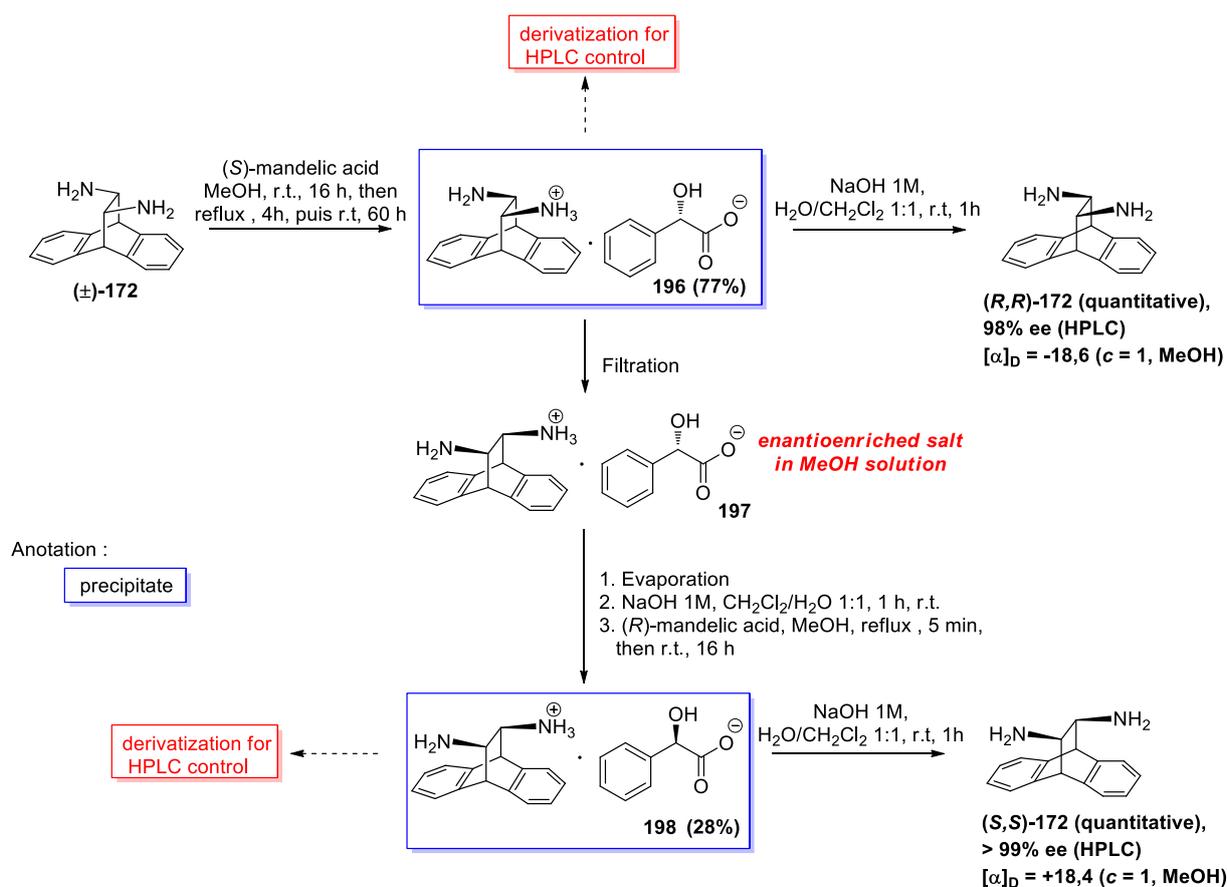
m.p. : 156-157 °C (lit.^[118]: 156-157 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.16 (bs, 4H, 2 × -NH₂), 2.65-2.67 (m, 2H), 4.04 (m, 2H_{ar}), 7.11-7.18 (m, 4H_{ar}), 7.28-7.34 (m, 4H_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 142.1, 138.9, 126.4, 126.3, 126.1, 124.0, 62.3, 53.6.

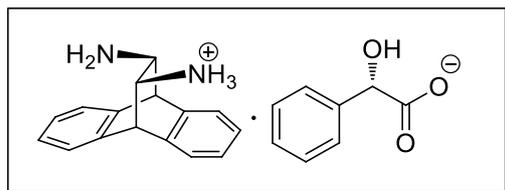
Datas were in agreement with as previously described.^[118]

II.1.2 Separation of enantiomers from racemic (\pm)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (**172**)



Scheme 2

Resolution was done using mandelic acid (both (*R*) and (*S*) enantiomers were used). (*S*)-mandelic acid was particularly efficient to form the mono-salt **196** with diamine (*R,R*)-**172**, which could be obtained by simple filtration after 4 days of reaction. It was obtained in good yield and diamine (*R,R*)-**172** was recovered in quantitative yield by simple hydrolysis. The mother liquors would contain the diamine (*S,S*)-**172** in enantioenriched form. The solution was evaporated, treated with 1M NaOH and then reacted with the other enantiomer of mandelic acid to furnish salt **198** in enantiopure form but with only 28% yield. Enantiopure (*S,S*)-**172** was recovered in quantitative yield after hydrolysis of the salt. Concerning the control of the optical purity, it was done by chiral HPLC. Mono-salt **196** was submitted to derivatization with *m*-toluoyl chloride to afford the corresponding bis-amide with was analyzed by chiral analytic HPLC.^[115b] The same procedure was followed for salt **198**. HPLC control for both enantiomers derived from **196** and **198** indicated that compounds were almost enantiopure compounds (Scheme 2)

(11R,12R)-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (S)-mandelate salt (196)

- CAS: [876611-43-7]
- MW: 387.46 g.mol⁻¹
- EM: 387.17 g. mol⁻¹
- Formula: C₂₄H₂₄N₂O₃

(S)-mandelic acid (966 mg, 6.35 mmol 1.0 equiv.) was added to a solution of racemic diamine **172** (1.5 g, 6.35 mmol 1.0 equiv.) in MeOH (35 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16h, then 50°C for 4.5h and at 20°C for 60h. The precipitate was filtered and washed with MeOH to furnish the title compound. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to give a yellow solid which was dissolved in hot MeOH (12 mL). After cooling to room temperature, the resulting suspension was stirred for 16h. The precipitate was filtered, washed with MeOH to provide a second crop of the title compound as a white solid. The two solids were combined and dried under high vacuum to furnish the desired salt **196** in 77 % yield (943 mg). This salt was then submitted to derivatization for HPLC control of the separation.

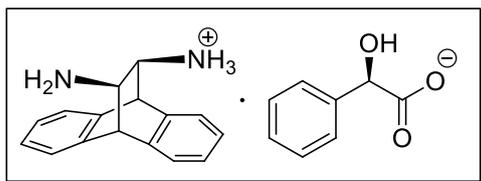
m.p. : 228-229 °C (lit.: 223-224 °C).

[α]_D²⁰: insoluble in MeOH, H₂O, DMSO (at *c* = 1.0), acetone.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 2.82 (bs, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 5.19 (bs, 6H, -OH, -NH₂ and -NH₃⁺), 7.11-7.18 (m, 5H_{ar}), 7.19-7.32 (m, 6H_{ar}), 7.40 (bd, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 175.0, 143.5, 141.6, 138.6, 127.4, 126.3 (2C), 126.2, 126.1, 124.0, 73.4, 58.2, 49.4.

Datas were consistent with previous literature.^[118]

(11*S*,12*S*)-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (*R*)-mandelate salt (198**)**

- CAS: [876611-41-5]
- MW: 387.46 g.mol⁻¹
- EM: 387.17 g. mol⁻¹
- Formula: C₂₄H₂₄N₂O₃

The resulting mother liquors from the previous resolution were concentrated in vacuo to give 950 mg of a pale solid. The resulting yellow solid was treated with 1M aqueous NaOH for 1h (15.0 mL). The solution was then extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The organic layer was dried with Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to afford enantioenriched (*S,S*)-**172** as a pale grey powder. (*R*)-mandelic acid (612 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv.) was added to the crude solution of (*S,S*)-**172** in MeOH (20 mL). The suspension was heated to reflux for 5 minutes, allowed to cool down to room temperature and stirred at room temperature for 16 h. The precipitate was filtered and washed with MeOH, dried under high vacuum to furnish the desired salt **198** in 28 % yield. This salt was then submitted to derivatization for HPLC control of the separation.

m.p. : 227 °C (lit: 218°C).

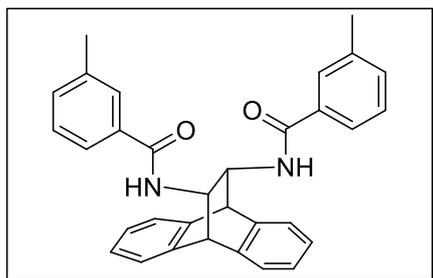
[α]_D²⁰: insoluble in MeOH, H₂O, DMSO (at *c* = 1.0), acetone.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 2.82 (bs, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 5.19 (bs, 6H, -OH, -NH₂ and -NH₃⁺), 7.11-7.18 (m, 5H_{ar}), 7.19-7.32 (m, 6H_{ar}), 7.40 (bd, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 175.0, 143.5, 141.6, 138.6, 127.4, 126.3 (2C), 126.2, 126.1, 124.0, 73.4, 58.2, 49.4.

Datas were consistent with previous literature.^[118]

II.1.3 Derivatization for HPLC control

***N,N'*-[3'-methylbenzoyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (199)**

- CAS: New Compound
- MW: 472.58 g.mol⁻¹
- EM: 472.22 g. mol⁻¹
- Formula: C₃₂H₂₈N₂O₂

To a flask containing the racemic diamine **192** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) suspended in H₂O (3 mL) was added NaOH pellets (43 mg, 1.1 mmol, 5.0 equiv.) at room temperature. The resulting suspension was stirred vigorously until becoming a clear solution. To the mixture was then added a solution of *m*-toluoyl chloride (59 μL, 0.44 mmol, 2.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (3 mL). After completion of the reaction, the mixture was diluted by H₂O and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic solution was then dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate = 3:1) to furnish the desired product (±)-**199** as a white powder (73 mg, 73% yield).

The enantiomeric purity was determined by HPLC analysis. Derivatization for (*S*)-mandelate salt **196** compound gave (*R,R*)-**199** in 82% yield with enantioselectivity close to 98% (major at 10.0 min) whereas derivatization for (*R*)-mandelate salt **198** gave (*S,S*)-**199** in 91% yield with enantioselectivity higher than 99%.

m.p. : 140-142 °C.

R_f = 0.29 (Petroleum Ether / AcOEt 3:1).

IR (Neat): ν_{max} = 3256, 3044, 2953, 1631, 1531, 743, 695 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.32 (s, 6H, 2 × CH₃), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.14-7.36 (m, 12 H_{ar}), 7.40-7.50 (m, 4H_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 167.6, 141.1, 139.0, 138.6, 134.1, 132.5, 128.5, 127.9, 127.1, 126.9, 125.9, 125.1, 124.0, 57.4, 49.5, 21.4.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 967 ([2M+Na]⁺, 4%), 495 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₃₂H₂₈N₂O₂Na 495.2042 found 495.2050.

HPLC: Daicel Chiralpak OD-H column, elution with hexane/isopropanol = 95:5, flow rate = 0.5 mL/min, wavelength = 254 nm, retention time: 10.0 min for (*R,R*)-**199** and 13.0 min for (*S,S*)-**199**.

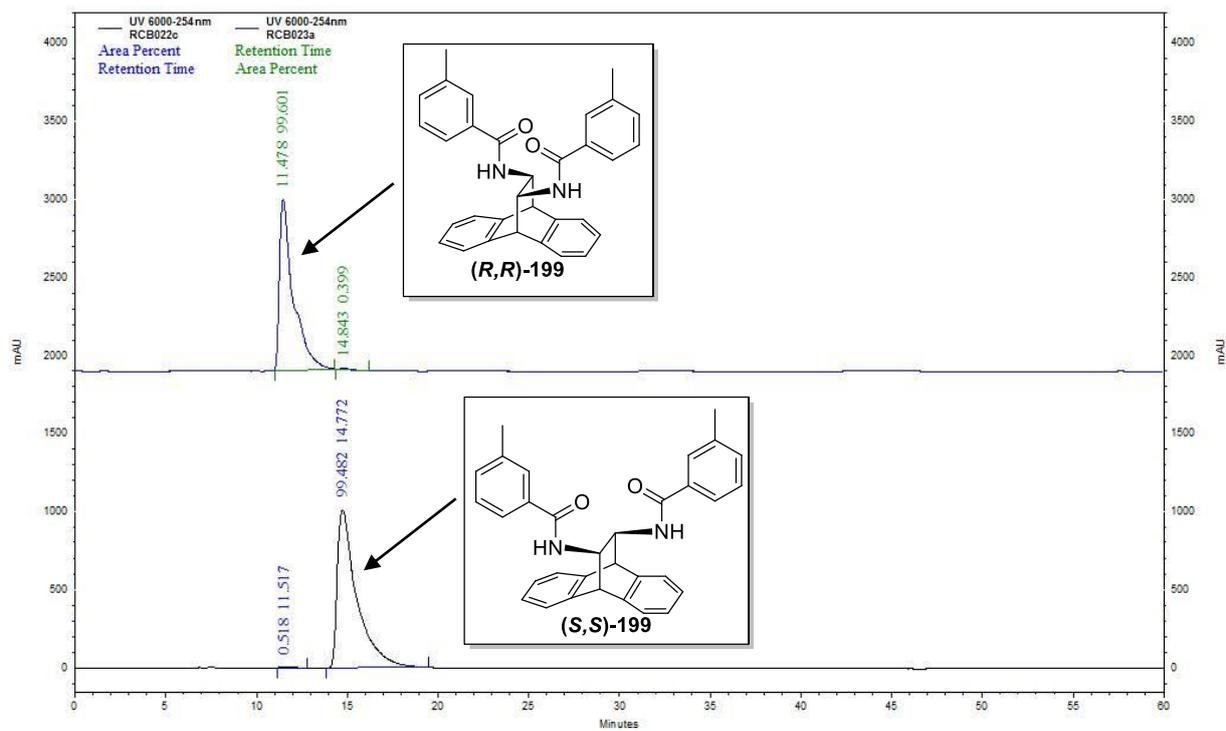
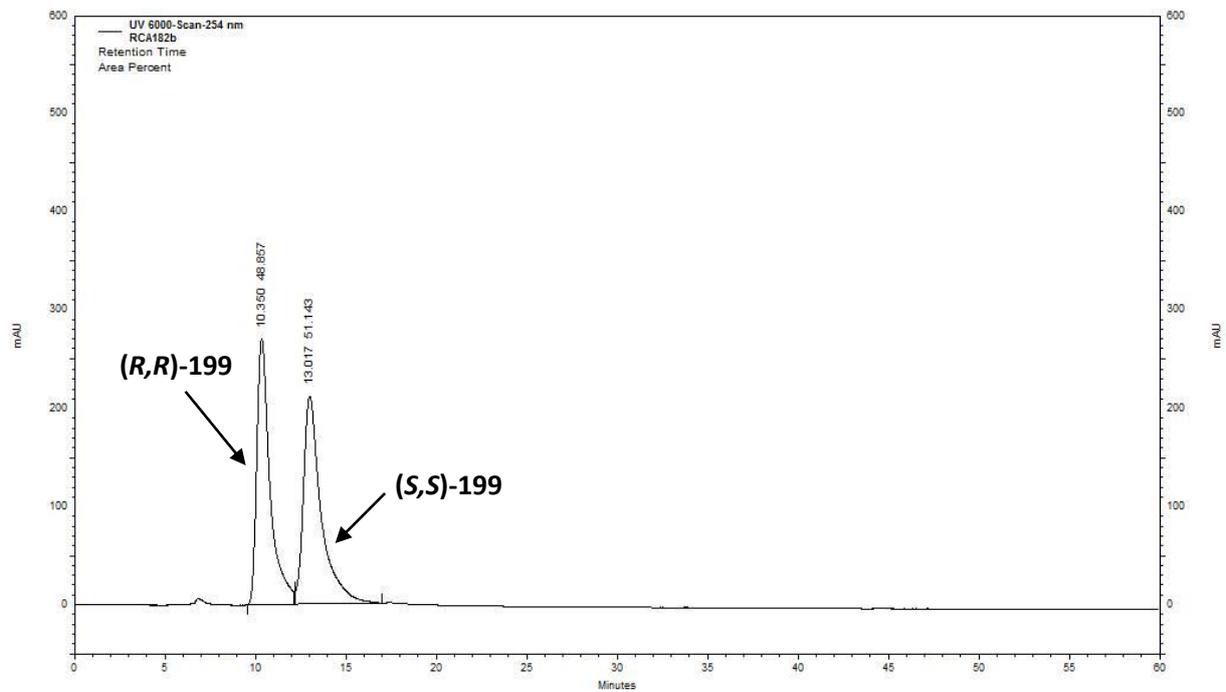
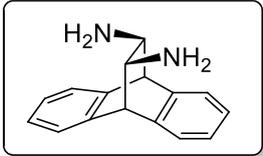
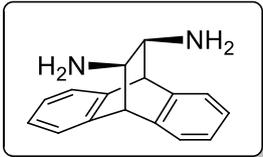
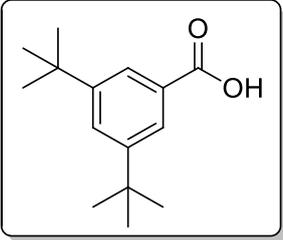


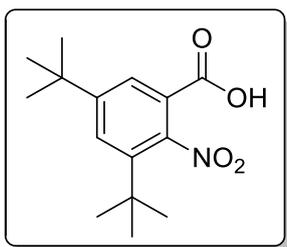
Figure 56

(11<i>R</i>,12<i>R</i>)-(-)-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene [(-)-172]	
	<ul style="list-style-type: none"> • CAS: [181139-49-1] • MW: 236.31 g.mol⁻¹ • EM: 236.13 g. mol⁻¹ • Formula: C₁₆H₁₆N₂
<p>(<i>S</i>)-mandelate salt of (<i>R,R</i>)-(-)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene 196 was added to a solution of aqueous 1M NaOH and the resulting slurry was stirred at room temperature for 1h. CH₂Cl₂ was added to the suspension and two clear layers were obtained. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×10 mL). The combined layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give (<i>R,R</i>)-172 as an off-white solid in a quantitative yield.</p>	
<p>m.p. : 162°C.</p>	
<p>[α]_D²⁰: -18.8 (<i>c</i> = 1.0, MeOH), lit.: -18.8 (<i>c</i> = 1.0, MeOH).</p>	
(11<i>S</i>,12<i>S</i>)-(+)-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene [(+)-172]	
	<ul style="list-style-type: none"> • CAS: [138517-66-5] • MW: 236.31 g.mol⁻¹ • EM: 236.13 g. mol⁻¹ • Formula: C₁₆H₁₆N₂
<p>(<i>R</i>)-mandelate salt of (<i>S,S</i>)-(+)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene 198 was submitted to the same procedure as for (<i>S</i>)-mandelate salt of (<i>R,R</i>)-(-)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene to afford (<i>S,S</i>)-172 as an off-white solid in a quantitative yield</p>	
<p>m.p. : 158°C.</p>	
<p>[α]_D²⁰: +18.4 (<i>c</i> = 1.0, MeOH). lit.^[102e]: +20.5 (<i>c</i> = 2.275, MeOH).</p>	

Other analytical data were identical to the racemic compound and consistent with the literature.^[118]

II.2 Synthesis of 3,5-ditertbutylanilic acid

3,5-ditertbutylbenzoic acid (201)	
	<ul style="list-style-type: none"> • CAS: [16225-26-6] • MW: 234.16 g.mol⁻¹ • EM: 234.33 g.mol⁻¹ • Formula: C₁₅H₂₂O₂.
<p>To a stirred solution of 3,5-ditertbutyltoluene 200 (15g, 73.4 mmol, 1.0 equiv.) in a 1:1 mixture of hot H₂O and hot <i>t</i>BuOH (250 mL) was added potassium permanganate (46g, 294 mmol, 4.0 equiv) portionwise during 24 hours. The solution was heated under reflux for 48 hours more to give a dark brown solution which was filtered on a Celite pad. The resulting colourless solution was evaporated a half and 37% aqueous HCl was added. The white precipitate was filtered, washed with H₂O (2 × 150 mL) and dried under high vacuum to furnish acid 201 as a white powder in 84 % yield (14.5 g). The crude compound could be used without further purification.</p>	
<p>m.p. : 171-172°C (lit.^[124]: 177-178 °C).</p>	
<p>R_f = 0.49 (Petroleum Ether / AcOEt 5:1).</p>	
<p>IR (Neat): ν_{\max} = 3389, 2965, 1690, 1601, 1477, 1405 cm⁻¹.</p>	
<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 300 MHz): δ = 1.31 (s, 18H, 6 × 3 CH₃), 7.65 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H_{ar}), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H_{ar}), 12.89 (bs, 1H).</p>	
<p>¹³C NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 75 MHz): δ = 167.8, 150.6 (2C), 130.3, 126.7, 123.2 (2C), 34.6 (2C), 31.1 (6C).</p>	
<p>LRMS (ESIMS) <i>m/z</i> (relative intensity) : 489 ([2M-2H+Na]⁻, 15), 233 ([M-H]⁻, 100).</p>	

2-nitro-3,5-ditertbutylbenzoic acid (202)

- CAS: [26157-22-2]
- MW: 279.15 g.mol⁻¹
- EM: 279.33 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₅H₂₁NO₄.

To a stirred solution of 3,5-ditertbutylbenzoic acid **201** (5,0g, 21 mmol, 1.0 equiv.) in trifluoroacetic anhydride (20 mL) was added ammonium nitrate NH₄NO₃ (1.91 g, 23.8 mmol, 1.02 equiv.). The resulting biphasic mixture was stirred at room temperature for 20 minutes until complete dissolution of ammonium nitrate. The resulting pale yellow solution was poured in ice-cold water (50 ml). The white precipitate was filtered, washed with H₂O (2 × 30 mL) and dried under high vacuum to furnish acid **202** as a white powder in quantitative yield (5.88 g). The crude compound could be used without further purification.

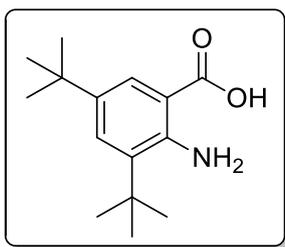
m.p. : 198°C (lit.^[124]: 206-208 °C).

IR (Neat): ν_{\max} = 3400, 2966, 1703, 1594, 1543, 1468, 1439, 1371 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.36 (s, 9H, 3 × 3 CH₃), 1.42 (s, 9H, 3 × 3 CH₃), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H_{ar}), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.7, 153.0, 147.6 (C_q-NO₂), 141.2, 127.2, 122.6, 36.5, 35.3, 31.2 (3C), 31.0 (3C).

LRMS (ESIMS) m/z (relative intensity) : 579 ([2M-2H+Na]⁻, 11), 278 ([M-H]⁻, 100).

3,5-ditertbutylantranilic acid (203)

- CAS: [26157-23-3]
- MW: 249.17 g.mol⁻¹
- EM: 249.35 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₅H₂₃NO₂.

To a stirred solution of 2-nitro-3,5-ditertbutylbenzoic acid **202** (2,0g, 7.15 mmol, 1.0 equiv.) in absolute ethanol (50 ml) under argon was added dropwise NH₂NH₂·H₂O (80% in water, 8.15 mL, 107 mmol, 15 equiv.) and Pd/c (10% weight, 200 mg, 3 mol %). The resulting black solution was stirred under reflux for 24 hours until complete consumption of the starting material. The solution was then filtered on a Celite pad and washed with absolute EtOH (3 × 10 mL). The resulting pale green filtrate was evaporated under reduced pressure to give a pale yellow solution which was dissolved in 20% aqueous solution of NaOH (50 mL). This solution was stirred under reflux overnight, allowed to cool down to room temperature and acidified with cold 37% HCl until pH close to 2. The aqueous layer then was extracted with Et₂O (3 × 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried on Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish anthranilic acid **203** as a pale yellow powder in 88% yield (1.57 g). The crude compound could be used without further purification.

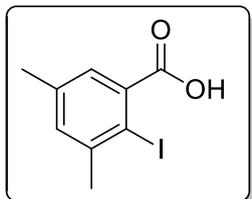
m.p. : 219-221 °C (lit.^[124]: 256-258 °C).

IR (Neat): ν_{\max} = 3529, 3400, 3375, 2960, 1655, 1589, 1550, 1439, 1234 cm⁻¹.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.28 (s, 9H, 3 × 3 CH₃), 1.44 (s, 9H, 3 × 3 CH₃), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H_{ar}), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H_{ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75 MHz): δ = 170.5, 148.0, 136.5, 133.3, 129.1, 125.7, 109.8 (C_q-NH₂), 34.3, 33.6, 30.9, 29.0.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity) : 1062 ([4M-4H+3Na]⁻, 15), 790 ([3M-3H+2Na]⁻, 40), 519 ([2M-2H+Na]⁻, 50), 248 ([M-H]⁻, 100).

II.3 Preparation of *ortho*-iodinated acids3,5-dimethyl-2-iodobenzoic acid (**173c**)

- CAS: [198220-36-9]
- MW: 276.07 g.mol⁻¹
- EM: 275.96 g.mol⁻¹
- Formula: C₉H₉IO₂

To an ice-cold stirred suspension of amine **204** (1.0g, 6.05 mmol, 1.0 equiv) in 60 mL of a 1:1 mixture of 37% HCl (30 mL) and H₂O (30 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (835 mg in 5 mL, 12.1 mmol, 2.0 equiv). The resulting bright yellow solution was stirred at 0°C for 2 h and an aqueous solution of KI (5.02 g in 7 mL, 30.3 mmol, 5.0 equiv) was added. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, then heated at 60°C for 1 h. EtOAc (30 mL) was poured into the mixture and heating was continued for 30 min.

Powdered Na₂S₂O₃ was added until complete discoloration of the solution, and the reaction mixture was then extracted with EtOAc (6 x 100 mL). Organic layers were combined, washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated until dryness to get the crude product. The compound was purified by flash chromatography, eluting with petroleum ether / EtOAc (1:1) to yield iodobenzoic acid **173c** as a pale yellow powder (1.53 g, 96%).

m.p. : 156-157 °C (lit.^[150]: 158-160 °C).

R_f = 0.26 (Petroleum Ether / AcOEt 1:1).

IR (Neat): ν_{\max} = 3150, 2917, 1693, 864, 719 cm⁻¹.

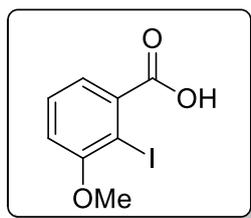
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 2.25 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.10-7.17 (m, 1H_{ar}), 7.22-7.28 (m, 1H_{ar}), 13.22 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 169.7, 140.1, 137.6, 132.0, 126.8, 95.6, 28.7, 20.1.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity) : 573 ([2M-2H+Na]⁻, 45), 275 ([M-H]⁻, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₉H₈O₂ 274.9574 found 274.9568.

3-methoxy-2-iodobenzoic acid (173e)



- CAS: [50627-31-1]
- MW: 277.94 g.mol⁻¹
- EM: 278.04 g.mol⁻¹
- Formula: C₈H₇IO₃

To an ice-cold stirred suspension of amine **206** (1.0 g, 5.99 mmol, 1.0 equiv) in 50 mL of a 1:1 mixture of 37% HCl (25 mL) and H₂O (25 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (2.06 mg in 10 mL, 29.9 mmol, 5.0 equiv). The resulting dark brown solution was stirred at 0°C for 6 h after which time an aqueous solution of KI (12.45 g in 10 mL, 75.0 mmol, 12.0 equiv) was added. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, then heated at 60°C for 1 h. EtOAc (30 mL) was poured into the mixture and heating was continued for 30 min.

Powdered Na₂S₂O₃ was added until complete discoloration of the solution, and the reaction mixture was then extracted with EtOAc (4 x 150 mL). Organic layers were combined, washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated until dryness to get the crude product. The compound was purified by flash chromatography, eluting with petroleum ether / EtOAc (5:1) + 1% AcOH to yield iodobenzoic acid **173e** as a pale yellow powder (1.27 g, 77%).

m.p. : 149°C.

R_f = 0.29 (Petroleum Ether / AcOEt 5:1 + 1% AcOH).

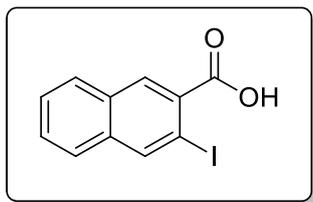
IR (Neat): ν_{\max} = 3423, 2972, 2650, 1686, 1567, 1469, 1427 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.93 (s, 3H), 6.99 (dd, *J* = 1.5, 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H_{ar}), 7.49 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H_{ar}), 11.03 (bs, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.5, 159.1, 136.7, 129.4, 123.7, 114.2, 87.7, 57.0.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity) : 277 ([M-H]⁻, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₈H₆IO₃ 276.9367 found 276.9372.

3-iodo-2-naphthoic acid (**173f**)

- CAS: [63212-42-0]
- MW: 298.08 g.mol⁻¹
- EM: 297.95 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₁H₇IO₂

To an ice-cold stirred suspension of amine **207** (1.0g, 5.34 mmol, 1.0 equiv) in 40 mL of a 1:1 mixture of 37% HCl (20 mL) and H₂O (20 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (737 mg, 10 mL, 10.7 mmol, 2.0 equiv). The resulting orange solution was stirred at 0°C for 2 h and an aqueous solution of KI (8.85 g, 32 mL, 53.4 mmol, 10.0 equiv) was added. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, then heated at 60°C for 1 h. EtOAc (30 mL) was poured into the mixture and heating was continued for 30 min.

Powdered Na₂S₂O₃ was added until complete discoloration of the solution, and the reaction mixture was then extracted with EtOAc (4 x 30 mL). Organic layers were combined, washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated until dryness to get the crude product. The compound was purified by flash chromatography, eluting with petroleum ether / EtOAc (1:1) to yield idonaphthoic acid **173f** as a beige powder (1.35 g, 86%).

m.p. : 202 °C (lit.^[185] : 214-215 °C).

R_f = 0.63 (Petroleum Ether / AcOEt 1:1).

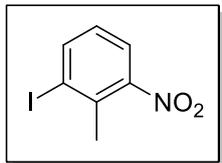
IR (Neat): ν_{\max} = 3250, 3058, 2955, 2921, 1690, 1449, 1399, 1288, 1135, 741 cm⁻¹.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz): δ = 7.58-7.66 (m, 2H_{ar}), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H_{ar}), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{ar}), 8.57 (s, 1H_{ar}), 8.60 (s, 1H_{ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75 MHz): δ = 167.8, 141.4, 136.6, 133.0, 132.7, 132.0, 129.7, 129.6, 128.4, 127.6, 89.2.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity) : 297 ([M-H]⁻, 100).

II.4 Synthesis of a biaryllic diacid

1-iodo-2-methyl-nitrobenzene (**233**)

- CAS: [41252-98-6]
- MW: 263.03 g.mol⁻¹
- EM: 262.94 g.mol⁻¹
- Formula: C₇H₆INO₂

To an ice-cold stirred suspension of 2-methyl-3-nitroaniline **232** (14.0 g, 92.0 mmol, 1.0 equiv) in 400 mL of a 1:1 mixture of 37% HCl (200 mL) and H₂O (200 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (18.3 g, 20 mL, 276 mmol, 3.0 equiv). The resulting orange solution was stirred at 0°C for 2 h and an aqueous solution of KI (61.1 g, 150 mL, 368 mmol, 4.0 equiv) was added. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, then heated at 60°C for 1 h. EtOAc (30 mL) was poured into the mixture and heating was continued for 30 min.

Powdered Na₂S₂O₃ was added until complete discoloration of the solution, and the reaction mixture was then extracted with EtOAc (6 x 500 mL). Organic layers were combined, washed with brine (500 mL), saturated aqueous Na₂S₂O₃, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated until dryness to get the crude product. The compound was purified by flash chromatography, eluting with cyclohexane / EtOAc (10:1) to furnish 1-iodo-2-methyl-3-nitrobenzene **233** as pale orange crystals in quantitative yield (25.06 g).

m.p.: 35 °C (lit.^[129]: 36-37 °C).

R_f: 0.54 (Cyclohexane/Ethyl Acetate 10:1).

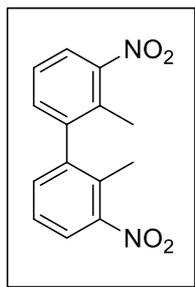
IR (Neat): ν_{\max} = 3083, 2867, 1591, 1519, 1445, 1359, 1002 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.58 (s, 3H), 7.02 (td, J = 0.5, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.0, 7.9 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 150.5, 143.2, 135.1, 128.1, 124.0, 103.6, 25.1.

LRMS (EITOF) m/z (relative intensity): 263 ([M]⁺, 100).

HRMS (EITOF): calculated for C₇H₆NO₂I₂ 262.9443 found 262.9454.

2,2'-dimethyl-3,3'-dinitro-1,1'-biphenyle (234)

- CAS: [31254-19-5]
- MW: 272.26 g.mol⁻¹
- EM: 272.08 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₄H₁₂N₂O₄

Copper powder (35.0 g) was stirred with 2% iodine (w/w wrt copper) in acetone (1 L) for 10 min. The powder was filtered and stirred to form a slurry with 1:1 solution of concentrated hydrochloric acid in acetone (1 L). The copper iodide dissolved, and the copper powder remaining was removed by filtration and washed with acetone (1 L, portionwise). The resulting copper was dried under high vacuum and used immediately (33.8 g).

1-iodo-2-methyl-nitrobenzene **233** (25.0 g, 95 mmol, 1.0 equiv) and previously activated copper (30.2 g, 475 mmol, 5.0 equiv.) were added to dry DMF (250 mL), and the resulting dark mixture was stirred under reflux (153°C) for 24 hours. After cooling down to room temperature the mixture was diluted with chloroform (500 mL), washed with 4% aqueous ammonia (5 × 500 mL), water (4 × 400 mL) and brine (3 × 200 mL). The brownish organic layer was dried on Na₂SO₄, filtered and the organic solvent was removed under reduced pressure. The resulting dark crude oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with petroleum ether/ethyl acetate (10:1) to furnish 2-nitobenzene **239** (8.86 g, 59%) as a bright yellow oil and the desired biaryllic product **234** as orange powder in 41% yield (5.3 g).

m.p.: 119-121 °C (lit.^[129]: 120-121 °C).

R_f: 0.43 (Cyclohexane/Ethyl Acetate 10:1).

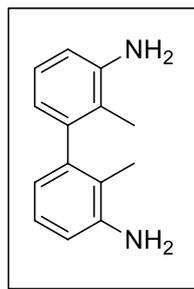
IR (Neat): ν_{\max} = 3086, 2935, 1605, 1523, 1458, 1348, 1280 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.21(s, 6H), 7.35 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 2H), 7.42 (td, J = 0.6, 8.1 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 151.0, 142.5, 133.7, 130.9, 126.8, 124.2, 16.5.

LRMS (EITOF) m/z (relative intensity): 272 ([M⁺], 100).

HRMS (EITOF): calculated for C₁₄H₁₂N₂O₄ 272.0797 found 272.0800.

3,3'-diamino-2,2'-dimethyl-1,1'-biphenyle (235)

- CAS: [203379-83-3]
- MW: 212.29 g.mol⁻¹
- EM: 212.13 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₄H₁₆N₂

To a stirred solution of 2,2'-dimethyl-3,3'-dinitro-1,1'-biphenyle **234** (1.0g, 3.68 mmol, 1.0 equiv.) in absolute ethanol (30 ml) under argon was added dropwise NH₂NH₂·H₂O (80% in water, 13.2 mL, 110.4 mmol, 30.0 equiv.) and Pd/c (10% weight, 196 mg, 5 mol %). The resulting black solution was stirred under reflux for 24 hours until complete consumption of the starting material. The solution was then filtered on a Celite pad and washed with absolute EtOH (3 × 10 mL). The crude product was then dried on Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 3,3'-diamino-2,2'-dimethyl-1,1'-biphenyle (**235**) as a pale beige powder in a quantitative yield (808 mg). The crude compound could be used without further purification.

m.p.: 164-166 °C (lit.^[129]: 162-164 °C).

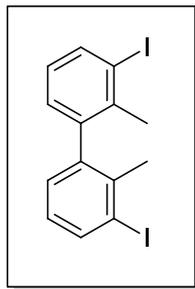
IR (Neat): ν_{\max} = 3466, 3368, 3054, 2911, 1619, 1581, 1461, 794 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.88 (s, 6H), 3.64 (bs, 4 H), 6.59 (dd, J = 0.9, 7.5 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144.6, 142.9, 126.0, 120.6, 120.2, 13.9.

LRMS (EITOF) m/z (relative intensity): 213 ([M+H]⁺, 100).

HRMS (EITOF): calculated for C₁₄H₁₇N₂ 213.1386 found 213.1394.

3,3'-diiodo-2,2'-dimethyl-1,1'-biphenyle (236)

- CAS: [92160-58-2]
- MW: 434.05 g.mol⁻¹
- EM: 433.90 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₄H₁₂I₂

To an ice-cold stirred suspension of diamine **235** (500 mg, 2.36 mmol, 1.0 equiv) in 60 mL of a 1:1 mixture of 37% HCl (30 mL) and H₂O (30 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (651 mg, 5 mL, 9.43 mmol, 4.0 equiv). The resulting orange solution was stirred at 0°C for 3 h and an aqueous solution of KI (3.13 g, 15 mL, 18.9 mmol, 8.0 equiv) was added. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, then heated at 60°C for 1 h. EtOAc (30 mL) was poured into the mixture and heating was continued for 30 min.

Powdered Na₂S₂O₃ was added until complete discoloration of the solution, and the reaction mixture was then extracted with EtOAc (4 x 50 mL). Organic layers were combined, washed with brine (150 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated until dryness to get a dark brown solid. The compound was purified by flash chromatography, eluting with hexane to give 3,3'-diiodo-2,2'-dimethyl-1,1'-biphenyle (**236**) as a pale beige powder in 71% yield (676 mg).

m.p.: 102-103 °C (lit.^[129]: 103-105 °C).

R_f: 0.79 (hexane).

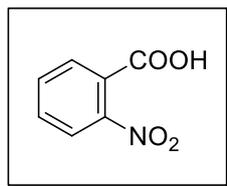
IR (Neat): ν_{max} = 3054, 2992, 2917, 1554, 1425, 1378, 1261, 1054, 1023, 815, 753 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.16 (s, 6H), 6.88 (td, *J* = 0.6, 7.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 2H), 7.84 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 142.6, 138.9, 138.7, 129.4, 127.3, 102.7, 26.1.

LRMS (EITOF) *m/z* (relative intensity): 434 ([M]⁺, 100).

HRMS (EITOF): calculated for C₁₄H₁₂I₂ 433.9028 found 433.9043.

2-nitrobenzoic acid (**240**)

- CAS: [552-16-9]
- MW: 167.12 g.mol⁻¹
- EM: 167.02 g.mol⁻¹
- Formula: C₇H₅NO₄

A solution of 2-nitrotoluene (**239**, 500 mg, 3.65 mmol, 1.0 equiv.) in 10 mL of a (1:1) mixture of H₂O (5 mL) and *t*BuOH (5 mL) was heated to 50°C after which time potassium permanganate KMnO₄ (1.16 g, 7.29 mmol, 4.0 equiv.) in four portions. The resulting black solution was stirred under reflux for 18 hours after which time the solution was filtered on a celite pad, evaporated a third and acidified with 37% aqueous HCl until pH = 1.

The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 2-nitrobenzoic acid (**240**) as a pale yellow powder in 82% yield (497 mg).

m.p.: 140-142 °C (lit.^[186]: 145-146 °C)

IR (Neat): ν_{\max} = 2888, 1683, 1490, 1365 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 7.74-7.81 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 165.9, 148.4, 133.1, 132.4, 129.9, 127.3, 123.7.

Datas were consistent with previous literature.^[186]

II.5 Preparation of new Salen-type Iodocompounds

GP A: General procedure for the preparation of Salen-type chiral structures using a peptide coupling reagent

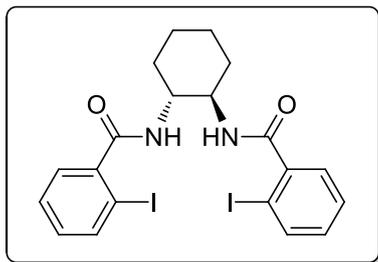
To a stirred solution of *ortho*-iodinated acid (3.0 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was added freshly distilled diisopropylethylamine (DIEA, 3.3 equiv.) and 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU, 3.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes before the addition of the chiral diamine (1.0 equiv.). The solution was stirred at room temperature for 18 hours, after which time it was successively washed with 1 M aqueous HCl (15 mL), 1 M aqueous NaOH (15 mL), and distilled water (15 mL). After evaporation of the dichloromethane, the resulting amorphous solid residue was taken in acetone (15 mL), and further filtered and washed with acetone (2 × 15 mL), to furnish a white sticky solid, which was then recovered with CH₂Cl₂ (15 mL). The resulting suspension was evaporated, and gave a white dry fine powder, which was used without further purification, otherwise noted.

GP B: General procedure for the preparation of Salen-type chiral structures using acyl chlorides

To a stirred solution of *ortho*-iodinated acid (1.0 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) under nitrogen atmosphere were added a few drops of dry DMF. The resulting mixture was stirred until reflux and then thionyl chloride (1.2 equiv.) or oxalyl chloride (2.0 equiv.) was added *via* syringe. The solution was then stirred in the dark under reflux for 1 hour. The reaction was allowed to cool down to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was then directly engaged in the amidation reaction (GP C).

GP C: General procedure for the preparation of new Salen-type chiral structures:

To a stirred solution of (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminocyclohexane (1.0 equiv.) and DMAP (0.06 eq) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added an aqueous solution of 3M sodium hydroxide (5 mL). The resulting biphasic solution was stirred at 0 °C for 5 minutes and the freshly prepared acyl chloride (3.0 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After reaction completion, the solution was washed once with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (15 mL), with a 1M HCl solution (15 mL). The organic layer was then washed with brine (15 mL) and dried with Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the product, which was used without further purification.

(1*R*, 2*R*)-Bis-*N,N'*-(2'-iodobenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine (211a)

- CAS: New Compound
- MW: 574.19 g.mol⁻¹
- EM: 573.96 g.mol⁻¹
- Formula: C₂₀H₂₀I₂N₂O₂

The compound (***R,R***)-**211a** was first prepared using both general procedure B and C on compounds **173a** and (***R,R***)-**171**. In this case, it was obtained as a white powder (312 mg) in a yield of 42 %. This compound was also prepared using general the procedure A on the same starting materials to afford a white powder (2.34 g) in an increased yield of 94 %.

m.p.: 306-308 °C.

R_f: 0.74 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

[α]_D²⁰: - 562.5 (*c* = 0.2, DMSO).

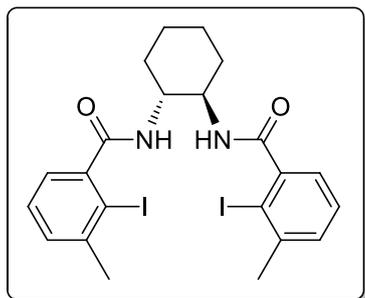
IR (Neat): ν_{max} = 3274, 3060, 2920, 2851, 1633, 1527, 744 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.26 (bt, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.46 (bq, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.72 (bd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.94 (bd, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 7.13 (ddd, *J* = 1.8, 7.5, 7.8 Hz, 2H_{ar}), 7.30 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 2H_{ar}), 7.41 (bdd, *J* = 7.2, 7.5 Hz, 2H_{ar}), 7.86 (bd, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ar}), 8.28 (bd, *J* = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 168.4, 142.9, 139.1, 130.7, 128.0, 127.9, 93.7, 52.3, 31.5, 24.3.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 1170 ([2M+Na]⁺, 100), 597 ([M+Na]⁺, 7), 575 ([M+H]⁺, 11).

HRMS (ESITOF): calculated for C₂₀H₂₀N₂O₂I₂Na 596.9506 found 596.9500.

(1*R*,2*R*)-Bis-*N,N'*-(2'-iodo-3'-methylbenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine (211b)

- CAS: New Compound
- MW: 602.25 g.mol⁻¹
- EM: 601.99 g. mol⁻¹
- Formula: C₂₂H₂₄I₂N₂O₂

The compound (***R,R***)-**211b** was prepared only using the general procedure A starting from 2-iodo-3-methylbenzoic acid (**173b**) and (***R,R***)-**171**. It was obtained as a white powder (664 mg) with a yield of 87 %.

m.p. : 335-336 °C.

R_f = 0.73 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

[α]_D²⁰ : -84 (c= 0.26, DMSO).

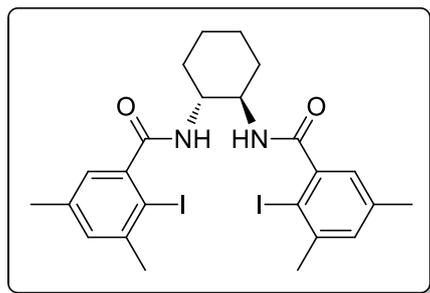
IR (Neat): ν_{max} = 3270, 3056, 2921, 2855, 1636, 1532, 792 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.21-1.30 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.71 (bd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.96 (bd, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H), 3.72-3.87 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 1.6, 7.1 Hz, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 8.23 (bd, *J* = 7.8, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 169.2, 144.6, 141.6, 129.8, 127.8, 125.0, 100.2, 52.3, 31.3, 28.6, 24.3.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 1226 ([2M+Na]⁺, 100), 625 ([M+Na]⁺, 4), 602 ([M+H]⁺, 10).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₂₂H₂₄N₂O₂I₂Na 624.9819 found 624.9837.

(1*R*,2*R*)-Bis-*N,N'*-(2'-iodo-3',5'-dimethylbenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine (211c)

- CAS: New Compound
- MW: 630.02 g.mol⁻¹
- EM: 630.30 g. mol⁻¹
- Formula: C₂₄H₂₈I₂N₂O₂

The compound (*R,R*)-**211c** was prepared only using prepared using (1*R*,2*R*)-(-)-diaminocyclohexane (*R,R*)-**171** and 3,5-dimethyl-2-iodobenzoic **173c** acid as starting materials which were submitted to the general procedure **A** and was obtained as a white powder (762 mg) in a quantitative yield.

m.p. : 344-345 °C

R_f = insoluble in the most common solvents.

[α]_D²⁰ : insoluble in the most common solvents.

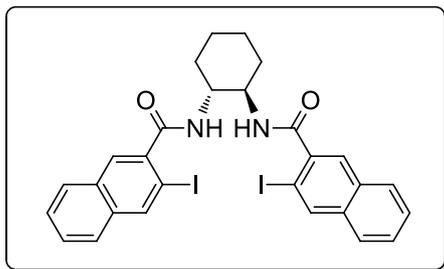
IR (Neat): ν_{max} = 3263, 3055, 2923, 2855, 1634, 1526, 779 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.18-1.59 (m, 4H), 1.63-1.83 (m, 4H), 1.71 (bd, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.69-3.91 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 8.20 (bd, *J* = 3.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 169.3, 144.4, 141.5, 137.2, 130.7, 125.8, 96.2, 52.2, 31.4, 28.4, 24.3, 20.2.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 1283 ([2M+Na]⁺, 7%), 653 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₂₄H₂₈N₂O₂I₂Na 653.0132 found 653.0157.

(1*R*, 2*R*)-Bis-*N,N'*-(3'-iodo-2'-naphtoyl)-1,2-cyclohexanediamine (212)

- CAS: New Compound
- MW: 674.31 g. mol⁻¹
- EM: 673.99 g. mol⁻¹
- Formula: C₂₈H₂₄I₂N₂O₂

The compound (*R,R*)-**212** was first prepared using both general procedure **B** and **C** on compounds **173f** and (*R,R*)-**171**. In this case, it was obtained as a pink pale powder (372 mg) in a yield of 43 %. This compound was also prepared using the general procedure **A** on the same starting materials to afford a pale yellow powder (693 mg) in an increased yield of 83 %

m.p.: 344-345 °C.

R_f = 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

[α]_D²⁰: - 256 (*c* = 0.24, DMSO).

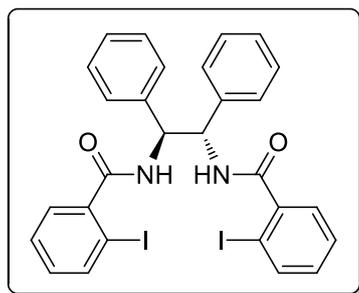
IR (Neat): ν_{max} = 3261, 3005, 2985, 2854, 1669, 1530, 745 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.29-1.38 (m, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.77 (bd, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.96 (bd, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.91 (s, 2H), 8.46 (bd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.53 (s, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 168.4, 139.2, 138.4, 134.2, 131.2, 127.7, 127.6, 127.3, 126.9, 126.6, 90.6, 52.6, 31.5, 24.3.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 1370 ([2M+H]⁺, 100), 675 ([M+H]⁺, 4).

HRMS (ESITOF): calculated for C₂₈H₂₄N₂O₂I₂Na 696.9819 found 696.9815.

(1*S*,2*S*)-(-)-Bis-*N,N'*-(2'-iodobenzoyl)-1,2-diphenylethylenediamine (214)

- CAS: New Compound
- MW: 671.98 g.mol⁻¹
- EM: 672.30 g. mol⁻¹
- Formula: C₂₈H₂₂I₂N₂O₂

The compound (*S,S*)-**214** was prepared only using the general procedure using (1*S*,2*S*)-(-)-diphenylethylenediamine (*S,S*)-**170** and 2-iodobenzoic **173a** acid as starting materials. It was obtained as a white powder in a yield of 91 %. (1.43g)

m.p. : 354-355 °C.

R_f = insoluble in the most common solvents.

[α]_D²⁰ : insoluble in the most common solvents.

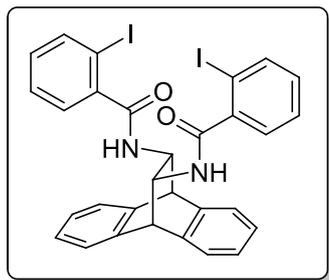
IR (Neat): ν_{max} = 3297, 3065, 3036, 1636, 1523, 769 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 5.71 (s, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 2H), 7.12 (td, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 6H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 168.2, 142.7, 140.0, 139.2, 130.9, 128.1 (2C), 127.9, 127.8, 127.1 (2C), 127.0, 92.9, 56.6.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 1367 ([2M+Na]⁺, 100), 695 ([M+Na]⁺, 73).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₂₈H₂₂N₂O₂I₂Na 694.9663 found 694.9676.

Bis-*N,N'*-(2'-iodobenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (213a)

- CAS: New Compound
- MW: 696.32 g.mol⁻¹
- EM: 695.98 g. mol⁻¹
- Formula: C₃₀H₂₂I₂N₂O₂

The compound **213** was prepared according to the general procedure A using racemic 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene **172** and 2-iodobenzoic acid **173a** as starting materials. It was obtained as a white powder in a yield of 86 %.

Both diamine (*R,R*)-**172** and diamine (*S,S*)-**172** were submitted to the preparation of Salen-type iodocompounds according to the general procedure A. (11*R*,12*R*)-(-)-bis-*N,N'*-[2'-iodobenzoyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (*R,R*)-**213a** was obtained as a white solid in 76% yield ($[\alpha]_D^{20}$: -134.2 ($c = 1.0$, DMSO)) and (11*S*,12*S*)-(+)-bis-*N,N'*-[2'-iodobenzoyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (*S,S*)-**213a** was obtained as a white solid in 86% yield ($[\alpha]_D^{20}$: +129.0 ($c = 1.0$, DMSO)).

Analytical data were identical to those obtained for the racemic compound. Both enantiopure compounds were purified by column chromatography on silica gel, eluting first with Cyclohexane/AcOEt (4:1) to remove urea and CHCl₃/MeOH (6:1) to give the desired Salen after solvent removal.

m.p. : 325-326 °C.

R_f = insoluble in the most common solvents.

IR (Neat): ν_{\max} = 3266, 3061, 1643, 1586, 1542, 1464, 1366, 1317, 748 cm⁻¹.

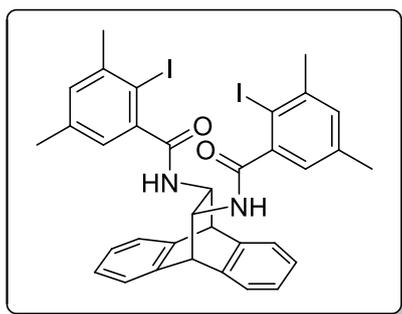
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 4.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.59 (bs, 2H), 7.10-7.20 (m, 8H_{ar}), 7.36-7.39 (m, 4H_{ar}), 7.44-7.47 (m, 2H_{ar}), 7.85 (bd, $J = 7.8$, 2H), 8.49 (bd, $J = 6.6$ Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 169.0, 142.8, 141.9, 139.9, 138.9, 130.6, 128.2, 127.8, 126.2, 126.0, 125.9, 124.2, 93.8, 54.9, 48.4.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 1415 ([2M+Na]⁺, 100), 718 ([M+Na]⁺, 35), 697 ([M+H]⁺, 2).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₃₀H₂₂N₂O₂I₂Na 718.9663 found 718.9688.

Bis-*N,N'*-(2'-iodo-3',5'-dimethylbenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (213b)



- CAS: New Compound
- MW: 752.42 g.mol⁻¹
- EM: 752.04 g. mol⁻¹
- Formula: C₃₄H₃₀I₂N₂O₂

The compound **213b** was prepared according to the general procedure **A** using racemic 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (\pm)-**172** and 2-iodo-3,5-dimethylbenzoic acid **173c** as starting materials. It was obtained as a white powder in a yield of 48 %.

Both diamine (***R,R***)-**172** and diamine (***S,S***)-**172** were submitted to the preparation of Salen-type iodocompounds according to the general procedure **A**. (11*R*,12*R*)-(-)-bis-*N,N'*-[2'-iodo-3',5'-dimethylbenzoyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (***R,R***)-**213b** was obtained as a pale yellow foam in 94% yield and (11*S*,12*S*)-(+)-bis-*N,N'*-[2'-iodo-3',5'-dimethylbenzoyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (***S,S***)-**213b** was obtained as a white foam in 85% yield.

Analytical data were identical to those obtained for the racemic compound. Both enantiopure compounds were purified by column chromatography on silica gel, eluting first with Cyclohexane/AcOEt (4:1) to remove urea and Cyclohexane/AcOEt (1:1) to give the desired *Salen* after solvent removal.

m.p. : 139-141 °C.

R_f = 0.33 (cyclohexane/ethyl acetate 4:1).

IR (Neat): ν_{\max} = 3407, 3263, 2943, 1649, 1613, 1572, 1535, 1460, 750 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 2.21 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.37 (s, 6H, 2 × CH₃), 4.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.78 (bd, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.10-7.15 (m, 6H_{ar}), 7.36-7.39 (m, 2H_{ar}), 7.46-7.49 (m, 2H_{ar}), 8.43 (bd, *J* = 6.4, 2H).

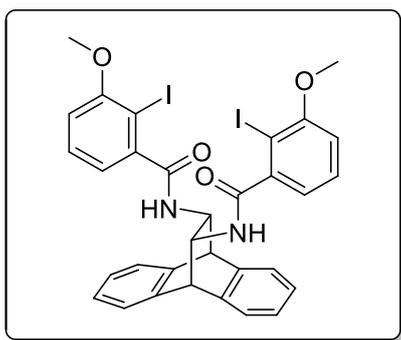
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 169.6, 144.1, 142.0, 141.3, 140.0, 137.2, 130.6, 126.3, 126.0, 125.9, 125.8, 124.2, 96.4, 54.8, 48.5, 28.3, 20.2.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 1527 ([2M+Na]⁺, 3), 775 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₃₄H₃₀N₂O₂I₂Na 775.0289 found 775.0311.

Elemental Analysis : calculated for C₃₄H₃₀I₂N₂O₂Na: C, 54.27; H, 4.02; I, 33.73; N, 3.72; O, 4.25. Found: C, 54.14; H, 4.02; I, 34.16; N, 3.69; O, 4.25.

Bis-*N,N'*-(2'-iodo-3'-methoxybenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (213c)



- CAS: New Compound
- MW: 756.00 g.mol⁻¹
- EM: 756.37 g. mol⁻¹
- Formula: C₃₂H₂₆I₂N₂O₂

The compound **213c** was prepared according to the general procedure **A** using racemic 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (\pm)-**172** and 2-iodo-3-methoxybenzoic acid **173e** as starting materials. It was obtained as a white powder in a yield of 63 %.

Both diamine (***R,R***-**172**) and diamine (***S,S***-**172**) were submitted to the preparation of Salen-type iodocompounds according to the general procedure A. (11*R*,12*R*)-(-)-bis-*N,N'*-[2'-iodo-3'-methoxybenzoyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (***R,R***-**213c**) was obtained as a white powder in 84% yield and (11*S*,12*S*)-(+)-bis-*N,N'*-[2'-iodo-3'-methoxybenzoyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (***S,S***-**213c**) was obtained as a white powder in 86% yield

Analytical data were identical to those obtained for the racemic compound. Both enantiopure compounds were purified by column chromatography on silica gel, eluting first with Cyclohexane/AcOEt (1:1) to remove urea and CHCl₃/MeOH (6:1) to give the desired Salen after solvent removal.

m.p. : 318-319 °C.

R_f = 0.29 (Petroleum Ether/ethyl acetate 1:1).

IR (Neat): ν_{\max} = 3402, 3232, 3042, 2290, 1706, 1641, 1562, 1529, 1461, 748 cm⁻¹.

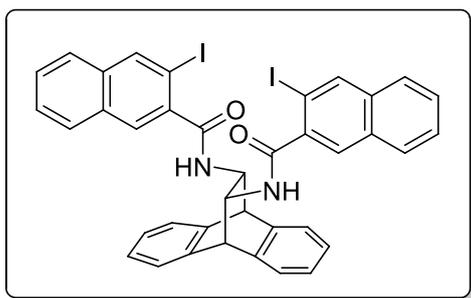
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 3.82 (s, 6H, 2 × CH₃), 4.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 1.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 1.2 Hz, 8.1 Hz, 2H) 7.08-7.21 (m, 4H_{ar}), 7.28-7.41 (m, 4H_{ar}), 7.43-7.49 (m, 2H_{ar}), 8.41 (bd, *J* = 7.2, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 169.0, 157.7, 145.0, 142.0, 139.9, 129.3, 126.2, 125.9, 125.8, 124.1, 120.1, 111.4, 86.0, 56.7, 54.8, 48.5.

LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity): 1535 ([2M+Na]⁺, 12), 779 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₃₂H₂₆N₂O₂I₂Na 778.9874 found 778.9885.

Bis-*N,N'*-(3'-iodo-2'-naphthoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (215)



- CAS: New Compound
- MW: 796.43 g.mol⁻¹
- EM: 796.01 g. mol⁻¹
- Formula: C₃₈H₂₆I₂N₂O₂

The compound **215** was prepared according to the general procedure **A** using racemic 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene **172** and 3-iodo-2-naphthoic acid **173f** as starting materials. It was obtained as a pale brown powder in a yield of 91 %.

m.p. : 346-349 °C.

R_f = insoluble in the most common solvents.

IR (Neat): ν_{\max} = 3258, 3049, 1662, 1586, 1539, 1471, 1368, 754 cm⁻¹.

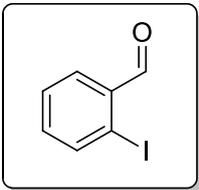
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 4.28 (bs, 2H), 4.69 (bs, 2H), 7.09-7.19 (m, 4H_{ar}), 7.41-7.49 (m, 2H_{ar}), 7.51-7.60 (m, 6H_{ar}), 7.79 (s, 2H_{ar}), 7.89-7.96 (m, 4H_{ar}), 8.61(s, 2H_{ar}), 8.41 (bd, *J* = 6.0, 2H).

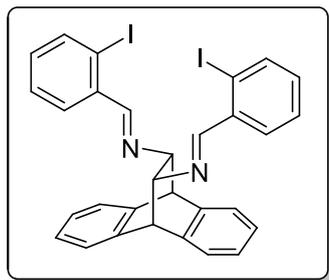
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 167.7, 141.7, 40.0, 139.0, 138.1, 134.2, 131.2, 128.0, 127.6, 127.2, 127.1, 126.6, 126.2, 126.1, 126.0, 124.3, 91.0, 55.0, 48.4.

LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity): 819 ([M+Na]⁺, 100%).

HRMS (EITOF) : calculated for C₃₈H₂₆N₂O₂I₂Na 796.0084 found 796.0064.

II.6 Modification of the amidic linkage

2-iodobenzaldehyde (217)	
	<ul style="list-style-type: none"> • CAS: [26260-02-6] • MW: 232.02 g.mol⁻¹ • EM: 231.94 g.mol⁻¹ • Formula: C₇H₅IO
<p>To a stirred solution of 2-iodobenzyl alcohol 216 (10.0 g, 42.7 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (250 mL) was added SIBX (49% weight of IBX, 73.0 g., 148 mmol, 3.0 equiv). The resulting milky solution was stirred for 36 h at room temperature after which which time the solution was filtered on a celite pad. The solid was washed with diethylether (3 x 50 mL). And the filtrate was washed 6 times with 1M aqueous NaOH, twice with saturated aqueous NaCl, once with H₂O. The organic layer was dried on Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum.</p> <p>The resulting pale yellow oil was purified by column chromatography on SiO₂, eluting with cyclohexane/Et₂O (9:1) to furnish 2-iodobenzaldehyde 217 as white solid in quantitative yield (9.9 g)</p>	
<p>m.p. : 30 °C (lit.^[187]: 30-31 °C).</p>	
<p>R_f = 0.71 (Cyclohexane / Diethylether 9:1).</p>	
<p>IR (Neat): ν_{\max} = 1696, 1580, 1262, 1199, 1015, 753 cm⁻¹.</p>	
<p>¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.27 (tdd, <i>J</i> = 0.6, 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.45 (td, <i>J</i> = 0.6, 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 10.03 (s, 1H).</p>	
<p>¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 195.7, 140.6, 135.4, 135.1, 130.2, 128.7, 100.7.</p>	
<p>LRMS (EITOF) <i>m/z</i> (relative intensity): 232 ([M]⁺, 10).</p>	
<p>HRMS (EITOF) : calculated for C₇H₅OI₂ 231.9385 found 231.9389.</p>	

Bis-*N,N'*-[2'-iodobenzylidene]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (218)

- CAS: New Compound
- MW: 663.99 g.mol⁻¹
- EM: 664.32 g. mol⁻¹
- Formula: C₃₀H₂₂I₂N₂

The compound **218** was prepared according to the procedure described by Jay F. Larrow and Eric N. Jacobsen for the preparation of **(*R,R*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediamino manganese (III) chloride**^[103b]

A 100 mL three necked, round-bottomed flask equipped with magnetic stirring, reflux condenser, and an addition funnel was charged with racemic diamine **172** (500 mg, 2.11 mmol, 1.0 equiv.), 10 mL of water and 24 mL of absolute ethanol. The resulting yellow solution was heated until reflux and a solution of 2-iodobenzaldehyde **217** (982 mg, 4.23 mmol 2.0 equiv.) in absolute ethanol (10 mL) was then added in a slow stream over 30 minutes. The addition funnel is rinsed with ethanol (5 mL) and the mixture is stirred under reflux for 2 hours.

After 2 hours, H₂O was added (10 mL) and the stirred mixture was cooled to < 5°C over 2 hours and was maintained at that temperature for another hour. The yellow precipitate was filtered, washed with 2 × 10 mL of absolute ethanol. The solid was air dried and dissolved in 25 mL of CH₂Cl₂. The organic layer was washed with water (2 × 30 mL), aqueous saturated NaCl (20 mL). The organic layer was then dried on MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish compound **218** as a bright yellow foam in 76% yield (1.07 g).

m.p. : 197-198 °C

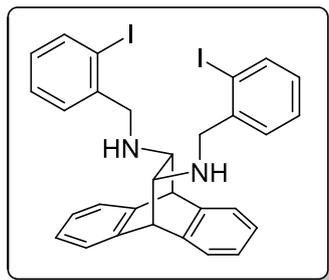
IR (Neat): ν_{\max} = 3043, 3022, 2947, 2873, 1625, 1461, 1265, 1102, 755 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.71 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.06 (td, J = 1.8, 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.31 (bt, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.39-7.46 (m, 4H_{ar}), 7.81 (dd, J = 0.9, 7.8 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 2H), 8.43(s, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 164.3, 141.9, 140.9, 139.6, 137.2, 132.1, 129.3, 128.3, 126.3, 126.2, 126.0, 123.9, 100.4, 76.7, 51.9.

LRMS (ESIMS) m/z (relative intensity): 687 ([M+Na]⁺, 100), 665 ([M+H]⁺, 9).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₃₀H₂₂N₂I₂Na 686.9764 found 686.9741.

Bis-*N,N'*-[2'-iodobenzyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (219)

- CAS: New Compound
- MW: 668.35 g.mol⁻¹
- EM: 668.02 g. mol⁻¹
- Formula: C₃₀H₂₆I₂N₂

To a stirred solution of diimine **218** (250mg, 0.376 mmol, 1.0 equiv.) in absolute ethanol (40 mL) was added sodium cyanoborohydride NaBH₃CN (95 mg, 1.51 mmol, 4.0 equiv.). Aqueous 37% HCl was then added dropwise until pH < 1. The resulting bubbling milky solution was stirred at room emperature after with time the solvent was removed under reduced pressure.

The white residue was then neutralized with 1M aqueous NaOH until pH > 12. The aqueous layer was then extracted 3 times with 50 mL of CH₂Cl₂. The organic layers were combined, washed with aqueous saturated NaCl solution (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under high vacuum to furnish **219** as a pale yellow sticky oil without further purification (248 mg).

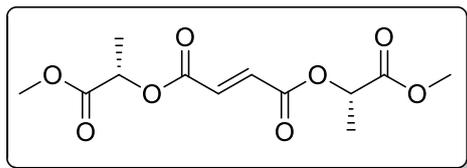
IR (Neat): ν_{\max} = 3046, 3021, 2947, 2850, 1733, 1562, 1458, 1044, 750 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.74 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.22 (td, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 2H), 7.09-7.18 (m, 4H), 7.27-7.36 (m, 6H_{ar}), 7.43 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 2H), 7.79 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 142.5, 141.9, 140.0, 139.4, 130.1, 128.9, 128.4, 126.5, 126.2, 126.1, 124.4, 100.0, 66.0, 55.9, 49.0.

LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity): 691 ([M+Na]⁺, 100), 669 ([M+H]⁺, 60).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₃₀H₂₆N₂I₂Na 691.0077 found 691.0073.

Bis-[(S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl] fumarate (**220**)

- CAS: [122518-87-0]
- MW: 288.25 g.mol⁻¹
- EM: 288.08 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₂H₁₆O₈

A mixture of (S)-methyl lactate **229** (1.17g, 11.2 mmol, 2.0 equiv.) and fumaryl chloride **194** (1.0 g, 5.6 mmol, 1.0 equiv.) was heated at 100°C for 20 hours, dissolved in ethyl acetate, washed twice with saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give a pale yellow oil **220** which was used without further purification in 59% yield.

$[\alpha]_D^{20}$: -16.7 ($c = 0.32$, CHCl₃), lit.^[128]: -15.5 ($c = 0.32$, CHCl₃).

IR (Neat): $\nu_{\max} = 3080, 2997, 2957, 2850, 1763, 1730 \text{ cm}^{-1}$.

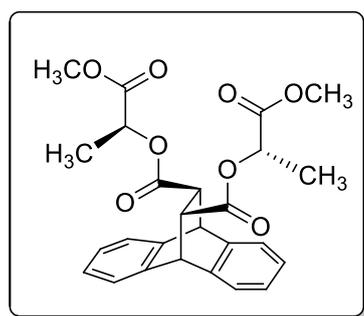
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta =$ complex mixture of rotamers or diastereoisomers. 1.56 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H), 3.77 (s, 6H), 5.22 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.97 (s, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta =$ complex mixture of rotamers or diastereoisomers: major peaks are given below : 170.6, 163.9, 133.6, 69.4, 52.4, 16.9.

LRMS (ESIMS) m/z (relative intensity): 311 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₁₂H₁₆O₈Na 311.0737 found 311.0748.

**Bis-[(S)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-(11R,12R)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene
(221)**



- CAS: New Compound
- MW: 466.48 g.mol⁻¹
- EM: 466.16 g. mol⁻¹
- Formula: C₂₆H₂₆O₈

To a stirred solution of fumarate **220** (720 mg, 2.50 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (20mL) was added anthracene **189** (1.56 g, 8.74 mmol, 3.5 equiv.). The resulting was stirred under reflux for 4 days, after which time it was cooled down to room temperature, filtered to remove the excess of anthracene and washed with toluene.

Toluene was then evaporated under reduced pressure to give a pale yellow powder which was purified by column chromatography on SiO₂, eluting with petroleum ether/ethyl acetate (5:1) to furnish diastereomerically enriched 217 which was evaporated under reduced pressure. The pale yellow residue was then recrystallized from ethyl acetate/ hexane to give enantiomerically pure **221** as a white powder in 20% yield. (214 mg)

m.p. : 98 - 102 °C.

R_f = 0.23 (Petroleum ether/EtOAc 5:1).

[α]_D²⁰ : - 46 (*c* = 1.00, EtOH).

IR (Neat): ν_{max} = 3653, 3477, 3070, 3044, 2955, 2848, 1744, 1484, 1357 cm⁻¹.

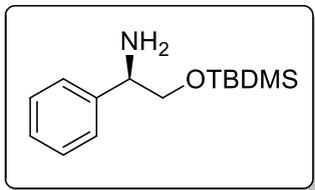
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 3.40 (t, *J* = 0.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 4.81 (s, 2H), 5.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.08-7.16 (m, 4H_{ar}), 7.33-7.37 (m, 4H_{ar}).

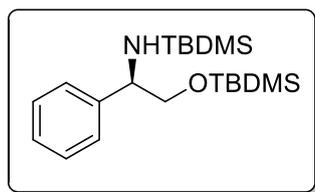
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.8, 171.4, 142.5, 139.9, 126.6, 126.3, 125.6, 123.6, 69.04, 52.4, 47.7, 46.9, 17.2.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 489 ([M+Na]⁺, 57).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₂₆H₂₆O₈Na 489.1519 found 489.1516.

II.7 Preparation of 2-iodoaryloxazolines

<i>O</i>-tertbutyldimethylsilyl-(<i>R</i>)-(-)-phenylglycinol (244)	
	<ul style="list-style-type: none"> • CAS: [120666-55-9] • MW: 251.44 g.mol⁻¹ • EM: 251.17 g. mol⁻¹ • Formula: C₁₄H₂₅NOSi
<p>To a stirred solution of (<i>R</i>)-(-)-phenylglycinol 241 (2.0 g, 14.6 mmol, 1.0 equiv.) in THF (30 mL) was added TBDMSCl (2.64 g, 17.5 mmol, 1.2 equiv.), and imidazole (2.5 g, 36.5 mmol, 2.5 equiv.). The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 16 hours until complete consumption of the starting material. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/MeOH (9:1) to furnish <i>O</i>-tertbutyldimethylsilyl-(<i>R</i>)-(-)-phenylglycinol (244) as a waxy solid in a quantitative yield (3.7 g).</p>	
<p>R_f: 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).</p>	
<p>[α]_D²⁰: - 10.8 (<i>c</i> = 1.30, CHCl₃).</p>	
<p>IR (Neat): ν_{max} = 3384, 3298, 2955, 2856, 1603, 1471, 1256, 1028, 838 cm⁻¹.</p>	
<p>¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.02 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.45 (bs, 4H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 4.2, 9.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 4.2, 8.1 Hz), 7.25-7.40 (m, 5H_{ar}).</p>	
<p>¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 142.1, 128.4 (2C), 127.5, 127.1 (2C), 69.3, 57.7, 26.0 (3C), 18.4, -5.3 (2C).</p>	
<p>LRMS (ESITOF) <i>m/z</i> (relative intensity): 252 ([M+H]⁺, 93).</p>	
<p>HRMS (ESITOF): calculated for C₁₄H₂₆NOSi 252.1778 found 252.1789.</p>	

***N,O*-ditertbutyldimethylsilyl-(*R*)-(-)-phenylglycinol (242)**

- CAS: [854691-01-3]
- MW: 365.71 g.mol⁻¹
- EM: 365.26 g. mol⁻¹
- Formula: C₂₀H₃₉NOSi₂

To a stirred solution of (*R*)-(-)-phenylglycinol **241** (50 mg, 0.365 mmol, 1.0 equiv.) in CH₃CN (HPLC grade, 8 mL) were added *tert*-butyldimethylsilylchloride (6 mg, 0.037 mmol, 0.1 equiv) and *N*-methyl-*N*-tertbutyldimethylsilyl-2,2,2-trifluoroacetamide (850 μL, 3.61 mmol, 9.9 equiv). The resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour after which time the solvent was removed under reduced pressure to furnish a translucent oil which was dried under high vacuum overnight. *N,O*-ditertbutyldimethylsilyl-(*R*)-(-)-phenylglycinol (**242**) was obtained as a translucent oil in a quantitative yield (135 mg).

[α]_D²⁰ : - 35.3 (*c* = 0.47, CHCl₃).

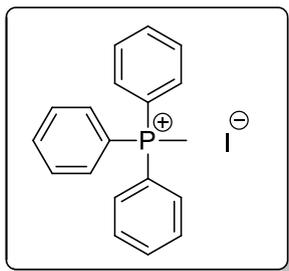
IR (Neat): ν_{max} = 3057, 3012, 2924, 2852, 1624, 1463, 1010, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = -0.08 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 6.3, 9.6 Hz, 1H), 3.98-4.11 (m, 1H), 7.17-7.42 (m, 5H_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 145.4, 127.9 (2C), 127.3 (2C), 126.6, 70.5, 58.2, 26.5, 26.0, 18.4, 18.3, -4.2, -4.7, -5.4 (2C).

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): not detected.

Trimethylphosphonium iodide



- CAS: [2065-66-9]
- MW: 466.48 g.mol⁻¹
- EM: 466.16 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₉H₁₈IP

To a stirred solution triphenylphosphine (35 g, 0.133 mol, 1.0 equiv.) in toluene (300mL) was added methyl iodide (75.7 g, 0.534 mol, 4.0 equiv.) dropwise at 0°C. The resulting solution was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The white precipitate was filtered, washed with Et₂O (3 × 200 mL) and dried under high vacuum. Trimethylphosphonium iodide was obtained as white powder in quantitative yield. (53.9 g)

m.p. : 186-187 °C (lit.: 186-187 °C).

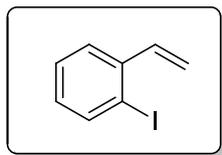
IR (Neat): ν_{\max} = 3052, 3011, 2939, 2878, 1587, 1484, 1438, 1116, 905, 748, 690 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 3.15 (d, *J* = 14.7 Hz, 3H), 7.71-7.93 (m, 15H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 134.8 (3C), 133.2 (6C), 130.0 (6C), 119.8 (d, *J* = 88 Hz), 7.3 (d, *J* = 55 Hz).

³¹P NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ = 22.7.

2-iodostyrene (245)



- CAS: [4840-91-9]
- MW: 230.05 g.mol⁻¹
- EM: 229.96 g. mol⁻¹
- Formula: C₈H₇I

To a stirred suspension of triphenylphosphonium iodide (5.2 g, 13.0 mmol, 3.0 equiv.) in dry THF (100mL) was added a solution *t*BuOK (1.0 M in THF, 13 mL, 13.0 mmol). The resulting yellow suspension was stirred at room temperature for 1 hour after which time a solution of 2-iodobenzaldehyde **217** in THF (10 mL) was added. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature after which time water was added until complete solubilisation. The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The pale yellow solid was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pure petroleum ether to furnish 2-iodostyrene **245** as a pale yellow oil in 89 % yield (887 mg).

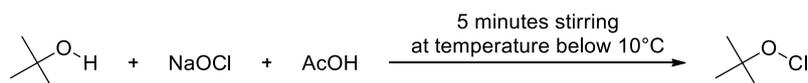
R_f: 0.8 (petroleum ether).

IR (Neat): ν_{\max} = 3057, 3012, 2924, 2852, 1624, 1463, 1010, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.40 (dd, *J* = 0.9, 10.9 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 1.5, 16.9 Hz, 1H), 6.92-7.05 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H).

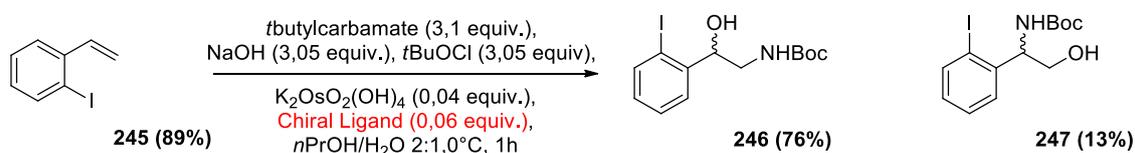
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 140.7, 139.4, 137.4, 129.3, 128.4, 126.4, 116.9, 99.9.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): not detected.

Preparation of *tert*butyl-hypochlorite^[188]**Scheme 3**

In a 1 L Erlenmeyer equipped with a mechanical stirrer was placed 250 mL of commercial solution of bleach (purchased from Sigma-Aldrich, referenced product 23 930-5 contained 6-14 % active chlorine, titrated at 2.0 M with iodometric titration). The flask was then placed and rapidly stirred in the dark until the temperature dropped below 10°C. A solution of *tert*butyl alcohol (47 mL, 0.508 mol) and glacial acetic acid (32 mL, 0.559 mol) was added in a single portion to the rapidly stirred stirred bleach solution, and stirring was continued for about 5 minutes.

The entire reaction mixture was poured into a 1L separatory funnel. The lower aqueous layer was discarded, and the oily yellow organic layer was washed first with 10% aqueous sodium carbonate (50 mL) then water (50 mL). The product was dried on Na₂SO₄ and filtered. The yield of *tert*butyl-hypochlorite was 74% (40,4g). The product was stored conveniently over MgSO₄ in amber glass bottle in a freezer at -20°C for a maximum of three months without degradation (light sensitive product).

Procedure for the aminohydroxylation using *tert*butyl carbamate^[137]**Scheme 4**

A solution of *tert*butyl carbamate (1.40, 11.99 mmol, 3.1 equiv.), in *n*-propanol (15.5 mL) was sequentially treated with a freshly prepared solution of sodium hydroxide (472 mg, 11.8 mmol, 3.05 mmol) in water (31.3 mL) and *tert*butyl-hypochlorite (1.5 mL, 11.8 mmol, 3.05 equiv.). After stirring for 5 minutes, the solution was cooled to 0°C and a solution of the ligand (181 mg, 0.232 mmol, 0.06 equiv) in *n*-propanol (18 mL). Then a solution of 2-iodostyrene (**245**, 890 mg, 3.87 mmol, 1.0 equiv.) in *n*-propanol (31.5 mL) was added followed by addition of K₂OsO₂(OH)₄ (57 mg, 0.155 mmol). After 1 hour at 0°C, the green solution became pale yellow and no starting material was detected by TLC (Petroleum Ether/EtOAc (3:1)). Saturated aqueous sodium sulfite (35 mL) was added and the solution was vigorously stirred for 20 minutes.

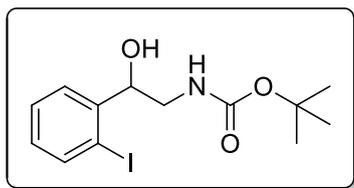
The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL) and the combined extracts were washed with water (3 × 100 mL) and brine (2 × 100 mL). The organic solution was dried on Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to furnish a brownish oil which was purified by column chromatography on silica gel, eluting with petroleum ether/EtOAc (3:1) to furnish **246** (co-eluted with the excess of *tert*butyl carbamate, 922 mg 76% yield) as a white solid and **247** (157 mg, 13%) as a pale yellow powder.

Minor compound **247** was only obtained once. Each reaction conducted after with (DHQD)₂-PHAL, (DHQ)₂-PHAL, or a 1:1 molar mixture of the pseudoenantiomers ligands lead to the formation of diol **251** instead of *N*-Boc amino-alcohol **247**, which was not fully characterized.

Procedure for the *N*-Boc deprotection:

Trifluoroacetic acid was added dropwise to a stirred solution of the *N*-Boc protected amino-alcohol in chloroform. The resulting solvent mixture was CHCl₃/TFA (4:1) and stirred at room temperature until complete conversion of the starting material followed by TLC (CHCl₃/MeOH 95:5) after which time the mixture was evaporated under reduced pressure. The oily crude was basified until pH = 12 with 1M aqueous NaOH, extracted with CHCl₃, dried on Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to give the arylglycinol product.

Minor compound **249** was only obtained once and was not fully characterized.

1-*N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-1-(2-iodophenyl)-1-hydroxyethylamine (246)

- CAS: New Compound
- MW: 363.19 g.mol⁻¹
- EM: 363.03 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₃H₁₈INO₃

N-(*tert*butyloxycarbonyl)-1-(2-iodophenyl)-1-hydroxyethylamine (**246**) was synthesized according the procedure for the aminohydroxylation using *tert*butyl carbamate, starting from 2-iodostyrene (890 mg, 3.87 mmol, 1.0 equiv.) as starting material and (DHQD)₂-PHAL as chiral ligand (181 mg, 0.232 mol, 0.06 equiv.). It was obtained as a white solid in 76 % yield (922 mg).

m.p.: 92 °C.

R_f: 0.47 (Petroleum Ether/ EtOAc 3:1).

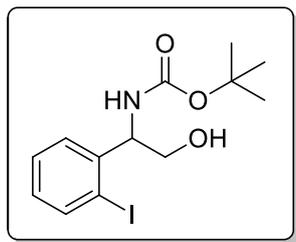
IR (Neat): ν_{\max} = 3441, 3334, 3258, 3204, 2979, 2934, 1678, 1392, 1366, 1167 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.36 (s, 9H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.68 (bdd, *J* = 5.3, 5.4 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 1.7, 5.9 Hz, 1H_{ar}), 7.40 (td, *J* = 1.9, 7.3 Hz, 1H_{ar}), 7.47 (dd, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 1H_{ar}), 7.79 (dd, *J* = 0.9, 9.0 Hz, 1H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 155.6, 145.3, 138.7, 129.3, 128.2, 127.9, 98.2, 77.6, 74.9, 46.6, 28.2 (3C).

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 749 ([2M+Na]⁺, 22), 386 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₁₃H₁₈INO₃Na 386.0223 found 386.0230.

***N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-1-(2-iodophenyl)-2-hydroxyethylamine (247)**

- CAS: New Compound
- MW: 363.19 g.mol⁻¹
- EM: 363.03 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₃H₁₈INO₃

N-(*tert*butyloxycarbonyl)-1-(2-iodophenyl)-2-hydroxyethylamine (**247**) was synthesized according the procedure for the aminohydroxylation using *tert*butyl carbamate, starting from 2-iodostyrene (890 mg, 3.87 mmol, 1.0 equiv.) as starting material and (DHQD)₂-PHAL as chiral ligand (181 mg, 0.232 mol, 0.06 equiv.). It was obtained as a pale yellow solid in 13 % yield (157 mg).

m.p.: 97-100 °C.

R_f: 0.24 (Petroleum Ether/ EtOAc 3:1).

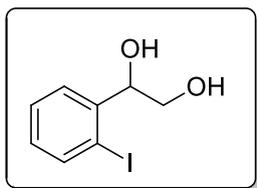
IR (Neat): ν_{\max} = 3438, 3332, 3261, 3202, 2979, 2937, 1681, 1392, 1362, 1166 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.36 (s, 9H), 2.96-3.09 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 4.69-4.76 (m, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 4.7, Hz, 1H_{ar}), 7.31-7.46 (m, 3H, 2H_{ar} + NH), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 155.7, 144.0, 139.4, 129.4, 128.8, 128.2, 100.0, 78.4, 63.8, 61.2, 28.7.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 749 ([2M+Na]⁺, 24), 386 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₁₃H₁₈INO₃Na 386.0223 found 386.0231.

1-(2-iodophenyl)ethan-1,2-diol (251)

- CAS: [8526622-88-9] for (*S*)-(251)
- MW: 230.05 g.mol⁻¹
- EM: 229.96 g. mol⁻¹
- Formula: C₈H₇I

1-(2-iodophenyl)ethan-1,2-diol (**251**) was obtained as a byproduct of the aminohydroxylation using *tert*butyl carbamate, starting from 2-iodostyrene (500 mg, 2.17 mmol, 1.0 equiv.) as starting material and (DHQD)₂-PHAL as chiral ligand (92 mg, 0.119 mol, 0.06 equiv.) or (DHQD)₂-PHAL/ (DHQ)₂-PHAL (1:1) molar mixture (244 mg, 0.312 mmol, 0.12 equiv.). In the last case it was obtained as a white powder solid in 38 % yield (263 mg).

m.p.: 63-64°C (lit. ^[189]: 65-66°C).

R_f: 0.22 (Petroleum Ether/ EtOAc 3:1).

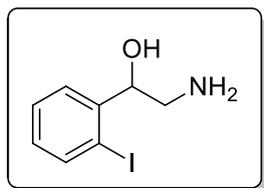
IR (NaCl): ν_{max} = 3302, 3274, 3133, 3042, 2931, 2869, 1448, 1104, 1069, 1051 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 3.25 (ddd, J = 5.4, 7.8, 11.1 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 2.7, 6.3, 10.8 Hz, 1H), 4.69 (dt, J = 3.6, 7.5 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 5.4, 6.3 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 0.3, 4.2 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H_{ar}), 7.38 (td, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H_{ar}), 7.48 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H_{ar}), 7.79 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 144.8, 138.6, 129.1, 128.1(2C), 98.2, 77.3, 65.9.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): product not detected.

1-(2-iodophenyl)-1-hydroxyethylamine (248)



- CAS: [124641-20-9]
- MW: 263.08 g.mol⁻¹
- EM: 262.98 g. mol⁻¹
- Formula: C₈H₁₀INO

1-(2-iodophenyl)-1-hydroxyethylamine (**248**) was synthesized according the procedure for for the *N*-Boc deprotection, starting from *N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-1-(2-iodophenyl)-1-hydroxyethylamine (**246**, 922 mg, 2.94 mmol, 1.0 equiv.) co-eluted with the excess of *tert*butyl carbamate as starting material in a CHCl₃/TFA (4:1) solvent mixture (50 mL). TLC analysis indicated that all the starting material was converted after 4 hours stirring at room temperature. It was obtained as a pale yellow solid in 56 % yield (378 mg).

m.p.: 82-83 °C.

R_f: 0.46 (CHCl₃/MeOH 95:5).

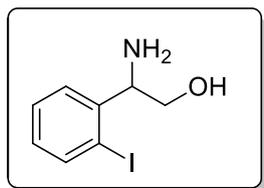
IR (Neat): ν_{\max} = 3441, 3334, 3258, 3204, 2979, 2934, 1678, 1392, 1366, 1167 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.53 (bs, 2H), 2.35-2.48 (m, 1H), 2.64-2.79 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 2.0, 7.9 Hz, 1H), 5.50 (bs, 1H), 7.00 (td, *J* = 1.9, 7.2 Hz, 1H_{ar}), 7.39 (td, *J* = 1.0, 7.3 Hz, 1H_{ar}) 7.47 (dd, *J* = 1.9, 7.6 Hz, 1H_{ar}), 7.79 (dd, *J* = 1.1, 7.9 Hz, 1H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 145.8, 138.6, 129.0, 128.2, 127.7, 97.8, 77.8, 48.5.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 264 ([M+H]⁺, 53), 246 ([M-H₂O+H]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₈H₁₀INO 263.9879 found 263.9880.

1-(2-iodophenyl)-2-hydroxyethylamine (**249**)

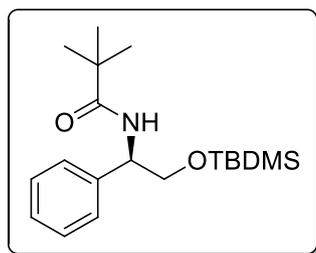
- CAS: [1213427-26-9]
- MW: 263.08 g.mol⁻¹
- EM: 262.98 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₃H₁₈INO₃

1-(2-iodophenyl)-2-hydroxyethylamine (**249**) was synthesized according the procedure for for the *N*-Boc deprotection, starting from *N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-1-(2-iodophenyl)-2-hydroxyethylamine (**247**, 138 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv.) as starting material in a CHCl₃/TFA (4:1) solvent mixture (10 mL). TLC analysis indicated that all the starting material was converted after 2 hours stirring at room temperature. It was obtained as a white solid in 73 % yield (84 mg).

This compound was not fully characterized due to low reproducibility of the aminohydroxylation which conducted in many cases to the formation of diol **251** instead of the desired *N*-protected amino-alcohol **247**.

R_f: 0.41 (CHCl₃/MeOH 95:5).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.92 (bs, 2H), 3.12 (ddd, *J* = 4.0, 5.6, 10.6 Hz, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 4.0, 5.4, 10.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 1.8, 7.4 Hz, 1H_{ar}), 7.36 (td, *J* = 1.2, 7.4 Hz, 1H_{ar}), 7.56 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H_{ar}), 7.79 (dd, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1H_{ar}).

***N*-pivaloyl-*O*-*tert*butyldimethylsilyl-*(R)*-(-)-phenylglycinol (**253**)**

- CAS: New Compound
- MW: 335.57 g.mol⁻¹
- EM: 335.23 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₄H₂₅NOSi

To a stirred solution of (*O*-*tert*butyldimethylsilyl-*(R)*-(-)-phenylglycinol (**252**, 3.43 g, 13.6 mmol, 1.0 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (125 mL) was added pivaloyl chloride (2.01 mL, 16.4 mmol, 1.2 equiv.), and diisopropylethylamine DIEA (4.99 mL, 27.3 mmol, 2.0 equiv.) at 0°C. The resulting yellow solution was allowed to warm up and stirred at room temperature for 16 hours.

The reaction mixture was washed with 1M aqueous HCl (100 mL), aqueous 1M sodium hydroxide (100 mL) and water (150 mL). The organic layer was then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The waxy yellow solid was then purified by column chromatography on silica gel, eluting with petroleum ether /EtOAc (4:1) to furnish *N*-pivaloyl-*O*-*tert*butyldimethylsilyl-*(R)*-(-)-phenylglycinol (**253**) as a white solid in 76% yield (3.47 g).

m.p.: 87-88 °C.

[α]_D²⁰: - 24.8 (*c* = 0.90, EtOH).

R_f: 0.36 (Petroleum ether/AcOEt 4:1).

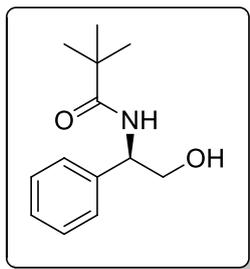
IR (Neat): ν_{max} = 3322, 2956, 2928, 2856, 1636, 1531, 1464, 1251, 1107, 837 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = -0.09 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 3.78 (dd, *J* = 4.2, 10.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 4.2, 10.2 Hz, 1H), 4.98 (dt, *J* = 4.2, 7.5 Hz), 6.52 (bd, *J* = 6.3, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 177.7, 140.6, 128.3 (2C), 127.2, 126.7 (2C), 66.1, 54.2, 38.8, 27.6 (3C), 25.8 (3C), 18.1, -5.6, -5.7.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 358 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₁₉H₃₃NO₂SiNa 358.2172 found 358.2188.

***N*-pivaloyl-(*R*)-(-)-phenylglycinol (254)**

- CAS: [168034-00-2]
- MW: 221.30 g.mol⁻¹
- EM: 221.14 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₃H₁₉NO₂

To a stirred solution of *N*-pivaloyl-*O*-*tert*butyldimethylsilyl-(*R*)-(-)-phenylglycinol (**253**, 3.0 g, 8.9 mmol, 1.0 equiv.) in THF (20 mL) was added a solution of TBAF (1 M in THF, 13.4 mL, 13.4 mmol, 1.5 equiv). The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 20 minutes after which time all the starting material was converted. The reaction mixture was diluted in water (30 mL), extracted with Et₂O (5 × 30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The yellow syrup was taken in CH₂Cl₂ and the precipitate was filtered, dried under vacuum to furnish *N*-pivaloyl-(*R*)-(-)-phenylglycinol (**254**) as a white powder in 79% yield (1.56 g).

m.p.: 151-152 °C

[α]_D²⁰: - 70.1 (*c* = 0.97, EtOH).

R_f: 0.19 (Petroleum ether/AcOEt 4:1).

IR (Neat): ν_{max} = 3307, 3232, 1622, 1544, 1457, 1366, 1338 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.13 (s, 9H), 3.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.81 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.15-7.30 (m, 5H_{ar}), 7.57 (bd, *J* = 7.8 Hz, 1H).

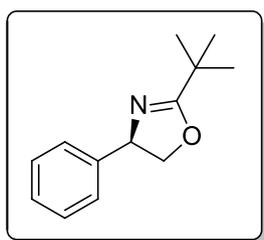
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 177.0, 144.8, 127.9 (2C), 126.7 (2C), 126.5, 64.6, 55.2, 38.1, 27.4 (3C).

LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity): 465 ([2M+Na]⁺, 25), 244 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF): calculated for C₁₃H₁₉NO₂Na 244.1308 found 244.1311.

Procedure for the 2-oxazoline synthesis^[138]

The amino-alcohol (1.0 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (6 mL) and pivalaldehyde (1.0 mmol) was added. The mixture was stirred over 4Å MS (1.5 g) for 14 h. NBS (1.0 mmol) was added and the solution was stirred for an additional 30 minutes. The mixture was filtered, washed with saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL) and H₂O (10.0 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish the desired oxazoline.

2-tertbutyl-(4R)-(2-phenyl)-4,5-dihydro-oxazole (255)

- CAS: [168034-01-3]
- MW: 203.28 g.mol⁻¹
- EM: 203.13 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₇H₁₇NO

2-tertbutyl-(4R)-(2-phenyl)-4,5-dihydro-oxazole (**255**) was prepared according to the Glorius's procedure for the synthesis of 2-oxazolines starting from (*R*)-(-)-phenylglycinol (500 mg, 3.65 mmol, 1.0 equiv.) condensed on pivalaldehyde (396 μL, 3.65 mmol, 1.0 equiv.).

2-tertbutyl-(4R)-(2-phenyl)-4,5-dihydro-oxazole (**255**) was obtained as a pale yellow solid in 91% yield (670 mg) which was characterized without further purification.

m.p.: 78-79 °C.

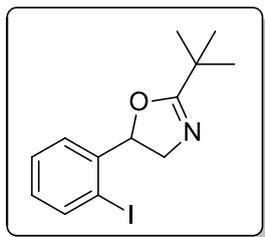
[α]_D²⁰: + 79.2 (c = 1.55, MeOH), lit.^[138]: **[α]_D²⁰:** + 86.1 (c = 1.55, MeOH).

IR (Neat): ν_{max} = 3065, 2968, 1633, 1585, 1537, 1494, 1455, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.31 (s, 9H), 4.07 (dd, *J* = 8.1, 8.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 8.1, 8.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 7.5, 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.37 (m, 5H_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 179.2, 139.5, 128.9, 127.8, 126.6, 66.5, 55.7, 33.9, 27.6 (3C).

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): not detected.

2-tertbutyl-5-(2-iodophenyl)-4,5-dihydro-oxazole (256)

- CAS: New compound
- MW: 329.18 g.mol⁻¹
- EM: 329.03 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₃H₁₆INO

2-tertbutyl-5-(2-iodophenyl)-4,5-dihydro-oxazole (**256**) was prepared according to the Glorius's procedure for the synthesis of 2-oxazolines starting from 1-(2-iodophenyl)-1-hydroxyethylamine (**248**, 150 mg, 0.570 mmol, 1.0 equiv.) condensed on pivalaldehyde (62 μ L, 0.570 mmol, 1.0 equiv.).

2-tertbutyl-5-(2-iodophenyl)-4,5-dihydro-oxazole (**256**) was obtained as a pale yellow oil in 75% yield (147 mg) which was characterized without further purification.

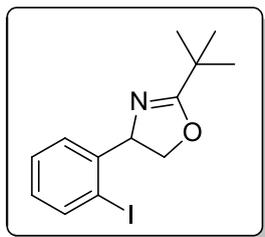
IR (Neat): ν_{\max} = 3057, 3012, 2924, 2852, 1624, 1463, 1010, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.33 (s, 9H), 3.53 (dd, J = 7.8, 14.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 10.5, 14.4 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 7.8, 10.2 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 1.8, 7.8 Hz, 1Har), 7.24 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1Har), 7.35 (td, J = 0.9, 7.5 Hz, 1Har), 7.81 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1Har).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.1, 144.5, 139.5, 129.5, 128.6, 125.6, 95.5, 83.4, 62.5, 33.6, 27.9 (3C).

LRMS (ESIMS) m/z (relative intensity): 717([2M+Na]⁺, 27), 330 ([M+H]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₁₃H₁₇INO 330.0349 found 330.0365.

2-tertbutyl-4-(2-iodophenyl)-4,5-dihydro-oxazole (257)

- CAS: [672343-16-17]
- MW: 329.18 g.mol⁻¹
- EM: 329.03 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₃H₁₆INO

2-tertbutyl-4-(2-iodophenyl)-4,5-dihydro-oxazole (**257**) was prepared according to the Glorius's procedure for the synthesis of 2-oxazolines starting from 1-(2-iodophenyl)-2-hydroxyethylamine (**249**, 80 mg, 0.304 mmol, 1.0 equiv.) condensed on pivalaldehyde (33 μ L, 0.304 mmol, 1.0 equiv.).

2-tertbutyl-4-(2-iodophenyl)-4,5-dihydro-oxazole (**257**) was obtained as a pale yellow oil after column chromatography on silicagel, eluting with petroleum ether/EtOAc (85:15) in 59% yield (59 mg).

R_f: 0.39 (Petroleum ether/AcOEt 85:15).

IR (Neat): ν_{\max} = 3057, 3012, 2924, 2852, 1624, 1463, 1010, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.32 (s, 9H), 3.88 (dd, J = 8.4, 8.7 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 8.4, 10.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, 7.2, 10.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H_{ar}), 7.19 (dd, = 1.2, 7.5 Hz, 1H_{ar}), 7.33 (td, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H_{ar}), 7.80 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H_{ar}).

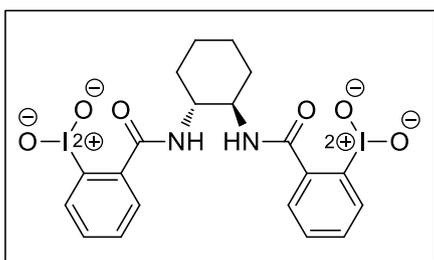
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 176.4, 146.0, 139.2, 129.2, 128.7, 127.4, 98.3, 74.4, 72.8, 33.7, 28.1 (3C).

LRMS (EITOF) m/z (relative intensity): 329 ([M]⁺, 100).

HRMS (EITOF) : calculated for C₁₃H₁₆INO 329.0277 found 329.0276.

GP D: Preparation of chiral iodanes:

Salen-type iodocompounds were successfully oxidized with a total of 8 equivalents of DMDO (4 equiv. per iodine atom): 6 equivalents were initially used, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours, after which time 2 equivalents of DMDO were added, and the reaction stirred for 6 additional hours; the resulting precipitate was filtered, washed with acetone (2 x 10 mL) and dried under vacuum to give the corresponding *Salen*-type iodylcompounds (*i.e.*, λ^5 -iodanes) as white powders.

(1*R*, 2*R*)-Bis-*N,N'*-(2'-iodylbenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine (265a)

- CAS: New Compound
- MW: 638.19 g.mol⁻¹
- EM: 637.94 g.mol⁻¹
- Formula: C₂₀H₂₀I₂N₂O₄

DMDO-mediated oxidation of *trans*-cyclohexanediamine-derived *Salen*-type iodocompound **211a** (75 mg, 0.131 mmol) furnished the corresponding bis(λ^5 -iodane) **265a** as a white powder (74 mg, 89%).

m.p.: 239-240 °C (decomposition).

R_f: insoluble in the most common solvents.

[α]_D²⁰: insoluble in the most common solvents.

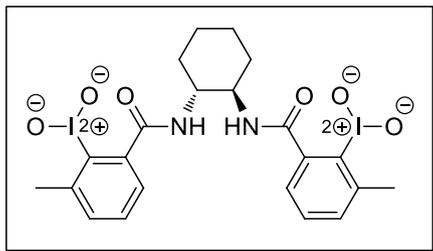
IR (Neat): ν_{\max} = 3330, 3177, 2922, 2851, 1602, 1559, 747cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ = 1.27-1.42 (m, 2H), 1.43-1.66 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.94 (bd, J = 12.2 Hz, 2H), 4.11 (bs, 2H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 9.20 (bd, J = 3.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ = 165.9, 148.8, 132.6, 131.5, 128.7, 127.6, 122.9, 53.0, 31.4, 24.4.

LRMS (ESIMS) m/z (relative intensity): 1299 ([2M+Na]⁺, 62), 661 ([M+Na]⁺, 50), 639 ([M+H]⁺, 100).

HRMS (ESITOF): calculated for C₂₀H₂₀N₂O₆I₂Na 660.9303 found 660.9290

(1R, 2R)-Bis-*N,N'*-(2'-iodyl-3'-methylbenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine (265b)

- CAS: New Compound
- MW: 666.24 g.mol⁻¹
- EM: 665.97 g.mol⁻¹
- Formula: C₂₂H₂₄I₂N₂O₆

DMDO-mediated oxidation of *trans*-cyclohexanediamine-derived *Salen*-type iodo compound **211b** (180 mg, 0.299 mmol) gave the corresponding bis(λ^5 -iodane) **265b** as a white powder (197 mg, quantitative yield)

m.p.: 162-163 °C (decomposition).

R_f: insoluble in the most common solvents.

[α]_D²⁰: insoluble in the most common solvents.

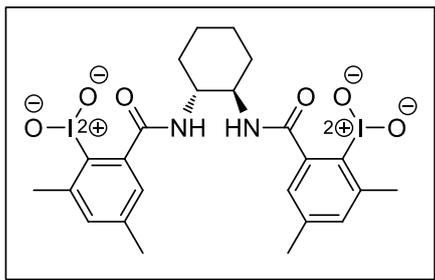
IR (Neat): ν_{\max} = 3380, 3240, 3071, 2924, 1622, 1543, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.21-1.38 (m, 2H), 1.40-1.59 (m, 2H), 1.76 (bd, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 (bd, J = 12.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 3.90-4.10 (m, 2H), 7.36 (bt, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.97 (bd, J = 7.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 166.9, 147.7, 140.6, 136.8, 133.4, 130.4, 125.2, 52.9, 31.3, 24.5, 16.7. (*N.B.*: partial reduction was observed during ¹³C NMR spectrum acquisition)

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 689 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF): calculated for C₂₂H₂₄N₂O₆I₂Na 688.9616 found 688.9629.

(1R, 2R)-Bis-*N,N'*-(2'-iodyl-3',5'-dimethylbenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine (265)

- CAS: New Compound
- MW: 694.30 g.mol⁻¹
- EM: 694.01 g.mol⁻¹
- Formula: C₂₄H₂₈I₂N₂O₆

DMDO-mediated oxidation of *trans*-cyclohexanediamine-derived *Salen*-type iodo compound **211c** (100 mg, 0.159 mmol) gave the corresponding bis(λ^5 -iodane) **265** as a white powder (111 mg, quantitative yield).

m.p.: 138-139 °C (decomposition).

R_f: insoluble in the most common solvents.

[α]_D²⁰: insoluble in the most common solvents.

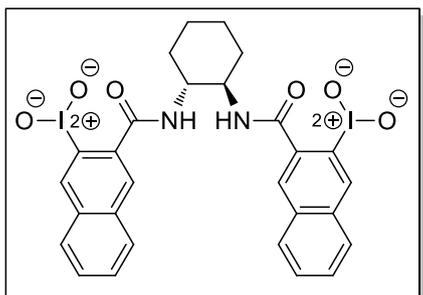
IR (Neat): ν_{\max} = 3385, 3056, 2931, 2860, 1616, 1546, 749 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.22-1.35 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 3.87-4.05 (m, 2H), 7.16 (s, 2H_{ar}), 7.42 (s, 2H_{ar}), 8.92 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 167.0, 144.8, 140.5, 140.4, 137.2, 133.5, 125.7, 53.2, 31.2, 24.6, 20.5, 16.7 (*N.B.*: partial degradation was observed during ¹³C NMR spectrum acquisition).

LRMS (ESIMS) m/z (relative intensity): 717 ([M+Na]⁺, 46), 685 ([M-2O+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF): calculated for C₂₄H₂₈N₂O₆I₂Na 716.9929 found 716.9963.

(1*R*, 2*R*)-Bis-*N,N'*-(3'-iodyl-2-naphthoyl)-1,2-cyclohexanediamine (266)

- CAS: New Compound
- MW: 738.31 g.mol⁻¹
- EM: 737.97 g.mol⁻¹
- Formula: C₂₈H₂₄I₂N₂O₆

DMDO-mediated oxidation of *trans*-cyclohexanediamine-derived *Salen*-type iodocompound **212** (200 mg, 0.297 mmol) gave the corresponding bis(λ^5 -iodane) **266** as a pale yellow powder (187 mg, 86%).

m.p.: 295 °C (decomposition).

R_f : insoluble in the most common solvents

[α]_D²⁰ : insoluble in the most common solvents

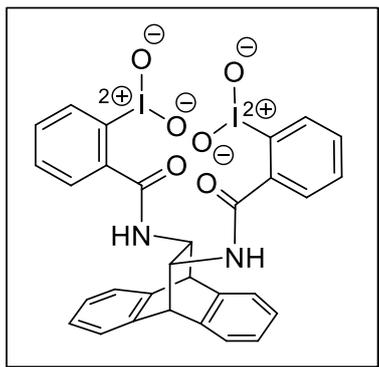
IR (Neat): ν_{\max} = 3333, 3163, 2922, 2851, 1590, 1542, 759 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 1.27-1.41 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.99 (bd, J = 12.2 Hz, 2H), 4.13-4.26 (m, 2H), 7.58-7.71 (m, 4H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.70 (bs, 2H), 8.71 (bs, 2H), 9.43 (bd, J = 4.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 166.4, 145.2, 133.5, 133.0, 129.4, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 125.7, 123.8, 53.2, 31.5, 24.5.

LRMS (ESIMS) m/z (relative intensity): 761 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS : calculated for C₂₈H₂₄N₂O₆I₂Na 760.9616 found 760.9632.

Bis-*N,N'*-(2'-iodylbenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (267)

- CAS: New Compound
- MW: 760.32 g.mol⁻¹
- EM: 759.96 g.mol⁻¹
- Formula: C₃₀H₂₂I₂N₂O₆

DMDO-mediated oxidation of racemic (11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene)-based *Salen*-type iodocompound (\pm)-**213a** (300 mg, 0.431 mmol) gave the corresponding bis(λ^5 -iodane) (\pm)-**267** as a white fine powder (332 mg, quantitative yield).

Both (*R,R*)-**213a** and (*S,S*)-**213a** were submitted respectively to the DMDO-mediated oxidation procedure. (*R,R*)-**267a** was obtained as off white powder in a quantitative yield whereas (*S,S*)-**267a** was obtained as a pale yellow powder in 96% yield.

m.p.: 193-194 °C (decomposition).

R_f: insoluble in the most common solvents.

[α]_D²⁰: insoluble in the most common solvents.

IR (Neat): ν_{\max} = 3338, 3060, 2959, 2917, 1638, 1582, 1537, 1450, 1403, 663 cm⁻¹.

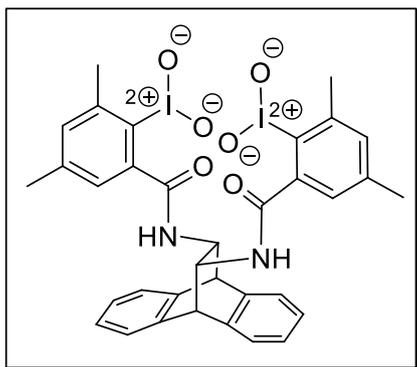
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 4.61 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.13-7.29 (m, 6H), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.27 (dd, *J* = 3.9, 7.8 Hz, 2H), 9.05 (bd, *J* = 5.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 166.6, 149.2, 141.5, 139.4, 133.0, 131.2, 128.6, 127.6, 126.4, 125.8, 124.5, 123.2, 55.2, 48.4.

LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity): 783 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₃₀H₂₂N₂O₆I₂Na 782.9459 found 782.9489.

Bis-*N,N'*-(2'-iodyl-3',5'-dimethylbenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (267b)



- CAS: New Compound
- MW: 816.42 g.mol⁻¹
- EM: 816.02 g.mol⁻¹
- Formula: C₃₄H₃₀I₂N₂O₆

DMDO-mediated oxidation of racemic (11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene)-based *Salen*-type iodocompound (\pm)-**213b** (100 mg, 0.133 mmol) afforded the corresponding bis(λ^5 -iodane) (\pm)-**267b** as a pale yellow powder (62 mg, 57%).

Both (*R,R*)-**213b** and (*S,S*)-**213b** were submitted respectively to the DMDO-mediated oxidation procedure. (*R,R*)-**267b** was obtained as off white powder in a 98% yield whereas (*S,S*)-**267b** was obtained as a pale yellow powder in 96% yield.

m.p.: 136-138 °C (decomposition).

R_f: insoluble in the most common solvents.

[α]_D²⁰: insoluble in the most common solvents.

IR (Neat): ν_{\max} = 3270, 3066, 2977 2922, 1655, 1585, 1543, 1457, 1411, 763 cm⁻¹.

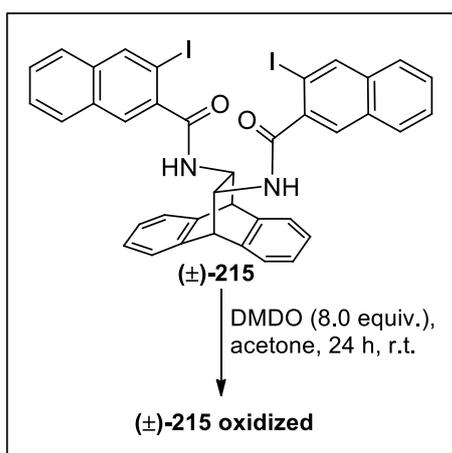
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 2.26 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.88 (s, 6H, 2 × CH₃), 4.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.61 (bs, 2H), 7.06-7.51 (m, 12 H_{ar}), 8.90 (bd, *J* = 5.8 Hz, 2H). (*N.B.*: partial degradation was observed during ¹H NMR spectrum acquisition, and thus no ¹³C NMR spectrum could be recorded).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): degradation during ¹H NMR analysis.

LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity): 839 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF) : calculated for C₃₄H₃₀N₂O₆I₂Na 839.0085 found 819.0125.

Bis-*N,N'*-(3'-iodo-2'-naphthoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene oxidized (215 oxidized)



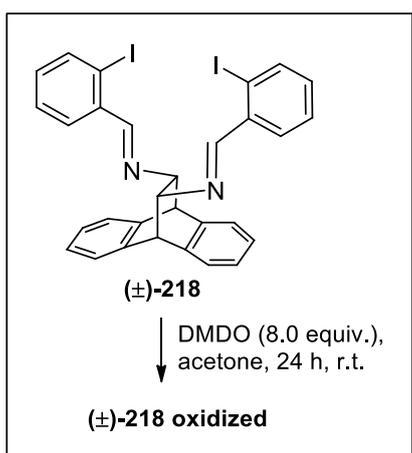
- CAS: New Compound
- MW: 860.43 g.mol⁻¹
- EM: 859.99 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₈H₂₆I₂N₂O₆

11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenyl compound **215** (100 mg, 0.126 mmol) was submitted to the DMDO-mediated oxidation procedure to afford oxidized compound (109 mg) as a pale yellow powder.

As the oxidized compound was not stable enough to be characterized, the nature of the iodane could not be determined by ¹³C NMR analysis. Despite IR, ¹H and ¹³C NMR spectra couldn't be recorded, the formation of an unstable λ⁵-iodane was highly suspected. Attempts for mass spectrometry analyses (ESIMS) resulted in complex spectra where the major peak could be attributed to the starting material (819 ([M+Na]⁺, 100%)).

m.p.: 123-126 °C (decomposition).

Oxidized Bis-*N,N'*-2'-(iodobenzylidene)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (218 oxidized)



- CAS: New Compound
- MW: 728.32 g.mol⁻¹
- EM: 727.97 g.mol⁻¹
- Formula: C₃₀H₂₂I₂N₂O₄

DMDO-mediated oxidation of racemic (11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene)-based *Salen* iodocompound (±)-**218** (50 mg, 0.075 mmol) afforded the corresponding bis-iodane (±)-**218 oxidized** as a pale yellow powder (54 mg, 100%).

m.p.: 175-176 °C (decomposition).

R_f: insoluble in the most common solvents.

IR (Neat): ν_{\max} = 3385, 3067, 1637, 1459, 1299, 1224, 1119, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 4.32 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.19-7.29 (m, 4H_{ar}), 7.52-7.58 (m, 4H_{ar}), 7.72 (ddd, *J* = 1.2, 7.4, 7.5 Hz, 2 H), 7.81-7.91 (m, 4H_{ar}), 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H_{ar}), 8.67 (m, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): This product was not characterized by ¹³C NMR spectroscopy because of its low solubility in deuterated DMSO. All attempts for ¹³C NMR acquisition failed and gave only NMR spectra of the NMR solvent.

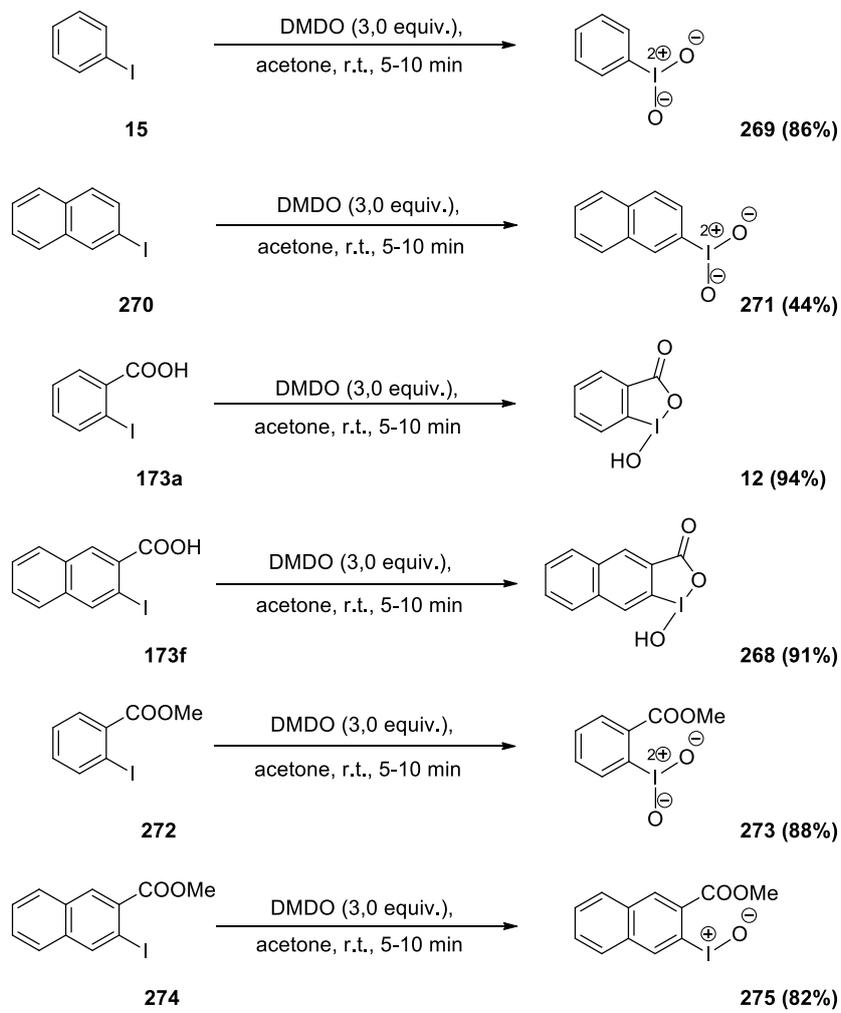
LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity): not detected.

II.9 Oxidation of simple substrates using 3,3-dimethyldioxirane.

1-Iodobenzene (**15**) and 2-iodonaphthalene (**270**), as well as their corresponding *ortho* carboxylic acids (*i.e.*, 2-iodobenzoic acid (**173a**) and 3-iodo-2-naphthoic acid(**173f**)) and methyl carboxylates (*i.e.*, methyl 2-iodobenzoate (**272**) and methyl 3-iodo-2-naphthoate (**274**), both prepared by treating the carboxylic acids with K_2CO_3 and methyl iodide in acetone, and isolated in yields of 98 and 96%, respectively) were selected to carry out a comparative study of the DMDO-mediated oxidation of benzene- and naphthalene-type iodoarenes, respectively (Scheme 6).

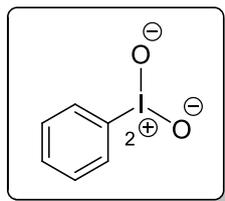
Each iodo compound was submitted to a freshly prepared solution of DMDO (3 equiv.) in acetone, at room temperature, and the resulting iodane was isolated as a white precipitate, which was characterized at least by 1H and ^{13}C NMR spectroscopic analysis. DMDO-mediated oxidation of both 1-iodobenzene and 2-iodonaphthalene cleanly led to the corresponding iodyl compounds, *i.e.*, λ^5 -iodanes, as no iodine(III)-containing intermediate was detected. In contrast, only λ^3 -iodanes were obtained when similar DMDO-mediated oxidation was performed on the corresponding *ortho*-iodinated carboxylic acids; in addition, these two iodosyl compounds were found to exist as 5-membered heterocyclic rings, as shown by X-ray diffraction analysis (*vide supra*), maybe justifying this way that no iodyl compound was formed.

Methyl carboxylate analogs were thus prepared to see if the ester function would prevent the formation of this 5-membered heterocyclic ring, and would then allow (or not) the conversion into the corresponding λ^5 -iodanes. Under similar oxidation conditions (*i.e.*, 3 equivalents of DMDO in acetone, at room temperature), methyl 2-iodobenzoate was cleanly converted into the λ^5 -iodane (*i.e.*, methyl 2-iodylbenzoate), while the conversion of methyl 3-iodo-2-naphthoate stopped at the λ^3 -iodane (*i.e.*, methyl 3-iodosylnaphthoate). These experimental results were next used for comparison with the theoretical calculations aiming at a better understanding of such a difference of reactivity *versus* the DMDO-mediated oxidation (*vide infra*).



Scheme 6

iodylbenzene (269)



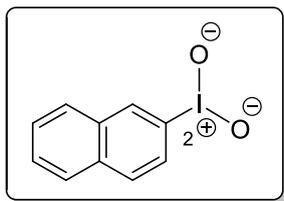
- CAS: [696-33-3]
- MW: 236.01 g.mol⁻¹
- EM: 235.93 g. mol⁻¹
- Formula: C₆H₅IO₂

To a stirred and freshly prepared solution of DMDO in acetone (14 mL, 0.735 mmol) was added iodobenzene (50 mg, 27 μ L, 0.246 mmol), and the solution was stirred at room temperature until a white precipitate appeared (*ca.* 5-10 minutes). The suspension was then filtered, washed with acetone (2 \times 10 mL), and dried under high vacuum to furnish iodylbenzene (**269**) as a white powder (49 mg, 86%).

m.p.: 242-243 °C (decomposition, lit.^[149, 190] : 230 °C)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 7.50-7.65 (m, 3H_{ar}), 7.96 (bd, *J* = 7.4 Hz, 2H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 150.9, 131.4, 129.0 (2C), 126.5 (2C).

2-iodynaphthalene (271)

- CAS: [64297-84-3]
- MW: 286.07 g.mol⁻¹
- EM: 285.95g. mol⁻¹
- Formula: C₁₀H₇IO₂

To a stirred and freshly prepared solution of DMDO in acetone (10.3 mL, 0.590 mmol) was added 2-iodonaphthalene (50 mg, 0.197 mmol), and the solution was stirred at room temperature until a white precipitate appeared (*ca.* 5-10 minutes). The suspension was then filtered, washed with acetone (2 × 10 mL), and dried under high vacuum to furnish 2-iodynaphthalene (**271**) as a white powder (25 mg, 44%).

m.p. : 218 °C (decomposition).

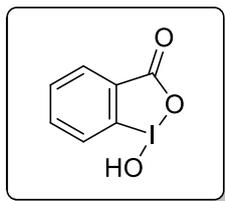
IR (Neat): ν_{\max} = 3039, 1577, 1499, 1380, 1340, 770, 736 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 7.52-7.82 (m, 2H_{ar}), 7.91-8.30 (m, 4H_{ar}), 8.52 (s, 1H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 148.4, 134.0, 132.3, 128.8, 128.6, 127.9 (2C), 127.1, 126.5, 123.0.

LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity) : 595 ([2M+Na]⁺, 4), 309 ([M+Na]⁺, 100).

HRMS (ESITOF): calculated for C₁₀H₇IO₂Na 308.9383, found 308.9394.

2-iodosylbenzoic acid (**12**)

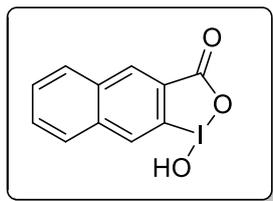
- CAS: [131-62-4]
- MW: 264.02 g.mol⁻¹
- EM: 263.93 g. mol⁻¹
- Formula: C₇H₅IO₃

To a stirred and freshly prepared solution of DMDO in acetone (8 mL, 0.606 mmol) was added 2-iodobenzoic acid (50 mg, 0.202 mmol), and the solution was stirred at room temperature until a white precipitate appeared (*ca.* 5-10 minutes). The suspension was then filtered, washed with acetone (2 × 10 mL), and dried under high vacuum to furnish 2-iodosylbenzoic acid (**12**, IBA) as a white powder (50 mg, 94%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 7.70 (td, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1H_{ar}), 7.84 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H_{ar}), 7.90-7.97 (m, 1H_{ar}), 7.99 (bs, OH), 8.01 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 167.7, 134.5, 131.5, 131.1, 130.4, 126.3, 120.4.

Datas were consistent with previous literature. ^[191]

3-iodosyl-2-naphthoic acid (**268**)

- CAS: [127140-74-3]
- MW: 314.08 g.mol⁻¹
- EM: 313.94 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₁H₇IO₃

To a stirred and freshly prepared solution of DMDO in acetone (8 mL, 0.606 mmol) was added 3-iodo-2-naphthoic acid (75 mg, 0.252 mmol), and the solution was stirred at room temperature until a white precipitate appeared (*ca.* 5-10 minutes). The suspension was then filtered, washed with acetone (2 × 10 mL), and dried under high vacuum to furnish 3-iodosyl-2-naphthoic acid (**268**) as a white powder (72 mg, 91%).

m.p. 197 °C (lit.^[192] : 231-232 °C, decomposition)

IR (Neat): ν_{\max} = 3045, 2623, 1602, 1563, 1341, 789 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 7.71-7.80 (m, 2H_{ar}), 8.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H_{ar}), 8.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H_{ar}), 8.38 (s, 1H_{ar}), 8.68 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 167.8, 135.9, 132.8, 131.8, 129.3, 128.9, 128.1, 128.0, 127.9, 126.4, 115.9.

LRMS (ESITOF) *m/z* (relative intensity) : 337 ([M+Na⁺]⁺, 100), 315 ([M+H⁺]⁺, 77).

HRMS (ESITOF): calculated for C₁₁H₈IO₃ 314.9512, found 314.9524.

In addition, dissolution by gentle warming of *ca.* 35 mg of 3-iodosyl-2-naphthoic acid (**268**) in DMSO (600 μ L), followed by slow cooling to room temperature, led to the isolation of translucent needles, which were submitted to X-ray crystallographic analysis at the Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB, Pessac, France). The ORTEP view of 3-iodosyl-2-naphthoic acid (**268**) (CCDC number 953640) is given in Figure 58, and shows that 3-iodosyl-2-naphthoic acid (**268**) exists as a 5-membered heterocyclic ring, similarly to the X-ray crystallographic structure that was reported for 2-iodosylbenzoic acid (**12**, IBA).^[151]

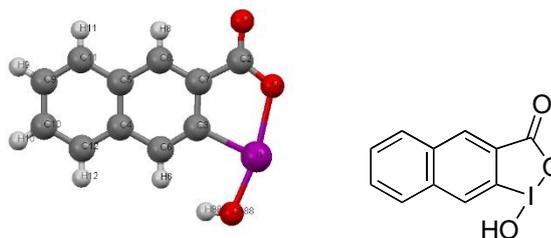


Figure 58 ORTEP view of 3-iodosyl-2-naphthoic acid.

The data were collected at 293 K with a Bruker Enraf Nonius Kappa CCD diffractometer using the MoK α radiation and a graphite monochromator. The full sphere data collection was performed using φ scans and ω scans with an exposure time of 60 s per degree. The unit cell determination, data reduction and collect were performed using the supergui/EvalCCD program suite^[193] on the full set of data. The structure was solved and refined using Shelx suite of programs through the WinGX interface.^[194] The non-H atoms were refined with anisotropic temperature parameters. The positions of the H atoms were deduced from coordinates of the non-H atoms and confirmed by Fourier synthesis. H atoms were included for structure factor calculations but not refined. Absorption correction was applied using SADABS program^[195] without crystal shape. The program PLATON^[196] was used for analysis and drawing figures.

Figures 59 and 60, in which hydrogen atoms were removed for clarity, show views of the single crystal of 3-iodosyl-2-naphthoic acid (**268**) along the cell axis, and Table 1 summarizes characteristics of the cell.

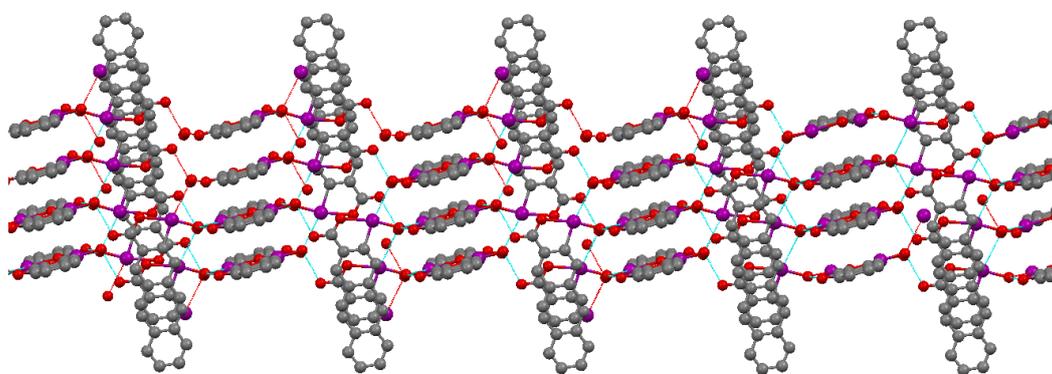


Figure 59

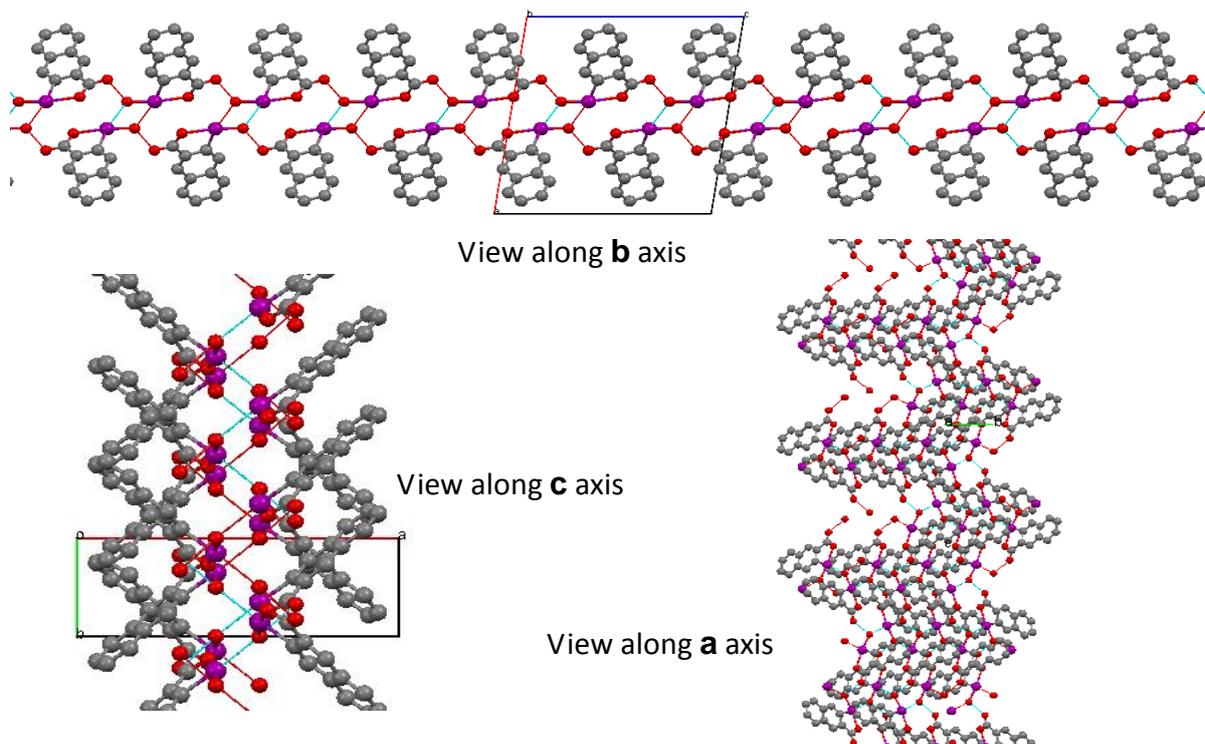
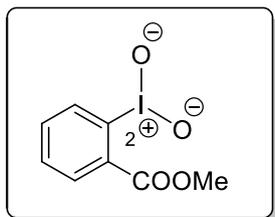


Figure 60

Table 1 Cell characteristics of single crystal of 3-iodosyl-2-naphthoic acid (**268**).

Formula	Space group	Cell length	Cell angles	Cell volume	Z, Z'	R-Factor
C ₁₁ H ₇ IO ₃	P2 ₁ /c (monoclinic)	a: 14.625 Å b: 4.984 Å c: 14.086 Å	α: 90° β: 98.4° γ: 90°	1015.73 Å ³	Z = 4 Z' = 0	6.12 %

methyl 2-iodylbenzoate (**273**)

- CAS: No CAS registry number
- MW: 293.94 g.mol⁻¹
- EM: 294.04 g. mol⁻¹
- Formula: C₈H₇IO₄

To a stirred and freshly prepared solution of DMDO in acetone (8 mL, 0.569 mmol) was added methyl 2-iodobenzoate (**272**, 50 mg, 0.189 mmol), and the solution was stirred at room temperature until a white precipitate appeared (*ca.* 5-10 minutes). The suspension was then filtered, washed twice with acetone (2 × 10 mL), and dried under high vacuum to furnish methyl 2-iodylbenzoate (**273**) as a white powder (49 mg, 88%).

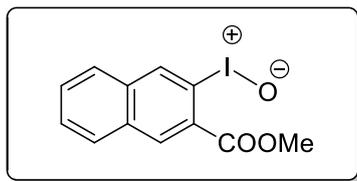
m.p. 190-192 °C (decomposition).

IR (Neat): ν_{\max} = 3061, 1681, 788, 753 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 4.00 (s, 3H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H_{ar}), 8.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H_{ar}), 8.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H_{ar}), 8.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 167.3, 150.7, 134.7, 131.8, 130.8, 125.8, 123.2, 53.7.

Datas were similar to those previously reported.^[145b]

methyl 3-iodosyl-2-naphthoate (**275**)

- CAS: New Compound
- MW: 327.96 g.mol⁻¹
- EM: 327.10 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₂H₉IO₃

To a stirred and freshly prepared solution of DMDO in acetone (6.4 mL, 0.481 mmol) was added methyl 3-iodo-2-naphthoate (**274**, 50 mg, 0.189 mmol), and the solution was stirred at room temperature until a white precipitate appeared (*ca.* 5-10 minutes). The suspension was then filtered, washed twice with acetone (2 × 10 mL), and dried under high vacuum to furnish methyl 3-iodosyl-2-naphthoate (**275**) as a white powder (42 mg, 82%).

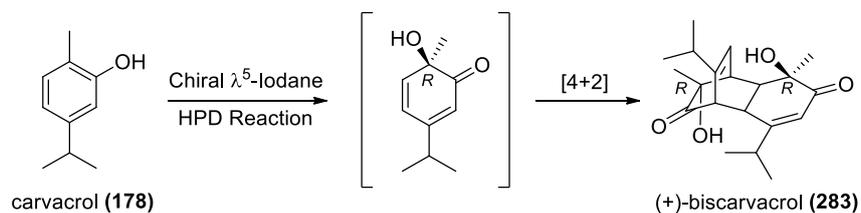
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 4.18 (s, 3H), 7.85 (bt, J = 7.0 Hz, 1Har), 7.93 (bt, J = 7.2 Hz, 1Har), 8.30 (bd, J = 8.0 Hz, 1Har), 8.40 (bd, J = 8.0 Hz, 1Har), 8.50 (s, 1Har), 9.05 (s, 1Har). (*N.B.*: partial degradation was observed during ¹H NMR spectrum acquisition, and thus no ¹³C NMR spectrum could be recorded).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): partial degradation was observed during ¹H NMR spectrum acquisition, and thus no ¹³C NMR spectrum could be recorded.

Methyl 3-iodyl-2-naphthoate (**275**) was not enough stable to the air and degraded itself to give byproducts such as starting material methyl 3-iodosyl-2-naphthoate. Thus, no melting point, IR spectrum, ¹³C spectrum, LRMS or HRMS spectrometry analyses could be recorded.

II.10 Oxygenation reactions using Salen-type λ^5 -iodanes

Evaluation of Salen-type λ^5 -iodanes and reaction conditions for the asymmetric HPD reaction on carvacrol (Chapter II.B, table 9).



Scheme 7

To a stirred solution of dried solvent or solvent mixture was added carvacrol (**178**, 25 mg, 26 μ L, 0.166 mmol, 1.0 equiv.) and the Salen-type λ^5 -iodane (xx equiv.). The reaction was allowed to run at the indicated temperature until complete conversion of the starting material. The reaction was filtered, evaporated under reduced pressure, dissolved in a small amount of ethyl acetate and the *Salen* was precipitated with petroleum ether. The resulting suspension was filtered of and the filtrate was evaporated under vacuum, dissolved in diethylether, filtered and evaporated under reduced pressure. The brown residue was then purified by column chromatography on silica gel (Petroleum Ether/ AcOEt 5:1) to give the desired [4+2] cyclodimer biscarvacrol (**283**) which was then analysed by chiral HPLC.

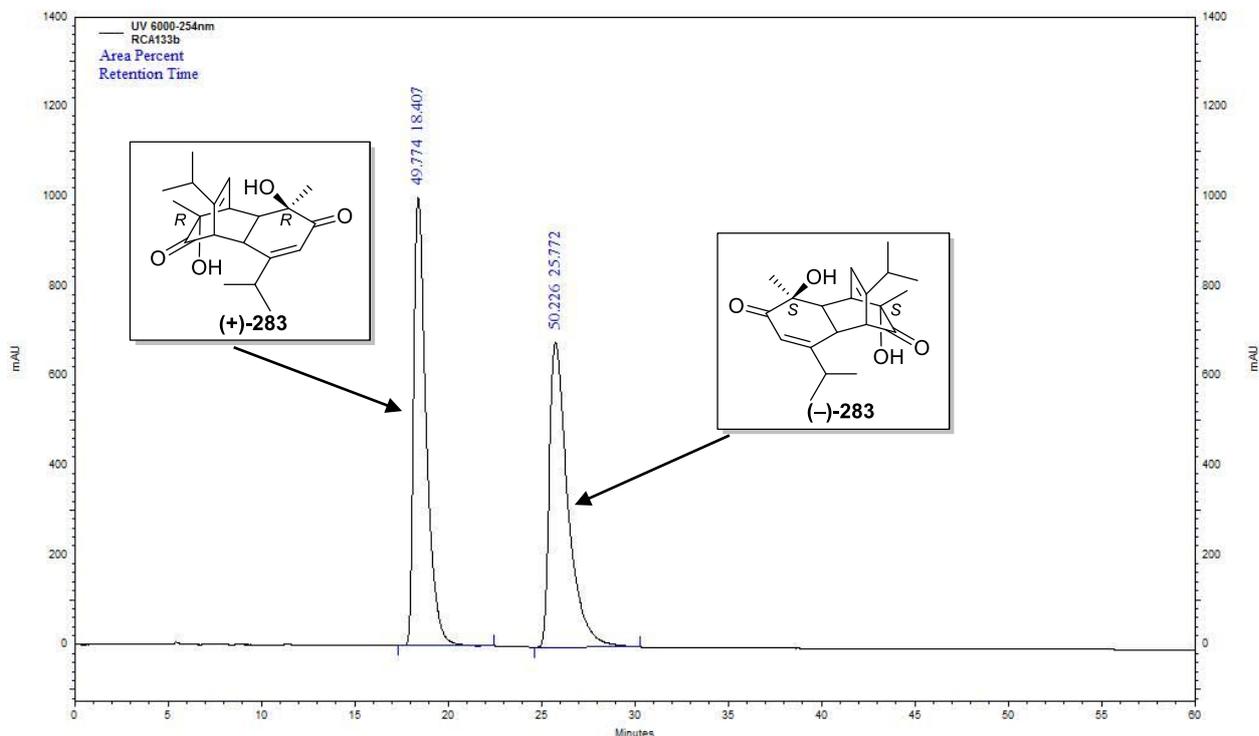


Figure 61

In this part we realized a screening of our chiral λ^5 -iodanes. As no reaction occurred in the most common solvents, probably to a lack of solubility, we decided to use a fluorinated solvent such as 2,2,2-trifluoroethanol. In this case, reaction could be launched with 15% of fluorinated alcohol in CH_2Cl_2 (v/v). In standard conditions, we found that iodanes based on *trans* cyclohexan-1,2-diamine were less efficient in terms of asymmetric induction than iodanes based on *trans* 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene. It was found that Salen (***R,R***-267a) was the most efficient to induce asymmetry on carvacrol which was used as our reference substrate in this study (55% ee).

Iodane (***R,R***-267a (83 mg, 0.109 mmol, 0.65 equiv.) gave **283** after purification on column chromatography on silica gel (Petroleum Ether/ AcOEt 5:1) to in 65% yield and in 55% ee (Figure 62).

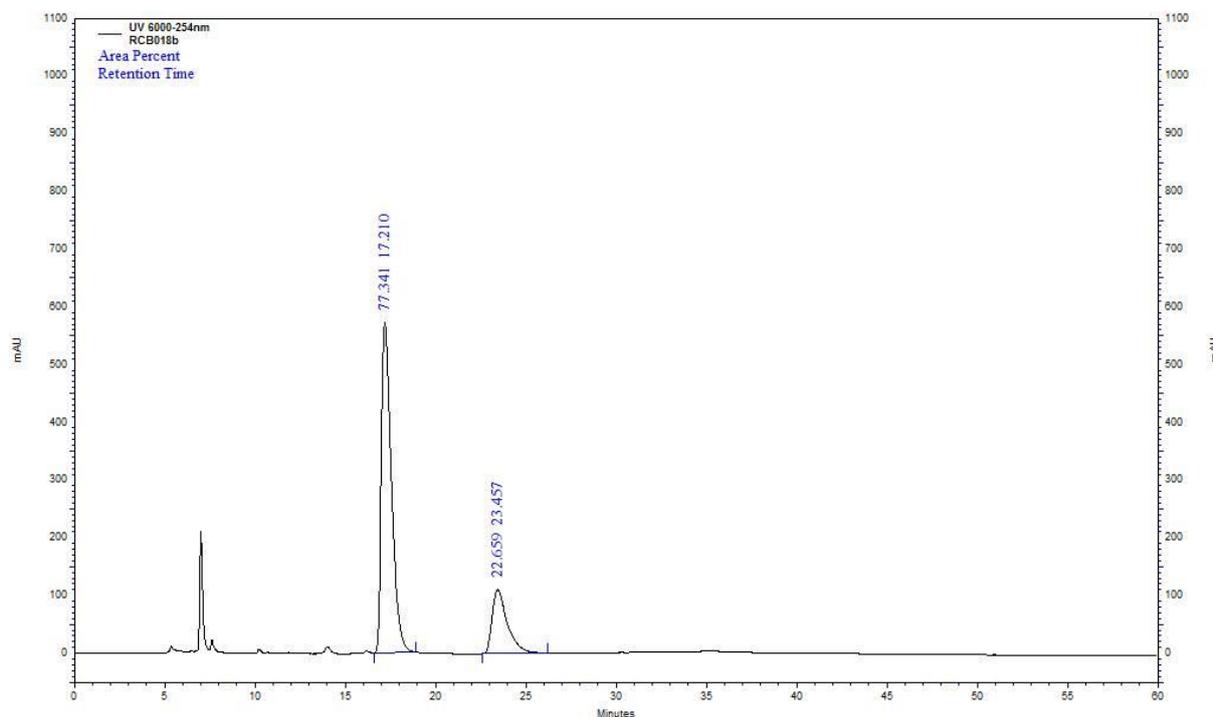
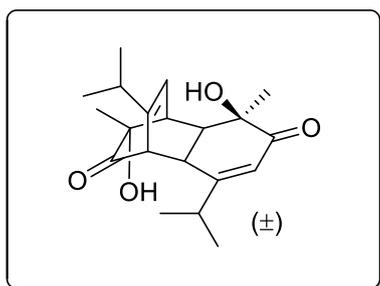


Figure 62

Typical procedure for the asymmetric HPD-reaction using Salen-type iodanes- λ^5

To a stirred solution of dry 4Å molecular sieves in dry CH_2Cl_2 (8.5 mL) was added iodane (***R,R***-267a, (0.65 equiv) and the 2-alkylphenol (1.0 equiv.). Partially dried 2,2,2-trifluoroethanol (*i.e.* TFE, 1.5 mL) and the reaction was allowed to run at room temperature until complete conversion of the starting material. The reaction was filtered, evaporated under reduced pressure, dissolved in a small amount of ethyl acetate and the residual Salen was precipitated with petroleum ether. The resulting suspension was filtered off and the filtrate was evaporated under vacuum, dissolved in diethylether, filtered and evaporated under reduced pressure. The brown solid was then purified by column chromatography on silica gel (Petroleum Ether/ AcOEt 5:1) to give the desired [4+2] cyclodimer which was analyzed by chiral HPLC.

3,10-dihydroxy-6,12-diisopropyl-3,10-dimethyltricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-5,11-diene-4,9-dione (283)



- CAS: [113159-72-1]
- MW: 332.20 g.mol⁻¹
- EM: 332.43 g.mol⁻¹
- Formula: C₂₀H₂₈O₄

Carvacrol **178** (25 mg, 26 μL, 0.166 mmol) was submitted to the typical procedure using 83 mg (0.109 mmol) of (*R,R*)-**267a**. Cyclodimer **283** was obtained as colourless crystals in 64% yield (18 mg) and in 55% ee.

m.p.: 138 °C (lit.^[39, 180]: 138-139 °C).

R_f: 0.17 (cyclohexane / EtOAc 5:1).

IR (Neat): ν_{max} = 3451, 2967, 1724, 1676, 1157 cm⁻¹.

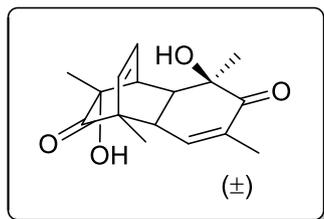
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.85 (sptd, *J* = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 2.33 (bs, 1H), 2.49 (spt, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 2.4, 11.6 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 2.1, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 4.04 (bs, 1H), 5.85 (dt, *J* = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 5.97 (bs, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 212.5, 202.1, 166.7, 148.8, 126.3, 120.2, 73.6, 73.1, 56.0, 44.8, 42.2, 41.1, 33.4, 33.1, 32.4, 26.1, 23.1, 20.9, 20.2, 19.4.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 333 ([M+H]⁺, 100).

HRMS (ESIMS): calculated for C₂₀H₂₈O₄Na 355.1885 found 355.1897.

HPLC : Daicel Chiralpak AS-H column, elution with hexane/isopropanol = 95:5, flow rate = 0.5 mL/min, wavelength = 254 nm, retention time: 18.0 min for (*R,R*)-biscarvacrol (+)-**283** and 25.0 min for (*S,S*)-biscarvacrol (–)-**283**.

3,10-dihydroxy-3,5,8,10-tetramethyltricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-5,11-diene-4,9-dione (152)

- CAS: [5520-77-4]
- MW: 276.33 g.mol⁻¹
- EM: 276.14 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₆H₂₀O₄

2,6-dimethylphenol **151** (25 mg, 0.205 mmol) was submitted to the typical procedure using 101 mg (0.133 mmol) of (**R,R**)-**267a**. Cyclodimer **152** was obtained as colourless crystals in 86% yield (24 mg) and in 28% ee

m.p.: 173 °C (lit.^[180]: 174 °C and 194-196 °C).

R_f: 0.13 (cyclohexane / EtOAc, 5 : 1).

IR (NaCl): ν_{\max} = 3416, 1713, 1670 cm⁻¹.

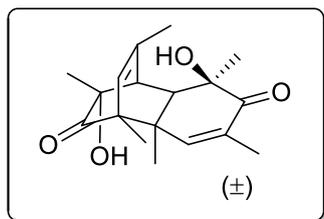
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.24 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.85 (t, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.25 (bs, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 3.39 (dt, *J* = 1.7, 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 5.51 (dd, *J* = 1.0, 8.2 Hz, 1H), 6.20-6.35 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 214.8, 203.1, 139.4, 138.8, 135.5, 133.3, 73.8, 72.9, 53.8, 44.4, 43.6, 42.8, 31.8, 26.3, 16.4, 15.7.

LRMS (EIMS) *m/z* (relative intensity): 276 ([M]⁺, 69), 216 (13), 215 (52), 188 (35), 187 (100), 159 (65), 122 (43).

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H column, elution with hexane/*isopropanol* = 90:10, flow rate = 0.5 mL/min, wavelength = 254 nm, retention time: 24.4 min for the first enantiomer and 48.1 min for the second enantiomer.

3,10-dihydroxy-3,5,7,8,10,11-hexamethyltricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-5,11-diene-4,9-dione (297)



- CAS: [40525-14-2]
- MW: 304.38 g.mol⁻¹
- EM: 304.17 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₈H₂₄O₄

2,4,6-trimethylphenol **177** (25 mg, 0.184 mmol) was submitted to the typical procedure using 91 mg (0.133 mmol) of (**R,R**)-**267a**. Cyclodimer **297** was obtained as a colourless residue in 64% yield (18 mg) and in 18% ee.

m.p.: 179 °C (lit.^[180]: 181-182 °C).

R_f: 0.24 (cyclohexane / EtOAc 5:1).

IR (NaCl): ν_{\max} = 3481, 2972, 2927, 1719, 1681, 1448, 1361 cm⁻¹.

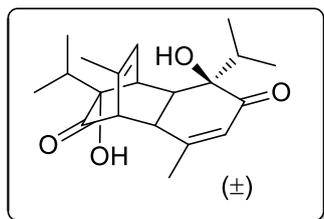
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.50 (bs, 1H), 2.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (bs, 1H), 4.98 - 5.05 (m, 1H), 6.01 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 214.2, 202.6, 145.4, 145.2, 133.2, 127.7, 73.9, 72.3, 57.8, 48.9, 48.8, 45.4, 32.6, 25.3, 23.3, 21.6, 16.4, 12.6.

LRMS (EIMS) m/z (relative intensity): 304 ([M]⁺, 1), 152 (18), 136 (32), 110 (55), 28 (71).

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H column, elution with hexane/isopropanol = 95:5, flow rate = 0.5 mL/min, wavelength = 254 nm, retention time: 14.0 min for the first enantiomer and 15.5 min for the second enantiomer.

3,10-dihydroxy-6,12-diisopropyl-3,10-dimethyltricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-5,11-diene-4,9-dione (298)



- CAS: [90334-19-3]
- MW: 332.20 g.mol⁻¹
- EM: 332.43 g.mol⁻¹
- Formula: C₂₀H₂₈O₄

Thymol **296** (25 mg, 0.166 mmol) was submitted to the typical procedure using 83 mg (0.109 mmol) of **(R,R)-267a**. Cyclodimer **298** was obtained as colourless crystals in 82% yield (23 mg) and in 68% ee

m.p.: 160 °C (lit.^[180]: 168-170 °C).

R_f: 0.27 (cyclohexane / EtOAc 5:1)

IR (NaCl): ν_{\max} = 3481, 2972, 2927, 1719, 1681, 1448, 1361 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.59 (sept., J = 6.7 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.78 (sept., J = 6.7 Hz, H), 1.97 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.26 (bs, 1H), 3.09 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 1.7, 2.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 1.5, 6.7 Hz, 1H), 3.79 (bs, 1H), 5.79-5.89 (m, 1H), 5.99 (t, J = 1.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 215.0, 201.9, 156.1, 135.9, 126.8, 125.6, 78.4, 78.0, 57.4, 47.4, 42.0, 37.5, 37.4, 32.6, 22.3, 21.5, 16.9, 16.8, 16.4, 16.2.

LRMS (ESIMS) m/z (relative intensity): 333 ([M+H]⁺, 100).

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H column, elution with hexane/*isopropanol* = 90:10, flow rate = 0.5 mL/min, wavelength = 254 nm, retention time: 19.0 min for the first enantiomer **(R,R)-298** and 53.0 min for the second enantiomer **(S,S)-298**.

Semi-preparative HPLC separations were performed using a Chiralcel AS-H column (250 × 20 mm) on a Varian system equipped with ProStar 215 pumps and a ProStar 320 UV-visible detector. Separation was done eluting with *n*-hexane/*isopropanol* (70:30) mixture, with a flow of 10 mL / min. Enantiomer 1 was collected after 15 minutes whereas the second enantiomer was collected at 30 minutes.

Absolute configurations of *ortho*-quinol based stereocenters was determined by X-ray diffraction analysis. Single crystals were obtained for both enantiomers after a single recrystallization from diethylether, as attempts from chloroform and ethanol failed. X-ray analyses were carried out at the IECB X-ray facility (UMS 3033 CNRS) on a Rigaku ultrabright FR-X rotating anode at the copper K α wavelength (1.54178Å). This diffractometer has a highly focused beam (70 μ m) achieved with the new VariMax VHF (Very High Flux) optics. The setup is completed with an AFC12 goniometer and an enhanced sensitivity Dectris Pilatus 200 detector.

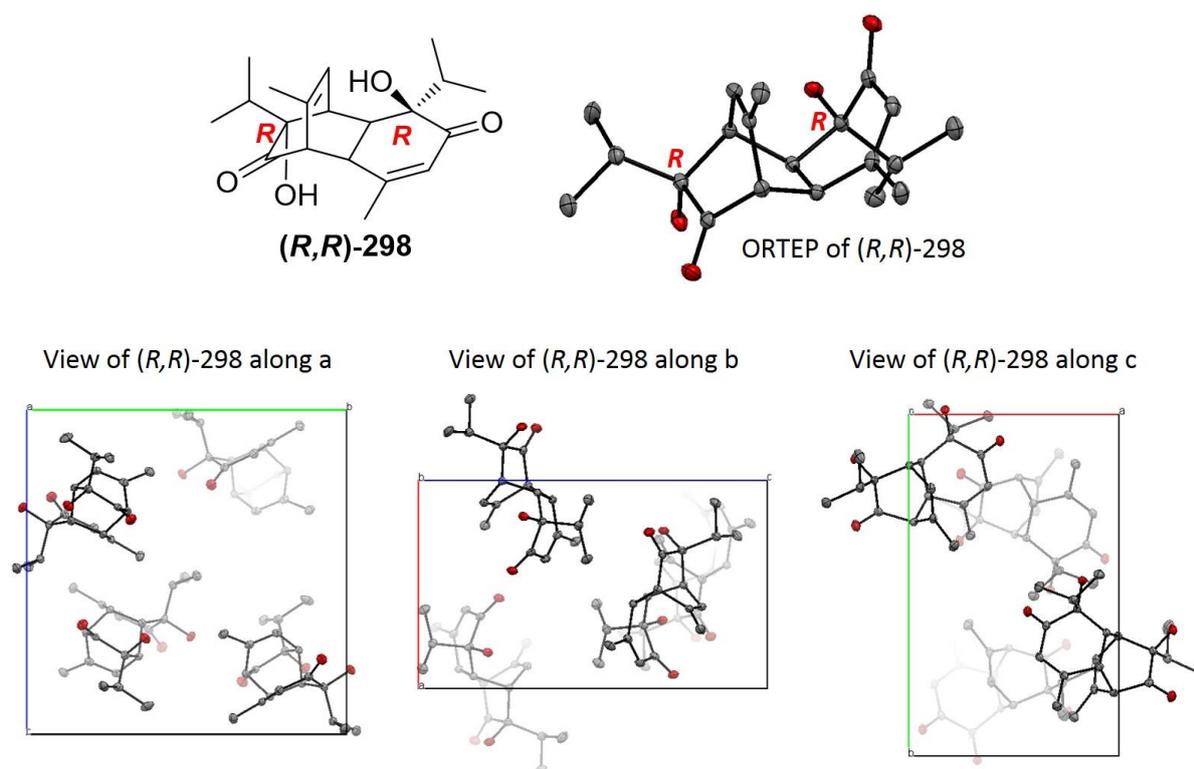
The single crystals were mounted in paratone oil on a Mitegen micromount which is then cooled under a cold stream of nitrogen to 100K using an Oxford Cryosystem of the 700 series. A routine unit cell determination was achieved by means of a single omega scan. For this 18 images corresponding to 1 degree slices are collected in 10 degree steps at a default exposure time of 5 seconds. The exposure time was adjusted according to crystal size, composition and diffraction quality after assessment of the initial diffraction images. These 18 images are harvested for the strongest reflections (observation criterion of $I > 5$ to $10 \sigma(I)$) which are then used to determine the crystal symmetry, orientation matrix and unit cell dimensions, forming the basis for the calculation of a full data collection strategy. The strategy targets are to cover reciprocal space for the asymmetric unit to a minimum of 99% completeness at a resolution of 0.82Å with a minimum of 3-fold redundancy using copper radiation. Images are collected as 1 degree slices, with a standard detector to sample distance of 45mm. The time per frame was chosen according to the observed diffraction strength of the unit cell images (in both cases here, 10sec).

The CrystalClear suite of programs version 2.1 b25 was used throughout the whole diffraction experiment, from diffractometer control, through data collection strategy calculation to integration of the data collected on the FRX device.^[197] Data was routinely integrated and corrected for absorption by the multi-scan approach using the RIGAKU INTEGRATE 3D routine available within CrystalClear.

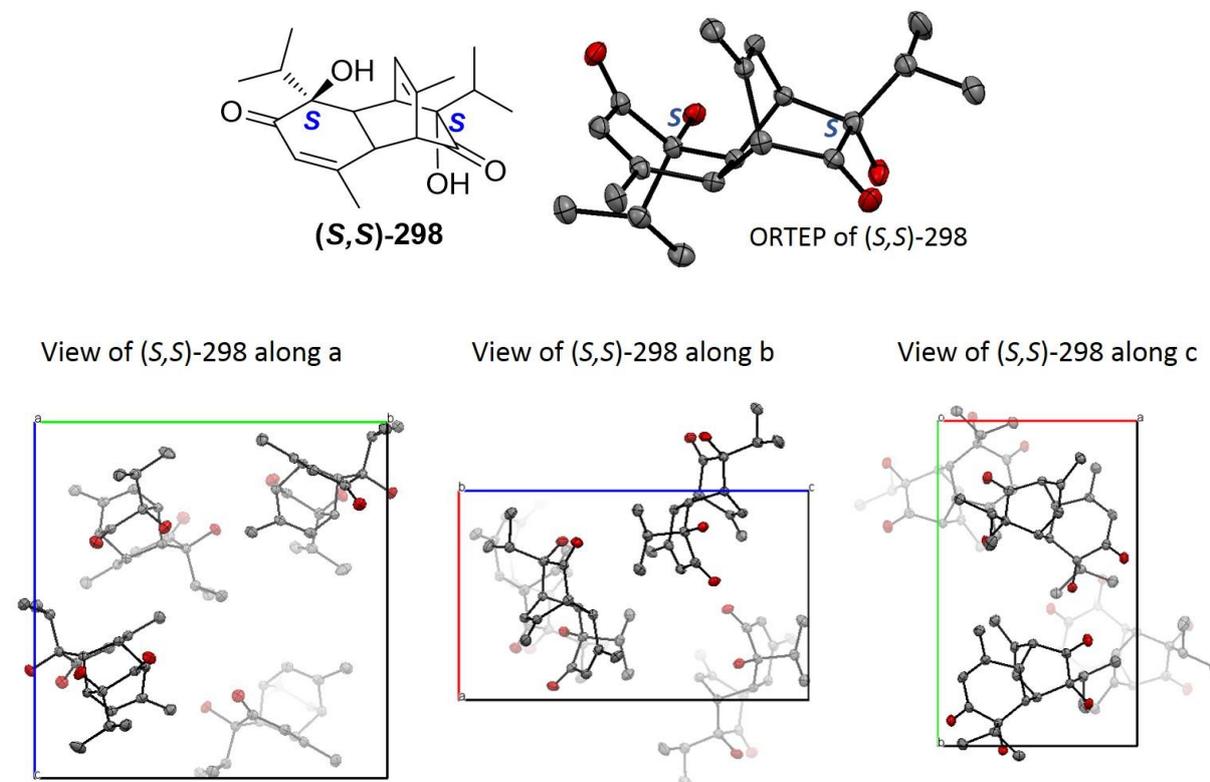
The crystal structures were solved by direct methods with SHELXD 2013 and refined on F^2 using SHELXL-2013^[194] as implemented in the WinGX suite of programs.^[198] Anisotropic displacement parameters were assigned to all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms bonded to carbon atoms were included at calculated positions and the thermal parameters were constrained to ride on the atom to which they are bonded. The absolute configuration was established by anomalous-dispersion effects in diffraction measurements on the crystals. Flack parameters are reported in the cif files.^[199] Hydrogens were removed on the following figures for clarity (Figures 63 and 64).

Enantiomer 1 (first eluted, retention time at 15 min) :Absolute configuration of *ortho*-quinol centers : **(*R,R*)** $[\alpha]_D^{20} = +219$ ($c = 0.35$, CHCl_3).

Flack parameter : 0.05

**Figure 63****Table 2** Cell characteristics of single crystal of (+)-bisthymol ((*R,R*)-298).

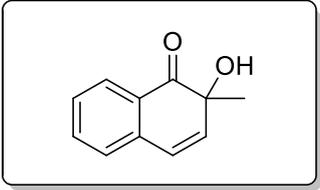
Formula	Space group	Cell length	Cell angles	Cell volume	Z, Z'	R-Factor
$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$	$P2_12_12_1$ (orthorhombic)	a: 8.620 Å b: 14.100 Å c: 14.370 Å	α: 90° β: 90° γ: 90°	1746.56 Å ³	Z = 4 Z' = 0	3.16 %

Enantiomer 2 (second eluted, retention time at 30 min) :Absolute configuration of *ortho*-quinol centers : **(*S,S*)** $[\alpha]_D^{20} = -206$ ($c = 0.35$, CHCl_3).Flack parameter : -0.08 **Figure 64****Table 3** Cell characteristics of single crystal of (–)-bisthymol ((*S,S*)-298).

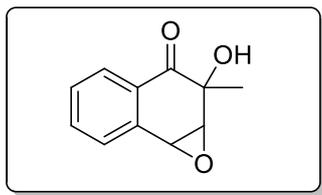
Formula	Space group	Cell length	Cell angles	Cell volume	Z, Z'	R-Factor
$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$	$P2_12_12_1$ (orthorhombic)	a: 8.571 Å b: 14.059 Å c: 14.236 Å	α: 90° β: 90° γ: 90°	1715.43 Å ³	Z = 4 Z' = 0	3.22 %

II.11 Oxidation of 2-methyl-1-naphthol using *m*-CPBA

To an hour stirred solution of partially dried (overnight under vacuum) and titrated *m*-CPBA (71 % w/w, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ ([arenol] = 0.33M) was added 2-methyl-1-naphthol **159**. The mixture was stirred at room temperature under N₂ for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure to afford after purification by column chromatography (cyclohexane / acetone 98:2 then 5:1), recovered **159** as a reddish oil (8 mg, 20 %), the *ortho*-quinol **160** (16 mg, 44 %) as a reddish oil and the epoxyde **161** (14 mg, 29 %) as a yellow oil.

2-hydroxy-2-methylnaphthalen-1-(2H)-one (160)	
	<ul style="list-style-type: none"> • CAS: [141982-21-0] • MW: 174.2 g.mol⁻¹ • EM: 174.07 g. mol⁻¹ • Formula: C₁₁H₁₀O₂
R_f : 0.69 (cyclohexane / acetone 5:1).	
IR (Neat) : ν _{max} = 3452, 2873, 1693, 1293 cm ⁻¹ .	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 1.45 (s, 3H), 3.41 (bs, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 9.8, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 9.8, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.7, 1H), 7.36 (td, <i>J</i> = 1.1 ; 7.6, 1H), 7.59 (td, <i>J</i> = 1.2 ; 7.6, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H).	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 204.2, 137.8, 137.0, 135.2, 128.2, 128.2, 128.1, 127.5, 127.2, 124.2, 75.3, 28.5.	
LRMS (EIMS) <i>m/z</i> (relative intensity) : 174 (M ⁺ , 9), 131 (17), 28 (100).	
HPLC : Daicel Chiralpak AS-H column, elution with hexane/ <i>isopropanol</i> = 90:10, flow rate = 0.5 mL/min, wavelength = 230 nm, retention time: 15.0 min for the (<i>S</i>)-enantiomer and 22.0 min for the (<i>R</i>)-enantiomer.	

These data were consistent with previous literature.^[93]

1a,2-dihydro-2-hydroxy-2-methylnaphtho[1,2b]oxiren-3-(7bH)-one (161)

- CAS: [1175538-68-7]
- MW: 190.2 g.mol⁻¹
- EM: 190.06 g. mol⁻¹
- Formula: C₁₁H₁₀O₃

R_f: 0.26 (cyclohexane / acetone 5:1).

IR (Neat): ν_{\max} = 3452, 2873, 1702, 1611, 1384, 1293, 1107 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.33 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 4.2, 2H), 4.11 (d, *J* = 4.2, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.2).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 198.9, 138.5, 133.9, 130.2, 129.7, 129.6, 128.3, 75.2, 57.0, 52.9, 24.2.

LRMS (CIMS) *m/z* (relative intensity): 208 ([M+NH₄]⁺, 100), 192 (42), 166 (22).

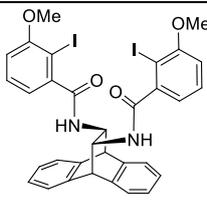
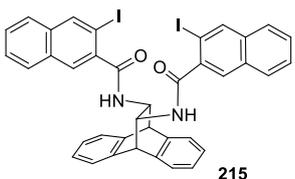
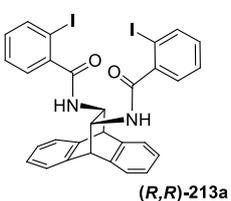
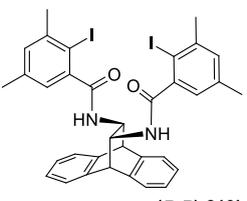
HRMS (ESIMS) : calculated for C₁₁H₁₀O₃Na 213.0528 found 213.0518.

These datas were consistent with previous literature.^[93]

II.12 Oxygenation reaction using *in situ* generated iodaneTypical procedure for the asymmetric HPD-reaction using *in situ* generated Salen-type λ^5 -iodanes

To a round bottomed flask containing the Salen type iodinated compound (0.65 equiv.) was added a freshly prepared solution of 3,3-dimethyldioxirane (typically 0.07 M, 3.9 equiv.). The resulting solution was stirred at room temperature until a precipitate appeared (i.e. 5-10 min.), after which time carvacrol (25 mg, 26 μ L, 0.166 mmol). The resulting suspension was solubilized by the addition of partially dried 2,2,2-trifluoroethanol (*i.e.* TFE) until obtaining a (14:1) acetone/TFE mixture (v/v) and the reaction was allowed to run at room temperature for a maximum of three days. The reaction was filtered, evaporated under reduced pressure, dissolved in a small amount of ethyl acetate and the residual Salen was precipitated with petroleum ether. The resulting suspension was filtered of and the filtrate was evaporated under vacuum, dissolved in diethylether, filtered and evaporated under reduced pressure. The brown solid was then purified by column chromatography on silica gel (Petroleum Ether/ AcOEt 5:1) to give the desired [4+2] cyclodimer which was analyzed by chiral HPLC.

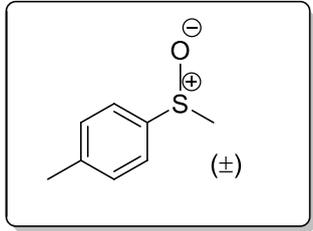
Table 2. Attempts for the *in situ* generation of chiral iodanes.

Entry	Salen-type iodo compound	Observations	Yield ^(a)	E _e ^(b)
1	 (<i>R,R</i>)-213c	No reaction, high degradation	--	--
2	 215	No reaction, high degradation	--	--
3	 (<i>R,R</i>)-213a	Slow reaction, High degradation, 27% of carvacrol recovered after 72 h	39%	20%
4	 (<i>R,R</i>)-213b	Slow reaction, low degradation, 100% conversion after 72 h	62%	6%

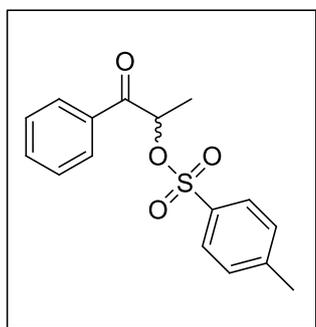
a) isolated yield. b) asymmetry induction measured by Chiral HPLC.

II.13 Preliminary results on other oxygenation reactions

II.13.1 Oxygenation of sulfide compounds

<i>para</i> -tolylmethylsulfoxyde (37)	
	<ul style="list-style-type: none"> • CAS: [934-72-5] • MW: 154.23 g.mol⁻¹ • EM: 154.05 g.mol⁻¹ • Formula: C₈H₁₀SO
<p>The sulfoxide 37 could also be prepared by dissolving the Salen (<i>R,R</i>-211c) (63 mg, 0.094 mmol, 0.65 equiv.) in 2,2,2-trifluoroethanol (10 mL). The sulfide 36 was then added (20 mg, 20 μL, 0.145 mmol, 1.0 equiv) and the resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours after which time the solvent was removed under vacuum and EtOAc (20 mL) was added to precipitate the Salen after vigorously stirring at room temperature for 30 minutes. The resulting suspension was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography on SiO₂, eluting with cyclohexane / EtOAc (1:1) then EtOAc to furnish the sulfoxide 37 (21 mg, 95 %) as a white residue.</p>	
<p>m.p.: 74-75 °C (lit.^[200]: 74-75 °C)</p>	
<p>R_f: 0.21 (cyclohexane / EtOAc 5:1).</p>	
<p>IR (Neat): ν_{max} = 3439, 2918, 2850, 1716, 1042 cm⁻¹.</p>	
<p>¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.42 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H).</p>	
<p>¹³C NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 75 MHz): δ = 142.6, 141.6, 130.2, 123.7, 44.1, 21.5.</p>	
<p>LRMS (EIMS) <i>m/z</i> (relative intensity): 154 (M⁺, 6), 139 (15), 91 (12), 63 (18), 18 (100).</p>	
<p>HPLC: Daicel Chiralpak AS-H column, elution with hexane/<i>isopropanol</i> = 50:50, flow rate = 0.5 mL/min, wavelength = 254 nm, retention time: 22.0 min for the (<i>R</i>)-enantiomer and 35.0 min for the (<i>S</i>)-enantiomer.</p>	

These datas were consistent with previous literature.^[200]

II.13.2 α -Tosyloxylation of propiophenone using *in-situ* generated oxazoline-type iodane1-oxo-1-phenylpropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (**101**)

- CAS: [87456-64-2]
- MW: 304.36 g.mol⁻¹
- EM: 304.7 g.mol⁻¹
- Formula: C₁₆H₁₆SO₄

To a stirred solution of oxazoline **256** (15 mg, 0.045 mmol, 0.1 equiv.) in a 1:1 mixture (1.2 mL) of CH₂Cl₂ (0.6 mL) and CH₃CN (0.6 mL) were added propiophenone (**102**, 61 μ L, 0.46 mmol, 1.0 equiv) and TsOH·H₂O (260 mg, 1.37 mmol, 3.0 equiv.). A solution of m-CPBA (77% weight purity, 306 mg, 1.37 mmol, 3.0 equiv.) in a 1:1 mixture (1.8 mL) of CH₂Cl₂ (0.9 mL) and CH₃CN (0.9 mL) was slowly added over 1 hour. The resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours after which time no evolution was observed by TLC analysis (cyclohexane/AcOEt 10:1).

The reaction mixture dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) washed with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (2 \times 10 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 \times 15 mL), brine (1 \times 20 mL) and water (1 \times 20 mL). The organic layer was dried on Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to furnish a pale yellow oil which was purified by column chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/AcOEt (10:1) to provide unreacted propiophenone **102** (21 mg, 34% yield) as a pale yellow oil and the 1-oxo-1-phenylpropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate **101** as white crystals (72 mg, 60% of conversion) in 52 % yield and in 6% ee.

m.p.: 76-77 °C (lit.: 68-76°C).

R_f: 0.41 (cyclohexane / EtOAc 4:1).

IR (Neat): ν_{\max} = 3065, 2926, 1701, 1597, 1494, 1450, 1363, 1177, 923 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.78 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.27 (bd, *J* = 8.1 Hz, 2H_{ar}), 7.45 (dtd, *J* = 1.2, 6.6 Hz, 2H_{ar}), 7.58 (tt, *J* = 1.2, 6.6 Hz, 1H_{ar}), 7.75 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2H_{ar}), 7.87 (bdd, *J* = 1.2, 8.7 Hz, 2H_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 194.9, 145.1, 134.0, 133.8, 133.6, 129.9, 128.9, 128.8, 128.1, 21.8, 18.9.

LRMS (ESIMS) *m/z* (relative intensity): 327 ([M+Na]⁺, 100).

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H column, elution with hexane/*isopropanol* = 70:30, flow rate = 0.5 mL/min, wavelength = 254 nm, retention time: 19.6 min for the (*R*)-enantiomer and 22.3 min for the (*S*)-enantiomer.

These data were consistent with previous literature.^[70b]

II.14 Theoretical calculations

Calculations were performed with the Gaussian 09 suite of programs^[201] using the hybrid functional B3LYP. B3LYP is a three parameter functional developed by Becke, which combines the Becke gradient-corrected exchange functional and the Lee-Yang-Parr functionals with part of exact HF exchange energy.^[202] Iodine atom was treated with a Stuttgart-Dresden pseudopotential in combination with its adapted basis set.^[203] Oxygen, Nitrogen, Carbon and Hydrogen atoms have been described with a 6-31G(d,p) double- ζ basis set.^[204] Geometry optimisations were carried out without any symmetry restriction, the nature of the minimum was verified with analytical frequency calculations. All total energies and Gibbs free energies have been zero-point energy (ZPE) and temperature corrected using unscaled density functional frequencies. Natural Bond Orbital (NBO) analysis was used to calculate the natural charges.^[205] Local descriptors of nucleophilicity have been proposed in the literature and the relative nucleophilicity index was introduced by Roy and co-workers.^[153] The global softness was given as

$$S = 1 / (\text{IP} - \text{EA})$$

IP and EA being, respectively, the ionization potential and the electron affinity ($\Delta_{(\text{SCF})}$ approach, energy differences between cation/neutral molecules and neutral/anion molecules). If we use the relationship between local softness and the Fukui function, $S_k^+ = f_k^+ S$ and $S_k^- = f_k^- S$, the relative nucleophilicity corresponds to

$$S_k^- / S_k^+$$

The condensed forms of the Fukui function^[206] on the atom k are given as follow

$$f_k^+ = q_k(\text{N}+1) - q_k(\text{N})$$

$$f_k^- = q_k(\text{N}) - q_k(\text{N}-1)$$

A natural population analysis yields $q_k(\text{N}-1)$, $q_k(\text{N})$ and $q_k(\text{N}+1)$.

Table 3. Selected theoretical descriptors of iodobenzene and iodonaphthalene derivatives.

Entry	Compound	IP ^[a]	EA ^[b]	S ^[c]	f_- ^[d]	f_+ ^[e]	S _I ^{-[f]}	S _I ^{+[g]}	S _I ^{-/S_I⁺[h]}
1	1-iodobenzene	8.665	-0.450	0.110	0.519	0.463	0.057	0.051	1.118
2	2-iodonaphthalene	7.910	-0.020	0.126	0.127	0.254	0.016	0.032	0.500
3	1-iodosylbenzene	8.199	0.305	0.127	0.442	0.316	0.056	0.040	1.400
4	2-iodosyl-naphthalene	7.813	0.426	0.135	0.341	0.240	0.046	0.032	1.420
5	2-iodobenzoic acid	9.243	0.293	0.112	0.328	0.424	0.037	0.047	0.787
6	3-iodo-2-naphthoic acid	8.283	0.670	0.131	0.128	0.203	0.017	0.026	0.654
7	2-iodosylbenzoic acid	8.011	0.784	0.138	0.078	0.270	0.011	0.037	0.297
8	3-iodosyl-2-naphthoic acid	7.731	0.844	0.145	0.068	0.266	0.010	0.039	0.259
9	methyl 2-iodobenzoate	8.856	-0.094	0.112	0.598	0.402	0.067	0.045	0.672
10	methyl 3-iodo-2-naphthoate	7.907	0.499	0.135	0.098	0.287	0.013	0.039	0.333
11	methyl 2-iodosylbenzoate	7.917	0.674	0.138	0.073	0.275	0.013	0.038	0.342
12	methyl 3-iodosyl-2-naphthoate	7.647	1.004	0.151	0.055	0.262	0.008	0.039	0.205

[a] Ionization potential (eV).

[b] Electron affinity (eV).

[c] Global chemical softness (eV⁻¹).

[d] Condensed Fukui function for nucleophilic site.

[e] Condensed Fukui function for electrophilic site.

[f] Local softness of the iodine center (nucleophilic power; eV⁻¹).

[g] Local softness of the iodine center (electrophilic power; eV⁻¹).

[h] Relative nucleophilicity index of the iodine center.

Références bibliographiques

- [1] L. R. McDowell, in *Minerals in animals and human nutrition*, Academic Press, San Diego, CA, **1992**, pp. 305-323.
- [2] A. Varvoglis, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5739-5744.
- [3] B. Courtois, *Ann. Chim.* **1813**, *88*, 304-310.
- [4] a) L.-J. Gay-Lussac, *Ann. Chim.* **1813**, *88*, 311-318; b) L. J. Gay-Lussac, *Ann. Chim.* **1813**, *88*, 319-321.
- [5] H. Davy, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1814**, *104*, 74-93.
- [6] C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154-160.
- [7] V. Meyer, C. Hartman, *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1727-1732.
- [8] G. Bugge, *Das Buch der grossen Chemiker*, Chemie : Weinheim, **1929**.
- [9] R. B. Sandin, *Chem. Rev.* **1943**, *32*, 249-276.
- [10] D. F. Banks, *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243-266.
- [11] J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54-68.
- [12] F. C. Küpper, M. C. Feiters, B. Olofsson, T. Kaiho, S. Yanagida, M. B. Zimmermann, L. J. Carpenter, G. W. Luther, Z. Lu, M. Jonsson, L. Kloo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11598-11620.
- [13] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762-785.
- [14] C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759.
- [15] a) G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446-448; b) R. J. Hach, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321-4324.
- [16] G. R. Desiraju, P. S. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. A. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen, in *IUPAC Provisional Recommendation : Definition of the Halogen Bond, Recommendation submitted by the IUPAC task group (2009-032-1-100)*, **2009**.
- [17] K.-Y. Akiba, in *Chemistry of hypervalent compounds* (Ed.: K.-Y. Akiba), Wiley-VCH : New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **1999**, pp. 1-48.
- [18] C.-K. Lee, T. C. W. Mak, W.-K. Li, J. F. Kirner, *Acta Cryst. B* **1977**, *33*, 1620-1622.
- [19] a) E. M. Archer, T. G. van Schalkwyk, *Acta Cryst.* **1953**, *6*, 88-92; b) G. F. Koser, R. H. Wettach, J. M. Troup, B. A. Frenz, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3609-3611.
- [20] A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524-1552.

- [21] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [22] P. J. Stevenson, A. B. Treacy, M. Nieuwenhuyzen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 589-592.
- [23] A. Schröckeneder, D. Stichnoth, P. Mayer, D. Trauner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1523-1527.
- [24] T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360-3367.
- [25] R. M. Moriarty, O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250.
- [26] a) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052-9070; b) M. Bielawski, M. Zhu, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610-2618; c) M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Commun.* **2007**, 2521-2523.
- [27] M. J. Bouma, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14242-14245.
- [28] a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586; b) K. Niedermann, J. M. Welch, R. Koller, J. Cvengroš, N. Santschi, P. Battaglia, A. Togni, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5753-5761; c) V. V. Zhbankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, J. T. Bolz, A. J. Simonsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547-6551; d) J. P. Brand, D. F. Gonzalez, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102-115; e) G. L. Tolnai, S. Ganss, J. P. Brand, J. Waser, *Org. Lett.* **2012**, *15*, 112-115; f) J. P. Brand, J. Waser, *Synthesis* **2012**, *44*, 1155-1158; g) D. Fernández González, J. P. Brand, R. Mondière, J. Waser, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631-1639.
- [29] M. Ochiai, Y. Kitagawa, N. Takayama, Y. Takaoka, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233-9234.
- [30] a) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787-3790; b) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841-5851.
- [31] L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235-2261.
- [32] M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Nagao, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6565-6566.
- [33] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [34] M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 133-136.
- [35] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
- [36] a) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, G. F. Koser, *Synlett* **1990**, 365-383; b) M. Ochiai, Y. Takeuchi, T. Katayama, T. Sueda, K. Miyamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244-12245.
- [37] a) G. M. Loudon, A. S. Radhakrishna, M. R. Almond, J. K. Blodgett, R. H. Boutin, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272-4276; b) R. H. Boutin, G. M. Loudon, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4277-4284.

- [38] a) S. Oae, Y. Uchida, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 202-208; b) J.-P. Finet, *Ligand Coupling Reaction with Heteroatomic Compounds*, Pergamon, Oxford, **1998**; c) Y. Yamamoto, K. Akiba, in *Chemistry of Hypervalent Compounds* (Ed.: K. Akiba), Wiley-VCH, New York, **1999**, p. 279.
- [39] L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552-3555.
- [40] T. Imamoto, H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 967-968.
- [41] D. G. Ray, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673.
- [42] E. Hatzigrigoriou, A. Varvoglis, M. Bakola-Christianopoulou, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 315-318.
- [43] A. Y. Kuposov, V. V. Boyarskikh, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3613-3615.
- [44] V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299-5302.
- [45] A. Kirschning, C. Plumeier, L. Rose, *Chem. Commun.* **1998**, 33-34.
- [46] T. Wirth, U. H. Hirt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 23-26.
- [47] U. H. Hirt, B. Spingler, T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674-7679.
- [48] T. Wirth, G. Fragale, M. Spichy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3376-3381.
- [49] Urs H. Hirt, Martin F. H. Schuster, Andrew N. French, Olaf G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569-1579.
- [50] U. Farid, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3462-3465.
- [51] a) M. Małosza, D. Sulikowski, O. Maltsev, *Synlett* **2008**, 1711-1713; b) F. Foschi, D. Landini, V. Lupi, V. Mihali, M. Penso, T. Pilati, A. Tagliabue, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10667-10670.
- [52] U. Farid, F. Malmedy, R. Claveau, L. Albers, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7018-7022.
- [53] a) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3863-3870; b) D. J. Cram, R. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3871-3875; c) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3875-3883; d) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3767-3772; e) H. C. Brown, K. J. Morgan, F. J. Chloupek, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2137-2153; f) P. Vogel, *Carbocation Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1985**.
- [54] M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691-8694.
- [55] M. Fujita, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama, *Chem. Commun.* **2007**, 1139-1141.
- [56] a) M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka, T. Sugimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068-7071; b) V. Snieckus, E. David, *Synfacts* **2010**, 1353-1353.

- [57] M. Fujita, M. Wakita, T. Sugimura, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3983-3985.
- [58] a) M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki, T. Sugimura, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1294-1297; b) M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki, T. Sugimura, *RSC Adv.* **2013**, 3, 17717-17725.
- [59] M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 7128-7138.
- [60] C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskiy, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9478-9482.
- [61] C. Röben, J. A. Souto, E. C. Escudero-Adán, K. Muñiz, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1008-1011.
- [62] W. Kong, P. Feige, T. de Haro, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2469-2473.
- [63] S. Hara, J. Nakahigashi, K. Ishi-i, M. Sawaguchi, H. Sakai, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Synlett* **1998**, 495-496.
- [64] N. Jalalian, B. Olofsson, *Tetrahedron* **2010**, 66, 5793-5800.
- [65] a) C. H. Oh, J. S. Kim, H. H. Jung, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1338-1340; b) K. M. Lancer, G. H. Wiegand, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3360-3364.
- [66] M. Bielawski, B. Olofsson, *Org. Synth.* **2009**, 86, 308-314.
- [67] a) R. D. Richardson, T. K. Page, S. Altermann, S. M. Paradine, A. N. French, T. Wirth, *Synlett* **2007**, 0538-0542; b) S. M. Altermann, R. D. Richardson, T. K. Page, R. K. Schmidt, E. Holland, U. Mohammed, S. M. Paradine, A. N. French, C. Richter, A. M. Bahar, B. Witulski, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5315-5328; c) U. Farooq, S. Schäfer, A.-u.-H. A. Shah, D. M. Freudendahl, T. Wirth, *Synthesis* **2010**, 1023-1029.
- [68] A. Rodríguez, W. J. Moran, *Synthesis* **2012**, 44, 1178-1182.
- [69] J. Yu, J. Cui, X.-S. Hou, S.-S. Liu, W.-C. Gao, S. Jiang, J. Tian, C. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 2039-2055.
- [70] a) A.-A. Guilbault, C. Y. Legault, *ACS Catal.* **2012**, 2, 219-222; b) A.-A. Guilbault, B. Basdevant, V. Wanie, C. Y. Legault, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11283-11295; c) M.-È. Thérien, A.-A. Guilbault, C. Y. Legault, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1193-1197.
- [71] M. Ochiai, in *Chemistry of Hypervalent Compounds* (Ed.: K. Akiba), Wiley-VCH, New York, **1999**, pp. 359-387.
- [72] R. Moriarty, O. Prakash, M. P. Duncan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 559-561.
- [73] Y. Yamamoto, H. Togo, *Synlett* **2006**, 0798-0800.
- [74] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336-345.

- [75] a) M. A. Weinberger, R. Greenhalgh, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1038-1041; b) G. R. Porter, H. N. Rydon, J. A. Schofield, *Nature* **1958**, *182*, 927; c) J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2342-2354.
- [76] a) M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376-1379; b) A. N. French, *Science* **2010**, *328*, 1365-1366.
- [77] a) D. M. Bowen, J. I. DeGraw, V. R. Shah, W. A. Bonner, *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 315-319; b) S. C. Pelly, S. Govender, M. A. Fernandes, H.-G. Schmalz, C. B. de Koning, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2857-2864.
- [78] Y. Kawase, S. Yamaguchi, O. Inoue, M. Sannomiya, K. Kawabe, *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1581-1584.
- [79] S. M. Altermann, S. Schäfer, T. Wirth, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5902-5907.
- [80] V. V. Zhdankin, A. E. Kuposov, J. T. Smart, R. R. Tykwinski, R. McDonald, A. Morales-Izquierdo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4095-4096.
- [81] U. Ladziata, J. Carlson, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6301-6304.
- [82] U. Ladziata, V. V. Zhdankin, *Synlett* **2007**, 0527-0537.
- [83] a) R. M. Moriarty, O. Prakash, M. P. Duncan, *Synthesis* **1985**, 943-944; b) A. Ozanne-Beaudenon, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065-7069.
- [84] a) A. Pelter, S. Elgendy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677-680; b) L. Kurti, P. Herczegh, J. Visy, M. Simonyi, S. Antus, A. Pelter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379-380; c) A. Pelter, R. S. Ward, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 273-282.
- [85] T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558-4566.
- [86] a) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175-2177; b) B. List, K. Zumbansen, *Synfacts* **2010**, 602.
- [87] V. Snieckus, M. O. Kitsching, *Synfacts* **2010**, 1000.
- [88] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215-9218.
- [89] a) S. K. Jackson, K.-L. Wu, T. R. R. Pettus, in *Biomimetic Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**, pp. 723-749; b) C.-C. Liao, R. K. Peddinti, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856-866; c) S. P. Roche, J. A. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4093; d) A. Bartoli, F. Rodier, L. Commeiras, J.-L. Parrain, G. Chouraqui, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 763-782; e) C.-X. Zhuo, W. Zhang, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662-12686.
- [90] K. A. Volp, A. M. Harned, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3001-3003.
- [91] S. J. Murray, H. Muller-Bunz, H. Ibrahim, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6268-6270.
- [92] J. K. Boppisetti, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223.

- [93] S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénéde, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605-4609.
- [94] W. Adam, T. Wirth, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 703-710.
- [95] M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Masaki, Y. Nagao, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5677-5678.
- [96] a) J.-P. Finet, in *Ligand Coupling Reactions with Heteroatomic Compounds*, Pergamon, Oxford, **1998**, pp. 9-46; b) M. Ochiai, in *Hypervalent Iodine in Chemistry - Modern Developments in Organic Synthesis (Topics in Current Chemistry)*, Vol. 224 (Ed.: T. With), Springer-Verlag : Berlin, Heidelberg, **2003**, pp. 5-68.
- [97] R. I. Davidson, P. J. Kropp, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1904-1909.
- [98] J. T. Su, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146-14147.
- [99] a) A. Ozanne, L. Pouységu, D. Depernet, B. François, S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903-2906; b) L. Pouységu, M. I. Marguerit, J. Gagnepain, G. Lyvinec, A. J. Eatherton, S. Quideau, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211-5214; c) J. Gagnepain, F. Castet, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533-1535 ; *ibid.* **2008**, *47*, 628; d) J. Gagnepain, R. Méreau, D. Dejugnac, J.-M. Léger, F. Castet, D. Deffieux, L. Pouységu, S. Quideau, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493-6505.
- [100] P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübbe, T. Tsumaki, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *503*, 84-130.
- [101] C. Baleizão, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987-4043.
- [102] a) B. M. Trost, M. R. Machacek, A. Aponick, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747-760; b) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2944; c) B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1-14; d) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; e) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.
- [103] a) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Vol. 6*, Springer Berlin / Heidelberg, **2004**, pp. 123-152; b) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Org. Synth., Coll. Vol. X* **2004**, *29*; c) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431; d) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6086-6087; e) M. E. Furrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776-6777; f) W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298.
- [104] H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.
- [105] a) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740; b) M. A. Beenen, D. J. Weix, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6304-6305; c) D. J. Weix, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317-1320; d) G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278-1284.
- [106] D. Liu, W. Tang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 513-516.
- [107] V. V. Zhdankin, A. Y. Kuposov, B. C. Netzel, N. V. Yashin, B. P. Rempel, M. J. Ferguson, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2194-2196.

- [108] F. R. Greenbaum, *Am. J. Pharm.* **1936**, *108*, 17.
- [109] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- [110] C. Ye, B. Twamley, J. n. M. Shreeve, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3961-3964.
- [111] S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467-495.
- [112] T. Dohi, N. Yamaoka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775-5785.
- [113] A. M. Harned, K. A. Volp, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1790-1810.
- [114] a) Z. Dong, S. Bai, G. P. A. Yap, J. M. Fox, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3781-3783; b) G. Huelgas, L. K. LaRochelle, L. Rivas, Y. Luchinina, R. A. Toscano, P. J. Carroll, P. J. Walsh, C. Anaya de Parrodi, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4467-4474.
- [115] a) A. Lu, T. Liu, R. Wu, Y. Wang, G. Wu, Z. Zhou, J. Fang, C. Tang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3872-3879; b) S. A. Moteki, S. Xu, S. Arimitsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17074-17076.
- [116] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590.
- [117] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 228-230.
- [118] M. E. Fox, A. Gerlach, I. C. Lennon, G. Meek, C. Praquin, *Synthesis* **2005**, 3196-3198.
- [119] W. E. Bachmann, L. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1458-1461.
- [120] M.-J. Brienen, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 190.
- [121] S. Hagishita, K. Kuriyama, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1435-1467.
- [122] a) A. M. Daly, M. F. Renahan, D. G. Gilheany, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 663-666; b) K. M. Ryan, C. Bousquet, D. G. Gilheany, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3613-3616.
- [123] K. Yang, R. J. Lachicotte, R. Eisenberg, *Organometallics* **1997**, *16*, 5234-5243.
- [124] R. W. Franck, E. G. Leser, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3932-3939.
- [125] a) M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 251-262; b) J. T. Kohrt, K. J. Filipowski, S. T. Rapundalo, W. L. Cody, J. J. Edmunds, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6041-6044.
- [126] D. Depernet, B. Francois, WO 02/057210, PCT/FR02/00189, US 2002/0107416, **2002**.
- [127] F. C. Zacconi, L. C. Koll, J. C. Podestá, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 40-46.
- [128] J. L. Charlton, G. Chee, H. McColeman, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1454-1462.
- [129] M. M. Farah, P. C. B. Page, B. R. Buckley, A. J. Blacker, M. R. J. Elsegood, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 758-769.

- [130] T. P. Mawhinney, M. A. Madson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3336-3339.
- [131] H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448-451.
- [132] Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
- [133] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [134] J. A. Bodkin, M. D. McLeod, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733-2746.
- [135] B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507-2510.
- [136] W. B. Young, J. J. Masters, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5228-5234.
- [137] P. O'Brien, S. A. Osborne, D. D. Parker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2519-2526.
- [138] K. Schwekendiek, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *18*, 2996-3002.
- [139] H. Hussain, I. R. Green, I. Ahmed, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329-3371.
- [140] A. P. Thottumkara, M. S. Bowsher, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933-2936.
- [141] A. Y. Kuposov, D. N. Litvinov, V. V. Zhdankin, M. J. Ferguson, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4791-4795.
- [142] A. A. Zagulyaeva, C. T. Banek, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4644-4647.
- [143] B. M. Trost, R. Braslau, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 532-537.
- [144] Z. Q. Lei, H. C. Ma, Z. Zhang, Y. X. Yang, *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 840-844.
- [145] a) V. V. Zhdankin, D. N. Litvinov, A. Y. Kuposov, T. Luu, M. J. Ferguson, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Chem. Commun.* **2004**, 106-107; b) V. V. Zhdankin, A. Y. Kuposov, D. N. Litvinov, M. J. Ferguson, R. McDonald, T. Luu, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6484-6491.
- [146] T. K. Page, T. Wirth, *Synthesis* **2006**, 3153-3155.
- [147] W. Adam, J. Bialas, L. Hadjirapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377-2377.
- [148] H. Mikula, D. Svatunek, D. Lumpi, F. Glöcklhofer, C. Hametner, J. Fröhlich, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 313-316.
- [149] A. R. Katritzky, J. K. Gallos, H. D. Durst, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 815-822.
- [150] J. N. Moorthy, K. Senapati, K. N. Parida, S. Jhulki, K. Sooraj, N. N. Nair, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9593-9601.
- [151] E. L. I. Shefter, W. Wolf, *Nature* **1964**, *203*, 512-513.

- [152] A. R. Katritzky, B. L. Duell, J. K. Gallos, H. D. Durst, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 1007-1011.
- [153] a) R. K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings, S. Pal, *J. Chem. Phys. A* **1998**, *102*, 3746-3755; b) R. K. Roy, S. Pal, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 8236-8245.
- [154] a) S. Quideau, L. Pouységu, *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, *31*, 617-680; b) S. Quideau, in *Modern Arene Chemistry* (Ed.: D. Astruc), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA : Weinheim, **2004**, pp. 539-573; c) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113-148.
- [155] J. S. Swenton, in *The Chemistry of Quinoid Compounds* (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport), John Wiley : New York, **1988**, pp. 899-962.
- [156] C.-C. Liao, C.-S. Chu, T.-H. Lee, P. D. Rao, S. Ko, L.-D. Song, H.-C. Shiao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4102-4110.
- [157] I. Churcher, D. Hallett, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10350-10358.
- [158] S. Quideau, L. Pouységu, M. Oxoby, M. A. Looney, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.
- [159] a) R. Carlini, K. Higgs, C. Older, S. Randhawa, R. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330-2331; b) S.-Y. Gao, Y.-L. Lin, P. Dharma Rao, C.-C. Liao, *Synlett* **2000**, 421-423; c) S.-Y. Gao, S. Ko, Y.-L. Lin, R. K. Peddinti, C.-C. Liao, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297-308; d) H.-F. Hou, R. K. Peddinti, C.-C. Liao, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2477-2480.
- [160] L. Pouységu, A.-V. Avellan, S. Quideau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425-3436.
- [161] G. Quinkert, S. Scherer, D. Reichert, H.-P. Nestler, H. Wennemers, A. Ebel, K. Urbahns, K. Wagner, K.-P. Michaelis, G. Wiech, G. Prescher, B. Bronstert, B.-J. Freitag, I. Wicke, D. Lisch, P. Belik, T. Crecelius, D. Hörstermann, G. Zimmermann, J. W. Bats, G. Dürner, D. Rehm, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1683-1772.
- [162] C.-C. Liao, C.-P. Wei, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4553-4556.
- [163] B. Miller, in *Mechanisms of Molecular Migrations, Vol. 1* (Ed.: B. S. Thyagarajan), Wiley : New York, NY, **1968**, pp. 247-313.
- [164] a) G. Andersson, *Acta Chem. Scand. B* **1976**, *30*, 64-70; b) G. Andersson, *Acta Chem. Scand. B* **1976**, *30*, 403-406.
- [165] a) G. Andersson, P. Berntsson, *Acta Chem. Scand. B* **1975**, *29*, 948-952; b) C.-H. Lai, Y.-L. Shen, C.-C. Liao, *Synlett* **1997**, *12*, 1351-1352.
- [166] W. Metlesics, F. Wessely, *Monatsh. Chem.* **1957**, *88*, 108-117.
- [167] D. Deffieux, I. Fabre, A. Titz, J.-M. Léger, S. Quideau, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8731-8738.
- [168] a) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553-566; b) D. M. Birney, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127-4133.
- [169] J. B. Macaulay, A. G. Fallis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1136-1144.

- [170] J. Gagnepain, F. Castet, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 628-628.
- [171] H. Auksi, P. Yates, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2510-2517.
- [172] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, K. B. Simonsen, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071-3079; b) K. C. Nicolaou, K. B. Simonsen, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555-3559; c) D. Barnes-Seeman, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503-1504.
- [173] L. Ebersson, M. P. Hartshorn, O. Persson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1735-1744.
- [174] W. J. Middleton, R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4948-4952.
- [175] a) F. L. Schadt, T. W. Bentley, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7667-7675; b) N. J. Leonard, Neelima, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7833-7836.
- [176] a) C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358; b) C. Reichardt, in *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2004**.
- [177] a) L. Ebersson, M. P. Hartshorn, O. Persson, F. Radner, *Chem. Commun.* **1996**, 2105-2112; b) T. Dohi, M. Ito, K. Morimoto, Y. Minamitsuji, N. Takenaga, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2007**, 4152-4154.
- [178] S. Desjardins, J.-C. Andrez, S. Canesi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3406-3409.
- [179] R. M. Carman, S. Owsia, J. M. A. M. Vandonge, *Austr. J. Chem.* **1987**, *40*, 333-340.
- [180] N. Lebrasseur, J. Gagnepain, A. Ozanne-Beaudenon, J.-M. Léger, S. Quideau, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280-6283.
- [181] S. Dong, J. Zhu, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2738-2739.
- [182] D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285-288.
- [183] U. Ladziata, A. Y. Kuposov, K. Y. Lo, J. Willging, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7127-7131.
- [184] a) G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179; b) H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [185] H. Goldstein, E. Cornamusaz, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 200-203.
- [186] M. Yoshida, Y. Katagiri, W.-B. Zhu, K. Shishido, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4062-4066.
- [187] J. Tummatorn, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1572-1575.
- [188] M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 184.

- [189] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3561-3565.
- [190] I. I. Maletina, A. A. Mironova, V. V. Orda, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1983**, 456-457.
- [191] D. Fernández González, J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457-9461.
- [192] S. V. Luis, F. Gaviña, P. Ferrer, V. S. Safont, M. C. Torres, M. I. Burguette, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6281-6296.
- [193] a) Bruker AXS BV, **1997-2004**; b) A. J. M. Duisenberg, L. M. J. Kroon-Batenburg, A. M. M. Schreurs, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 220-229.
- [194] G. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 112-122.
- [195] G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, **1996**.
- [196] A. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.
- [197] *Crystal Clear*®, Rigaku Americas Corporation, **2006-2009**.
- [198] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849-854.
- [199] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Acta Cryst. A* **1999**, *55*, 908-915.
- [200] A. Ozanne-Beaudenon, S. Quideau, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5869-5873.
- [201] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [202] a) R. G. Parr, W. Yang, *Functionnal Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, **1989**; b) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; d) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- [203] a) M. Dolg, in *Modern Methods and Algorithm of Quantum Chemistry, Vol. 1* (Ed.: J. Grotendorst), John von Neuman Institute for Computing : Julich, **2000**, pp. 479-508; b) M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866-872; c) D. Andrae, U. Häusserman, M. Dolg, H. Stoll, H. Preus, *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123-141.
- [204] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213-222.

- [205] a) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899-926; b) J. P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7211-7218.
- [206] W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708-5711.

Résumé

Ces travaux concernent le développement de nouveaux iodanes chiraux et leur application à des réactions d'oxygénation asymétriques. Ces réactifs à base d'iode hypervalent constituent une alternative intéressante aux réactifs à base de métaux lourds en termes de réactivité et de toxicité.

La première partie de ce travail a été consacrée à la synthèse de nouvelles structures originales C_2 -symétriques énantiopures de type *Salen*. Un criblage de conditions oxydantes a ensuite montré que seul le 3,3-diméthyl-dioxirane (DMDO) permet une oxydation propre et sélective de ces iodoarènes en iodanes- λ^5 correspondants, composés isolables par simple filtration et dont la nature a pu être déterminée sans ambiguïté par analyse spectroscopique RMN ^{13}C . Dans un second temps, ces nouveaux iodanes- λ^5 chiraux ont été appliqués à des réactions d'oxygénation asymétriques, et plus particulièrement à la désaromatation hydroxylante (réaction HPD) de 2-alkylphénols tels que le carvacrol et le thymol. Les meilleurs excès énantiomériques (*ee*) sont obtenus lorsque la réaction HPD est réalisée à température ambiante dans un mélange 85:15 de dichlorométhane/ trifluoroéthanol. Le carvacrol est ainsi converti en son cyclodimère [4+2] d'*ortho*-quinol naturel, le biscarvacrol, avec 55% de *ee*, et le thymol en bisthymol avec 68% de *ee*.

Mots-clés : iode hypervalent, iodanes chiraux, oxydation, synthèse asymétrique, désaromatation hydroxylante de 2-alkylphénols, substances naturelles.

Summary

This work focuses on the development of new chiral iodanes and their application to asymmetric oxygenation reactions. These hypervalent iodine-based reagents represent an interesting alternative to heavy metal-based reagents in terms of reactivity and toxicity.

The first part of this work consisted in the synthesis of new enantiopure C_2 -symmetrical *Salen*-type structures. A screening of oxidizing conditions then showed that only 3,3-dimethyldioxirane (DMDO) is able to mediate a clean and selective oxidation of these iodoarenes into the corresponding λ^5 -iodanes, which were isolated by simple filtration and further characterized by ^{13}C NMR spectroscopic analysis. In a second part, these new chiral λ^5 -iodanes were applied to asymmetric oxygenation reactions, in particular the Hydroxylative Phenol Dearomatization reaction (HPD reaction) of 2-alkylphenols such as carvacrol and thymol. Best enantiomeric excesses (*ee*) were obtained when the HPD reaction was performed in a 85:15 mixture of dichloromethane/ trifluoroethanol. Carvacrol was converted into its natural *ortho*-quinol-based [4+2] cyclodimer biscarvacrol with *ee* up to 55%, and thymol into bisthymol with *ee* up to 68%.

Keywords : hypervalent iodine, chiral iodanes, oxidation, asymmetric synthesis, hydroxylative phenol dearomatization of 2-alkylphenols, natural products.

