



HAL
open science

Substitutions homolytiques aromatiques catalysées par photoredox. Synthèse totale de la Marmycine A

Filipe Gomes

► **To cite this version:**

Filipe Gomes. Substitutions homolytiques aromatiques catalysées par photoredox. Synthèse totale de la Marmycine A. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2015. Français. NNT : 2015SACLS039 . tel-01275367

HAL Id: tel-01275367

<https://theses.hal.science/tel-01275367>

Submitted on 17 Feb 2016

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.

NNT : 2015SACLS039

THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE N° 571

Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystème

Spécialité : Chimie

Par

Filipe Gomes

SUBSTITUTIONS HOMOLYTIQUES AROMATIQUES CATALYSEES PAR PHOTOREDOX

•

SYNTHESE TOTALE DE LA MARMYCINE A

Thèse présentée et soutenue à l'ICSN, Gif-sur-Yvette, le 13 octobre 2015

Composition du Jury :

Madame Dominique Lesuisse	Docteur Sanofi	Présidente
Monsieur Philippe Belmont	Professeur Université Paris Descartes	Rapporteur
Monsieur Yongming Zhang	Directeur de Recherche UPMC	Rapporteur
Madame Janine Cossy	Professeur ESPCI	Examineur
Monsieur Raphaël Rodriguez	Chargé de Recherche Institut Curie	Examineur
Monsieur Max Malacria	Professeur UPMC	Directeur de thèse
Monsieur Giovanni Maestri	Professeur Università degli Studi di Parma	Encadrant de thèse

RESEARCH SUMMARY

The part of my research work is dedicated to biaryl couplings mediated by visible-light photoredox catalysis. We have shown that the arylation of unactivated (hetero)arenes were possible with aryldiazonium salts *via* homolytic aromatic substitution processes. We developed a simple and convenient method to assemble biaryls with remarkable efficiency, low catalyst loadings and broad functional group tolerance.

In parallel, I worked on the total synthesis of marmycin A. Isolated in 2007 by Fenical, marmycin A belongs to the angucyclin family and possesses antiproliferative and antibiotic properties. The proposed mode of action was to kill cancer cells by targeting DNA. Limited natural resources of marmycin A prompted us to achieve the first total synthesis of this compound. With marmycin A in hands, we carried out biological studies and we have discovered that it does not target DNA but instead accumulates in lysosomes and promotes cancer cells death by means of apoptosis.

Key words: catalysis, photoredox, biaryls, aryldiazonium, marmycin A, total synthesis, angucyclin

RESUME DE RECHERCHE

Une partie de mes travaux de thèse ont été dédiés à la synthèse de composés biaryliques par catalyse photoredox. L'arylation d'(hétéro)arènes est rendu possible à partir de sels de diazonium par un processus de substitution homolytique aromatique. Au sein de notre laboratoire, nous avons développé une méthode simple facile à mettre en œuvre pour la synthèse de composés biaryliques. Cette synthèse efficace ne nécessite qu'une très faible charge catalytique et tolère un grand nombre de groupes fonctionnels.

En parallèle, j'ai pris part à la synthèse totale de la marmycine A. Isolée d'un champignon marin en 2007, la marmycine A est une angucycline possédant des propriétés antibiotiques et antiprolifératives. Des tests biologiques ont montré l'efficacité de ce composé contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses chez l'homme ce qui en fait une cible de choix. Les ressources naturelles permettant d'obtenir ce composé ayant disparues, nous avons développé la première synthèse totale de cette molécule afin de pallier ce problème de disponibilité. Nous avons également réalisé différents tests biologiques qui ont permis d'élucider le mécanisme d'action de ce composé au sein des cellules : la marmycine A ne cible pas l'ADN mais s'accumule dans les lysosomes et induit l'apoptose.

Mots clés : catalyse, photoredox, biaryles, aryldiazonium, marmycine A, synthèse totale, angucycline

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent dans un premier temps à mon directeur de thèse, le Professeur Max Malacria. C'est avec grand plaisir que j'ai évolué pendant trois ans dans ton équipe, j'ai énormément appris au niveau scientifique ! Merci pour tes qualités scientifiques mais surtout pour tes qualités humaines. Merci de m'avoir toujours permis d'être à l'aise et d'exprimer le fond de ma pensée, de m'avoir écouté et protégé quand cela a été nécessaire. Merci de m'avoir laissé une grande liberté au laboratoire, de toujours me pousser à en vouloir plus et de viser toujours plus haut. Tu es peut-être vieux dans l'âge mais tu restes très jeune dans l'esprit ! Tu m'as dit un jour « j'aime les gens qui ont des couilles », je tiens à te remercier de m'avoir permis de porter les miennes pendant ces trois ans !

Je tiens également à remercier le Docteur Giovanni Maestri pour m'avoir permis de faire ma thèse dans cette équipe. Je n'oublierai pas ton e-mail du 23 août 2012 avec le « pour moi c'est ok pour la thèse ». Merci pour tout ce que tu m'as appris durant ces trois ans, notamment le nettoyage du Schlenk ;-). « la sera leone, la mattina coglioni » je ne sais pas si c'est la bonne orthographe mais merci pour les bons moments au labo qui ont permis de dire cette phrase le lendemain matin !

Merci également au Docteur Raphaël Rodriguez d'avoir été présent pour moi tout au long des ces trois années. Merci pour nos discussions et pour ton soutien. Ton « salut les tapettes » me manquera !

Je remercie grandement les membres du jury d'avoir évalué mon travail. Merci au Professeur Philippe Belmont ainsi qu'au Docteur Yongming Zhang d'avoir accepté la tâche de rapporteurs de ma thèse. Merci également au Professeur Janine Cossy d'avoir été présente en tant qu'examinateur et au Docteur Dominique Lesuisse d'avoir présidé ma soutenance de thèse. Merci à tous pour avoir répondu présents, pour vos conseils avisés, pour la discussion scientifique et enfin pour votre gentillesse.

Mes remerciements s'adressent ensuite à tous les membres de l'Equipe 01 : Pierre-Alexandre Deyris, Vanessa Narbonne, Tatiana Cañeque, Yanlan Wang, Ghania n°1, Emilie n°2, Marion n°3 et Anne-Laure n°4. J'ai eu grand plaisir à partager ces moments avec

Remerciements

vous. Plus particulièrement je tiens à remercier Tatiana, avec qui j'ai collaboré tout au long de ma thèse. Merci « avuelita » d'avoir été présente pour moi, et d'avoir toujours le sourire au labo. Travailler avec toi a été un très grand plaisir ! Il en va de même pour Franklin, j'ai apprécié travailler avec toi, même si les débuts de thèse non pas été faciles. Merci pour ta bonne humeur, et pour la petite touche féminine que tu as apportée au labo...il y en avait un peu besoin tout de même !!

Merci à mon CEI 2013, où j'ai eu l'honneur de servir en tant que vice-trésorier...c'est-à-dire que je n'ai pas fait grand chose ! Merci trésorier de ne pas avoir été malade au moment où tes services étaient requis ;) J'ai apprécié ces trois années de bonne humeur avec vous, surtout le fait qu'on était tous totalement à l'arrache lors de l'organisation des événements mais on a toujours réussi à tout gérer ! Merci aussi pour les lundis midi avec nos superbes discussions plus « débiles » les unes que les autres. Merci les gars : Matt, PA, Amandine, Vanessa, Polo, Val, Max, Lam, Camille (la Grosse), Aude, Jon et Tatiana, c'était bien drôle :)

Merci à vous tous que j'ai le plus côtoyés à l'institut ! Matt, PA, Amandine, Lucie, Roxane, Nathan, Antoine, Aurélie, Margaux (Berrète), Laurent, Corinne, Laura, Vanessa, Camille, merci pour toutes ces belles soirées plus débiles les unes que les autres, Je compte sur vous pour prendre la relève !! Merci pour tous ces beaux moments que l'on a partagés, je garderai énormément de bons souvenirs en votre compagnie et vous me manquerez...to be continued !

Je tiens également à remercier mon équipe d'adoption, la Guillou Team !! Je me suis incrusté un matin pour le café, puis je ne vous ai plus quittés. J'ai apprécié tous ces moments que l'on a échangé, même si le matin ce n'était pas toujours facile. Merci à Catherine, Lolo, Vivie, Quentin, Tatiana et Matt. Au passage je te remercie Laurent pour ta patience sur les blagues (un peu) lourdes et graveleuses (qui t'ont tant fait rire je tiens à préciser !). Merci pour ta patience également avec notre « album souvenirs » de la photocopieuse...promis je continuerai à t'en envoyer ;)

Je voudrais remercier Hélène Pelletier, qui m'a permis de sortir de l'ombre et trouver ma voie à une période où mon parcours universitaire demeurait encore très flou. Depuis notre rencontre vous m'avez énormément apporté, je vous remercie du fond du cœur pour

Remerciements

tout votre soutien, votre aide et pour tout ce que vous avez fait pour moi jusqu'à présent. Merci également d'avoir répondu présente en ce jour spécial.

Un grand merci au personnel de l'IUT de chimie d'Orsay que j'ai côtoyé lors de mon monitorat. Merci Bruno de m'avoir permis de suivre tes cours qui m'ont été d'une aide précieuse. Merci Jérémie pour m'avoir accordé ta confiance pour faire avec toi l'année spéciale, pour ton aide tout au long du semestre, et pour la passion que tu as et que tu transmets en exerçant ton métier. Merci à toi Sylvie pour ta gentillesse et ta bonne humeur matinale, et pour tous les chocolats que tu as distribués ! Enfin je ne pouvais pas parler de l'IUT sans te remercier Eve !! On s'est connus à Châtenay-Malabry où tu as été mon enseignante puis on s'est retrouvés à l'IUT en tant que collègues. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi à l'IUT, merci pour ton aide au niveau des TP, et merci aussi pour ce que tu m'as appris lorsque j'étais ton étudiant. Toi aussi tu as cette passion du métier et cette facilité à expliquer simplement des choses qui ne le sont pas forcément. Merci !

Pour en finir avec le labo, je tiens à remercier Nadine Aubry-Barroca, Florian Auger et Nicolas Rabasso qui ont participé grandement à mon « éducation chimique ». Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mes stages, de la confiance que vous m'avez accordé et d'être aujourd'hui encore présents pour moi.

Je vais maintenant procéder aux remerciements personnalisés !

Ils s'adressent à deux des mes acolytes des deux premières années de thèse : Corinne et Laura. Les filles, votre départ a fait un grand vide au labo, et les débuts sans votre présence ont été difficiles. Merci à vous pour tout ce que l'on a partagé avant votre départ mais aussi après car, malgré la distance, nous ne nous sommes jamais vraiment quittés. Laura, merci d'avoir toujours été présente, d'être passée tous les jours au 335 pour apporter ta bonne humeur et ta joie de vivre, ainsi que tes petites anecdotes qui nous faisaient bien rire ! Merci de m'avoir par la suite accueilli chez toi à Montréal, on a une fois de plus partagé de bons moments. Merci d'être autant présente, de toujours prendre de mes nouvelles, et d'être là pour me remonter le moral quand ça ne va pas. Je compte sur toi pour que rien ne change !

Remerciements

Corinne, cocotte en papier (post-it du bled), merci également d'avoir toujours été présente. Je me revois encore débarquer à ton labo en mode ça ne va pas faut qu'on parle. Merci d'avoir toujours été là pour m'écouter et pour me conseiller, surtout pour m'éviter de faire encore plus de merde !! Merci pour tous ces échanges qu'ils soient scientifiques ou plus personnels, d'avoir assisté à toutes mes répètes d'avoir relu et corrigé mes ppt, en particulier celui de ma thèse ! Même à distance toi aussi tu as su être très présente pour moi et je ne t'en remercierai jamais assez.

Bref, on avait dit en 2014 que la distance ne changerait rien et aujourd'hui je suis très heureux de constater que notre amitié est toujours aussi forte et que rien n'a changé entre nous. J'ai quand même hâte de vous revoir pour de nouvelles aventures !

Roubacca, je te remercie pour ces trois belles années de thèse que l'on a partagées ! Merci d'avoir été présent dans les moments où les choses n'étaient pas simples, d'avoir été à l'écoute, de m'avoir conseillé et calmé pour ne pas que je fasse de la merde. On a bossé comme des porcs mais on a vécu de très bons moments au labo : bataille de septum, partie de fléchettes « maison », bataille d'eau, le tout sous l'indispensable musique à fond !! Toutes ces conneries je ne suis pas prêt de les oublier ! Tu es une personne au grand cœur, merci de l'avoir partagé. Merci d'avoir supporté mes coups de gueule et mon humeur du jour ;) Bref on a évolué ensemble au 335 et le « Wall of Fame » témoigne de cette belle amitié et de la bonne ambiance qu'il y a eu tout au long des trois années de thèse. Pour la suite il n'y a pas de doute que le « Wall of Fame » continuera d'exister sous une autre forme !

Copain !!! Tu es une personne merveilleuse, toujours souriante, le plus souvent de très bonne humeur et une des personnes les plus gentilles que je connaisse. Merci pour ces trois belles années en ta compagnie. Tu as dès le début eu la capacité de voir en moi le bon côté et grâce à cette faculté tu as toujours su trouver les mots pour me faire avancer. On a partagé ensemble des moments de galère tels que la rédaction par exemple, mais surtout de bons moments de joie et d'amitié : « Si tu vomis dans le pot je te paye une bière », « je crois qu'on vient de dépasser un cap là... », « oh putain, le concerto quoi !!! », mais surtout « c'est génial !!! Encore, encore !! ». Ta gentillesse et ton grand cœur me manqueront, ne change rien surtout. Merci d'être la personne que tu es et de transmettre autant de positif en nous.

Pute, Merci du fond du cœur pour tout ce que tu m'as apporté. Tu as été un pilier pour moi durant cette thèse, tu m'impressionnes par ta force mentale. Tout a commencé par une

pause café au 218 puis tout s'est naturellement enchaîné de la meilleure des façons jusqu'à la coloc à la Grotte... « Dépasser les frontières » ils disaient ?? Je crois que c'est plutôt réussi ! Merci pour ta présence et ton soutien lors de la rédaction, et surtout dans ton implication pour que je puisse finir ce manuscrit. Tu as été présent aussi bien au labo que dans la vie, et pour cela je t'en remercie. Tu as des qualités humaines que je trouve exceptionnelles. Merci pour m'avoir accordé ta confiance. C'est dur de te quitter après ces trois magnifiques années mais je ne m'en fais pas, le meilleur reste à venir.

A toi DOCTEUR !! Je sais que tu n'aimes pas que je t'appelle comme ça et je t'ai promis de taire ton nom, mais je tiens tout de même à te remercier. Merci d'être présent depuis le début, d'avoir toujours su trouver les mots pour me booster et de m'avoir encouragé à faire une thèse. Merci pour m'avoir accompagné tout au long de mon parcours universitaire depuis que l'on se connaît, pour m'avoir aidé, pour m'avoir conseillé car, même si je ne t'ai pas toujours écouté, j'ai tout de même gardé dans un coin de ma tête tout ce que tu m'as promulgué. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi durant cette thèse que ce soit avant, au début, pendant et à la fin. Tu es un scientifique hors pair et une personne exceptionnelle. Je te dois beaucoup et ne te remercierai jamais assez. Tu es une personne qui compte pour moi.

A toi la plus belle et douce rencontre de ma thèse. Merci pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apportés. Merci pour toutes ces discussions que nous avons eues, j'ai pu m'ouvrir à toi sans subir aucun jugement. Merci pour tous ces moments de rigolade ainsi que pour tous ces moments où le temps s'est arrêté l'espace d'un instant. Merci pour le regard que tu me portes, tu n'imagines pas ce que cela représente pour moi. Ton « petit cul gaulé » et toi me manquerez ;))

A toi que je connais depuis 4 ans environ maintenant, Merci pour tout ce que nous avons partagé...Tu as toujours été là pour m'écouter sans jamais juger, avec ta franchise et ton honnêteté tu as su me parler. Merci de m'avoir accueilli chez toi le temps d'un weekend qui m'a fait énormément de bien, et pour cette magnifique visite guidée ! J'ai hâte de partager ça de nouveau là-bas ou ailleurs. Merci d'avoir relu tout mon manuscrit afin de corriger les fautes d'orthographe. Merci pour ces conversations téléphoniques et ces échanges de mails dans les moments très difficiles de cette thèse, une fois encore tu as su

trouver les mots de réconfort. J'espère que tu continues de courir pour entretenir ton « joli ptit cul » ;) Au fait, de rien pour la meilleure soirée St Valentin de ta vie ! ahah !! Merci.

Merci à toi Jeannette ! Dans un premier temps pour le meilleur cadeau d'anniversaire qu'un homme puisse rêver il y a quelques années de ça ;) Merci pour ta bonne humeur, t'es toujours souriante et rayonnante. Merci pour ta gentillesse, tu es une personne au grand cœur, et tu l'as montré plus d'une fois. Merci pour tous ces beaux instants que nous avons partagés que ce soit ici en France, en Hollande ou à Barcelone. A quand la prochaine destination ?? Peut-être lors d'un SYMPOSIUM qui sait ? Merci pour toutes ces belles qualités que tu as en toi !

Merci à Corentin pour l'aide lors de analyses de fluorescence ainsi que pour ces belles parties de squash ! Merci également à mon petit groupe de potes du M2 : Corentin, PA, Claire, Eva, Flo, Bastien. Merci les gars pour tout ce que nous avons vécu depuis notre rencontre, que ce soit à la fac, lors des apéros ICMMO/ICSN, au Studio 312, sur Paris... surtout Coco et Eva car le plus souvent c'était chez vous ! J'ai beaucoup de plaisir à vous voir et revoir pour des moments de pur bonheur. Merci pour tout ce que nous partageons. J'en profite au passage pour remercier les Bitches qui se reconnaîtront !! Merci pour tout ce qu'on partage depuis notre rencontre.

Je tiens également à remercier les amis de plus longue date : Bro, Andrea (chériiiiiie), Negro, Lily, Toinou, Raquel, Magali, Maud, Christelle. Merci à vous tous d'être présents pour moi depuis tout ce temps, nous avons partagé des moments de la vie irremplaçables qui restent ancrés dans ma mémoire et dans mon cœur. Tous ces bons souvenirs ne sont qu'un chantier en construction car bien d'autres, je l'espère, viendront s'y ajouter.

Enfin, je vais clore ces remerciements en citant les personnes qui comptent le plus pour moi et qui sont les plus chères à mon cœur : ma Famille. Mãe e Pai, Obrigado por tudo que fizeram por mim até hoje. Obrigado pela educação que me deram, por me terem permitido de estudar e por sempre ter feito o que eu quis. Sempre souberam dar a motivação para eu poder-me ultrapassar. O que sou hoje é graças a vós, que seja com as minhas qualidade e os meus defeitos. Esta mistura é que me permitiu de atingir os meus objetivos. Obrigado, amo-vos. Merci également à mes deux grands frères Nelson et Victor qui m'ont toujours aidé et protégé. Merci d'avoir toujours fait en sorte que je sois comme un petit

Remerciements

prince ! Je ne pouvais espérer mieux. Merci à mes belles-sœurs Nathalie et Sandra que je connais depuis mon enfance. Je vous considère comme mes sœurs et je vous remercie pour tout ce que nous avons vécu jusqu'à maintenant. Merci à vous quatre de vouloir toujours le mieux pour moi, de me bouger le cul quand il a fallu. Je vous aime énormément. Merci également à mes quatre beautés de nièces Alyssia, Zoé, Serena et Maëva ! Je vous aime fort, travaillez bien à l'école mais surtout faites plein de bêtises et amusez vous le plus possible ! Pour en finir avec ces remerciements, je voulais remercier mon rayon de soleil de cette famille : Alexandra. Couz" je te remercie d'avoir toujours été présente pour moi, pour toutes les discussions que nous avons pu avoir, pour tous les moments que nous avons partagés, pour la confiance que tu as en moi, bref merci d'être qui tu es ! Tu es une personne que je chéris énormément et tout ça n'aurait aucun sens sans toi dans les parages. Je t'aime énormément et je te souhaite de poursuivre tes rêves ainsi que de les vivre pleinement.

Tout obstacle renforce la détermination. Celui qui s'est fixé un but n'en change pas.
Leonard de Vinci (1452-1519)

La taquinerie est la méchanceté des bons
Victor Hugo (1802-1885)

À mes parents, mes frères, mes belles-sœurs et mes nièces.

ABBREVIATIONS ET SYMBOLES

1,2-DCE : 1,2-dichloroéthane
Ac : acétyle
AcOEt : acétate d'éthyle
AcOH : acide acétique
AcONa : acétate de sodium
ADN : acide déoxyribonucléique
ADN_{db} : acide déoxyribonucléique double brin
APPI : atmospheric pressure photoionization
APTS : acide *para*-toluène sulfonique
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn : benzyle
Bz : benzoyle
CCM : chromatographie sur couche mince (= TLC)
COSY : correlation spectroscopy
Cp : cyclopentadiène
Cys : cystéine
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAPI : 4',6'-diamidino-2-phénylindole
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM : dichlorométhane
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
DMAP : 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine
DMEDA : diméthyléthylènediamine
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
DXR : doxorubicine
ECS : électrode en calomel saturée
éq. : équivalent
Et : éthyle
Et₂O : éther diéthylique
Et₃N : triéthylamine
EtOH : éthanol

EtONa : éthanolate de sodium

h : heure

HMBC : heteronuclear multiple-bond correlation

HMPA : hexamethylphosphoramide

HMQC : heteronuclear multiquantum coherence

HOMO : orbitale occupée de plus haute énergie

HPLC : chromatographie liquide à haute performance (High Performance Liquid Chromatography)

HRMS : spectrométrie de masse à haute résolution

i-Bu : *iso*-butyle

i-Pr : *iso*-propyle

i-PrNH₂ : *iso*-propylamine

IC : concentration inhibitrice

IE : impact électronique

IR : infra-rouge

JP : JohnPhos

LC : liquid chromatography

LED = DEL : diode électroluminescente

LUMO : orbitale inoccupée de plus basse énergie

M : molaire

m-CPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque

M.S. : mass spectroscopy

MALDI : matrix-assisted laser desorption/ionization

MCT : transition centrée sur le métal

Me : méthyle

MeCN : acétonitrile

MeLi : methyllithium

MeOH : méthanol

Min : minute

MLCT : metal-to-ligand charge transfer = transfert de charge du métal vers le ligand

MO = MW : micro-ondes

MOM : méthoxyméthyle

MTBE : méthyl *tert*-butyl éther

n-BuLi : butyllithium

NBS : *N*-bromosuccinimide

NCS : *N*-chlorosuccinimide

nm : nanomètre
nM: nanomolaire
NoESY : nuclear overhauser effect spectroscopy
Nu : nucléophile
PKS : polycétide synthase
Py = Pyr : pyridine
Rdt : rendement
RMN = NMR : résonance magnétique nucléaire
sec-BuLi : *sec*-butyllithium
SET : single electron transfert – transfert monoélectronique
t-Bu : *tert*-butyle
t-BuOH : *tert*-butanol
t-BuOK : *tert*-butylate de potassium
t-BuOLi : *tert*-butylate de lithium
t-BuONa : *tert*-butylate de sodim
t.a. : température ambiante
TBAF : tetrabutylammonium fluoride
TBDPS : *tert*-butyldiphénylesilyle
TBS = TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
Tf: trifluorométhanesulfonyle
TFAA : Anhydride trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TMEDA : N,N,N,N-tétraméthyléthylènediamine
TMS : triméthylsilyl
TMSOTf: trifluorométhylsulfonate de triméthylsilyle
UPLC : ultra performance liquid chromatography
UV : ultraviolet
W : Watt
Δ : reflux
μM : micromolaire

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Abréviations et symboles	17
Table des matières	21
Introduction générale	27
Préparation de composés biaryliques	31
I Introduction	31
II État de l'art	32
II.1 Utilisation des arylodoniums.....	32
II.2 Halogénures aromatiques.....	33
II.3 Sels d'aryldiazonium.....	37
III Catalyse photoredox	38
III.1 Photocatalyseurs organométalliques.....	38
III.1.1 Propriétés.....	39
III.1.1.a Transfert de charge.....	39
III.1.1.b Propriétés d'oxydoréduction.....	40
III.1.2 Formation de liaisons carbone-carbone.....	41
III.1.3 Formation de liaisons carbone-hétéroatome.....	43
III.1.3.a Formation de liaisons carbone-soufre.....	43
III.1.3.b Formation de liaisons carbone-oxygène.....	45
III.1.3.c Formation de liaisons carbone-azote.....	45
III.1.3.d Formation de liaisons carbone-fluor.....	47
III.2 Photocatalyseurs organiques.....	48
III.2.1 Formation de liaisons carbone-carbone.....	48
III.2.2 Formation de liaisons carbone-hétéroatome.....	49
III.2.2.a Formation de liaisons carbone-bore.....	49
III.2.2.b Formation de liaisons carbone-phosphore.....	50
III.3 Conclusion.....	50
IV Résultats et discussions	53
IV.1 Développement de la préparation de composés biaryliques par catalyse photoredox.....	53
IV.1.1 Objectif du projet.....	53
IV.1.2 Synthèse de sels de diazonium.....	54

Table des matières

IV.1.2.a	Nitrite de sodium.....	54
IV.1.2.b	Nitrite d'isopentyle	55
IV.1.2.c	Conclusion	57
IV.1.3	Synthèse de biaryles	58
IV.1.3.a	Optimisation de la réaction.....	58
IV.1.3.b	Arylation d'arènes simples	61
IV.1.3.c	Arylation d'arènes fonctionnalisés	64
IV.1.3.d	Arylation d'arènes hétérocycliques	67
IV.1.3.e	Mécanisme réactionnel.....	69
IV.1.3.f	Limitations de la méthode.....	70
IV.1.3.g	Mesures de l'effet isotopique cinétique.....	73
IV.1.3.h	Conclusion.....	75
IV.2	Synthèse d'aryles sélectivement deutérés	76
IV.2.1	Réduction en présence de peroxyde d'hydrogène.....	77
IV.2.2	Réduction en présence de chloroforme.....	78
IV.2.3	Réduction en présence de sulfate de fer	78
IV.2.4	Réduction en présence d'acide hypophosphoreux.....	79
IV.2.5	Conclusion	82
IV.3	Couplage sélectif de composés biaryliques	83
IV.3.1	Objectifs du projet.....	83
IV.3.2	Expériences de couplage.....	83
IV.3.3	Conclusion	91
V	Conclusion générale sur la synthèse de composés biaryliques par catalyse photoredox.....	91
VI	Experimental part	95
VI.1	General remarks	95
VI.1.1	Reagent and solvent.....	95
VI.1.2	Chromatography technologies	95
VI.1.3	Analysis instruments	95
VI.2	Synthesis of complex $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$	97
VI.3	Synthesis of aryldiazonium tetrafluoroborates.....	97
VI.3.1	General procedure	97
VI.4	Deuteration.....	100
VI.5	Biaryls synthesis.....	101
VI.5.1	General procedure	101
VI.5.2	Toluene as partner.....	101
VI.5.3	Benzene as partner.....	104
VI.5.4	Naphtalene as partner.....	106
VI.5.5	Xylene as partner	109

VI.5.6	Benzonitrile as partner	110
VI.5.7	Anisole as partner	113
VI.5.8	Fluorobenzene as partner	116
VI.5.9	Pyridine as partner	117
VI.5.10	Furane as partner	121
Synthèse totale de la marmycine A		125
VII	Introduction.....	125
VII.1	Présentation des angucyclines	125
VII.1.1	Définitions.....	126
VII.1.2	Isolement et structure	126
VII.2	Approches synthétiques des benz[<i>a</i>]anthraquinones.....	128
VII.2.1	Biosynthèse	128
VII.2.1.a	Biosynthèse du motif benz[<i>a</i>]anthraquinones	128
VII.2.1.b	Biosynthèse du glycoside.....	129
VII.2.2	Synthèse chimique	130
VII.2.2.a	Introduction.....	130
VII.2.2.b	Synthèse basée sur la réaction de Diels-Alder intermoléculaire.....	131
VII.2.2.c	Synthèse basée sur les réactions d'addition électrophile.....	139
VII.2.2.d	Synthèse basée sur les réactions de couplages catalysées par les métaux de transition.....	139
VII.2.2.e	Synthèse basée sur les réactions de cycloaddition [2+2+2].....	140
VII.2.2.f	Synthèse basée sur les réactions d'addition nucléophile.....	140
VII.2.2.g	Précédentes tentatives de synthèse totale de la marmycine A	142
VII.2.3	Conclusion sur les approches synthétiques et objectifs du projet.....	147
VIII	Résultats & discussions	151
VIII.1	Découverte des marmycines A et B	151
VIII.1.1	Structure	151
VIII.1.2	Activité biologique.....	151
VIII.2	Synthèse chimique des marmycines	152
VIII.2.1	État de l'art.....	152
VIII.2.2	Stratégie de synthèse proposée.....	155
VIII.2.3	Synthèse du squelette aromatique	156
VIII.2.3.a	Synthèse du diénophile.....	156
VIII.2.3.b	Synthèse du diène	157
VIII.2.3.c	Cycloaddition [4+2].....	160
VIII.2.3.d	Synthèse du partenaire aromatique pour le couplage	162
VIII.2.3.e	Conclusion	162
VIII.2.4	Synthèse de l'aminopyranoside.....	163
VIII.2.5	Couplage C-N.....	166

VIII.2.6	C-glycosylation	166
VIII.2.7	Conclusion	170
VIII.3	Activité cellulaire	171
VIII.3.1	Concentration inhibitrice médiane	172
VIII.3.2	Cytométrie de flux.....	172
VIII.3.2.a	Présentation.....	172
VIII.3.2.b	Résultats.....	173
VIII.3.3	Imagerie	174
VIII.3.3.a	Effet sur le génome	174
VIII.3.3.b	Identification de l'organite	176
VIII.3.3.c	Analyse comparative entre la marmycine A 131 et l'artésunate 243	179
VIII.3.4	Conclusion.....	181
IX	Conclusion générale sur la synthèse totale de la marmycine A.....	185
X	Experimental part.....	189
X.1	General remarks.....	189
X.1.1	Reagent and solvent.....	189
X.1.2	Chromatography technologies	189
X.1.3	Analysis instruments.....	189
X.2	Benz[<i>a</i>]anthraquinone-type synthesis	190
X.2.1	Synthesis of the dienophile.....	190
X.2.2	Synthesis of the diene	192
X.2.3	Synthesis of the aromatic precursor.....	195
X.3	Aminosugar synthesis.....	196
X.4	Ullmann coupling.....	201
X.5	Friedel-Crafts.....	202
X.6	Other molecules.....	203

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

À l'heure où le respect de l'environnement est au sein de toutes les discussions, la chimie a du mal à retrouver sa place. En effet le grand public associe « chimique » à toxique. Ne se rendant pas compte de l'importance de ses vastes domaines d'application (agriculture, agroalimentaire, pharmaceutique, etc...), il est de notre devoir de faire paraître les bons côtés de notre métier tout en respectant une politique de développement durable. Ceci dans le but d'exploiter au maximum notre potentiel afin de mettre en place des nouveaux produits de manière efficace et respectueuse de l'environnement. Dans ce projet de thèse, nous avons utilisé ce potentiel pour la mise en place des techniques de synthèse éco-compatibles, ainsi que pour la réalisation de la synthèse d'un nouveau produit naturel.

Ces travaux de thèse seront présentés en deux parties indépendantes l'une de l'autre. Dans un premier temps, les résultats sur la catalyse photoredox seront présentés. Puis, en deuxième lieu, nous discuterons de la synthèse totale d'un produit naturel aux propriétés intéressantes.

PARTIE I

***PREPARATION DE COMPOSES
BIARYLIQUES PAR CATALYSE
PHOTOREDOX***

PREPARATION DE COMPOSES BIARYLIQUES

I Introduction

Les composés biaryliques sont connus pour leur présence et leur utilisation dans différents domaines. Pour citer un exemple concret, on peut évoquer le motif biphenyle que l'on retrouve dans un certain nombre d'applications. En effet, les cristaux liquides possèdent une architecture carbonée de type biphenyle.¹ Les premières applications remontent aux années 1970 où la commercialisation de panneaux d'affichage à cristaux liquides s'est faite. Dès lors, l'évolution technologique a emboîté le pas et on peut retrouver cette technologie dans les ordinateurs, téléviseurs, appareils photo et bien d'autres (Figure 1).

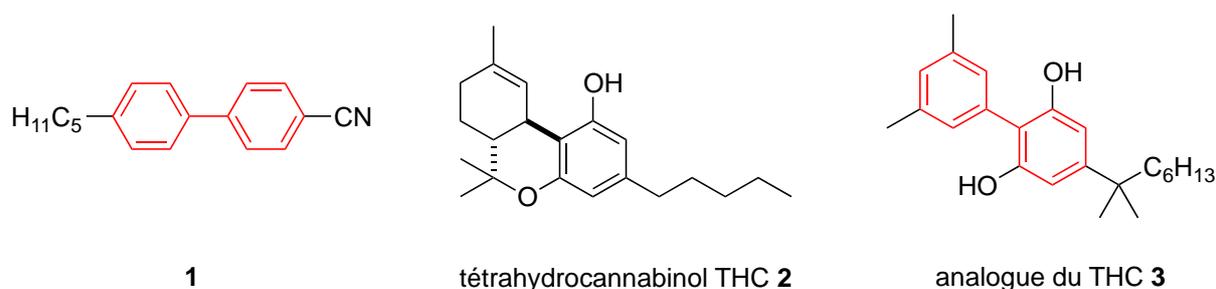


Figure 1 Exemples d'applications des biaryles

En chimie médicinale, les dérivés biphenyliques cannabinoïdes trouvent aussi une application. Ainsi, l'équipe de Dolle s'est penchée sur des études de relation structure/activité dans le but de mettre en place un analogue du THC 2, connu pour ses propriétés analgésiques très recherchées mais aussi anti-inflammatoires, anti-convulsives et immunosuppressives.² Leurs études ont révélé que le motif tricyclique présent sur le composé 2 n'était pas primordial à son activité physiologique. En effet, des analogues comportant un motif biphenyle tel que 3 ont montré une affinité jusqu'à 500 fois supérieure pour le récepteur cannabinoïde CB2.²

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés biaryliques en utilisant une source d'énergie durable, propre, économique et disponible en abondance : la

¹ Kirsch, P.; Bremer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4216–4235.

² Worm, K.; Zhou, Q. J.; Stabley, G. J.; DeHaven, R. N.; Dolle, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3652–3656.

lumière.³ Dans la nature, on retrouve un certain nombre d'organismes capables de l'absorber et d'en tirer profit. En effet, tout être possédant des chromophores peut utiliser la lumière comme précurseur à des réactions en chaîne essentielles à leur survie. La photosynthèse en illustre le parfait exemple. Dans cette partie, nous verrons dans un premier temps comment on peut générer des radicaux aryliques puis dans un second temps, nous discuterons de la catalyse photoredox et de son utilisation en synthèse organique.

II État de l'art

II.1 Utilisation des arylodoniums

Les sels de diaryliodonium sont connus en tant qu'agents hautement réactifs et non toxiques. Récemment, il a été rapporté dans la littérature que l'on pouvait effectuer de la C-H arylation d'arènes ou d'hétéroarènes à l'aide de ces réactifs.⁴ Ce sont des oxydants doux capables de générer des radicaux aryliques en présence d'un réducteur. De plus, ils peuvent être générés à température ambiante.

En exploitant ces propriétés, plusieurs groupes ont développé une stratégie de synthèse afin de former des composés biaryliques. En 2012, l'équipe de Sanford a combiné métaux de transition et chimie radicalaire pour former ces composés biaryliques. Ainsi, ils rapportent une réaction de C-H arylation en présence de diaryles d'iodonium catalysée par le couple iridium/palladium (Schéma 1).⁵

³ Ciamician, G. *Science* **1912**, *36*, 385–394.

⁴ Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584

⁵ Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3517–3522

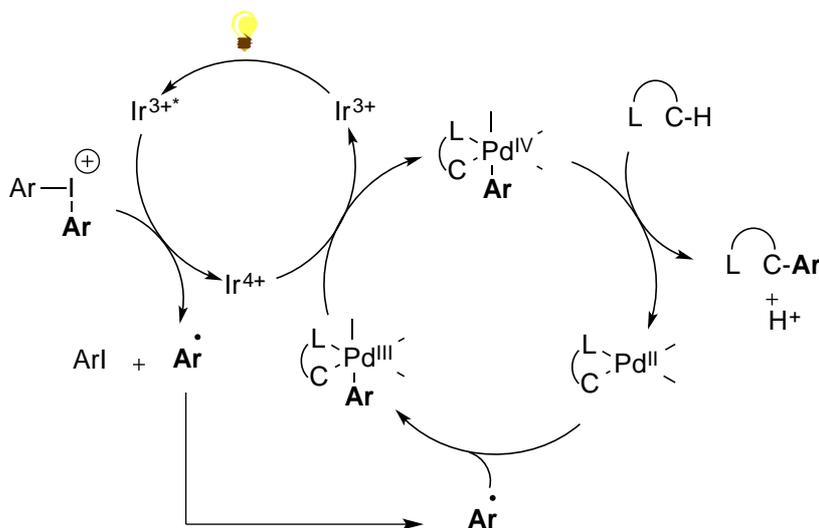
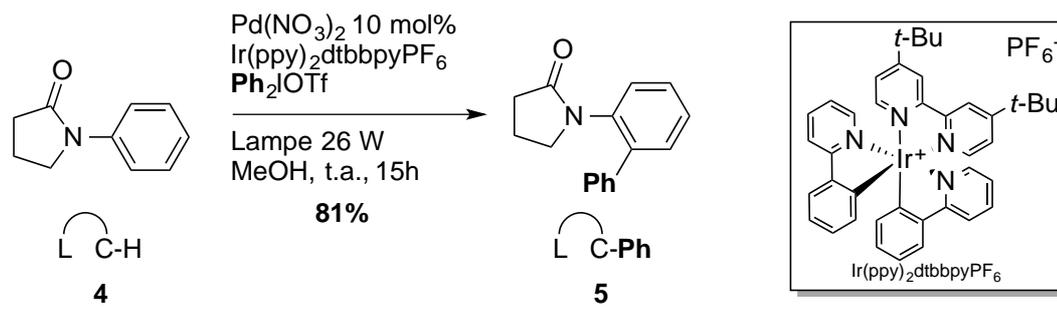


Schéma 1 Arylation selon Sanford

Dans cet exemple, il est décrit qu'en présence de conditions très douces il est possible de former des composés biaryliques par voie radicalaire. Le radical arylique Ar^\bullet est généré *in situ* par le sel d'iodonium en présence du photocatalyseur d'iridium et de lumière. Ce radical peut ensuite entrer dans le cycle catalytique du palladium ($\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$) pour former le produit attendu. Cette méthode a montré son efficacité sur différents substrats. De plus, il a été montré que Ar^\bullet peut provenir de sels d'iodonium différemment substitués : $(p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{IOTf}$, $(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_2\text{IOTf}$, $(p\text{-BrC}_6\text{H}_4)_2\text{IOTf}$, $(p\text{-MeC}_6\text{H}_4)_2\text{IOTf}$, $(p\text{-OMeC}_6\text{H}_4)_2\text{IOTf}$ (Schéma 1).

Bien qu'efficace, cette méthode de synthèse repose sur l'utilisation d'un complexe d'iridium très onéreux.

II.2 Halogénures aromatiques

Depuis 2008, on peut s'affranchir des métaux de transition afin de réaliser des couplages biaryliques. En effet, le groupe d'Itami a démontré qu'en présence d'une base forte telle que le *tert*-butylate de potassium et sous irradiation micro-ondes on pouvait avoir accès à ces

motifs biaryliques.⁶ Cependant, cette méthode est limitée à l'utilisation des iodures d'aryle. Par ailleurs, à ce stade, cette réaction semble limitée aux noyaux hétéroaromatiques azotés (pyridine, pyrazine, pyridazine, quinoxaline, pyrimidine). Un mécanisme de type radicalaire a été proposé puisque l'utilisation d'un inhibiteur de radicaux ne permet pas d'observer le produit attendu.

S'appuyant sur ces travaux, d'autres groupes se sont penchés sur l'optimisation de ces conditions opératoires afin d'étendre cette méthodologie à l'ensemble des noyaux aromatiques. C'est le cas de Kwong, Lei et collaborateurs qui ont montré que l'ajout d'un ligand de type biamine ou bipyridine, en présence d'une base forte, permettait l'obtention des motifs biaryliques **8** (Schéma 2).

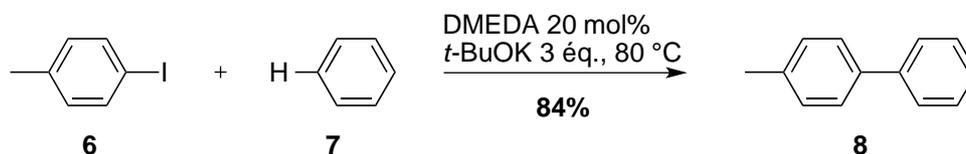


Schéma 2 Synthèse de biaryles selon Kwong

Plusieurs bases inorganiques ont été étudiées mais seul le *tert*-butylate de potassium s'est révélé efficace.⁷ C'est le premier cas publié qui relate l'utilisation d'iodo-arènes **6** en vue de réactions de couplage par cette méthode. Aussi bien les halogénures d'aryle électro-enrichis que les halogénures d'aryle électro-appauvris sont tolérés. Par ailleurs, ces conditions opératoires permettent la C-H arylation du benzène **7**. Une fois encore l'utilisation d'inhibiteur radicalaire ne permet pas la formation de ces biaryles, ce qui indique le passage par un mécanisme de type radicalaire (Schéma 2).

Au même moment, l'équipe de Shi a rapporté une stratégie permettant l'obtention efficace des motifs biaryliques **11** en partant d'halogénures d'aryle (iodures ou bromures) **9** et d'arènes simples **10** (Schéma 3).⁸

⁶ Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4673–4676.

⁷ Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16737–16740.

⁸ Sun, C.-L.; Li, H.; Yu, D.-G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.-Y.; Huang, K.; Zheng, S.-F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1044–1049.

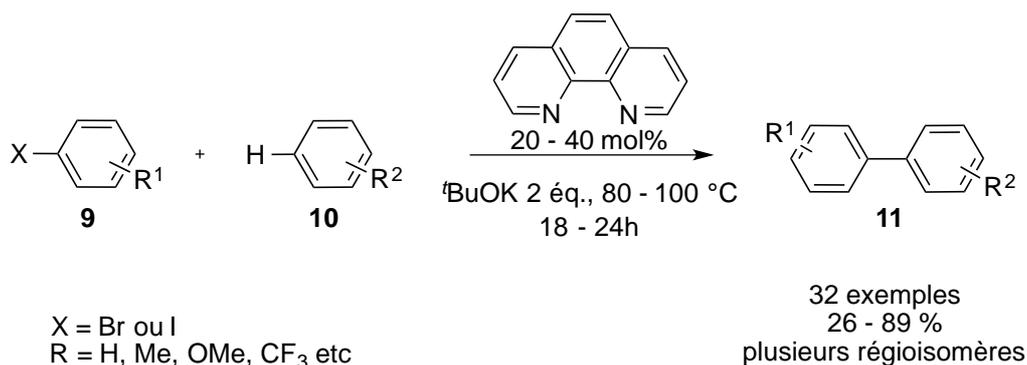


Schéma 3 Arylation intermoléculaire selon Shi

En présence de 20 à 40 mol% de 1,10-phénanthroline, de 2 équivalents de *tert-butylate* de potassium et des partenaires aromatiques **9** et **10**, cette méthode permet l'obtention d'une bibliothèque de produits biaryliques **11** en 24 heures. Les rendements observés varient entre 35 et 89 % et la régiosélectivité de la réaction ($R_2 \neq \text{H}$) est en faveur du produit *ortho* substitué. Un mécanisme radicalaire est une nouvelle fois proposé *via* la formation d'un radical arylique provenant de l'halogénure d'aryle. Ce radical ne se forme qu'en présence de la base forte. En effet, les *tert*-butylates de sodium ou potassium sont connus pour être des donneurs d'électron.⁹ De plus, les iodures d'aryles sont connus pour être transformés en radicaux aryliques par le passage d'un radical anion du type $[\text{Ar-X}]^-$ (Schéma 3).¹⁰

Des cas de couplage biarylique *via* une substitution homolytique aromatique sont également rapportés où la base utilisée est le *tert-butylate* de sodium et le ligand est le bathophène (Figure 2).¹¹

⁹ (a) Ashby, E. C.; Goel, A. B.; DePriest, R. N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2429–2431 (b) Ashby, E. C.; Argyropoulos, J. N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3593–3597.

¹⁰ Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 413–420.

¹¹ Shirakawa, E.; Itoh, K.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15537–15539.

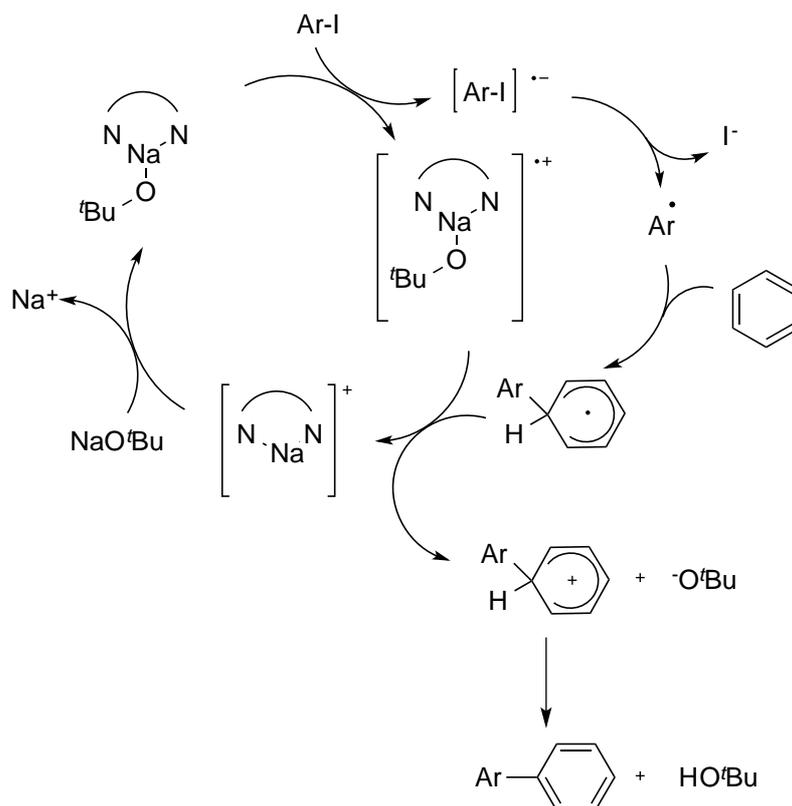


Figure 2 Mécanisme proposé par Hayashi

Bien qu'efficace, cette réaction nécessite une température plus élevée de 155 °C. Des études mécanistiques ont montré que l'étape clé de la réaction est l'oxydation monoélectronique qui conduit au produit désiré et non une réaction de déprotonation.

Le mécanisme postulé ici est une substitution homolytique aromatique. Néanmoins, dans les exemples de la littérature que nous venons de présenter, le débat sur le mécanisme qui se produit réellement reste ouvert.¹²

Il est important de noter que ce type de réaction est également réalisable par voie électrochimique.¹³ Cette dernière approche permet d'éviter l'utilisation de métaux ou d'oxydants.

¹² Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5018–5022.

¹³ Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7259–7262.

II.3 Sels d'aryldiazonium

Dans les réactions de substitution homolytique aromatique il est courant d'utiliser les sels d'aryldiazonium en tant que précurseurs de radicaux aryliques. Ces sels ont un double rôle : source de radicaux et agent oxydant.¹⁴ Dans le Schéma 4, une voie de synthèse qui permet l'obtention du motif biarylique **14** est décrite.^{14c}

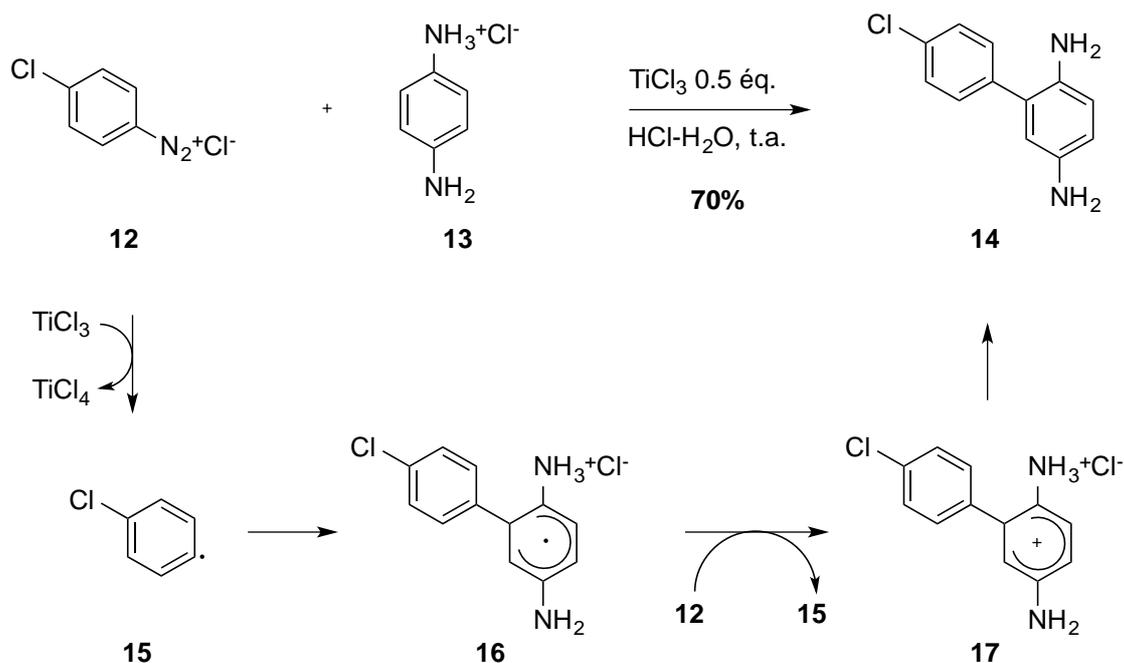


Schéma 4 Couplage biarylique avec les sels de diazonium

L'initiation peut être réalisée au moyen de TiCl_3 qui va réduire le sel de diazonium **12** en radical arylique **15**. Ce dernier est additionné sur le partenaire aromatique **13** afin de former un complexe σ **16**. Un transfert monoélectronique se produit entre le diazonium de départ **12** et le complexe σ **16** qui, après perte de proton et réaromatisation *via* l'intermédiaire **17**, conduit au produit désiré **14** (Schéma 4).

¹⁴ (a) Wetzel, A.; Pratsch, G.; Kolb, R.; Heinrich, M. R. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 2547–2556. (b) Pratsch, G.; Unfried, J. F.; Einsiedel, J.; Plomer, M.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Heinrich, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3746. (c) Wetzel, A.; Ehrhardt, V.; Heinrich, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9130–9133.

III Catalyse photoredox

Récemment, les chercheurs ont tourné leurs efforts vers la catalyse photoredox utilisant la lumière du visible. Des transferts monoélectroniques sont permis à partir d'un composé organique ou organométallique préalablement excité. Ces transferts peuvent être de nature oxydante ou réductrice. Grâce à cette méthode l'accès à la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome est possible. Ce processus radicalaire est une alternative propre et économique aux réactions radicalaires déjà existantes. Par conséquent, elle suscite un grand intérêt auprès des chercheurs.

III.1 Photocatalyseurs organométalliques

Dans la famille des photocatalyseurs organométalliques, on retrouve des complexes à base de ruthénium,¹⁵ iridium,¹⁶ cuivre,¹⁷ mais aussi d'or.¹⁸ Le plus connu et le plus utilisé d'entre eux est le complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ commercialement disponible. En effet, sa grande stabilité ainsi que ses propriétés à la fois oxydantes et réductrices en font un catalyseur de choix pour la synthèse organique (Figure 3).

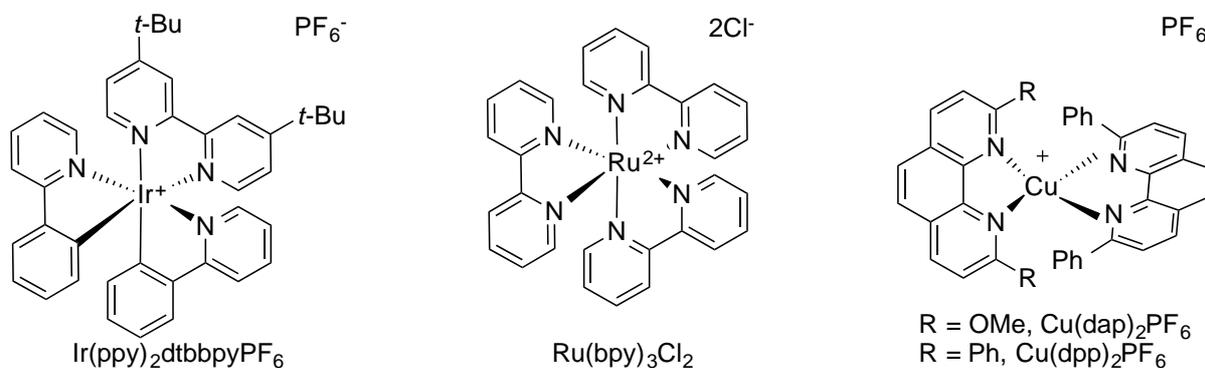


Figure 3 Exemples de photocatalyseurs organométalliques

¹⁵ Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.

¹⁶ Cheneberg, L.; Baralle, A.; Daniel, M.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2756–2762.

¹⁷ Baralle, A.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 10809–10813.

¹⁸ Shimidzu, T.; Segawa, H.; Iyoda, T.; Honda, K. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2 Mol. Chem. Phys.* **1987**, *83*, 2191–2200.

Ces photocatalyseurs tirent leurs propriétés redox des transferts de charges du métal vers le ligand.

III.1.1 Propriétés

III.1.1.a Transfert de charge

Le ruthénium est un métal de transition du bloc *d* du tableau des éléments. Un diagramme simplifié des orbitales moléculaires de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est représenté dans la Figure 4.

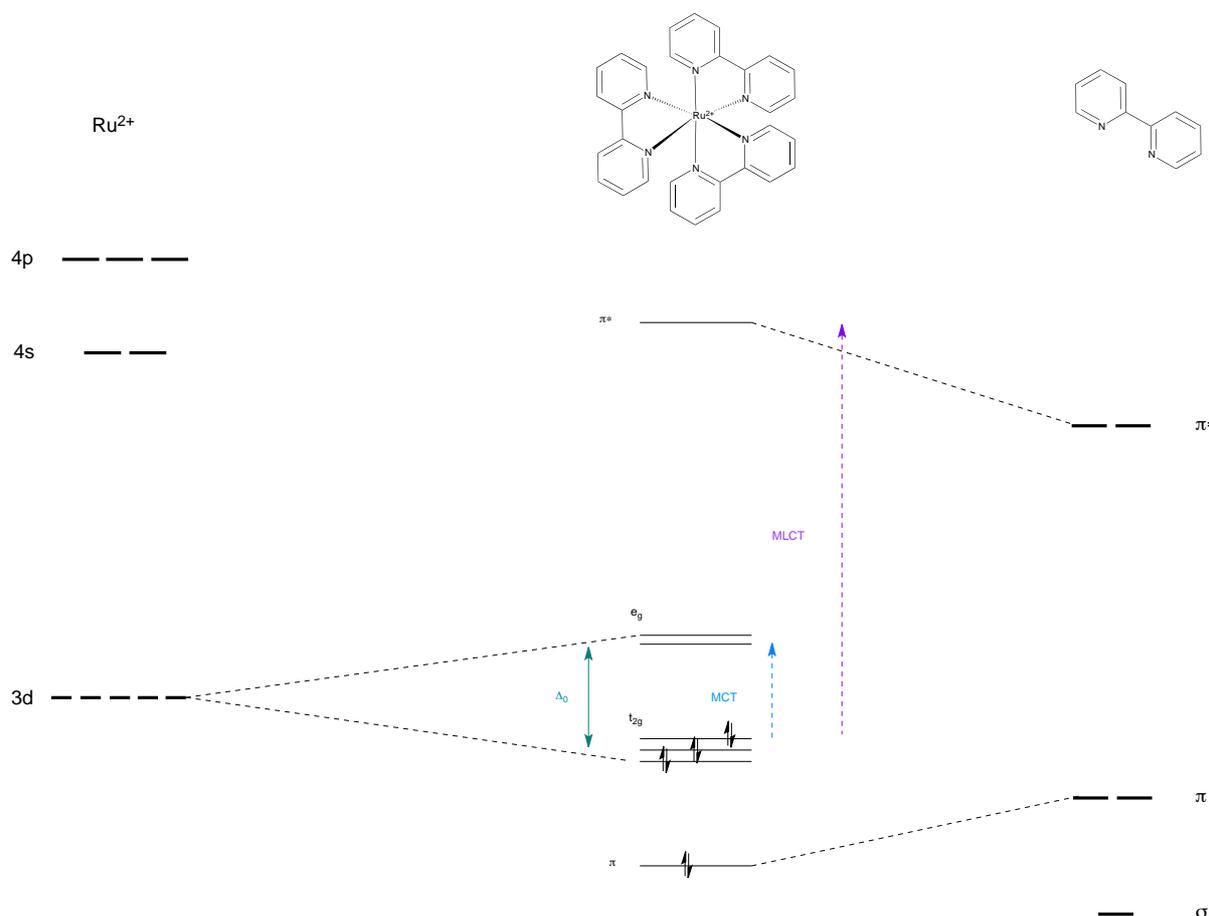


Figure 4 Diagramme d'orbitales moléculaires

Les polypyridines sont des ligands qui possèdent des orbitales σ donneur localisées sur l'atome d'azote ainsi que des orbitales π/π^* accepteur qui sont délocalisées sur les cycles aromatiques. L'atome de ruthénium quant à lui possède cinq orbitales 3d qui sont dégénérées. Lorsque le cation Ru^{2+} se situe au centre de l'octaèdre, il est soumis à un champ électrostatique qui va perturber les orbitales. Ce phénomène est appelé levée de dégénérescence. Les orbitales e_g sont dites déstabilisées et les t_{2g} sont dites stabilisées. Δ_0

représente l'éclatement du champ cristallin octaédrique. En terme d'énergie Δ_0 représente la différence entre les niveaux e_g et t_{2g} . Entre ces différentes orbitales des transitions électroniques sont permises. Ces dernières se produisent sans changer l'état de spin. La nature de ces transitions est variée. Les orbitales t_{2g} constituent l'orbitale la plus haute occupée par les électrons (HOMO). Une transition vers les orbitales e_g est permise. On l'appelle transition centrée sur le métal (MCT). Entre la HOMO du métal et l'orbitale inoccupée la plus basse en énergie (LUMO) des ligands, la transition est également permise. On les appelle MLCT. Cette transition se déroule lorsque l'on irradie $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ pour former $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$.

III.1.1.b Propriétés d'oxydoréduction

Pour activer le photocatalyseur, il suffit de l'irradier avec de la lumière visible. La longueur d'onde maximale d'absorption pour ce complexe est $\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$. Cette irradiation va effectuer un transfert de charge du métal vers le ligand et ainsi peupler l'état excité.

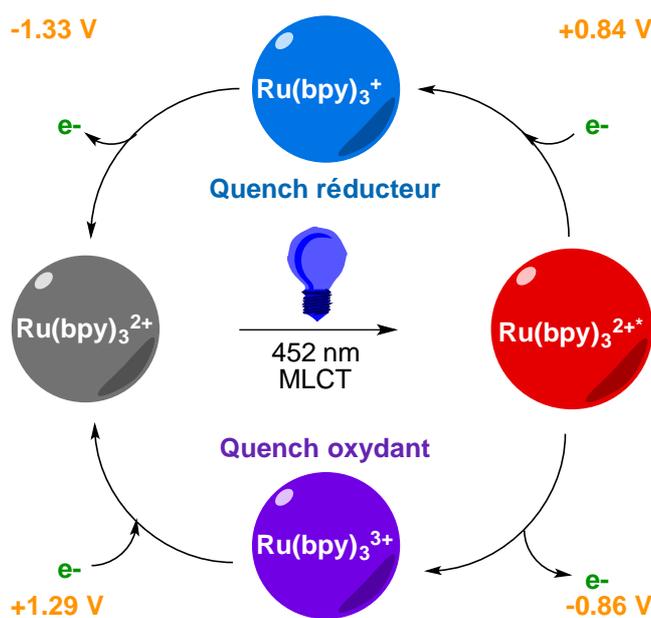


Figure 5 Quench oxydant et réducteur de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

Par rapport à l'état fondamental, l'espèce excitée $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ peut être facilement oxydée ou réduite en fonction du milieu dans lequel elle se trouve. Lors du quench oxydant, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ transfère un électron à un accepteur (-0.86 V vs ECS). Sont alors formés un radical anion ainsi que $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. Ce dernier est un oxydant fort qui va pouvoir arracher un électron à un donneur (+1.29 V vs ECS) pour revenir à son état fondamental. Lors du quench réducteur, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ accepte un électron provenant d'un donneur (+0.84 V vs ECS) afin de former un

radical cation ainsi que $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. Ce dernier est un réducteur fort qui, par la cession d'un électron, va pouvoir revenir à son état fondamental (-1.33 V vs ECS).

Les réactions peuvent également être neutres dans le cas où le photocatalyseur va jouer le rôle d'oxydant et de réducteur à des instants distincts (Figure 5).

D'une manière générale, la valeur des potentiels redox va pouvoir être altérée significativement en fonction des ligands portés par le métal. En effet, les ligands électrodonneurs vont augmenter le caractère réducteur du complexe. A l'inverse, les ligands électroattracteurs vont considérablement augmenter le caractère oxydant du complexe (Figure 6).

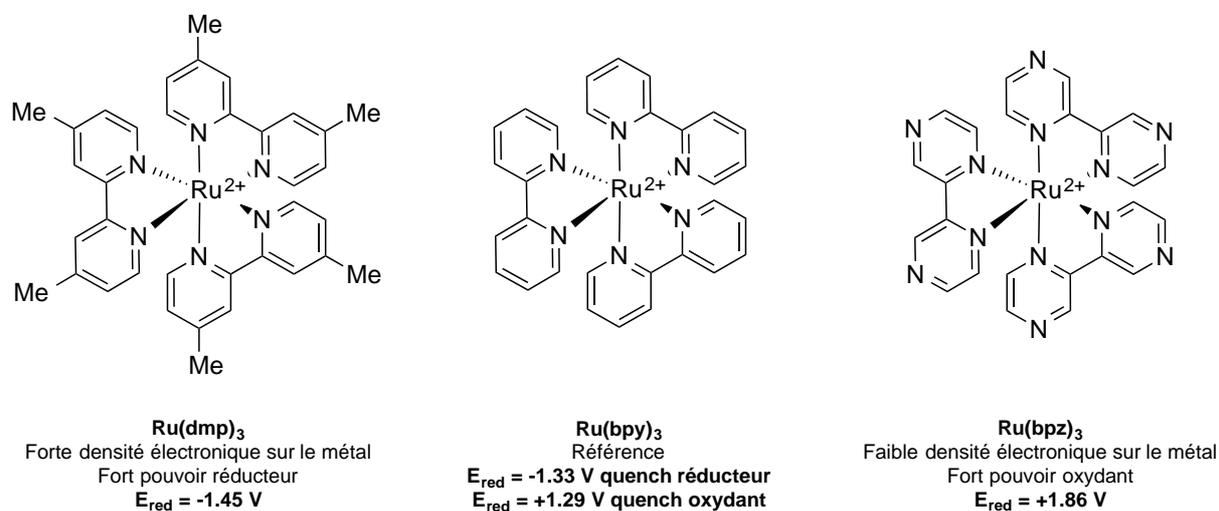


Figure 6 Effets des ligands sur les propriétés redox du photocatalyseur

III.1.2 Formation de liaisons carbone-carbone

En 1984, Deronzier et Cano-Yelo ont rapporté la synthèse de phénanthrènes *via* la réaction de Pschorr en version photocatalytique.¹⁹ C'est la première application des sels de diazonium en catalyse photoredox (Schéma 5).

¹⁹ Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1093–1098.

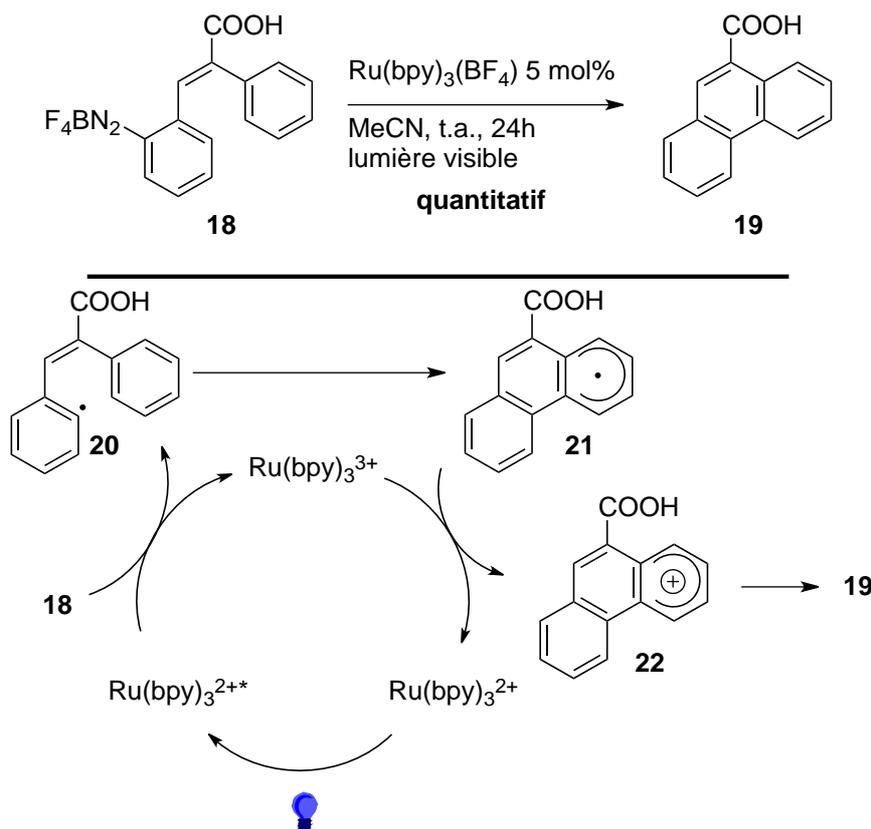


Schéma 5 Réaction de Pschorr photocatalysée

Lors du quench oxydant, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ va réagir avec le sel de diazonium **18** pour former le radical aryle **20**. Ce dernier subit une arylation intramoléculaire afin de former l'intermédiaire **21**. L'oxydant fort $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ va pouvoir arracher un électron à l'intermédiaire **21**, ce qui conduira au carbocation **22**, qui va ensuite former **19** à la suite d'une perte de proton. Dans cet exemple, il n'est pas nécessaire d'ajouter un oxydant ou un réducteur. En effet, à des moments distincts de la réaction, le photocatalyseur joue ce double rôle (Schéma 5).

Plus récemment, Sanford et collaborateurs ont présenté une méthode qui alliait la catalyse photoredox à la catalyse au palladium afin de réaliser des couplages biaryliques *ortho*-dirigés. Une addition très rapide de radicaux aryles sur des espèces de palladium permet de réaliser dans des conditions douces ces couplages. De ce fait, ils tirent avantage de la grande tolérance de cette méthode à de vastes groupements fonctionnels. Des réactifs tels que les pyridines, les amides, les pyrazoles, les pyrimidines ou encore les oximes sont de bons groupements *ortho*-directeurs.²⁰

²⁰ Kalyani, D.; McMurtrey, K. B.; Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566–18569.

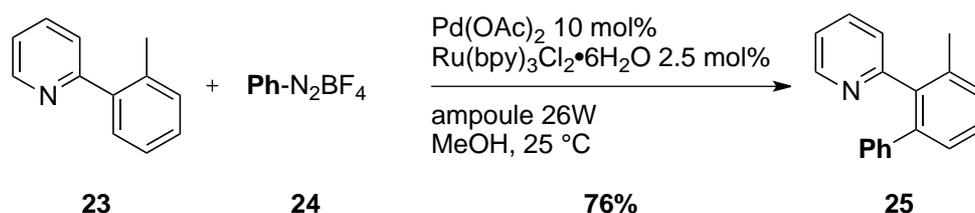


Schéma 6 Arylation ortho-dirigée selon Sanford

La phénylpyridine **23** a réagi avec le sel de diazonium **24** en présence d'un système catalytique qui a conduit à la formation du produit **25**. Ce système catalytique double a permis à la fois de former un radical arylique grâce à l'action du ruthénium et d'effectuer une arylation par activation C-H due à l'action du palladium. Cette dernière a été sélective de la position *ortho* à cause de l'atome d'azote présent sur le composé **23** qui a joué le rôle de ligand du palladium (Schéma 6).

III.1.3 Formation de liaisons carbone-hétéroatome

III.1.3.a Formation de liaisons carbone-soufre

En 1994, Barton a proposé une voie de synthèse afin de former des liaisons C-S par catalyse photoredox (Schéma 7).²¹

²¹ Barton, D. H. R.; Csiba, M. A.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2869–2872.

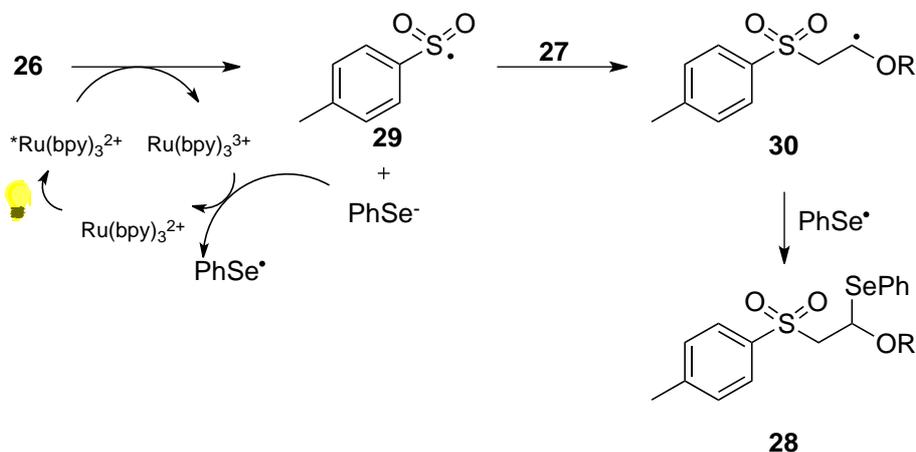
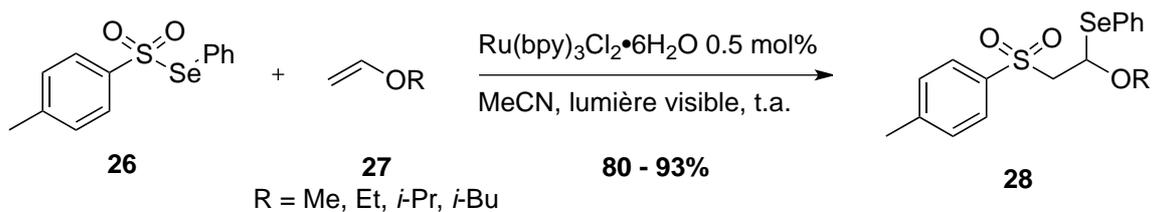
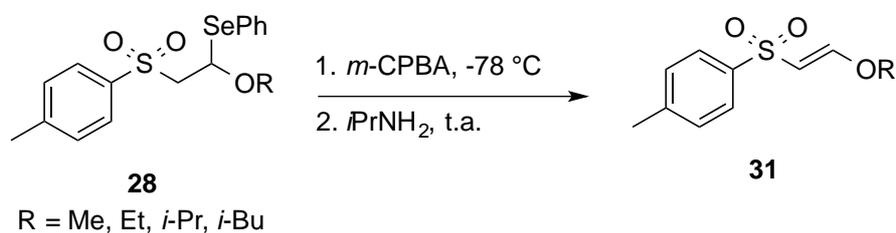


Schéma 7 Formation de liaison C-S par catalyse photoredox

La création de liaisons C-S de manière régiosélective est permise en présence d'éthers d'énols. L'espèce excitée de *Ru(II) réagit avec le composé **26** afin de former le radical **29** ainsi que l'anion sélénié. Ce dernier est réduit par le Ru(III) pour conduire au radical sélénié. Ensuite, le composé **29** s'additionne sur l'acrylate **27** pour former **30**, qui réagit sur le radical sélénié et ainsi permet la formation de **28** (Schéma 7).

Après oxydation de **28** par l'action du *m*-CPBA à -78 °C suivi d'une *syn*-élimination, des oléfines **31** de configuration *trans* peuvent être atteintes (Schéma 8).


 Schéma 8 Formation d'oléfines de configuration *trans*

III.1.3.b Formation de liaisons carbone-oxygène

En 2009, Akita propose une voie de synthèse pour la formation de liaisons C-O dans l' α -oxyamination d'aldéhydes par catalyse photoredox (Schéma 9).²²

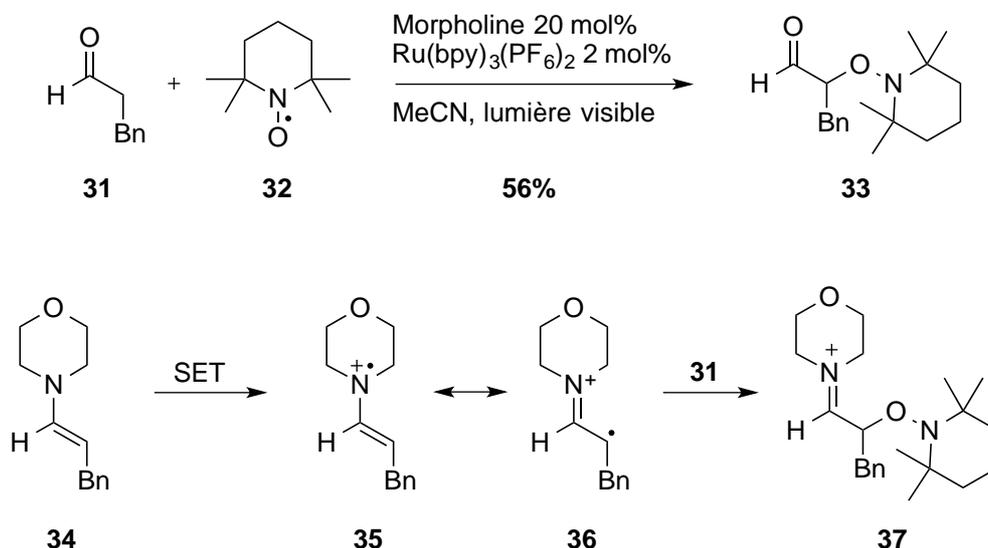


Schéma 9 α -oxyamination d'aldéhydes en présence de TEMPO

La réaction entre l'aldéhyde **31** et le TEMPO **32** en présence d'une quantité catalytique de morpholine et du photocatalyseur conduit à la formation du produit **33**. Pour ce faire, ils passent par un intermédiaire énamine **34** qui va être oxydé par le complexe de ruthénium pour former les intermédiaires **35** et **36**. L'action du TEMPO **32** sur **36** permet la formation de l'iminium **37** qui, après hydrolyse, conduit à l'aldéhyde **32** attendu. Dans cet exemple, l'espèce réoxydante est le dioxygène de l'air (Schéma 9).

III.1.3.c Formation de liaisons carbone-azote

Le motif indolique est présent dans de nombreux produits naturels possédant une activité biologique intéressante. C'est pourquoi il suscite beaucoup d'intérêt (Schéma 10).²³

²² Koike, T.; Akita, M. *Chem. Lett.* **2009**, 38, 166–167.

²³ Maity, S.; Zheng, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9562–9566.

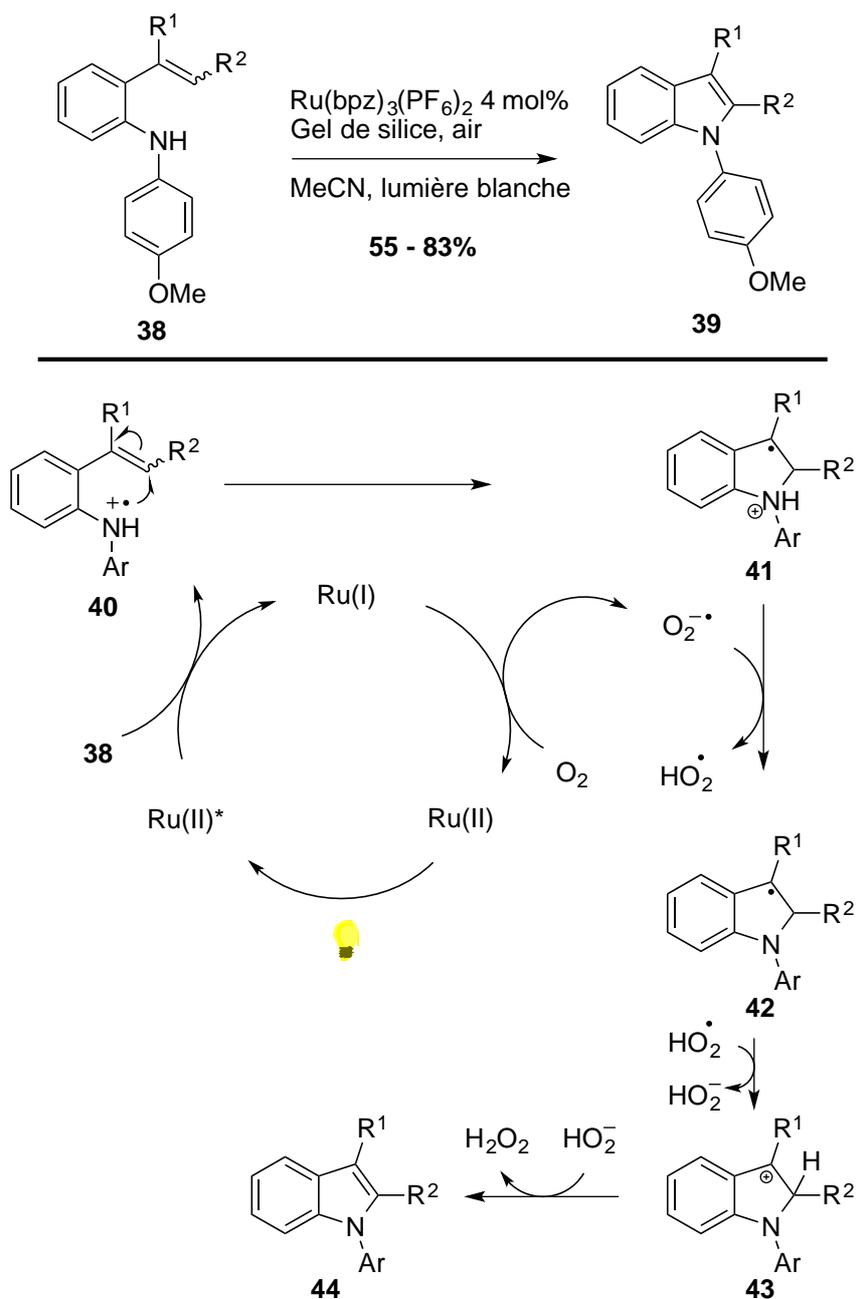


Schéma 10 Formation de liaisons C-N par catalyse photoredox

Cette méthode permet la préparation de *N*-arylindoles fonctionnalisés **39**. Cette réaction est conduite dans des conditions douces en utilisant l'air comme agent oxydant à température ambiante. De plus, de nombreux groupements fonctionnels sont tolérés en présence de ce milieu aérobie. C'est le premier exemple dans la littérature où des liaisons C-N sont formées dans des conditions particulièrement douces par catalyse photoredox (Schéma 10).

III.1.3.d Formation de liaisons carbone-fluor

Très récemment, Paquin a publié une méthode permettant l'accès direct à la formation de liaisons C-F par catalyse photoredox (Schéma 11).²⁴

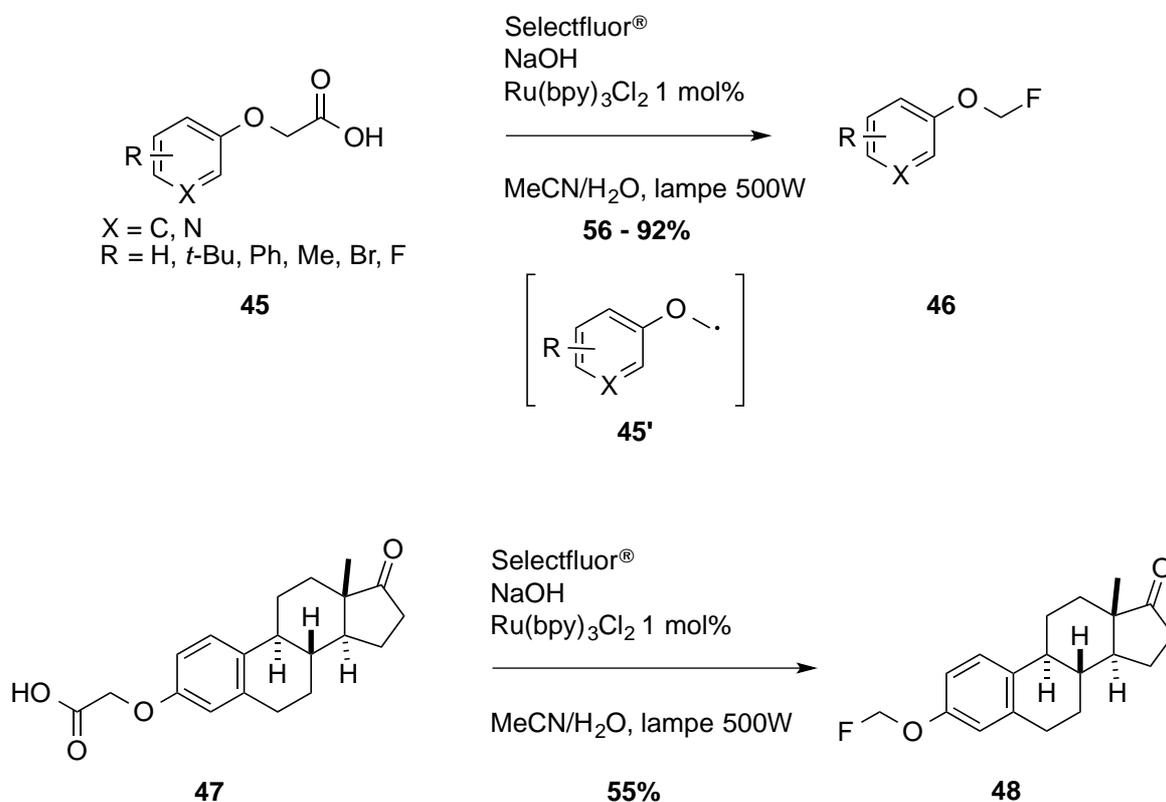


Schéma 11 Formation de liaisons C-F par catalyse photoredox

En présence de Selectfluor®, de soude, d'un photocatalyseur dans un mélange eau/acétonitrile sous irradiation visible le composé **45** est transformé en un composé fluoré **46** par le passage de l'intermédiaire radicalaire **45'**. En une seule étape on assiste à une décarboxylation suivie d'une fluoration.

La formation de liaisons C-F est très recherchée dans l'industrie pharmaceutique.²⁵ Cette formation reste à l'heure actuelle un défi synthétique car les conditions opératoires mises en jeu ne sont pas très douces. Néanmoins, cette méthode permet de le faire aisément notamment dans la synthèse du stéroïde fluoré **48** à partir de l'acide **47** avec un rendement de 55% (Schéma 11).

²⁴ Rueda-Becerril, M.; Mahé, O.; Drouin, M.; Majewski, M. B.; West, J. G.; Wolf, M. O.; Sammis, G. M.; Paquin, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2637–2641.

²⁵ (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886 (b) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.

III.2 Photocatalyseurs organiques

Ces dernières années on a pu constater qu'il était possible de faire de la photocatalyse sans utiliser de métaux de transition. En effet, certaines molécules organiques sont capables de jouer le même rôle. Parmi elles, on peut trouver des colorants tels que l'éosine Y qui sont considérés comme des catalyseurs éco-compatibles.

III.2.1 Formation de liaisons carbone-carbone

Comme énoncé précédemment, il est possible d'effectuer de l'arylation C-H sans la présence de catalyseur de type métallique. L'utilisation de l'éosine Y permet de faire des couplages biaryliques en présence de lumière verte (530 nm) à température ambiante. Cette méthode tolère une vaste gamme de groupements fonctionnels (chloro-, nitro-, cyano-, méthoxy-) et ne nécessite qu'une très faible charge catalytique, ce qui la rend très efficace. Un exemple décrit par König et collaborateurs est présenté dans le Schéma 12.²⁶

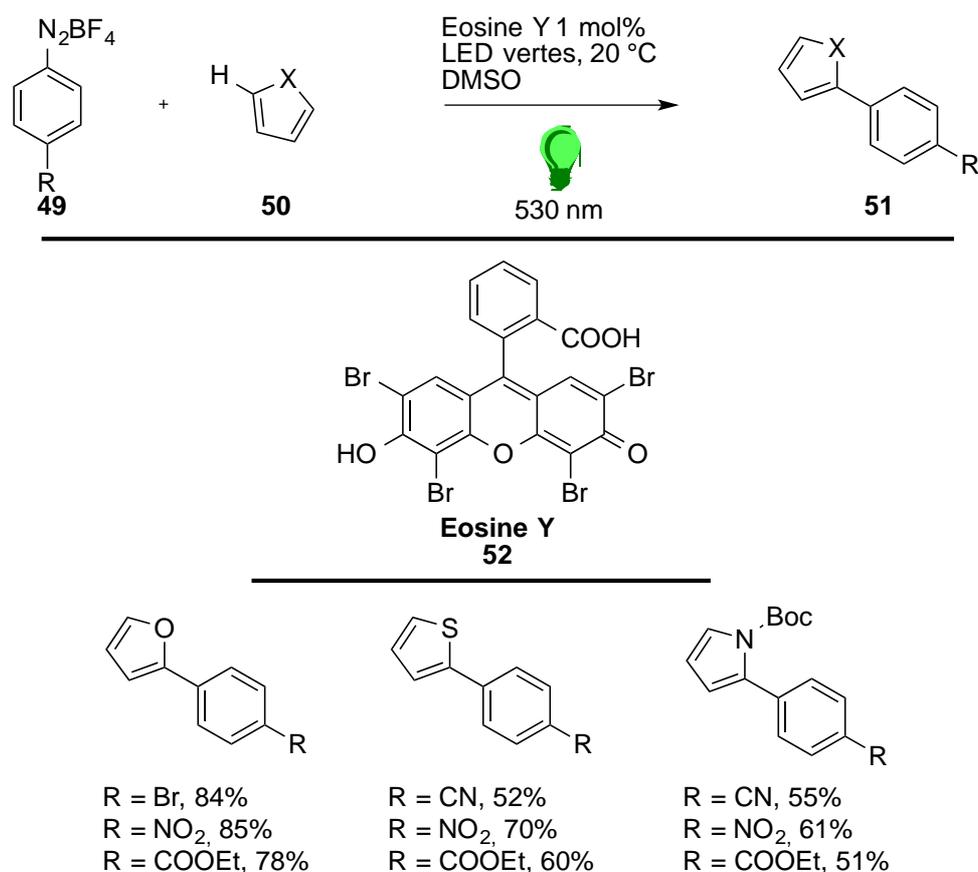


Schéma 12 Réaction photocatalysée à l'éosine Y

²⁶ Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961.

Par l'action de l'éosine Y **52** en présence de lumière verte (530 nm), le radical arylique va pouvoir être formé à partir du sel de diazonium **49**. Ce dernier s'additionne sur l'accepteur **50** et ainsi forme le produit biarylique **51**. Tout ceci se déroule à température ambiante dans le diméthylsulfoxyde. Le diazonium **49** peut porter des groupements électroattracteurs de type nitro ou carbonyle, aussi bien que des groupements dits neutres tel que le bromo. L'accepteur hétéroarylique peut être de nature variée. Le furane, le thiophène ou encore le pyrrole protégés sont tolérés dans cette réaction. L'absence de lumière ne conduit pas au produit désiré, de même que l'ajout d'un piège radicalaire tel que le TEMPO. Ceci prouve le passage par une voie radicalaire dans le mécanisme de formation de ces composés (Schéma 12).

III.2.2 Formation de liaisons carbone-hétéroatome

III.2.2.a Formation de liaisons carbone-bore

Pour citer un exemple de formation de liaison carbone-hétéroatome par catalyse photoredox, nous pouvons discuter des travaux présentés par Yan et collaborateurs.²⁷ À partir de sels de diazonium **49** portant des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs et de composés diborés **53** en présence d'éosine Y **51**, différents arylboronates **54** peuvent être synthétisés. Les rendements observés sont de modérés à bons. Le fait de ne pas pouvoir utiliser des sels diazonium hétéroaromatiques est la principale contrainte décrite (Schéma 13).

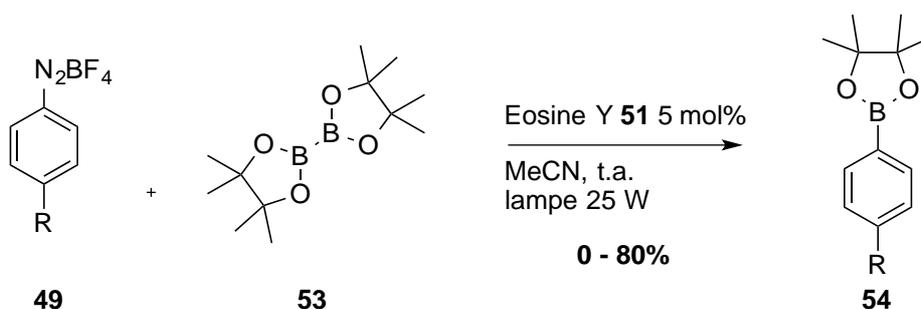


Schéma 13 Formation de liaisons C-B par catalyse photoredox

²⁷ Yu, J.; Zhang, L.; Yan, G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2625–2628.

III.2.2.b Formation de liaisons carbone-phosphore

L'éosine Y **52** peut également être utilisée dans les couplages photoredox afin de former les liaisons C-P. En 2011, König et collaborateurs en montrent l'exemple lors des fonctionnalisations de dérivés de tétrahydroisoquinoléines (Schéma 14).²⁸

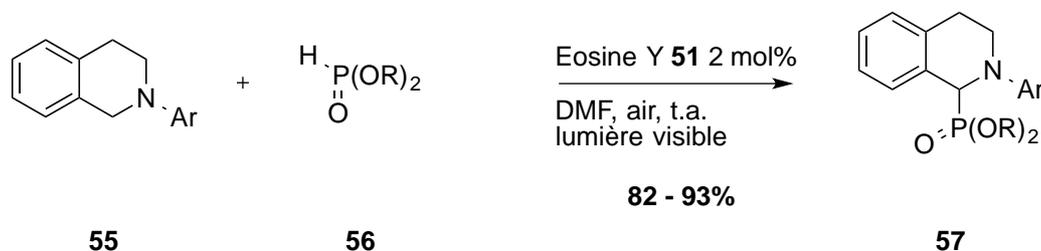


Schéma 14 Formation de liaisons C-P par catalyse photoredox

Cette réaction se fait *a priori* sans de gros problèmes puisque les rendements observés sont de bon à excellents. De plus, elle ne nécessite pas de précautions particulières puisqu'elle se fait en présence d'air et d'humidité. Les premières voies de synthèse permettant l'accès à la formation de liaisons C-P décrites nécessitent l'utilisation de photocatalyseurs métalliques qui sont beaucoup plus onéreux.²⁹ Dans ce cas l'éosine Y **52** pallie ce problème et permet ainsi la formation d' α -aminophosphonates **57** à partir de la tétrahydroquinoléine **55** et du phosphonate **56** (Schéma 14).

III.3 Conclusion

La catalyse photoredox est devenue un outil puissant dans la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Son expansion s'affirme à tel point qu'aujourd'hui cette méthode est utilisée dans la synthèse de composés biologiquement actifs. Cet outil éco-compatible permet de réaliser des synthèses de manière régiosélective en version inter- ou intramoléculaire et à température ambiante. Elle supporte une large gamme de groupements qui permettraient d'effectuer d'éventuelles post-fonctionnalisations. Néanmoins, des études restent encore à réaliser notamment pour mieux comprendre les mécanismes réactionnels.

²⁸ Hari, D. P.; König, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852–3855.

²⁹ Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8679–8681.

RESULTATS PERSONNELS

IV Résultats et discussions

IV.1 Développement de la préparation de composés biaryliques par catalyse photoredox

IV.1.1 Objectif du projet

Nous avons développé au laboratoire une méthode simple et efficace pour l'assemblage de biaryles en exploitant la catalyse photoredox. Ce projet a été réalisé en collaboration avec Vanessa Narbonne de l'équipe dans laquelle j'ai effectué ma thèse.

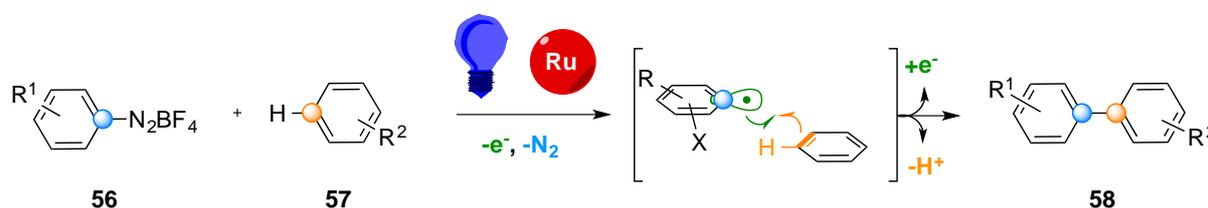


Figure 7 Objectif du projet

La lumière du visible vient agir sur un catalyseur photoactivable qui à son tour va interagir avec des sels de diazonium **56** pour former des radicaux aryliques. Ces derniers vont pouvoir réagir avec des noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques **57** pour former des biaryles **58** par substitution homolytique aromatique (Figure 7).

La découverte de cette méthode de couplage est due à notre tentative d'association entre photocatalyse et catalyse à l'or. En raisonnant sur la faisabilité d'une cascade catalytique double de palladium et ruthénium décrite par Sanford,²⁰ la question de savoir s'il était possible d'associer or et ruthénium s'était posée.

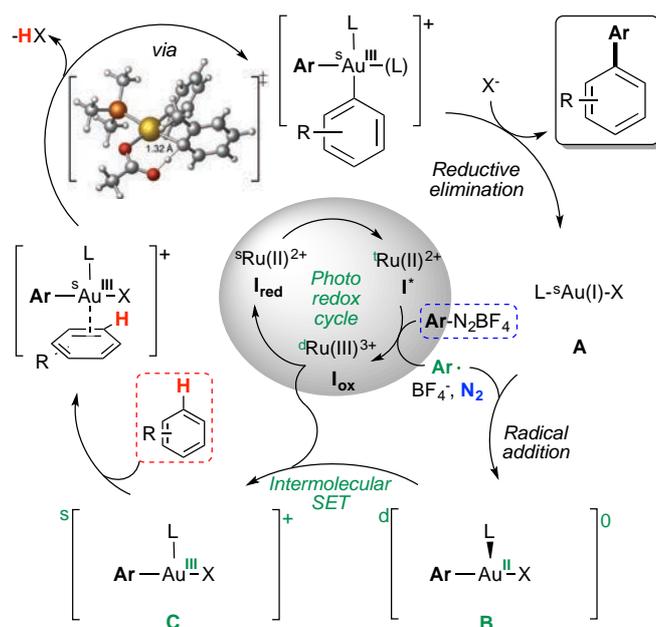


Figure 8 Stratégie de double catalyse Au/Ru

L'espèce de Ru(II) est photoactivée afin de passer de l'état singulet à l'état triplet. Cette espèce active (I^*) devrait transférer un électron au sel de diazonium afin de former une molécule de diazote ainsi qu'un radical arylique. Ce dernier devrait s'ajouter au complexe d'Au(I) **A** pour former l'intermédiaire **B**. Un transfert monoélectronique intramoléculaire induit par le complexe de Ru(III) I_{ox} permet l'oxydation de **B** en **C**. Une activation C-H par l'Au(III)³⁰ suivie d'une élimination réductrice permettrait d'obtenir le composé biarylique désiré (Figure 8).

IV.1.2 Synthèse de sels de diazonium

La préparation de sels de diazonium, appelée également diazotation peut se faire à partir de nitrites qui sont des sels de l'acide nitreux. On peut les trouver sous forme de sels inorganiques (NaNO_2 , KNO_2) ou bien organiques sous forme de nitrites d'alkyles (isopentyle, *tert*-butyle...).

IV.1.2.a Nitrite de sodium

Afin de pouvoir mener à bien notre projet d'assemblage biarylique effectué par catalyse photoredox, il a fallu préparer les sels de diazonium aromatiques qui n'étaient pas disponibles

³⁰ Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254–264.

commerciallement. Nos premiers essais ont porté sur la méthode utilisée par Timms³¹ faisant réagir le nitrite de sodium sur une aniline en présence d'acide tétrafluoroborique dans l'eau à froid (Schéma 15).

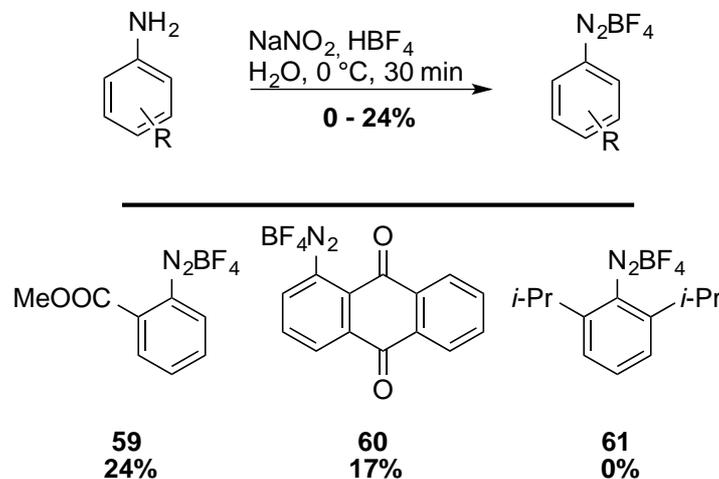


Schéma 15 Synthèse de sels de diazonium dans l'eau

Les différentes anilines testées ont conduit à la formation des sels de diazonium **59-61** avec de faibles rendements allant de 0 à 24%. En effet, les anilines choisies sont très faiblement solubles dans l'eau. Nous avons donc fait l'hypothèse qu'en utilisant des solvants organiques nous pourrions obtenir les produits désirés avec de meilleurs rendements (Schéma 15).

IV.1.2.b Nitrite d'isopentyle

L'équipe de Murphy⁴⁰ a proposé une méthode alternative à celle décrite au Schéma 15. Elle emploie le nitrite d'isopentyle comme réactif en exploitant la solubilité de cet oxydant dans les solvants organiques (Schéma 16).

³¹ Hanson, P.; Jones, J. R.; Taylor, A. B.; Walton, P. H.; Timms, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1135.

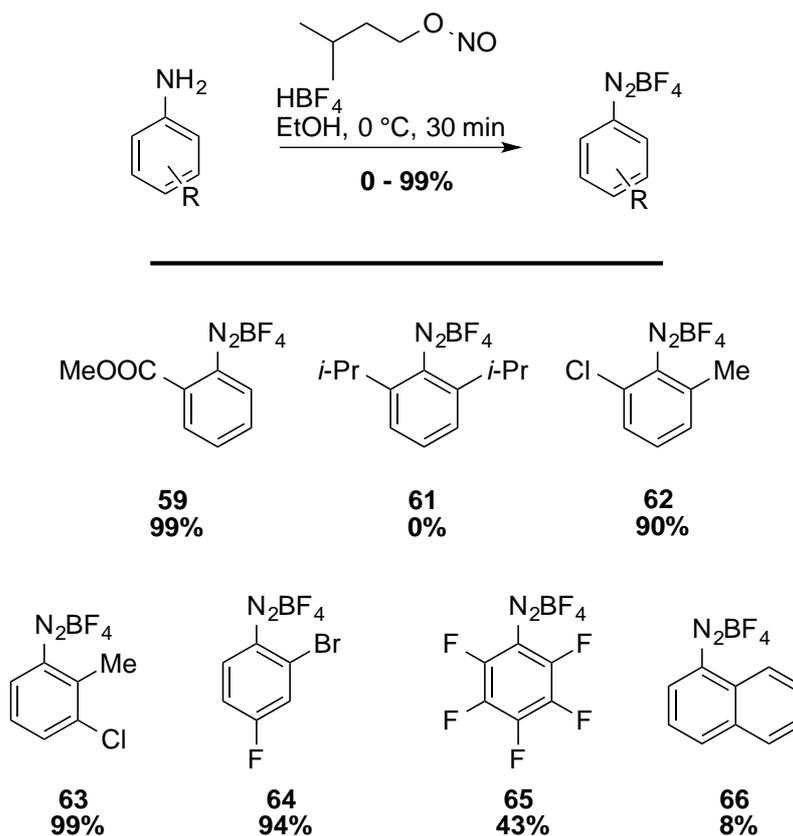


Schéma 16 Synthèse de sels de diazonium dans l'éthanol

Le composé **59** a de nouveau été synthétisé avec un excellent rendement de 99%. Ceci montre bien que la solubilité des anilines a été un des facteurs limitants dans la préparation des sels de diazonium dans l'eau. La méthode a pu être étendue aux composés chloro- **62** et **63** bromo- **64** ou fluoro-substitués **65** avec des rendements quasi-quantitatifs. Cependant, un rendement plus modeste de 43% a été observé lors de la synthèse du sel de diazonium pentafluoré **65**. Ceci pourrait s'expliquer par le faible pouvoir nucléophile de l'aniline correspondante couplé au temps de réaction qui reste très rapide. Peut-être qu'en laissant la réaction plus longtemps sous agitation le rendement observé aurait été meilleur. Le faible rendement observé dans la formation du produit **66** s'explique par le fait que l'aniline correspondante n'a pas été purifiée au préalable. Il est à noter qu'une fois de plus le produit **61** n'a pas pu être synthétisé. Lors de la filtration de ce dernier, un fort dégagement gazeux blanc a été observé. Ce composé paraît instable, vraisemblablement de par la présence des groupements isopropyles en *ortho* de la fonction diazoté. Le choix de l'acide tétrafluoroborique dans cette réaction s'explique par le fait que le sel de diazonium formé peut être isolé et stocké sans aucun souci de sécurité. En effet, l'acide chlorhydrique aurait pu être utilisé afin de synthétiser le sel de diazonium mais

ne permet pas de l'isoler. Contrairement à l'ion tétrafluoroborate BF_4^- , l'ion chlorure Cl^- ne permet pas de stabiliser le composé et de l'isoler (Schéma 16).

Le mécanisme réactionnel est décrit dans le Schéma 17.

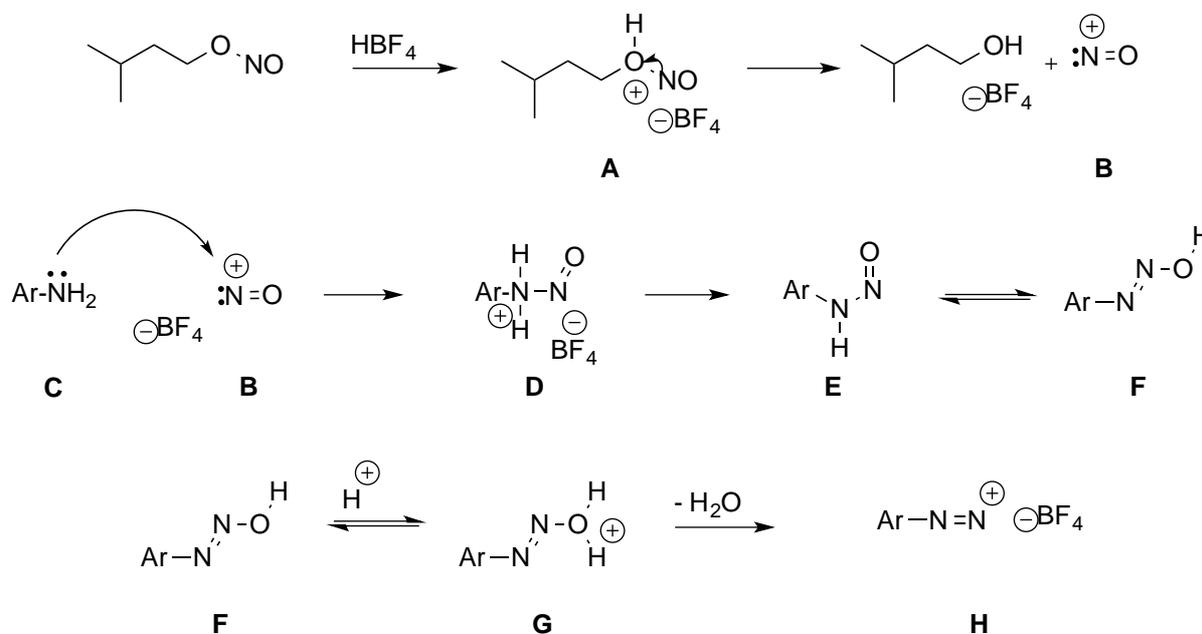


Schéma 17 Mécanisme de diazotation

Dans un premier temps l'acide tétrafluoroborique protone le nitrite d'isopentyle pour former l'intermédiaire **A**. S'en suit la formation d'alcool amylique et de l'espèce active, l'ion nitrosonium **B**. Le nucléophile **C** peut donc s'additionner sur l'espèce active **B**. Après une suite d'équilibres acido-basiques le composé attendu **H** est ainsi obtenu (Schéma 17).

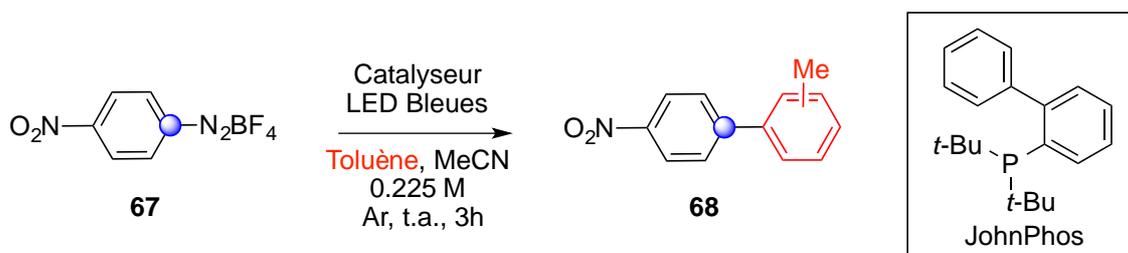
IV.1.2.c Conclusion

L'emploi de nitrites organiques permet de travailler dans des solvants organiques ce qui rend possible la formation des sels de diazonium avec de bons rendements (43 – 99%). Notre hypothèse est donc validée.

IV.1.3 Synthèse de biaryles

IV.1.3.a Optimisation de la réaction

Pour cette étude nous avons voulu tester l'efficacité de notre système catalytique Au/Ru. Tout naturellement, nous avons fait varier la nature de nos catalyseurs ainsi que les conditions expérimentales afin de trouver les conditions optimales (Tableau 1).



Entrée	Toluène (éq.)	Catalyseur, mol%	Additif, mol%	rdt (%)
1	40	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , 2.5	JPAu(MeCN)SbF ₆ , 10	66
2	40	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , 0.5	JPAu(MeCN)SbF ₆ , 10	81
3	40	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , 0.5	--	66
4	40	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ , 0.5	--	71
5	40	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ , 0.5	JPAu(MeCN)SbF ₆ , 10	70
6	40	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ , 0.5	PPh ₃ AuCl, 10	68
7	40	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ , 0.5	--	79
8	40	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ , 2.5	--	traces
9	40	--	--	10

Tableau 1 Optimisation de la méthode

Pour des raisons de sécurité au laboratoire, nous avons décidé de mener les premiers essais de mise au point de notre méthode avec le toluène comme partenaire aromatique. En effet, le benzène étant hautement cancérigène nous avons voulu nous en affranchir. Dans un premier temps, nous avons fait réagir le tétrafluoroborate de 4-nitrobenzènediazonium **67** avec le toluène (40 éq. dans l'acétonitrile) en présence de 2 équivalents de K₂CO₃ à température ambiante pendant trois heures sous irradiation de LED bleues (452 nm). Le premier photocatalyseur testé a été le Ru(bpy)₃Cl₂•6H₂O commercialement disponible. La charge catalytique pour ce premier essai était de 2.5 mol% de Ru et 10 mol% de JPAu(MeCN)SbF₆. Le produit désiré **68** a été isolé avec un rendement de 66%. Par RMN du proton un mélange

de trois régioisomères a été observé en proportion 4:1.3:1 en faveur du régioisomère *ortho* (Tableau 1, entrée 1).

Par la suite nous avons voulu varier la charge catalytique de ruthénium en l'abaissant à 0.5 mol%. Dans ce cas, le produit **68** a été formé avec un rendement de 81% (Tableau 1, entrée 2). En faisant varier la nature du sel d'or, les rendements de couplage observés ont été légèrement inférieurs. Cependant, les rendements observés en absence de complexe d'or et de base laissent penser que notre hypothèse de départ sur une éventuelle activation C-H par le catalyseur d'or est erronée. Il a donc fallu réaliser une manipulation de contrôle sans or cationique afin de vérifier l'issue de la réaction. Le composé biarylique **68** a été synthétisé avec un rendement de 66% (Tableau 1, entrée 3).

Ceci laisse suggérer que les conditions opératoires mises en œuvre pourraient évoluer selon un mécanisme de type substitution homolytique aromatique.

Au vu des résultats observés dans les entrées 2 et 3 du Tableau 1, nous nous sommes interrogés sur le rôle du contre-ion du complexe d'or. Nous avons voulu savoir si ce dernier jouait un rôle dans le devenir de la réaction. Pour cela nous avons réalisé une manipulation en présence du photocatalyseur commercialement disponible Ru(bpy)₃(PF₆)₂. Le rendement observé s'est élevé à 71% (Tableau 1, entrée 4). Pour comparaison, des résultats similaires ont été obtenus en ajoutant 10 mol% de JPAu(MeCN)SbF₆ ainsi que 10 mol% de PPh₃AuCl (Tableau 1, entrée 5 et 6).

En cherchant à tirer profit des propriétés de solubilité du contre ion SbF₆⁻ qui rend le complexe plus soluble dans les milieux utilisés que PF₆⁻, nous avons synthétisé le complexe Ru(bpy)₃(SbF₆)₂ (Schéma 18).

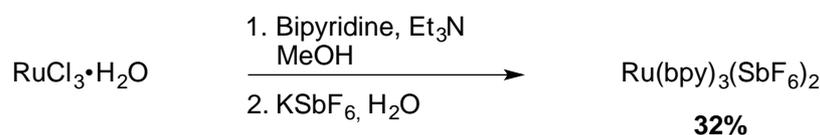


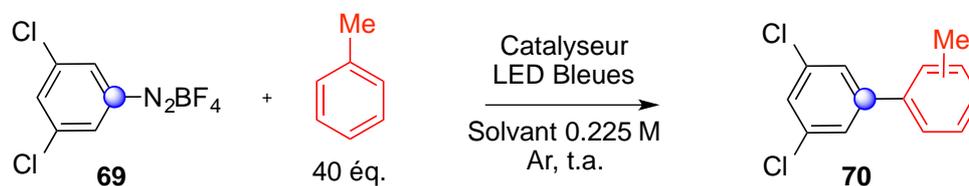
Schéma 18 Synthèse de Ru(bpy)₃(SbF₆)₂

Ce changement s'est avéré efficace. En effet, le composé **68** a pu être synthétisé avec un rendement de 79% (Tableau 1, entrée 7). Ce résultat laisse penser que lors de nos essais

préliminaires en présence de ruthénium et d'or (Tableau 1, entrée 1, 81%) une métathèse d'anion a pu avoir lieu entre ces deux complexes métalliques.

Enfin, afin de vérifier l'utilité et l'importance de notre photocatalyseur nous avons réalisé la réaction dans le noir. Nous l'avons également effectué en absence de photocatalyseur. Sans surprise dans les deux cas, la réaction a affiché un taux de conversion très faible (Tableau 1, entrées 8 et 9).

Dans la continuité de l'optimisation de la réaction, nous avons réalisé un criblage de plusieurs solvants polaires (Tableau 2).



Entrée	Catalyseur mol %	Solvant	Rdt(%)	Tps (h)
1	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ 0.5	MeCN	84	6
2	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ 0.5	DMF	50	1
3	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ 0.5	DMSO	62	1
4	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ 0.5	MeCN	66	3
5	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ 0.5	DMF	58	1
6	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ 0.5	DMSO	64	1

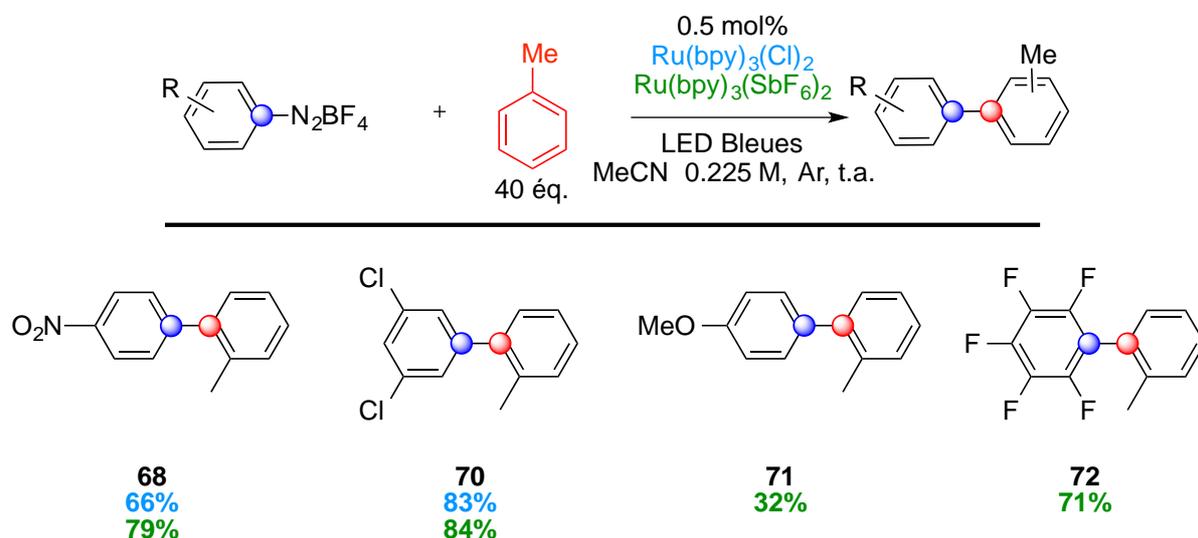
Tableau 2 Criblage des solvants

Nous constatons dans un premier temps que la réaction est très rapide dans le diméthylsulfoxyde et le *N,N*-diméthylformamide quel que soit le catalyseur employé. La conversion de **69** a été totale au bout d'une heure et le meilleur rendement a été observé en présence de Ru(bpy)₃Cl₂. Dans l'acétonitrile la réaction a été un peu plus lente. Avec Ru(bpy)₃Cl₂ un rendement de 66% a été observé au bout de trois heures de réaction. Elle a été encore plus longue avec le catalyseur Ru(bpy)₃(SbF₆)₂ mais dans ce cas nous avons obtenu un rendement de 84%. Par ailleurs, il faut noter que d'un point de vue expérimental l'acétonitrile est plus facile à éliminer que le *N,N*-diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde. Les solvants moins polaires qui auraient présenté des problèmes de solubilité n'ont pas été testés. L'acétonitrile a donc été le solvant de choix pour notre méthode (Tableau 2).

IV.1.3.b Arylation d'arènes simples

Toluène

En premier lieu nous avons testé l'étendue de la réaction sur des arènes simples et inactivés (Tableau 3).



Entrée	Produit	Temps (h)	Sélectivité (<i>o</i> : <i>m</i> : <i>p</i>)
1	68	3	4:1.3:1 3.6:1.3:1
2	70	3 6	4:1.3:1 3.3:1.2:1
3	71	48	4.5:1.6:1
4	72	12	1.8:1.3:1

Tableau 3 Arylation du toluène

En présence de tétrafluoroborate de 4-nitrobenzènediazonium le toluène a été arylé avec un rendement de 79% afin de conduire au produit **68**. Un mélange de régioisomères en proportion 4:1.3:1 pour les positions *o*:*m*:*p* a été observé (entrée 1). En présence du photocatalyseur Ru(bpy)₃Cl₂ le rendement a été abaissé à 66% tout en gardant une sélectivité similaire pour les trois régioisomères.

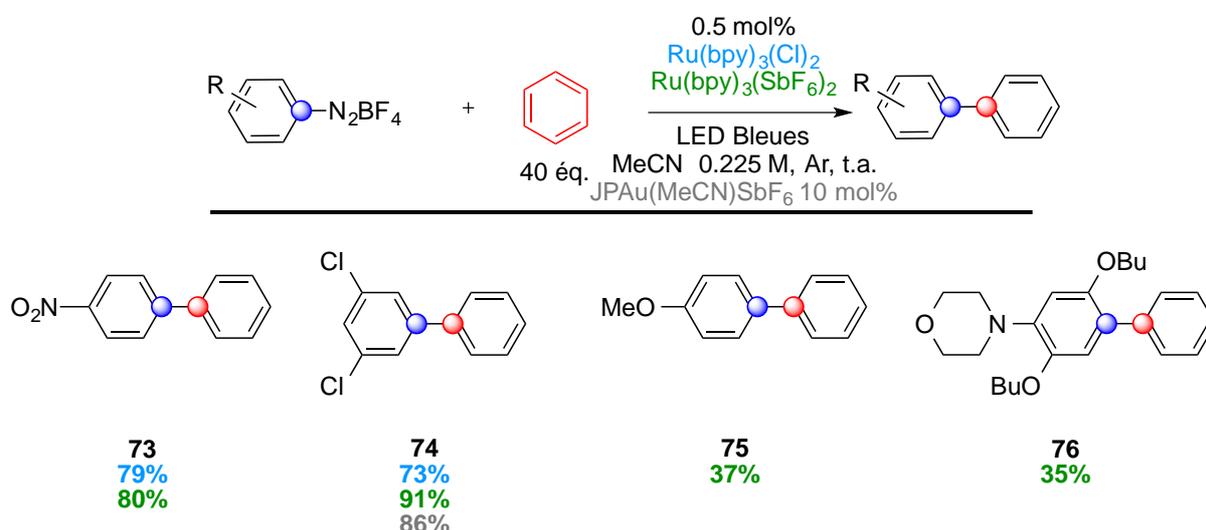
Nous avons constaté que les groupements chloro ont bien été tolérés. En effet, le composé **70** a été obtenu avec de bons rendements quel que soit le catalyseur utilisé. Au niveau de la

sélectivité nous avons observé que le régioisomère *ortho* a de nouveau été majoritaire (entrée 2). L'utilisation de sels de diazonium enrichis en électrons **71** a ralenti la vitesse de réaction. De plus, le rendement a été plus faible (entrée 3).

Dans la série halogénée le sel de diazonium perfluoré a pu également être utilisé. Le biaryle correspondant **72** a été obtenu avec un bon rendement. En revanche, une faible régiosélectivité a été observée dans ce cas (entrée 4).

Benzène

Dans un deuxième temps nous avons voulu vérifier que la méthode était applicable au cas du benzène. Toutes les règles de sécurité ont été respectées lors de la manipulation du benzène au laboratoire (Tableau 4).



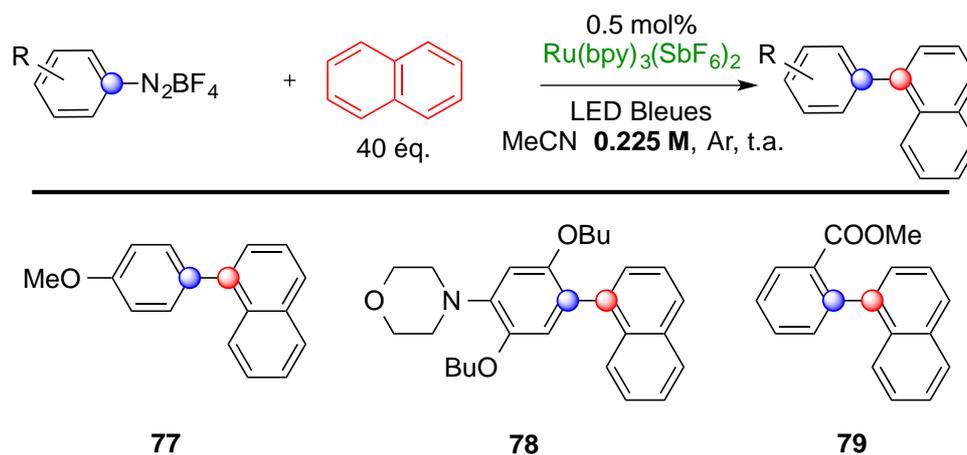
Entrée	Produit	Temps (h)
1	73	8
		23
		13
2	74	24
		4
3	75	96
4	76	48

Tableau 4 Arylation du benzène

En présence de sels de diazonium pauvres en électrons les rendements sont restés similaires. Avec le photocatalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ la réaction a été plus rapide (entrée 1). Il en va de même pour le diazonium chloré au point de vue de la vitesse de réaction. D'excellents rendements allant de 73 à 91% ont pu être observés. Nous avons voulu voir si l'ajout d'un sel d'or pourrait, dans ce cas, jouer un rôle dans la réaction. On constate que cette méthode nous a fourni le composé **74** avec une conversion complète en 4 heures et un très bon rendement de 86% (entrée 2). Une fois de plus l'utilisation de sels de diazonium riches en électrons a induit une vitesse de réaction lente et un rendement plus faible (entrées 3 et 4).

Naphtalène

L'étendue de la réaction a ensuite été testée sur le naphthalène en tant qu'accepteur (Tableau 5).



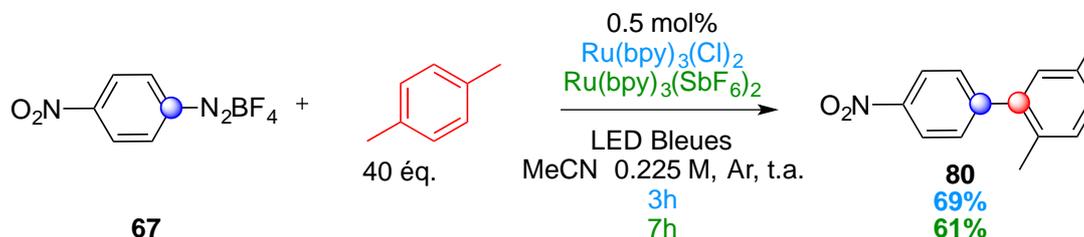
Entrée	Produit	Temps (h)	Rdt (%)	Sélectivité (α : β)
1	77	24	86	5.8:1
2	78	24	50	4.2:1
3	79	36	54	4.1:1

Tableau 5 Arylation du naphthalène

Le couplage s'est effectué lentement mais a fourni le composé souhaité **77** avec un bon rendement de 86% (entrée 1). Les sels de diazonium portant des groupements en *ortho* ont semblé être plus disposés à la réduction qu'à la formation de **78** et **79** (entrées 2 et 3). Dans tous les cas nous avons observé une bonne régiosélectivité en faveur des composés α .

Xylène

Enfin, pour en finir avec les hydrocarbures aromatiques simples, nous avons testé l'étendue de la réaction avec le *p*-xylène (Schéma 19).

Schéma 19 Arylation du *p*-xylène

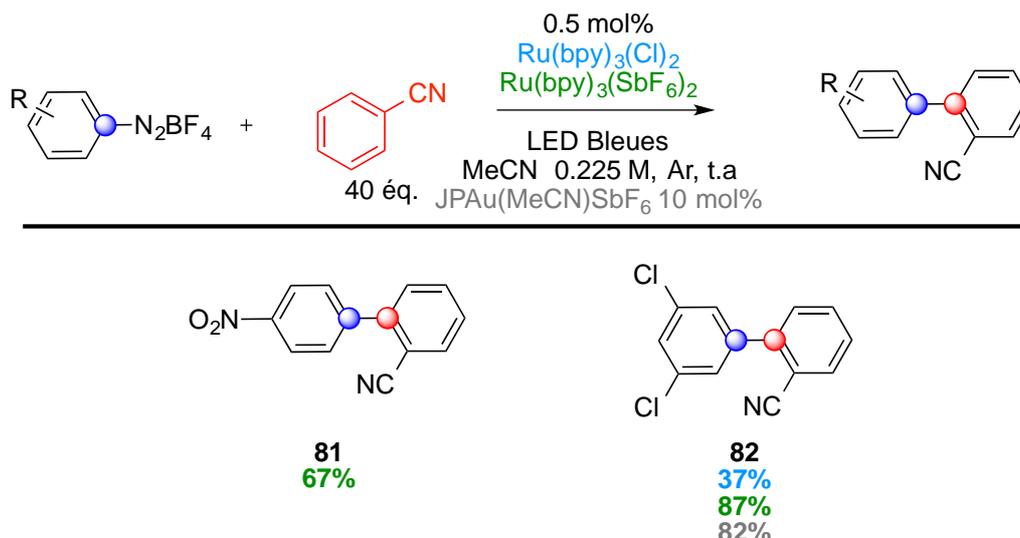
Le choix du photocatalyseur n'a pas eu un grand impact sur le rendement de la réaction dans ce cas. Au niveau des temps de réaction, une fois encore la réaction a été plus rapide en présence de Ru(bpy)₃Cl₂ (Schéma 19).

IV.1.3.c Arylation d'arènes fonctionnalisés

Les arènes différemment fonctionnalisés ont à leur tour été testés en tant qu'accepteurs radicalaires. Une palette d'arènes différemment substitués a été mise en réaction afin d'obtenir une bibliothèque de produits variés.

Benzonitrile

Dans un premier temps nous avons réalisé nos essais avec le benzonitrile (Tableau 6).



Entrée	Produit	Temps (h)	Rdt (%)	Sélectivité (<i>o:m:p</i>)
1	81	8	67	3.5:1:1.4
		7	37	5.8:1:2.1
2	82	24	87	5.5:1:2.3
		7	82	5.7:1:2.2

Tableau 6 Arylation du benzonitrile

Le benzonitrile a pu être arylé préférentiellement en position *ortho* par un sel de diazonium pauvre en électrons avec un bon rendement (entrée 1). Nous avons constaté que ce dernier a pu varier de modeste à excellent en fonction du système catalytique utilisé (entrée 2). L'utilisation de $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$ en tant que photocatalyseur a fourni un meilleur rendement après 24 heures de réaction. Une conversion complète a été observée au bout de 7 heures lorsque $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{Cl})_2$ a été utilisé. En revanche, le rendement a chuté à 37%. En ajoutant un sel d'au(I) au système catalytique, une conversion complète après 7 heures ainsi qu'un rendement de 82% ont été observés (Tableau 6, entrée 2). Dans ce cas l'or a permis à la réaction d'être plus rapide mais nous n'avons pas été en mesure de rationaliser ce résultat.

Anisole

Dans un second temps nous avons testé l'efficacité de l'anisole dans cette réaction de couplage (Schéma 20).

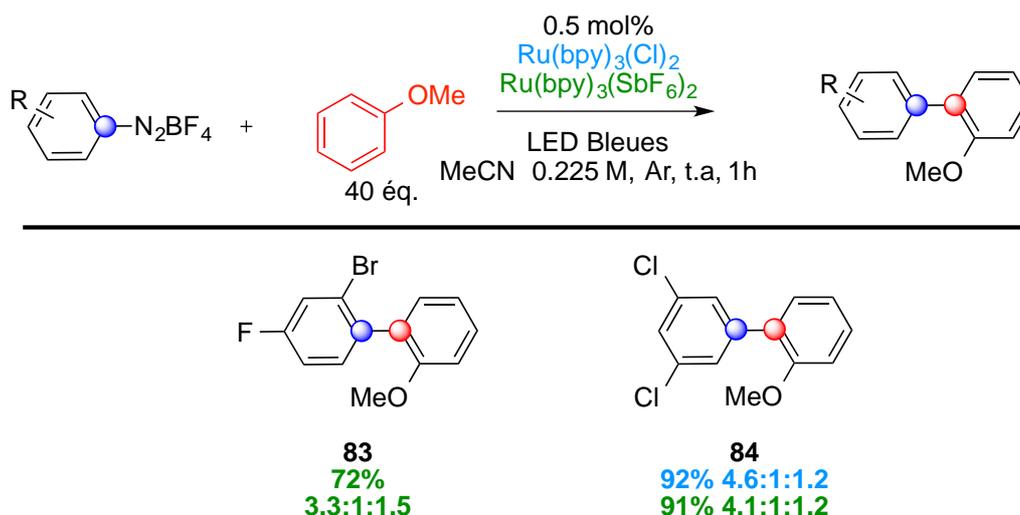


Schéma 20 Arylation de l'anisole

Nous avons constaté avec grand plaisir que la réaction s'est déroulée rapidement avec de bons rendements. En effet, le composé **83** a été obtenu avec 72% de rendement après 1 heure seulement d'irradiation. Dans un même temps de réaction, le composé **84** a été obtenu avec d'excellents rendements quel que soit le photocatalyseur utilisé dans la réaction. Concernant les sélectivités, le régioisomère arylé en *ortho* a majoritairement été observé (Schéma 20).

Il est important de noter que le composé **83** a été synthétisé à grande échelle (2.25 mmol au lieu de 0.45 mmol) en 20 heures avec un bon rendement de 72%.

Fluorobenzène

L'exemple qui suit a confirmé que notre méthodologie est adaptée aux composés halogénés, qu'ils soient fluorés, chlorés ou bromés (Schéma 21).



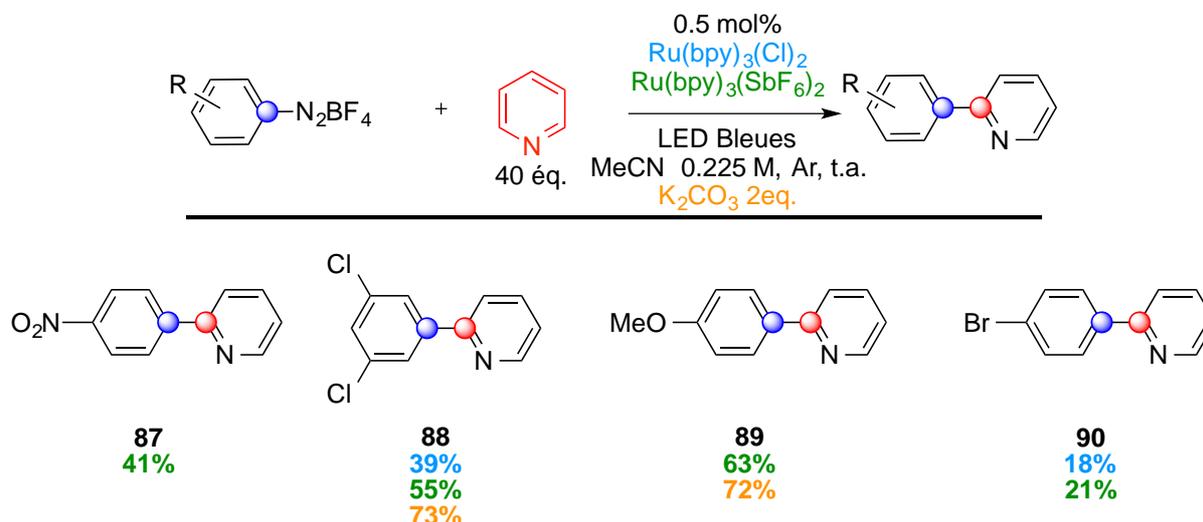
Schéma 21 Arylation du fluorobenzène

Le composé **86** a été isolé avec un rendement de 71%. Cette fois-ci le régioisomère *para* a été majoritairement obtenu après 12 heures d'irradiation.

IV.1.3.d Arylation d'arènes hétérocycliques

Pyridine

Le premier arène hétérocyclique à avoir été engagé dans la réaction a été la pyridine. Un vaste choix de donneurs radicalaires peut être appliqué (Tableau 7).



Entrée	Produit	Temps (h)	Rdt (%)	Sélectivité (α : β)
1	87	2	41	α
			39	α
2	88	1	55	7:3
			73	1:8
3	89	5	63	7:3
			72	15.6:1
4	90	1	18	α
			21	2:1

Tableau 7 Arylation de la pyridine

Dans le cas du sel de nitrobenzènediazonium, l'*ortho*-aryle a uniquement été observé avec un rendement convenable de 41% (entrée 1). En présence d'un diazonium chloré une conversion complète a été observée en seulement 1 heure avec un rendement de 55%. La sélectivité a été en faveur de l'*ortho*-aryle. Étonnamment, lorsque 2 équivalents de base (K₂CO₃) ont été ajoutés la sélectivité change en faveur de la pyridine *meta*-arylée **88**. Cet ajout a servi à

neutraliser l'équivalent d'acide tétrafluoroborique formé lors de la réaction. De par la hausse du rendement nous avons constaté que cet effet est non négligeable (entrée 2). La pyridine *ortho*-arylée a été prédominante dans le cas du diazonium portant un groupement méthoxy. L'action de la base a joué de nouveau un rôle dans la hausse du rendement ainsi que dans la sélectivité pour la formation de **89**. En revanche, la position *ortho* (ou position 2) a prévalu dans cet exemple (entrée 3). Enfin nous avons pu constater une chute des rendements lorsqu'un bromobenzènediazonium a été utilisé (entrée 4).

Furane

Dans les mêmes conditions, il est possible de former des 2-arylfuranes **91** et **92** à partir du furane avec des rendements moyens (Schéma 22).

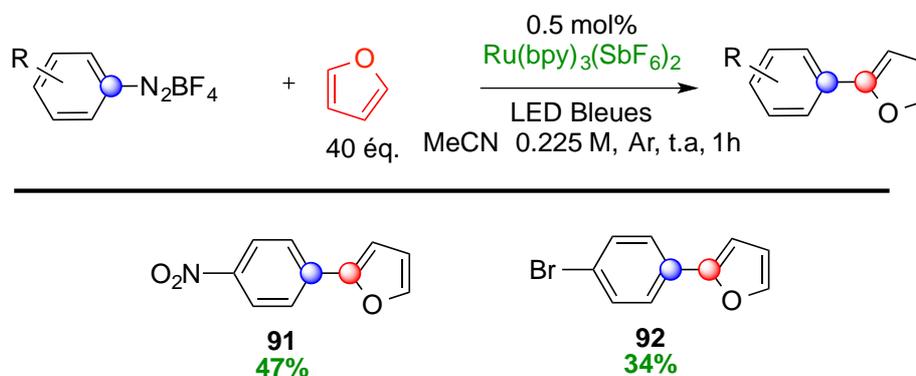


Schéma 22 Arylation du furane

IV.1.3.e Mécanisme réactionnel

Un mécanisme plausible pour cette cascade réactionnelle est présenté dans le Schéma 23.

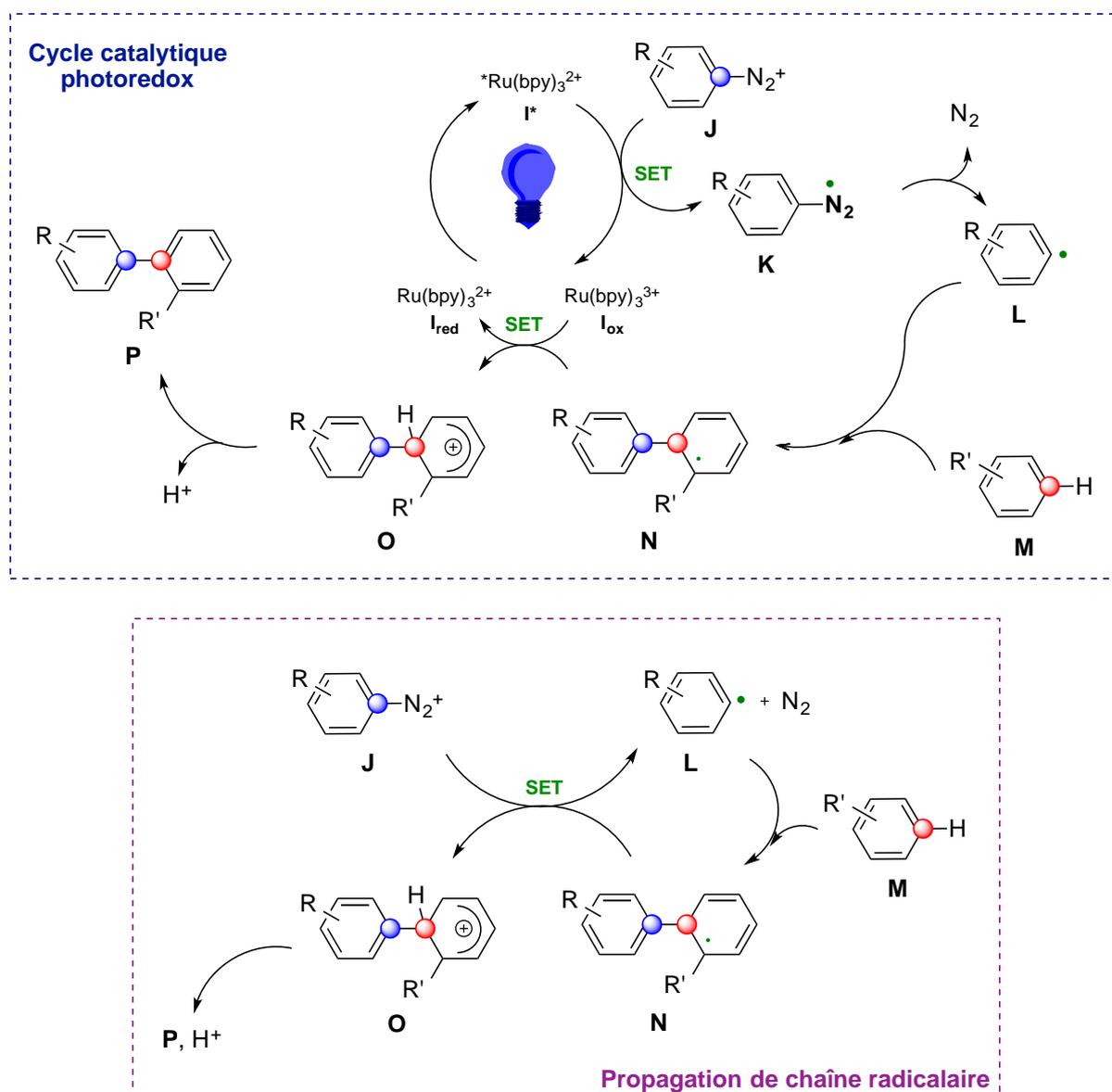


Schéma 23 Mécanisme réactionnel proposé

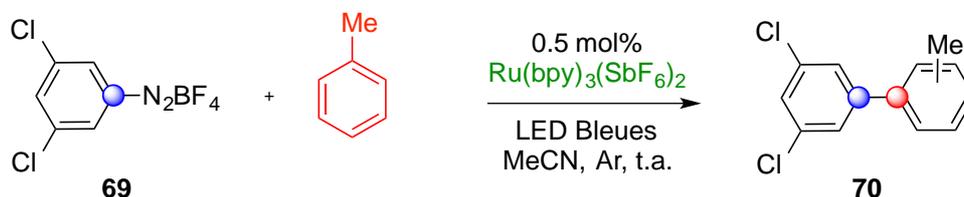
Initialement l'irradiation par la lumière du visible a permis au complexe de Ru(II) I_{red} de passer à son état excité I^* . Ce dernier a pu transférer un électron au sel de diazonim **J**. Ce transfert monoélectronique a permis la formation du complexe de Ru(III) I_{ox} ainsi que celle du composé **K**. Ce dernier a engendré dans le milieu une molécule de diazote et le radical aryle **M**. Une addition radicalaire sur un arène a permis la formation de l'intermédiaire cyclohexadiényle **N**. À ce niveau deux issues compétitives ont été envisageables. Soit I_{ox} pourrait terminer son cycle photocatalytique en oxydant l'espèce **N**, ce qui aboutirait à la

formation du biaryle **P** après déprotonation (encadré en orange sur le schéma). Soit, si l'on se réfère à la littérature,³² une propagation en chaîne radicalaire pourrait entrer en compétition. Dans ce cas on aurait un transfert monoélectronique entre **J** et **N**, ce qui générerait l'intermédiaire de Wheland **O** ainsi que le radical arylique **K**. Par réaromatisation **O** pourrait former le biaryle **P**. L'espèce **K** quant à elle pourrait s'additionner sur un arène.

Il est important de souligner le fait que, bien qu'en présence de faibles concentrations en solution des espèces **N** et **I_{ox}**, les radicaux aryliques sont de plus faibles réducteurs. Ceci pourrait indiquer que l'on est bien passé par une oxydation de **N** en **O** au moyen d'un transfert monoélectronique induit par **I_{ox}**. De plus, par des calculs énergétiques d'enthalpie libre ΔG , il se trouve que l'oxydation de **N** par **I_{ox}** est énergétiquement favorisée par rapport à un transfert monoélectronique entre **N** et **J**. En effet, les valeurs des ΔG étaient respectivement de $-26.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ et de $+0.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

IV.1.3.f Limitations de la méthode

Le nombre d'équivalents d'arène présents dans le milieu est crucial pour le devenir de la réaction (Tableau 8).



Entrée	Eq. de toluène	Rendement (%)	Temps (h)
1	10	59	48
2	20	70	23
3	40	84	6

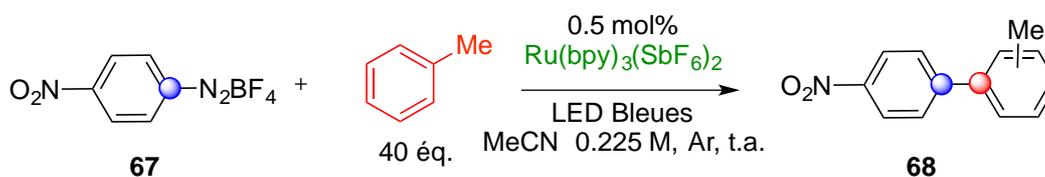
Tableau 8 Effet du nombre d'équivalents

Nous avons constaté que lorsque l'on diminue le nombre d'équivalents de toluène, le rendement baisse. Ceci va de pair avec une hausse du temps de réaction. En effet, nous avons vu précédemment que dans les conditions dites normales de la réaction (c'est-à-dire 40 éq. de toluène), nous avons obtenu rapidement le composé désiré **70** avec un bon rendement de 84%

³² Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961.

(entrée 3). Par contre, si cet excès diminue de moitié nous avons observé que le temps de réaction a augmenté à 23 heures. Cependant, le rendement est resté très convenable (70%). Enfin, si l'excès a été limité à 10 équivalents, le temps de réaction est devenu beaucoup plus long et le produit **70** a été formé avec un rendement plus faible de 59% (Tableau 8).

Nos manipulations ont été réalisées sous atmosphère inerte d'argon. Nous avons voulu les tester sans prendre de précautions particulières allant jusqu'à ajouter de l'eau dans le milieu réactionnel. Ces expériences sont décrites dans la Tableau 9.

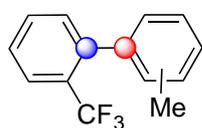
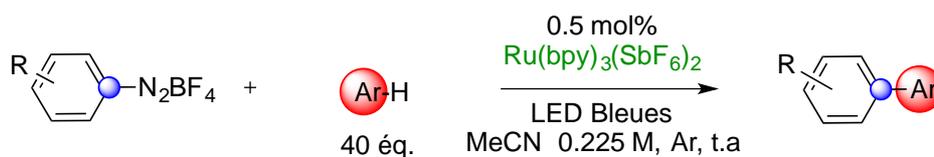


Entrée	Temps (h)	Remarques	Rendement (%)
1	6	--	79
2	24	À l'air libre	63
3	1	Avec 0.2 mL d'eau	63

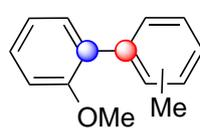
Tableau 9 Effet de l'air et de l'humidité

La conversion du substrat de départ est notablement plus lente en présence d'air dans le milieu réactionnel (24 heures au lieu de 6 heures, entrée 2). La présence d'eau quant à elle a permis d'obtenir le composé **68** après seulement 1 heure de réaction. Cependant, le rendement observé (entrée 3) n'est pas comparable à notre meilleur résultat obtenu (entrée 1).

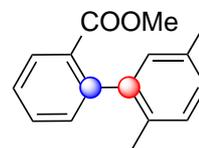
Dans le Tableau 10 les limitations dues aux substituants portés en position *ortho* sont décrites.



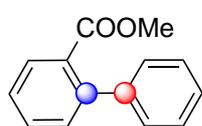
93
10%



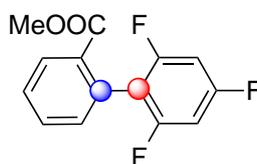
94
30%
3:1.7:1



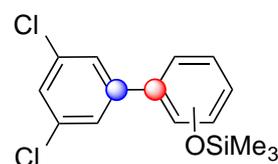
95
10%



96
18%



97
22%



98
0%

Entrée	Produit	Temps (h)
1	93	18
2	94	23
3	95	15
4	96	20
5	97	24
6	98	1

Tableau 10 Sels de diazonium *ortho*-substitués

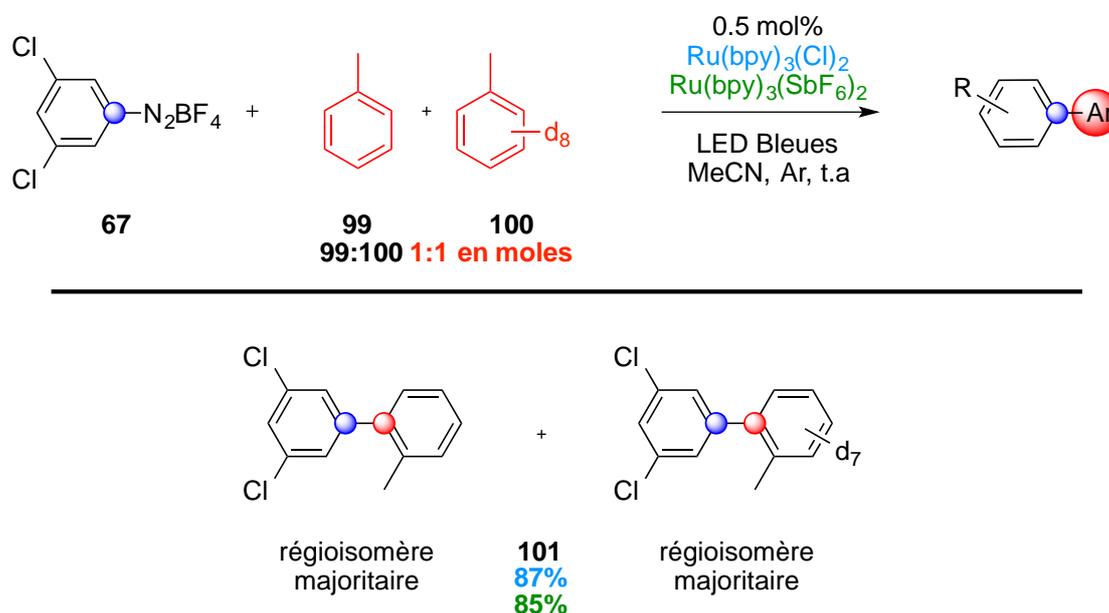
Comme nous l'avons constaté, les sels de diazonium portant des groupements (attracteurs ou donneurs) en position *ortho* sont de mauvais candidats pour notre couplage photocatalysé. En effet, des rendements très modestes ont été observés. Il semblerait que l'encombrement stérique favoriserait la réduction du radical arylique initialement formé plutôt que son addition sur un arène. Les composés portant un groupement trifluorométhyle ont fourni une conversion complète en 18 heures avec un faible rendement de 10%. En raison de problèmes rencontrés lors de la purification, la régiosélectivité n'a pas pu être déterminée (entrée 1). La présence de groupements sensibles en milieu acide tels que les éthers silylés n'ont pas semblé

être tolérés. Une conversion complète a été observée en 1 heure mais le produit désiré n'a pas été obtenu (entrée 6).

IV.1.3.g Mesures de l'effet isotopique cinétique

Afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel, nous avons entrepris des mesures d'effet isotopique cinétique. La définition de ce dernier se traduit par la variation de la vitesse d'une réaction chimique lorsqu'un atome d'un réactif est remplacé par un de ses isotopes. L'effet isotopique cinétique peut être primaire ou secondaire. Ici il est considéré comme primaire car la liaison formée est celle où le marquage isotopique a lieu. $KIE = k_L/k_H = k_H/k_D$ dans le cas du deutérium.

Dans la littérature, il existe des exemples qui montrent que si le rapport k_H/k_D était proche de 1, l'abstraction d'un proton ne serait pas l'étape cinétiquement déterminante (Schéma 23, passage de l'intermédiaire **O** à la molécule **P**).³³ Habituellement, les expériences de substitution homolytiques aromatiques fournissent une valeur de KIE négligeable.¹¹ Ces mesures sont représentées dans le Tableau 11.



Entrée	Produit	Temps (h)	k_H/k_D
1	101	3	1.03
		8	24

Tableau 11 Mesure de l'effet isotopique cinétique

³³ Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066–3072.

Afin de mesurer l'effet isotopique cinétique (KIE) nous avons procédé comme si on effectuait une réaction de manière classique à un détail près : la proportion de toluène **99** et de toluène deutéré **100** dans le milieu doit être équimolaire. La réaction a été réalisée à la fois avec le $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ et le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$. Quel que soit le catalyseur utilisé, les rendements observés sont semblables dans la formation du mélange de composés **101**. Nous avons observé une valeur du rapport $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ en présence de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ proche de 1. Ceci signifiant donc que l'étape limitante de la réaction n'est pas l'abstraction d'un proton comme énoncé ci-dessus. En revanche, nous avons observé un résultat surprenant pour ce même rapport en présence du catalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$. Une valeur aussi élevée que 24 nous a permis de penser que lors de la réaction, l'élimination d'un proton serait beaucoup plus rapide que celle d'un deutérium (Tableau 11).

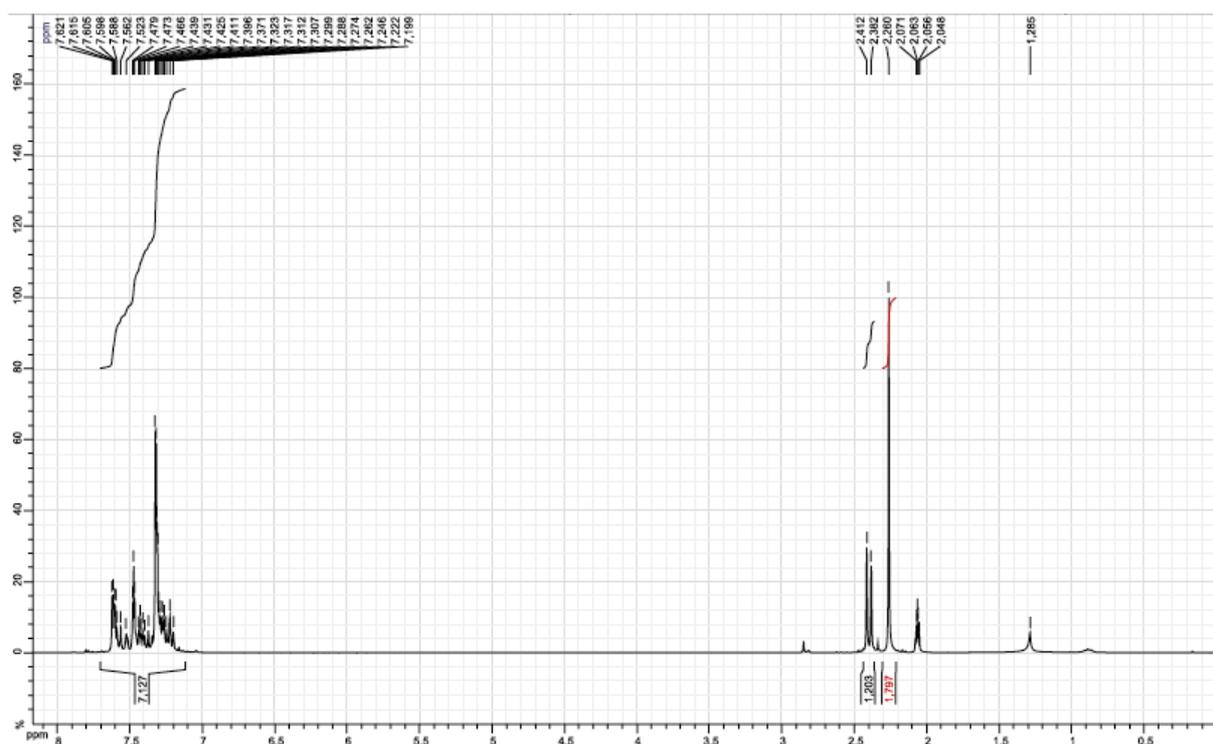


Figure 9 Calcul du KIE avec un temps de relaxation $d1 = 1s$

Le calcul de la valeur du KIE se fait de la manière suivante : la molécule **101** possède 7 protons aromatiques. On devrait donc voir une intégration pour 7H dans le spectre RMN. On en compte 7.127. Il y a donc une sur-intégration de 0.127 H aromatiques qui proviennent de la partie chlorée de **101-d₇**. Dans **101-d₇** on ne compte donc plus que 3H aromatiques. On peut ainsi calculer le KIE comme étant l'inverse du rapport sur-intégration du mélange

(**101+101-d₇**) / le nombre des protons aromatiques de **101-d₇**. Le calcul ici est donc $1/(0.127/3) = 24$ (Figure 9).

Par ailleurs, la valeur de KIE observée nous a fait penser que lors de notre réaction de couplage, nous avons obtenu essentiellement du produit de couplage non deutéré. Ceci nous a indiqué que potentiellement on pourrait se servir du deutérium comme « groupement protecteur » lors de notre réaction de couplage. C'est pourquoi nous avons décidé de synthétiser du toluène sélectivement deutéré afin de confirmer ou non notre hypothèse. Ces résultats sont présentés plus loin dans le manuscrit.

IV.1.3.h Conclusion

Nous avons présenté une méthode qui a permis de réaliser des couplages biaryliques photocatalysés. L'arylation C-H a été permise en présence d'une charge catalytique très faible (0.5 mol%), entre deux partenaires aromatiques sous irradiation de lumière bleue. Nous avons pu constater que cette méthode nous a permis d'avoir accès à un large éventail de composés biaryliques. Nous avons utilisé essentiellement deux photocatalyseurs qui diffèrent par leur contre-ion. Nous avons remarqué que quel que soit ce complexe métallique nous avons observé la formation des composés avec des temps et rendements variables. Cependant la sélectivité observée est restée quasiment inchangée. Ceci a laissé suggérer que l'impact des sels d'or et d'une quantité stoechiométrique de base a été négligeable. Cela a également confirmé la stabilité du complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ en milieu acide.

Nous avons également vu que les sels de diazonium portant des groupements électroattracteurs conduisaient à de meilleurs rendements que ceux porteurs de groupements électrodonneurs. Ceci est en accord avec la différence de potentiel de réduction qu'il existe entre les deux. De plus, la perte d'une molécule de N_2 engendre la formation d'un radical arylique plus électrophile qui peut donc mieux s'additionner sur des arènes riches en électrons.

Les résultats observés dans ce projet ont montré qu'une petite variation d'un paramètre pourrait nous donner un résultat différent de celui auquel on s'attendrait. En effet, nous avons constaté que quelques μL pouvait avoir une influence non négligeable sur le rendement et/ou le temps de réaction de l'expérience. C'est pourquoi, Vanessa Narbonne et moi même avons

réalisé plusieurs fois les mêmes expériences afin de s'assurer de la reproductibilité de ces dernières.

IV.2 Synthèse d'aryles sélectivement deutérés

Afin de confirmer notre hypothèse sur l'effet isotopique cinétique, il a été nécessaire de préparer efficacement différents isomères du toluène-d₃ et du toluène-d₄. Pour cela, différentes rétrosynthèses ont été envisagées afin d'avoir accès aux composés sélectivement deutérés (Schéma 24).

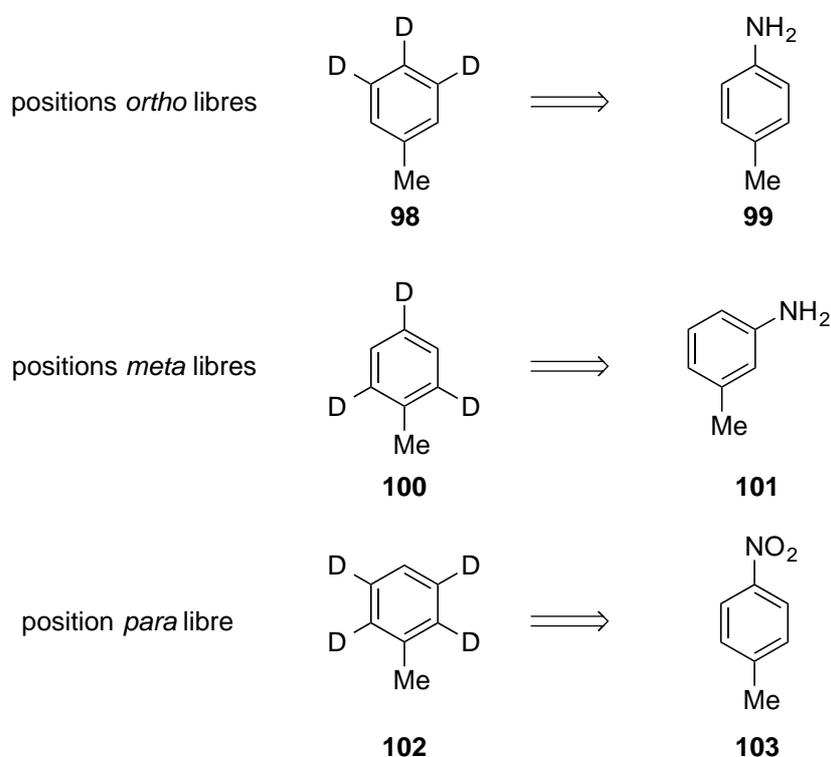


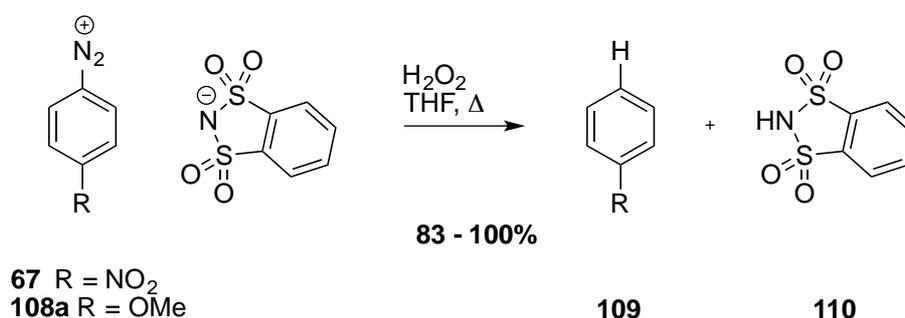
Schéma 24 Objectif : deutération sélective

La synthèse des différents régioisomères du toluène-d₃ représente un défi au niveau synthétique. En effet, de par sa volatilité il a fallu trouver une voie de synthèse simple et efficace qui nous permettrait une manipulation aisée. Ceci implique une voie de synthèse faisant intervenir le minimum de purifications ainsi que la maîtrise de différents paramètres pour que les conditions opératoires deviennent efficaces. Par exemple, l'utilisation de solvants très volatils a été nécessaire pour pouvoir les éliminer sans perdre de produit. Malgré les

nombreux exemples décrits dans la littérature,³⁴ la dernière étape de dédiazonation nous a posé de nombreuses difficultés.

IV.2.1 Réduction en présence de peroxyde d'hydrogène

Les premiers essais menés au laboratoire ont été effectués selon la méthode décrite par Fochi.^{34c} Dans ce cas l'hydrodédiazonation d'*o*-benzènesulfonimides d'arènediazonium **67** et **108a** est réalisée en utilisant du peroxyde d'hydrogène au reflux du tétrahydrofurane. Cette méthode peut aussi bien s'appliquer à des aryles portant des groupements électroattracteurs qu'électrodonneurs.



Essais menés au laboratoire

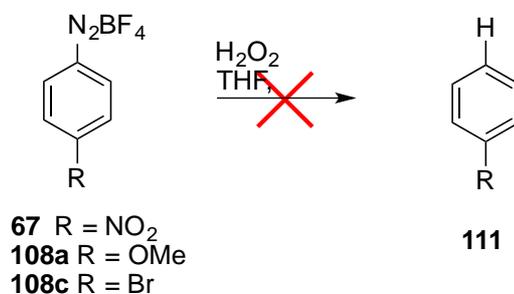


Schéma 25 Essai d'hydrodédiazonation selon la méthode de Fochi

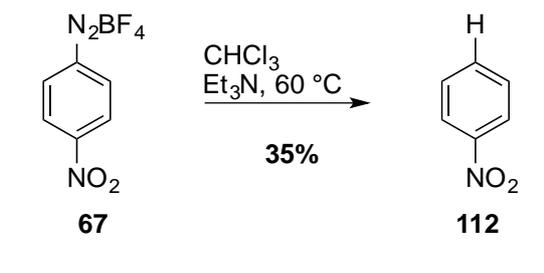
Cette méthode présente tous les avantages décrits précédemment : les sous-produits formés sont du dioxygène et du diazote. Le solvant quant à lui, de par sa miscibilité avec l'eau pourrait facilement être éliminé par simple extraction. Dans notre cas, l'utilisation de cette méthode sur des tétrafluoroborates de benzènediazonium s'est avérée infructueuse. La

³⁴ (a) Kornblum, N.; Cooper, G. D.; Taylor, J. E. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 3013. (b) Roe, A.; Graham, J. R. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 6297. (c) Barbero, M.; Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R. Synthesis 2004, 14, 2386. (d) He, L.; Qiu, G.; Gao, Y.; Wu, J. Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 6965.

variation des paramètres tels que le nombre d'équivalents de peroxyde d'hydrogène ou encore le temps de chauffe n'ont pas donné de résultats intéressants (Schéma 25).

IV.2.2 Réduction en présence de chloroforme

Une autre méthode qui rentre dans nos critères a consisté à faire réagir les sels de diazonium avec du chloroforme en présence de triéthylamine (Schéma 26).³⁵



Essais menés au laboratoire

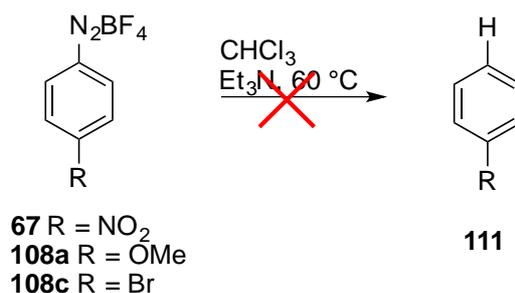


Schéma 26 Essai d'hydrodédiazoniation selon la méthode de Filimonov

Cette méthode étant décrite pour fonctionner préférentiellement avec des substrats portant des groupements électrodonneurs ne s'est pas révélée efficace en présence de nos substrats.

IV.2.3 Réduction en présence de sulfate de fer

L'hydrodédiazoniation est également connue pour se faire en utilisant du *N,N*-diméthylformamide comme source de H[•]. Le *N,N*-diméthylacétamide ainsi que la tétraméthylurée se sont révélés être des agents réducteurs particulièrement efficaces. La réaction marche sans catalyseur mais il a été prouvé que l'ajout de sulfate de fer(II) (FeSO₄) augmente le rendement de la réaction.³⁶

³⁵ Kutonova, K. V.; Trusova, M. E.; Postnikov, P. S.; Filimonov, V. D. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 206.

³⁶ Wassmundt, F. W.; Kiesman, W. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1713.

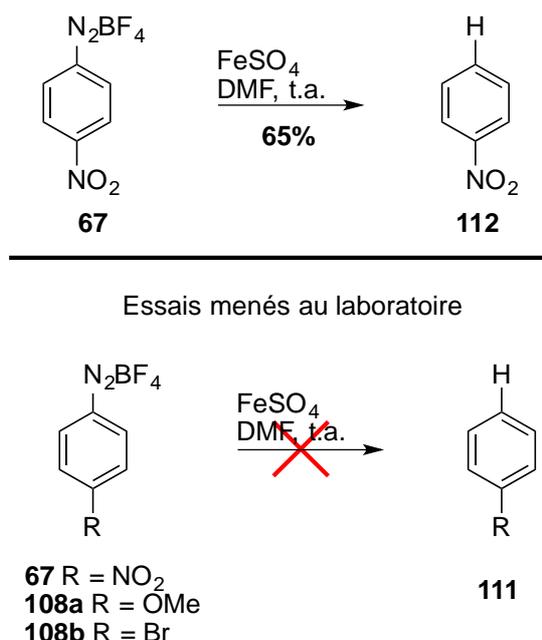


Schéma 27 Essai d'hydrodédiazonation selon la méthode de Kiesman

Une fois encore, cette méthode rentre dans nos critères de sélection car, par simple lavage suivi d'une extraction au pentane la molécule d'intérêt pourrait être facilement isolée. En effet le diméthylformamide ainsi que les sels de fer formés sont solubles dans l'eau. Cependant cette méthode n'a pas été concluante malgré nos nombreux essais. Il s'avère que cette réaction catalytique radicalaire peut se faire dans la mesure où les substituants portés par le sel de benzènediazonium sont suffisamment électroattracteurs afin de capter un électron provenant d'un co-réactif qui, dans notre cas, est le solvant. Lorsque les substituants présentent un caractère électrodonneur, il est préconisé d'augmenter la charge catalytique du sulfate de fer. Malgré tous nos efforts cette méthode n'a conduit à aucun résultat.

IV.2.4 Réduction en présence d'acide hypophosphoreux

Remontant encore plus loin dans la littérature, on a pu constater que de nombreux donneurs d'hydrogène aussi bien organiques qu'inorganiques ont été testés. En effet, l'hydrodédiazonation (réaction de substitution aromatique) a été largement étudiée depuis plus de 150 ans.³⁷ L'acide hypophosphoreux en est devenu un standard.

³⁷ Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A* **1864**,164, 683.

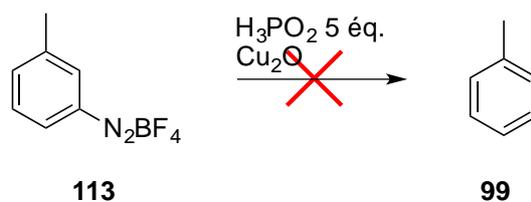


Schéma 28 Essai d'hydrodédiazoniement à l'acide hypophosphoreux

Pour des raisons économiques et pratiques, cette méthode a été testée sur des substrats non deutérés (Schéma 28). La réaction a été testée en présence de différents solvants afin de trouver les meilleures conditions pour former le produit souhaité avec le meilleur rendement. Comme nous pouvons le constater dans le Tableau 12 les essais ont été réalisés aussi bien avec des solvants polaires qu'avec des solvants apolaires. Les différents solvants n'ont pas été choisis au hasard. En effet, ils ont été sélectionnés sur deux critères : la faible température d'ébullition ou la miscibilité dans l'eau. Ainsi, dans un cas comme dans l'autre le solvant peut être facilement éliminé.

Solvant	Rendement (%)
CHCl ₃	30
DCM	18
Acétone	nd
Et ₂ O	18
DMF	nd
THF	nd
Pentane	nd

Tableau 12 Essais de différents solvants pour la dédiazoniement

Le chloroforme (qui possède un point d'ébullition de 61.2 °C à pression atmosphérique) a été utilisé car il est le solvant décrit dans la littérature.³⁸ Nous avons donc essayé de reproduire les conditions décrites. À notre grand étonnement, le résultat observé a été assez éloigné de celui décrit, même si ce dernier n'a pas été isolé mais déterminé par chromatographie en phase gazeuse. Un rendement de seulement 30% a été observé. Quoiqu'il en soit nous trouvons que son point d'ébullition reste trop élevé et avons décidé de le substituer par du dichlorométhane. Le rendement isolé n'est guère mieux car il n'a atteint que les 18%. Dans la série des solvants apolaires, l'utilisation d'éther diéthylique ou de pentane n'a pas amélioré la réaction. En effet, nous avons observé approximativement la même chose avec l'éther

diéthylique (avec un peu plus de sous-produits observés sur plaque CCM), et rien ne s'est produit en présence de pentane. Lorsque l'acide hypophosphoreux a été ajouté au mélange diazonium/solvant, la formation d'une mousse blanche a été observée, et après extraction aucun composé aromatique n'a été isolé. Concernant l'acétone, le diméthylformamide et le tétrahydrofurane la réaction semblait beaucoup moins propre qu'en présence de dichlorométhane. Le suivi par CCM a révélé l'apparition de sous-produits qui n'ont pas été observés avec le dichlorométhane. Par ailleurs, le but étant d'obtenir le produit de réduction le plus rapidement possible, nous n'avons pas cherché à identifier ces sous-produits (Tableau 12).

Après investigation, il s'avère que ces premiers essais ont été infructueux en raison d'un manque d'agent réducteur. En effet, 5 équivalents d'acide hypophosphoreux n'ont pas suffi pour que le produit majoritaire formé de la réaction soit le toluène. Il se trouve que 10 équivalents ont été le minimum requis pour avoir une réduction avec des rendements satisfaisants (Schéma 29).³⁸

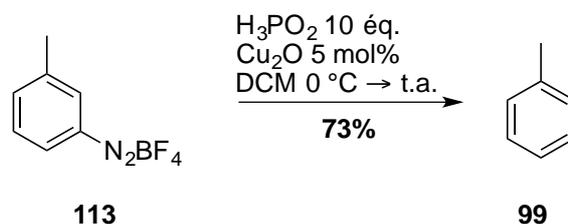
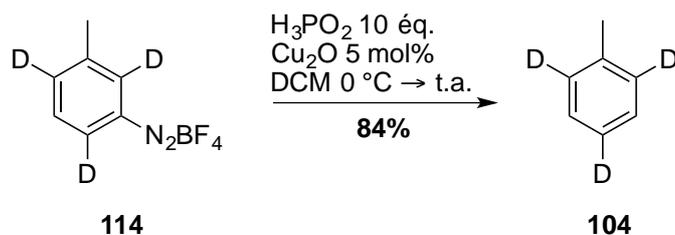


Schéma 29 Essai d'hydrodédiazotation à l'acide hypophosphoreux concluant

Cette réaction réalisée à l'échelle du gramme nous a permis d'obtenir le toluène avec un rendement convenable de 73%.

Une fois que la stratégie de synthèse mise au point nous a semblé efficace, nous avons pu la transposer à la synthèse de notre substrat d'intérêt, à savoir le toluène-d₃ **104** possédant la position *meta* libre (Schéma 30).

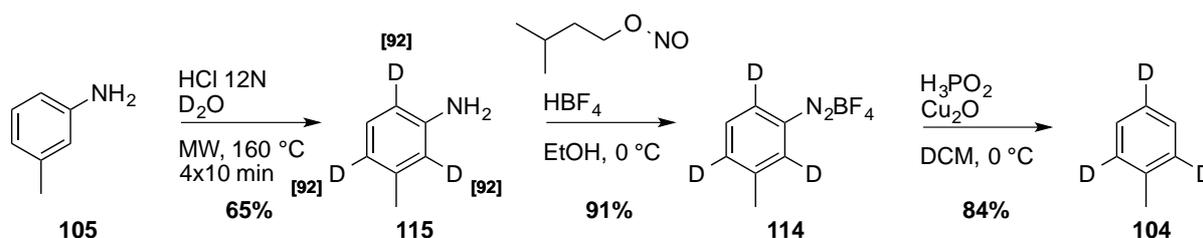
³⁸ Korzeniowski, S. H.; Blum, L.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1469.

Schéma 30 Formation du toluène-d₃ possédant les positions *meta* de libres

Pour la suite des évènements il a été primordial de pouvoir synthétiser **104** à grosse échelle avec de bons rendements. Une fois encore, la réalisation de cette étape à l'échelle du gramme nous a permis d'obtenir la molécule d'intérêt **104**. En effet, l'action de l'acide hypophosphoreux sur **114** en présence d'oxyde de cuivre(I) nous a permis d'obtenir **104** avec un rendement de 84%.

IV.2.5 Conclusion

La synthèse du toluène-d₃ **104** a été réalisée selon le Schéma 31 : la *m*-toluidine **105** est sélectivement deutérée en positions *ortho* et *para* du groupement amino dans les conditions décrites par Lichtenecker.³⁹ Le sel de diazonium **114** a pu être obtenu en faisant réagir la toluidine **115** correspondante avec du nitrite d'isopentyle en présence d'acide tétrafluoroborique avec un bon rendement.⁴⁰

Schéma 31 Synthèse du toluène-d₃ possédant les positions *meta* libres

Après de vaines tentatives, l'acide hypophosphoreux en présence d'oxyde de cuivre(I) s'est avéré le plus efficace dans l'obtention du toluène sélectivement deutéré **104** (Schéma 31).

³⁹ Lichtenecker, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7551.

⁴⁰ Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1997**, No. 10, 1549.

IV.3 Couplage sélectif de composés biaryliques

IV.3.1 Objectifs du projet

Suite au savoir-faire acquis et à la méthodologie développée par notre groupe sur la formation de biaryles,⁴¹ nous avons voulu étendre le pouvoir de la réaction et ainsi voir si l'on pouvait effectuer des couplages sélectifs. Le but étant de synthétiser le régioisomère *ortho* **110**, *meta* **111** ou *para* **112** de manière sélective par la catalyse photoredox (Schéma 32).

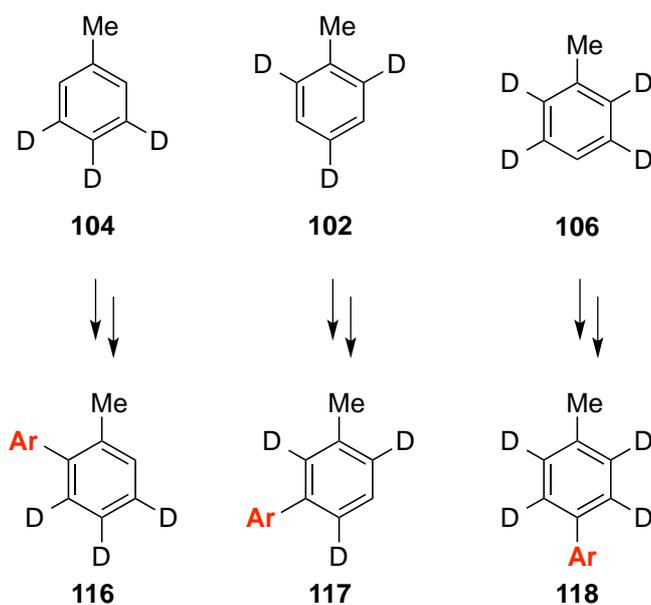
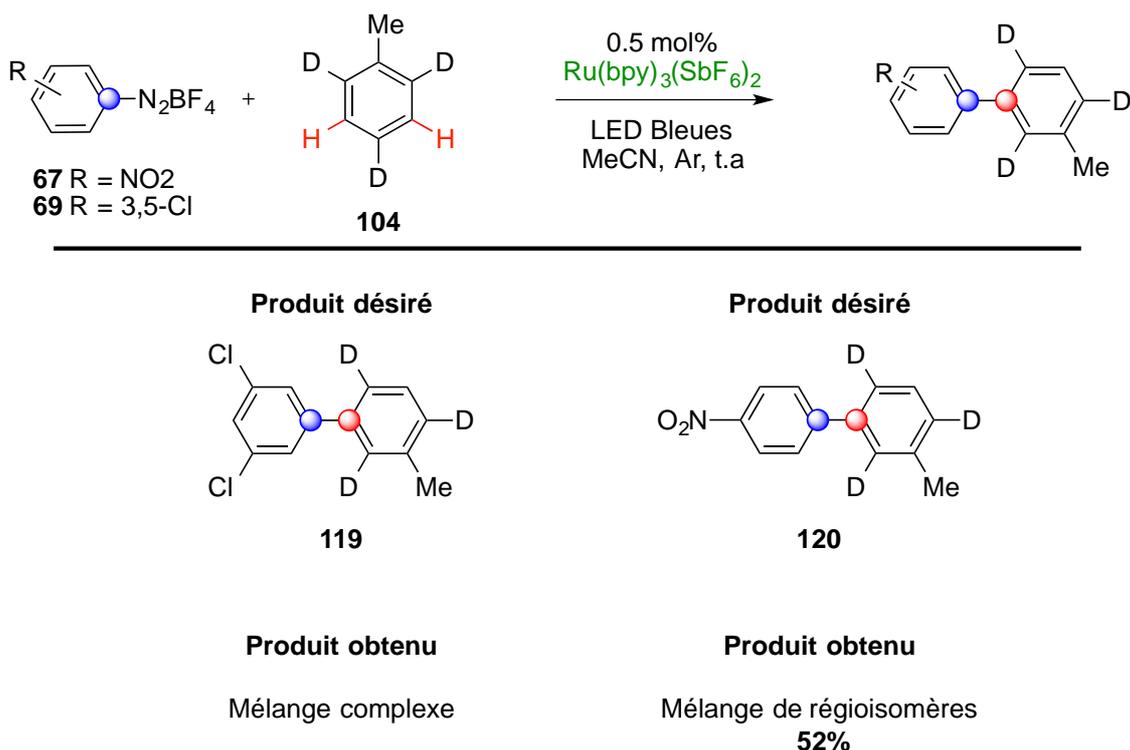


Schéma 32 Objectif

IV.3.2 Expériences de couplage

Une fois le composé **104** en main, nous avons voulu étudier son comportement dans notre méthode de couplage (Schéma 33).

⁴¹ Gomes, F.; Narbonne, V.; Blanchard, F.; Maestri, G.; Malacria, M. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 464–469.

Schéma 33 Essais de couplage sélectif du toluène- d_3

Les essais ont été menés sur deux sels de diazonium différents commercialement disponibles, à savoir celui substitué par une fonction nitro- **67** et celui substitué par des groupements chloro- **69**. Les conditions de couplage ont été les mêmes que lors de notre étude précédemment décrite. En ce qui concerne le couplage entre les composés **69** et **104**, nous avons obtenu un mélange complexe de plusieurs composés et n'avons pas été en mesure de comprendre précisément ce qu'il s'est passé lors de ce couplage. Plusieurs essais se sont montrés infructueux. Nous avons donc décidé de changer le sel de diazonium et de le remplacer par le composé **67**. Lors de cet essai, nous avons été en mesure de préparer le produit **120** avec un rendement de 52% après 80 heures de réaction. Malheureusement pour nous, **120** a été obtenu en mélange de trois régioisomères avec la sélectivité *o:m:p* de 8.9:1.8:1. De plus, ce ratio est encore plus en faveur du régioisomère *ortho* par rapport à la même réaction en présence de toluène uniquement (4:1.3:1). Force est de constater que le régioisomère majoritairement obtenu est une fois de plus l'*ortho*, et non pas le *meta* comme on l'avait prédit au vu des résultats obtenus dans le Tableau 11 (Schéma 33).

Ce résultat a remis grandement en cause notre hypothèse sur l'utilisation du deutérium en tant que « groupe protecteur ». Nous avons donc décidé de réaliser une expérience de

contrôle en mettant en jeu un sel de diazonium en présence de toluène-d₈ dans nos conditions de couplage (Schéma 34).

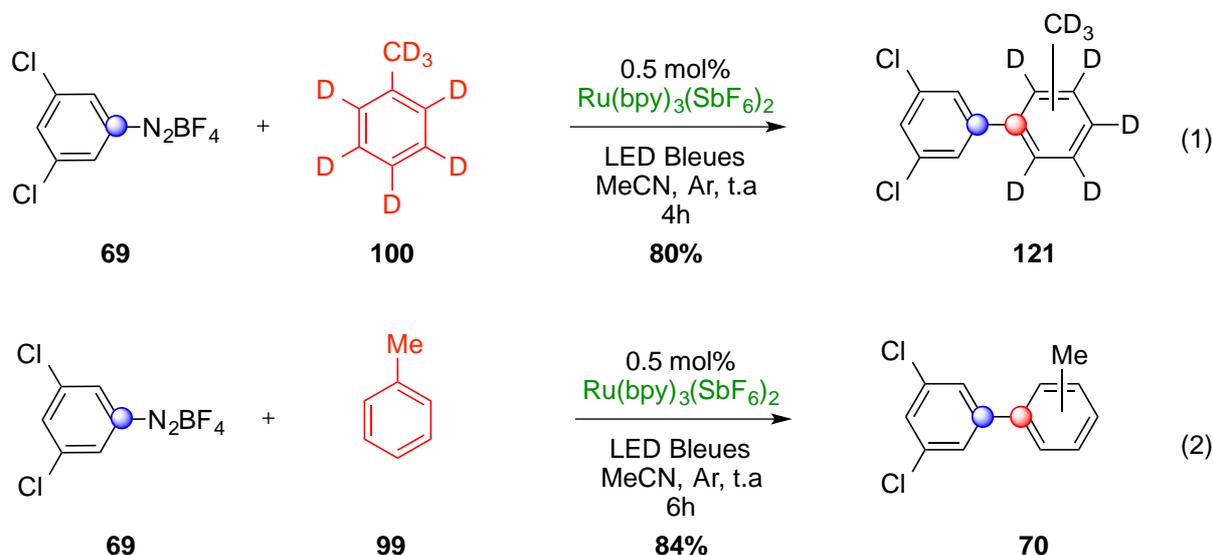


Schéma 34 Expérience de contrôle

Lorsque cette expérience de contrôle a été envisagée, on aurait pu s'attendre à des temps de réaction longs voire même, dans le meilleur des cas, on aurait pu espérer ne pas observer de formation de **121**. Cependant, comme nous pouvons le constater, lorsque l'on fait réagir le composé **69** en présence de toluène-d₈ uniquement, la formation du produit **121** est observée avec un bon rendement de 80% au bout de 4 heures de réaction. Étonnamment, si ce résultat est comparé à celui obtenu dans la réaction dite normale (équation 2, Schéma 34), le temps de réaction est plus court de 2 heures avec un rendement similaire. Ce résultat n'est pas du tout en accord avec la valeur de KIE de 24 observée précédemment (Tableau 11, page 73).

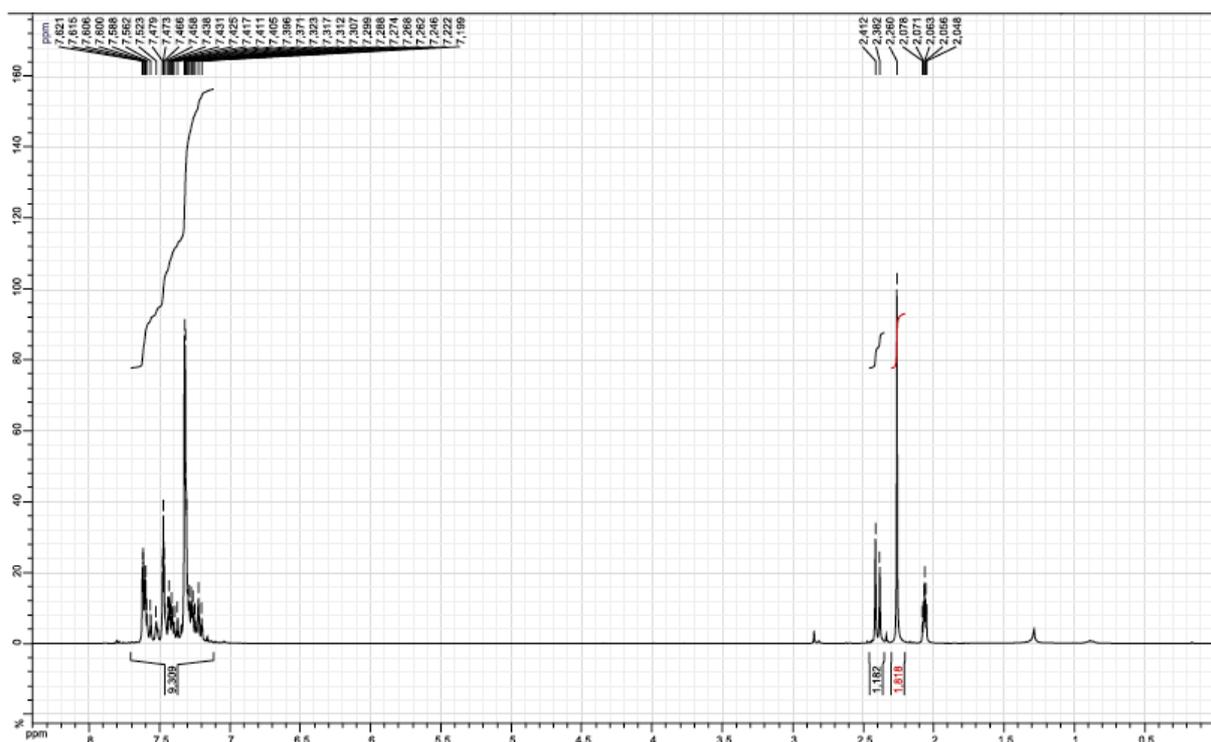
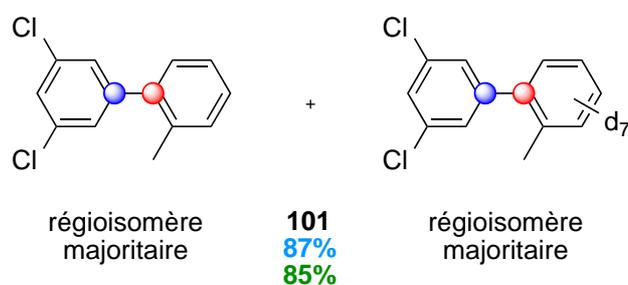
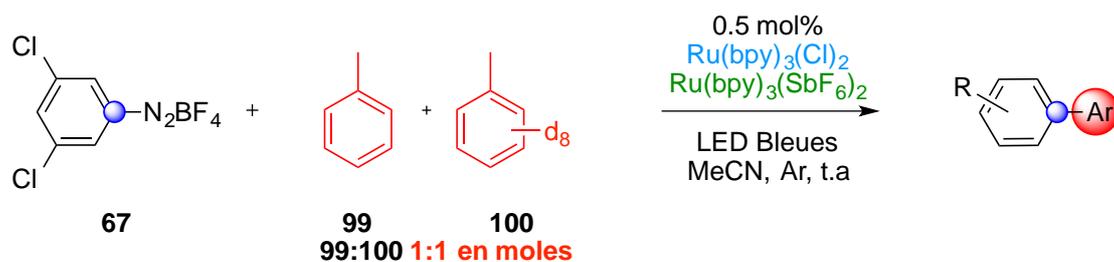


Figure 10 Calcul du KIE avec un temps de relaxation $d1 = 10s$

Le fait que l'expérience décrite dans le Schéma 33 n'ait pas abouti au résultat souhaité, nous avons réalisé l'expérience de contrôle (Schéma 34). Au vu des résultats observés, nous nous sommes demandé si les valeurs de KIE obtenues étaient significatives. Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé de précédent sur le fait que le temps de relaxation d'un proton pouvait être influencé par la présence (ou non) d'atomes de deutérium sur la molécule. Néanmoins, lorsque le temps de relaxation $d1$ est augmenté de 1 à 10 secondes, les valeurs calculées pour le KIE changent. Dans notre cas, la présence des deutériums sur **121** a donc eu des répercussions sur le temps de relaxation des protons de ce composé. Si on refait le calcul pour ce spectre comme détaillé précédemment, on calcule une valeur de KIE de 1.23 (Figure 9 et Figure 10).

Afin de comprendre ces résultats incohérents, des mesures de KIE ont donc été de nouveau entreprises (Tableau 13).



Entrée	Produit	Temps (h)	k_H/k_D
1	101	3	1.02
		8	1.23

Tableau 13 Mesure de KIE de contrôle

Lorsque nous avons refait les expériences de mesure de KIE, nous avons décidé de changer le temps de relaxation d1 lors de l'expérience proton de RMN. En effectuant ceci nous nous sommes rendu compte que le rapport k_H/k_D était au final proche de 1, et que notre hypothèse de départ était donc erronée (Tableau 13).

Afin de s'assurer que notre hypothèse n'est pas valable, nous avons décidé de réaliser ces mesures de KIE dans différentes conditions (Tableau 14).

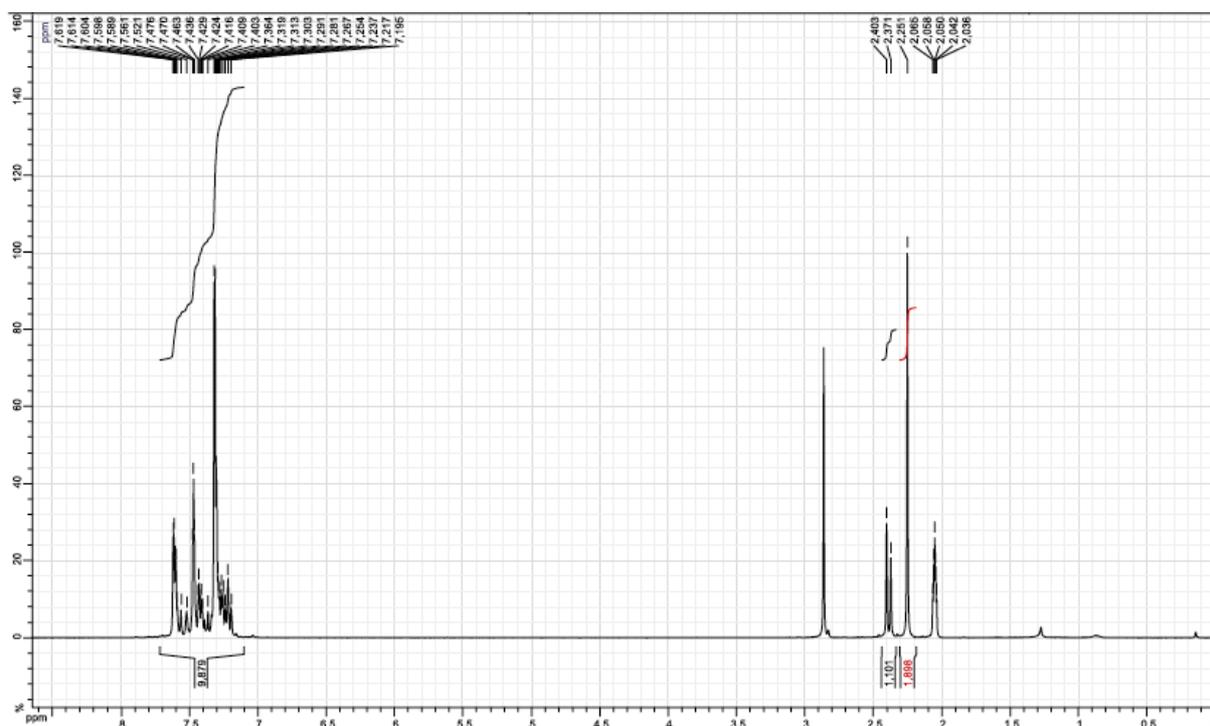
Entrée	Diazonium	Photocatalyseur	Tps (h)	Rdt (%)	k_H/k_D
1	69	Ir(ppy) ₃	20	75	1.04
2	69	Eosine Y	6	67	0.98
3	67	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂	8	85	0.95
4	67	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	3	87	0.98
5	67	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ + H ₂ O	1	78	0.76

Tableau 14 Expériences de KIE

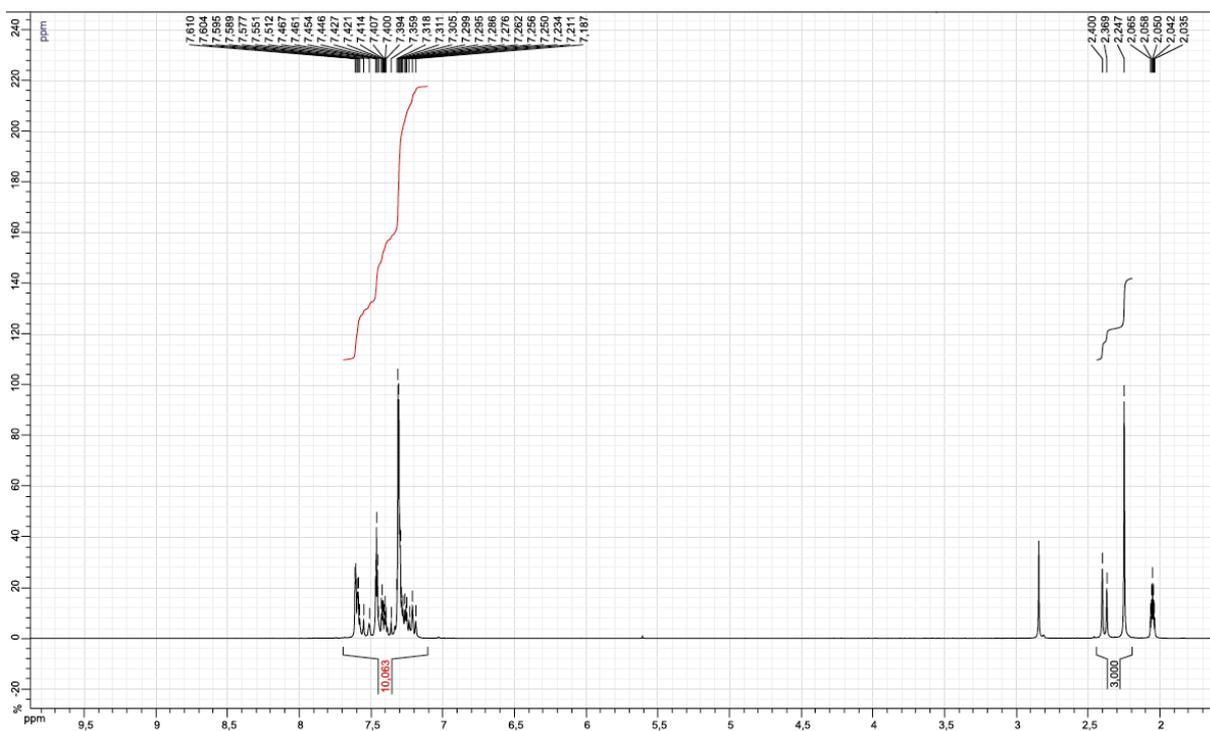
Comme nous pouvons le constater, quel que soit le photocatalyseur employé les rendements restent similaires avec des valeurs du rapport k_H/k_D proche de 1 (Tableau 14).

Tous les spectres RMN qui ont servi pour calculer le KIE des différentes expériences du Tableau 14 sont exposés dans la figure qui suit.

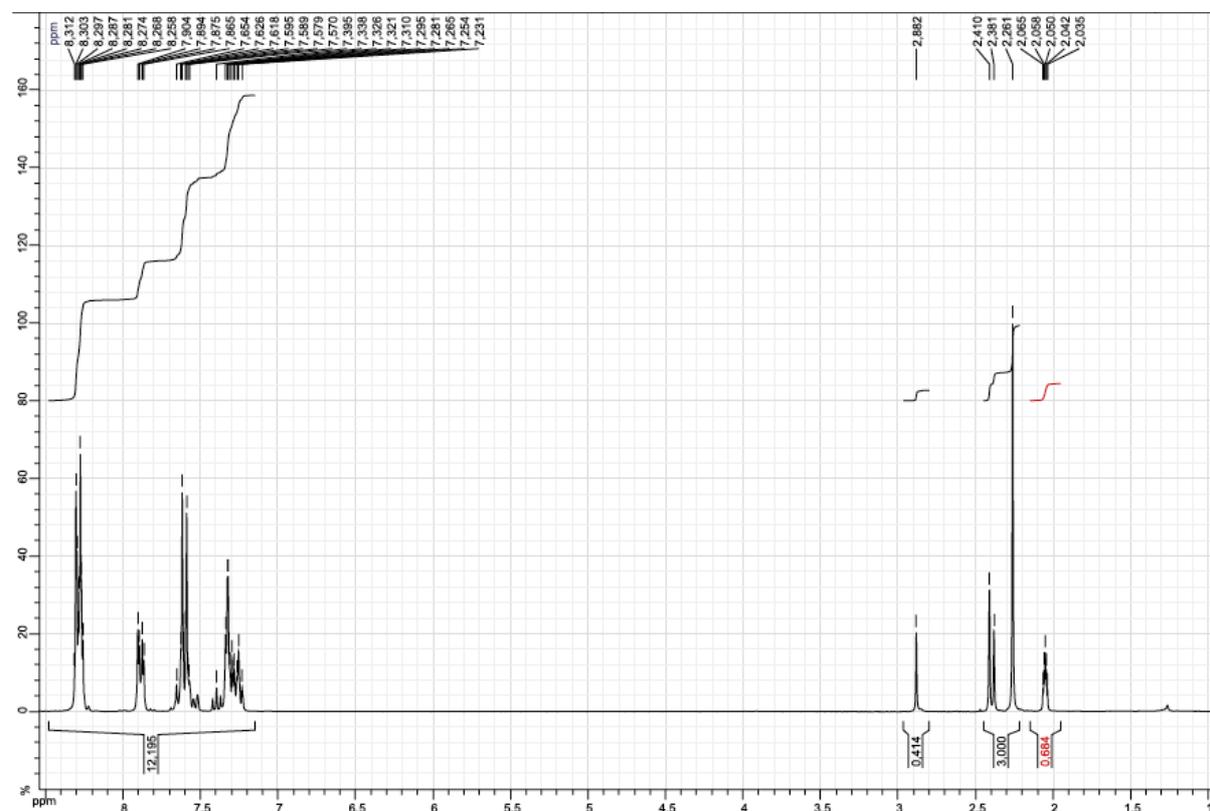
Entrée 1, tableau 2



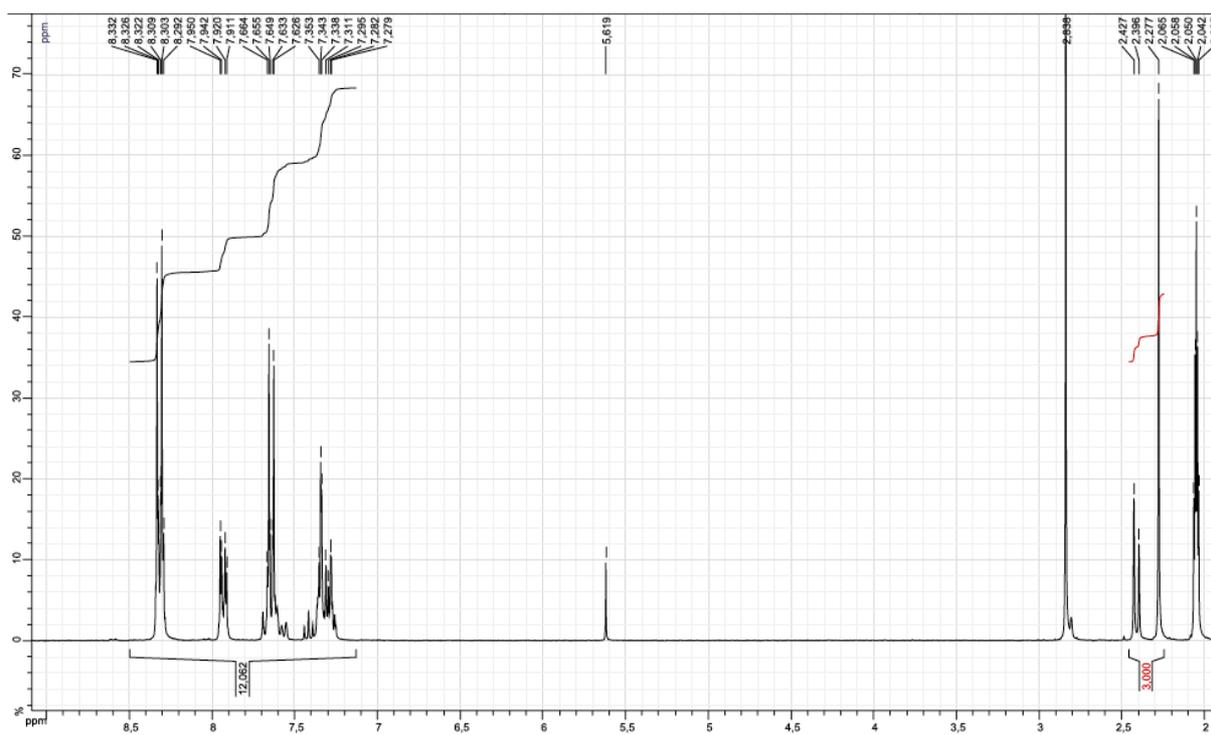
Entrée 2, tableau 2



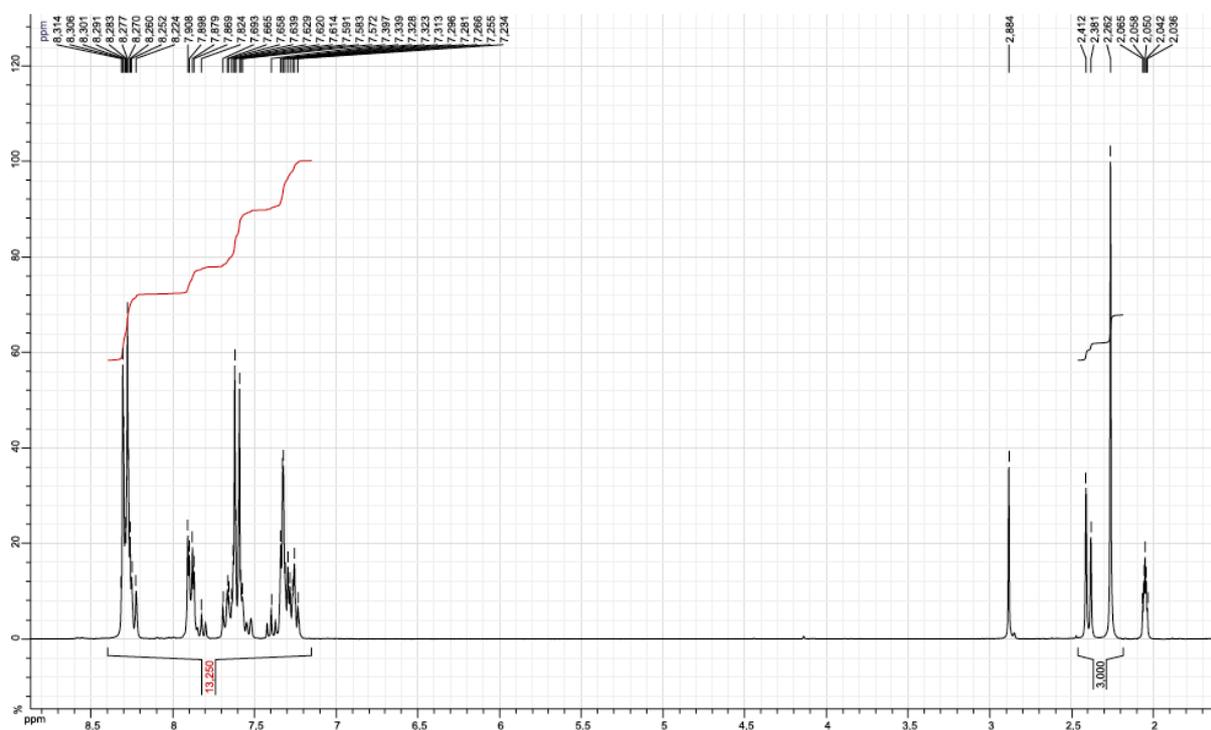
Entrée 3, tableau 2



Entrée 4, tableau 2



Entrée 5, tableau 2



IV.3.3 Conclusion

Ces résultats que nous venons de décrire confirment donc que la valeur de 24 observée dans un premier temps provient d'un problème de relaxation pendant la RMN du proton, et que notre hypothèse concernant l'utilisation du deutérium en tant que « groupement protecteur » n'est pas validée.

V Conclusion générale sur la synthèse de composés biaryliques par catalyse photoredox

Dans ce projet de catalyse, nous avons étudié la formation de composés biaryliques au moyen de la catalyse photoredox. Une très faible charge catalytique de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0.5 mol%) couplée à l'action de la lumière bleue (452 nm) a permis la formation de biaryles décorés à la fois par des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs. Les rendements observés sont de corrects à bons, avec une sélectivité présente majoritairement en faveur du régioisomère *ortho*.

La synthèse de toluène partiellement deutéré m'a permis de renforcer mes compétences expérimentales. En effet, il a fallu réfléchir à des techniques variées afin de faire face aux nombreuses contraintes imposées par la volatilité du produit désiré.

PARTIE EXPERIMENTALE

VI Experimental part

VI.1 General remarks

VI.1.1 Reagent and solvent

All reactions were performed with anhydrous solvents obtained by purification on a Innovative Technology Inc. PureSolv column, or dried over activated molecular sieves.

All the reagents were used without further purification. Molecular sieves were activated before use by heating at 600°C under high vacuum for 20 min or by heating under microwaves for 2minutes.

VI.1.2 Chromatography technologies

Reactions were monitored by TLC. Thin layer chromatography was performed on an aluminum foil, which was coated with a thin layer of silica gel (60 F₂₅₄). Usual methods for revelation were employed: ultraviolet light (with a wavelength of 254 nm or 365 nm) or specific color reagents (like potassium permanganate, phosphomolybdic acid, vanillin, draggendorf reagent).

Compounds were purified by flash chromatography on silica gel with Combiflash-companion system (pressure: 50-200 psi). For high resolution and reproducibility, normal-phase packed Grace or Interchim columns were used.

VI.1.3 Analysis instruments

NMR spectra were recorded on Bruker avance-300 or Bruker AC-500 machines with tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Usually, compounds were dissolved in deuterated solvents.

For ¹H NMR, the NMR spectroscopic data are given in parts per million (ppm). Coupling constant, usually denoted *J*, are given in unit of hertz (Hz). Multiplicity are designed by abbreviation: singlet (s), broad singlet (brs), doublet (d), doublet of doublet (dd), doublet of doublet of doublet (ddd), doublet of doublet of doublet of doublet (dddd), triplet (t), doublet of triplet (dt), doublet of doublet of triplet (ddt), quartet (q), doublet of quartet (qd), quintet (quint.), sept. (septuplet), multiplet (m).

For ^{13}C NMR, chemical shifts are also expressed in parts per million (ppm) and the central signal of CDCl_3 as used as internal standard ($\delta = 77.16$ ppm). Two-dimensional NMR spectra (COSY, HMQC, HMBC) provide more information for structure characterization.

Mass data were obtained on an AUTOMASS ThermoFinnigan spectrometer with electrospray or electron-bombardment ionisation and quadrupole mass filter. HRMS data were recorded either by LCT spectrometer (Waters) or by LCT Premier XE (Waters) with ESI ionisation and TOF analyzer.

Analytical chiral HPLC was performed with a Waters 2695 HPLC separation module using either a Chiralpak IA, OJ-H or IC column (4.6 mm x 250 mm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd. Analytical chiral SFC was performed with a Thar SFC Analytical-to-prep-oven using AD-H column (4.6 mm x 250 mm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd.

LCMS analyses were obtained on a LCT Premier XE apparatus (Waters). The components of the sample are ionized by electrospray (ESI) and ions are separated by a time of flight (TOF) analyzer in W form. Chromatographic system was composed by an Acquity UPLC (Waters) with gradient procedure : $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 95/5 to 100% MeCN over 7min. Detection was possible thanks to an ultraviolet detector (UV) and a photodiode array detector (PDA).

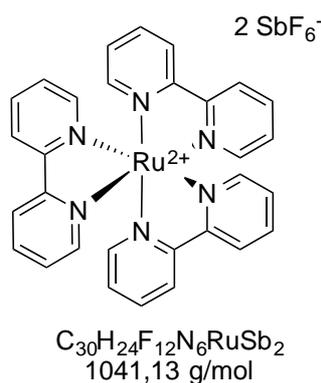
Optical rotary power was determined in a 10 cm cell on an Anton Parr polarimeter. Samples are solubilized in chloroform and specific optical rotation are defined by the following equation: $[\alpha]_D^{20} = 100 a / l c$ (a: angle in $^\circ$, l: path length in dm, c: sample concentration $c = 1 = 10$ mg/mL).

Infrared spectra were recorded by a Perkin Elmer FT-IR 100 spectrum spectrometer. Samples are analyzed either in solid form, squeezed on a diamond, or in liquid form after solubilization in dichloromethane.

Reactions under microwave irradiation were performed in an Anton Parr MCP300 reactor.

VI.2 Synthesis of complex Ru(bpy)₃(SbF₆)₂

The complex was synthesized from RuCl₃.H₂O (137 mg, 0.66 mmol) according the procedure reported in the literature for Ru(bpy)₃(PF₆)₂, replacing KPF₆ with KSbF₆ (363 mg, 1.32 mmol). Upon simple filtration, the complex was retrieved as a red solid in 32% yield (0.21 mmol, 220 mg). Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by slow evaporation from a MeOH/acetone mixture.



2 SbF₆⁻ Purification: filtration

Red solid

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 8.05 (td, *J* = 7.9 Hz, 1.5 Hz, 6H), 7.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 7.39 (ddd, *J* = 7.5 Hz, 5.6 Hz, 1.3 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 152.6, 138.7, 128.5, 125.2

IR (cm⁻¹) 2924, 1605, 1464, 1447 1162, 759, 730, 651, 511, 501

HRMS (ESI-TOF) calculated for C₃₀H₂₄F₆N₆RuSb⁺: 805.0048, found: 805.0048.

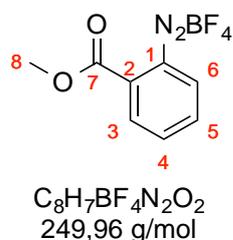
VI.3 Synthesis of aryldiazonium tetrafluoroborates

VI.3.1 General procedure

To a round-bottom flask were added the desired aniline (1 equiv.), 50% aqueous fluoroboric acid (3 equiv.) and EtOH. The mixture was cooled to 0°C (-30°C for 2,3,4,5,6-pentafluoroaniline) and isoamyl nitrite (1.25 equiv.) was then added dropwise. Cooling was removed and the reaction mixture was then stirred for 30 min in order to come back to room temperature. Addition of diethylether allowed the precipitation of products that could be then recovered by simple filtration.

► **2-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate**

According to the general procedure described above, 2-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate has been synthesized from methyl 2-aminobenzoate (1.4 mL, 10.6 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (2 mL, 31.8 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (1.8 mL, 13.25 mmol, 1.25 equiv.) in EtOH (3 mL). Spectroscopic data correspond to the literature.⁴²



Purification: filtration (Et₂O)

White solid

Yield: 99% (2.64 g)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 9.02 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H₆), 8.53 (dtd, *J* = 9.0, 7.9, 1.3 Hz, 2H, H₃, H₆), 8.32 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H, H₅), 4.12 (s, 3H, H₈)

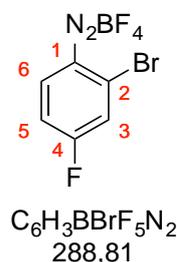
¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ 162.5 (C₇), 142.3 (C₄), 136.8 (C₆), 136.2 (C₅), 133.8 (C₃), 132.1 (C₂), 116.2 (C₁), 54.7 (C₈)

¹⁹F NMR (120 MHz, (CD₃)₂CO) δ 26.4, 26.3

IR (cm⁻¹) 3111, 2280, 1725, 1298, 1020, 764.

► **2-bromo-4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate**

According to the general procedure described above, 2-bromo-4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate has been synthesized from 2-bromo-4-fluoroaniline (1 g, 5.3 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (2 mL, 16.1 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (0.773 g, 6.6 mmol, 1.25 equiv.) in EtOH (3 mL). Spectroscopic data correspond to the literature.⁴³



Purification: filtration (Et₂O)

White solid

Yield: 94% (1.43 g)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 9.05 (dd, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H, H₂), 8.29 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H, H₃), 7.92 (ddd, *J* = 9.4 Hz, 7.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ 169.0 (d, *J* = 273.7 Hz, C₄), 138.9 (d, *J* = 13.5 Hz, C₃), 127.9 (d, *J* = 12.9 Hz, C₂), 124.0 (d, *J*

⁴² Heinrich, M. R.; Blank, O; Ullrich, D.; Kirschstein, M. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9609 – 9616.

⁴³ Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1549-1558

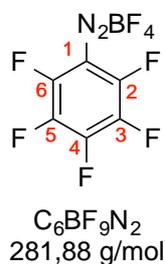
= 29.2 Hz, **C₆**), 119.0 (d, $J = 25.2$, **C₅**), 114.1 (s, **C₁**)

¹⁹F NMR (120 MHz, (CD₃)₂CO) δ 93.27 (q, $J = 5.4$ Hz), 26.6, 26.6

IR (cm⁻¹) 2918, 2285, 1477, 1260, 1048, 801.

► **2,3,4,5,6-pentafluorobenzenediazonium tetrafluoroborate**

According to the general procedure described above, 2,3,4,5,6-pentafluorobenzenediazonium tetrafluoroborate has been synthesized from 2,3,4,5,6-pentafluoroaniline (0.96 mg, 5.3 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (2 mL, 15.9 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (0.89 mL, 6.63 mmol, 1.25 equiv.) in MeCN (3 mL). Spectroscopic data correspond to the literature.⁴⁴



Purification: filtration (Et₂O)

White solid

Yield: 43% (642 mg)

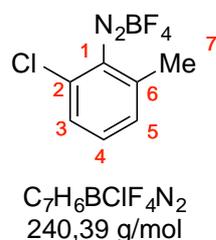
¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ 154.6-152.7 (dm), 149.5-147.5 (dm), 140.2-138.3 (dm)

¹⁹F NMR (120 MHz, CD₃CN) δ -119.9 (m, 1F), -123.7 (m, 2F), -152.1 (s, 4F), -152.8 (m, 2F)

IR (cm⁻¹) 2158, 2128, 1603, 1309, 988.

► **2-chloro-6-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate**

According to the general procedure described above, 2-chloro-6-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate has been synthesized from 2-chloro-6-methylaniline (1.3 mL, 10.6 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (2.1 mL, 32.4 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (1.8 mL, 13.3 mmol, 1.25 equiv.) in EtOH (3 mL).



Purification: filtration (Et₂O)

White solid

Yield: 90% (2.28 g)

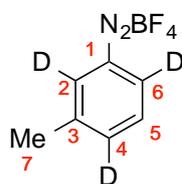
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.29 (dd, $J = 8.1, 8.3$ Hz, 1H, **H₂**), 8.29 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H, **H₃**), 7.92 (ddd, $J = 9.4$ Hz, 7.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, **H₅**)

⁴⁴ Kosynkin, D. ; Bockman, T. M.; Kochi, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4846-4855.

^{13}C NMR (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 148.9 (C_2), 143.2 (C_3), 137.2 (C_6), 132.5 (C_4), 130.9 (C_5), 115.2 (C_1), 19.4 (C_7)

► **3-methyl-2,4,6-d₃-benzediazonium tetrafluoroborate**

According to the general procedure described above, 3-methyl-2,4,6-d₃-benzediazonium tetrafluoroborate has been synthesized from 3-methyl-2,4,6-d₃-aniline (3.3 g, 30.0 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (11.3 mL, 90.0 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (5.1 mL, 37.9 mmol, 1.25 equiv.) in EtOH (3 mL).



$\text{C}_7\text{H}_4\text{D}_3\text{BF}_4\text{N}_2$
208,97 g/mol

Purification: filtration (Et_2O)

White solid

Yield: 94% (1.43 g)

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.94 (s, 1H, H_5), 2.23 (s, H_7).

VI.4 Deuteration

► **1-methyl-2,4,6-d₃-benzene (104)**

To a solution of **114** (4.33 g, 20.72 mmol) in 32 mL of DCM at 0 °C, is added hypophosphorous acid (23 mL, 207.2 mmol, 10 éq.) followed by copper oxide(I) (148 mg, 1.04 mmol, 0.05 éq.). After 30 min of stirring, the medium is quenched with a sat. sol. of potassium carbonate until pH = 8. After phases separation, the organic phase is washed with brine and dried over sulfate magnesium. The medium was evaporated a first time at 50 °C under reduced pressure to eliminate undesirables byproducts, and a second time slowly to eliminate DCM.



$\text{C}_7\text{H}_5\text{D}_3$
95,16 g/mol

Purification: evaporation

Colorless liquid

Yield: 84% (1.65 g)

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.24 (s, 2H, H_3 , H_5), 2.32 (s, 3H, H_7)

VI.5 Biaryls synthesis

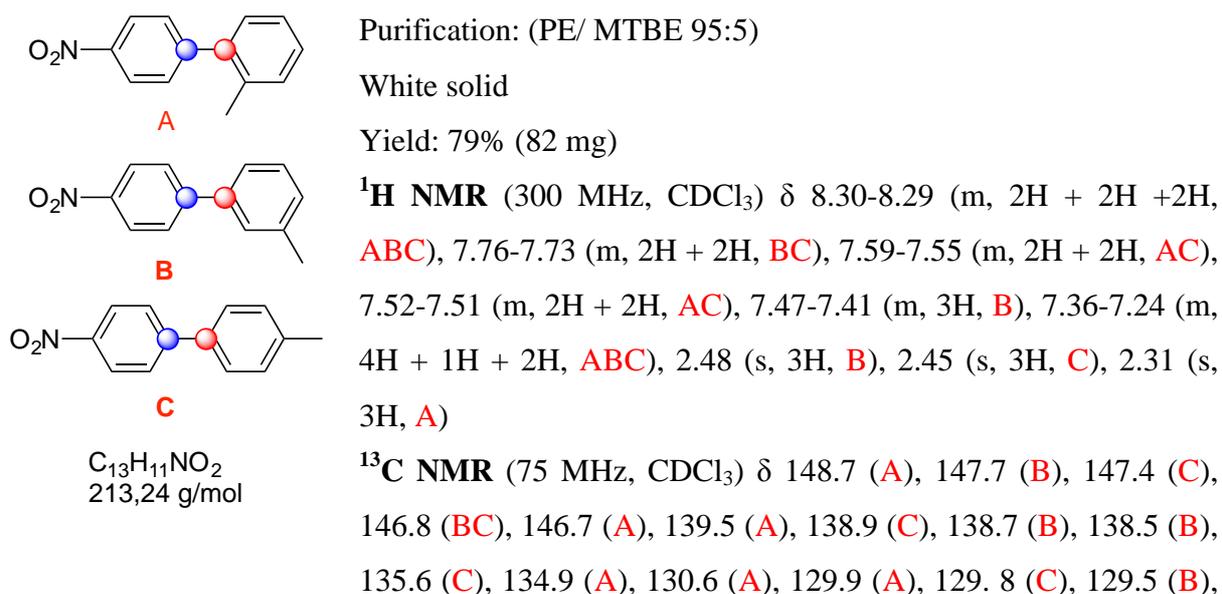
VI.5.1 General procedure

To a Schlenk-type flask was added under argon $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$ (2.3 mg, 0.00225 mmol, 0.005 equiv.). At least three vacuum/argon cycles were made before adding under argon the diazonium salt (0.45 mmol, 1 equiv.). MeCN (2 mL) and the desired arene (18 mmol, 40 equiv.) were then added via syringes in the dark. The resulting mixture was then irradiated by a blue LED and kept under stirring at room temperature until complete conversion of the diazonium salt. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was analyzed by ^1H NMR spectroscopy. Products were isolated by flash column chromatography on silica gel with a mixture of petroleum ether (PE) and methyl tertbutyl ether (MTBE) as eluents.

VI.5.2 Toluene as partner

► 4-nitro-1,1'-biphenyl / 3-methyl-4'-nitro-1,1'-biphenyl / 4-methyl-4'-nitro-1,1'-biphenyl (68)

According to the general procedure described above, **68** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and toluene (2 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 3h. Ratio of regioisomeres were determined by ^1H NMR. Spectroscopic data correspond to the literature.⁴⁵



⁴⁵ Han, W.; Liu, C.; Jin, Z. *Adv. Synth. Cat.* **2008**, 350, 501-508.

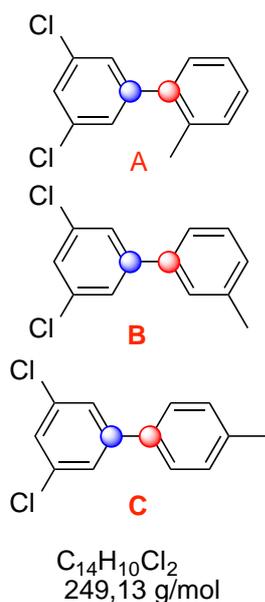
129.3 (A), 128.9 (B), 128.3 (A), 127.9 (B), 127.6 (B), 127.3 (C),
127.0 (C), 126.0 (A), 124.4 (B), 123.9 (C), 123.3 (A), 21.4 (B),
21.1 (C), 20.2 (A)

IR (cm⁻¹) 2920, 1596, 1514, 1344, 1258, 1100, 1007, 854, 789,
748, 699

HRMS (APPI) calculated for C₁₃H₁₁NO₂⁺ 213.0790, found
213.0786.

► **3',5'-dichloro-2-methyl-1,1'-biphenyl / 3,5-dichloro-3'-methyl-1,1'-biphenyl / 3,5-dichloro-4'-methyl-1,1'-biphenyl (70)**

According to the general procedure described above, **70** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzediazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and toluene (2 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 4h. Ratio of regioisomers were determined by ¹H NMR. Spectroscopic data correspond to the literature.⁴⁶



Purification: (PE)

White solid

Yield: 84% (85 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.17 (m, 7H, H Ar, ABC),
2.44 (s, CH₃, B), 2.42 (s, CH₃, C), 2.28 (s, CH₃, A)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.8 (A), 144.3 (B), 144.1 (C),
139.2 (A), 138.7 (B), 138.5 (C), 138.4(B), 135.6 (C), 135.1
(A+C), 134.5 (A), 130.5 (A), 129.7 (C), 129.4 (A), 129.1 (B),
128.8 (B), 128.3 (B), 128.1 (A), 127.7 (B), 127.6 (A), 126.98 (B),
126.9 (A), 126.8 (C), 126.7 (C), 125.9 (A), 125.6 (B), 125.3 (C),
124.1 (B), 21.4 (B), 21.1 (C), 20.2 (A)

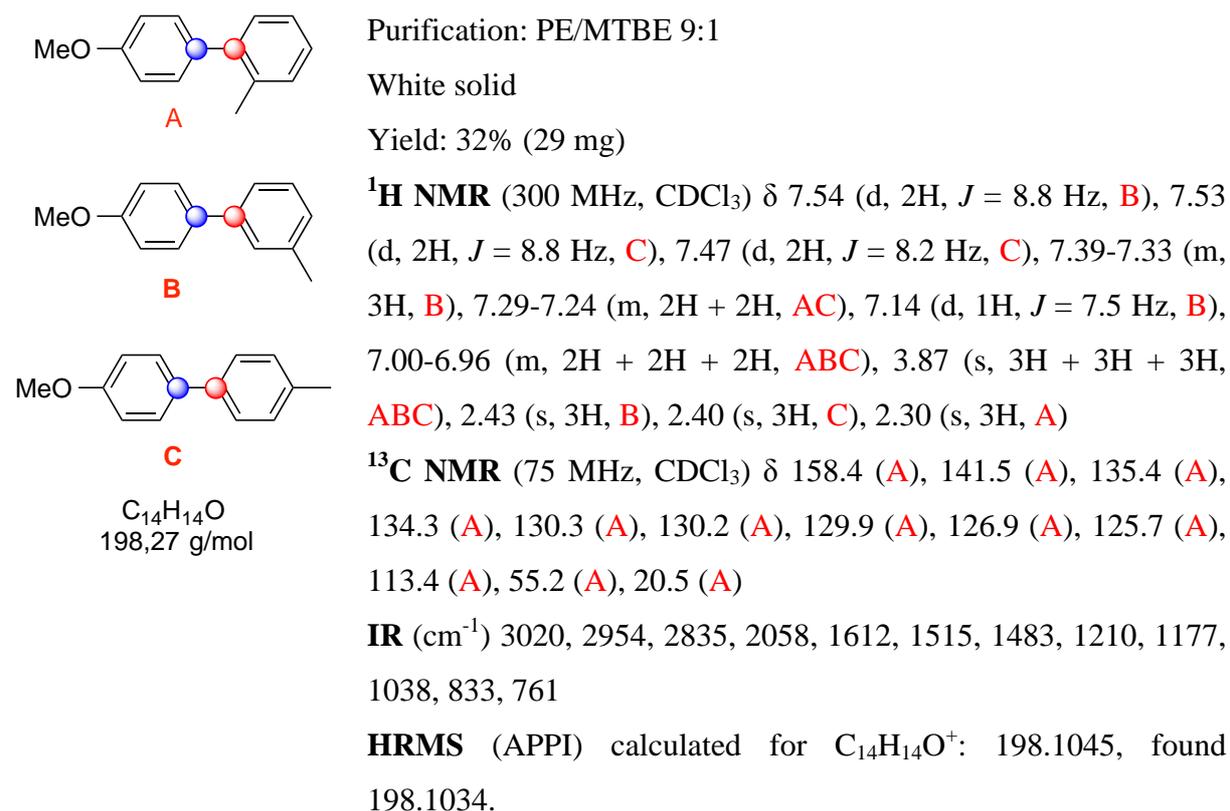
IR (cm⁻¹) 3074, 3024, 2956, 2923, 1586, 1556, 1428, 1408, 1381,
1123, 1096, 856, 750, 690

HRMS (APPI) calculated for C₁₃H₁₀Cl₂⁺ 236.0160, found
236.0148.

⁴⁶ a) Sreedhar, B. ; Yada, D. ; Surendra Reddy, P. *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 2823-2826 b) Leung, C. ; Grzyb, J. ; Lee, J. ; Meyer, N. ; Hum, G. ; Jia, C. ; Liu, S. ; Taylor, S. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2309-2323 c) Kikuchi, T. ; Nobuta, Y. ; Umeda, J. ; Yamamoto, Y. ; Ishiyama, T. ; Miyaura, N. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4967-4971

► **4'-methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl/4'-methoxy-3-methyl-1,1'-biphenyl/4-methoxy-4'-methyl-1,1'-biphenyl (71)**

According to the general procedure described above, **71** has been synthesized from 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (100 mg, 0.45 mmol) and toluene (2 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 48h. Ratio of regioisomers were determined by ^1H NMR. Spectroscopic data correspond to the literature.⁴⁷

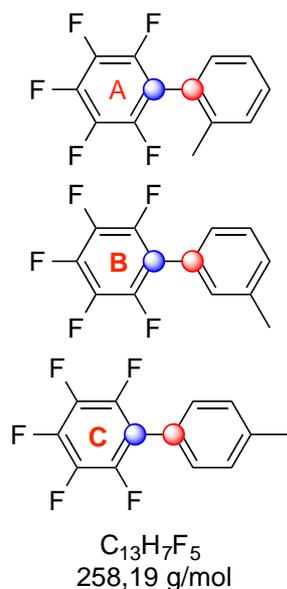


► **2,3,4,5,6-pentafluoro-2'-methyl-1,1'-biphenyl/ 2,3,4,5,6-pentafluoro-3'-methyl-1,1'-biphenyl/ 2,3,4,5,6-pentafluoro-4'-methyl-1,1'-biphenyl (72)**

According to the general procedure described above, **72** has been synthesized from 2,3,4,5,6-pentafluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (126.8 mg, 0.45 mmol) and toluene (2.0 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 12h. Ratio of regioisomers were determined by ^{19}F NMR. Spectroscopic data correspond to the literature.⁴⁸

⁴⁷ Wang, Z.-Y.; Chen, G.-Q.; Shao, L.-X. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6608-6614

⁴⁸ Zhang, H.-H.; Dong, J.; Hu, Q.-S. *Eur J. Org. Chem.*, **2014**, 1327-1332



Purification: PE/ MTBE 9:1

White solid

Yield: 71% (82 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.19 (m, 12H), 2.44 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.8-145.6 (m, ABC), 142.6-141.7 (m, AB), 139.4 (C), 138.5 (B), 137.3-135.9 (m, ABC), 130.7 (B), 130.6 (A), 130.5 (A), 130.0 (B), 129.9 (C), 129.6 (A), 129.4 (C), 128.6 (B), 127.2 (B), 126.3 (B), 125.9 (A), 125.8 (A), 123.4 (C), 115.9-115.7 (m, ABC), 21.36 (B), 21.30 (C), 19.6 (A)

^{19}F NMR (120 MHz, $CDCl_3$) δ -140.62 (dd, $J = 22.9, 8.1$ Hz, 2F, A), -143.16 (dd, $J = 22.8, 8.0$ Hz, 2F, B), -143.44 (dd, $J = 22.8, 8.0$ Hz, 2F, C), -155.55 (t, $J = 20.8$ Hz, 1F, A), -156.05 (t, $J = 20.8$ Hz, 1F, B), -156.31 (t, $J = 20.8$ Hz, 1F, C), -162.30-162.70 (m, 6F, ABC)

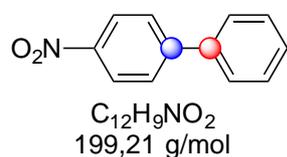
IR (cm^{-1}) 2928, 1652, 1607, 1510, 1522, 1489, 1063, 984

HRMS (APPI) calculated for $C_{13}H_7F_5^+$: 258.0468, found 258.0469.

VI.5.3 Benzene as partner

► 4-Nitro-biphenyl (73)

According to the general procedure described above, 1b has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and benzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 8h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁴⁹



Purification: (PE)

White solid

Yield: 79% (71 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.58-7.40 (m, 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 147.7, 147.1, 138.8, 129.2,

⁴⁹ Qiu, D.; Meng, H.; Liang Jin, L.; Wang, S.; Tang, S.; Wang, X.; Mo, F.; Zhang, Y.; Wang, J. *ACIE*, **2013**, *52*, 11581-11584.

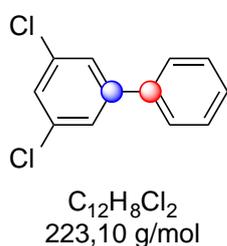
129.0, 127.9, 127.5, 124.2

IR (cm⁻¹) 1594, 1575, 1506, 1478, 1449, 1338, 1103

HRMS (APPI) calculated for C₁₂H₉NO₂⁺ 199.0633, found 199.0625.

► **3,5-dichloro-1,1'-biphenyl (74)**

According to the general procedure described above, **74** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and benzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 24h. Spectroscopic data correspond to the literature.^{46c}



Purification: PE/MTBE 9:1

White solid

Yield: 91% (91 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.41 (m, 7H), 7.35 (t, 1H, *J* = 1.9 Hz)

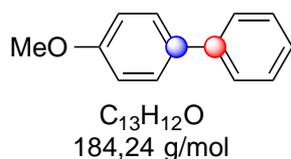
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 138.4, 135.2, 128.9, 128.4, 127.0, 126.9, 125.6

IR (cm⁻¹) 3066, 1739, 1585, 1557 1430, 1407, 1280, 1123, 1097, 856, 801, 710, 695

HRMS (APPI) calculated for C₁₂H₈Cl₂⁺: 222.0003, found 221.9994.

► **4-methoxy-1,1'-biphenyl (75)**

According to the general procedure C described above, **75** has been synthesized from 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (100 mg, 0.45 mmol) and benzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 96h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁴⁷



Purification: PE

White solid

Yield: 37% (29 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.54 (m, 4H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)

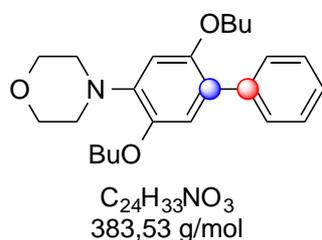
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 141.0, 133.9, 128.9, 128.3, 126.9, 126.8, 114.3, 55.5

IR (cm^{-1}) 2920, 2852, 1611, 1454, 1258, 833, 760, 685

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}^+$ 184.0888, found 184.0875.

► **4-(2,5-dibutoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)morpholine (76)**

According to the general procedure described above, **76** has been synthesized from 2,5-dibutoxy-4-morpholinobenzenediazonium tetrafluoroborate (190 mg, 0.45 mmol) and benzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 48h.



Purification: PE/ MTBE 9:1

Brown solid

Yield: 35% (60 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.54 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.01 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.96-3.86 (m, 4H, CH_2), 3.88 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2), 3.18-3.15 (m, 4H, CH_2), 1.86-1.76 (m, 2H, CH_2), 1.71-1.61 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.34 (m, 2H, CH_2), 1.00 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.91 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.3, 146.0, 141.2, 138.5, 129.3, 127.8, 126.3, 124.8, 115.7, 105.3, 69.6, 68.5, 67.1, 51.0, 31.5, 31.4, 19.3, 19.2, 13.8, 13.7

IR (cm^{-1}) 2957, 2933, 2871, 1608, 1514, 1489, 1207, 1118, 1158, 902

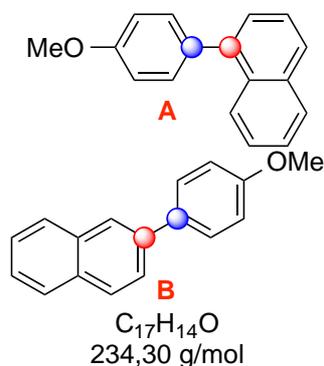
HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_3^+$: 384.2533, found 384.2580.

VI.5.4 Naphtalene as partner

► **1-(4-methoxyphenyl)naphthalene / 2-(4-methoxyphenyl)naphthalene (77)**

According to the general procedure described above, **77** has been synthesized from 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (100 mg, 0.45 mmol) and naphthalene (2.4 g, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 24h.

Ratio of regioisomeres were determined by ^1H NMR. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵⁰



Purification: PE/ MTBE 9:1

White solid

Yield: 86% (91 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08-7.91 (m, 3H + 3H, AB), 7.82-7.73 (m, 3H, B), 7.61-7.48 (m, 6H + 2H, AB), 7.14-7.08 (m, 2H + 2H, AB), 3.95 (s, 3H, A), 3.92 (s, 3H, B)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (B), 158.8 (A), 139.8 (A), 138.0 (B), 133.8 (A), 133.7 (B), 133.5 (B), 133.0 (A), 132.2 (B), 131.7 (A), 131.0 (A), 128.3 (B), 128.29 (B), 128.20 (A), 127.9 (B), 127.5 (B), 127.2 (A), 126.8 (A), 126.1 (B), 126.0 (A), 125.8 (A), 125.6 (A), 125.5 (B), 125.3 (AB), 124.9 (B), 114.2 (B), 113.6 (A), 55.2 (AB)

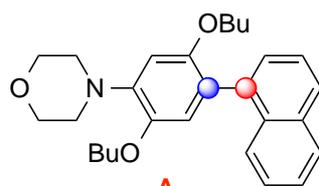
IR (cm^{-1}) 2834, 1608, 1503, 1241, 1175, 1033, 799, 775

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}^+$: 234.1045, found 234.1036.

► **4-(2,5-dibutoxy-4-(naphthalen-1-yl)phenyl)morpholine / 4-(2,5-dibutoxy-4-(naphthalen-2-yl)phenyl)morpholine (78)**

According to the general procedure described above, **78** has been synthesized from 2,5-dibutoxy-4-morpholinobenzenediazonium tetrafluoroborate (190 mg, 0.45 mmol) and naphthalene (2.4 g, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 24h. Ratio of regioisomeres were determined by ^1H NMR.

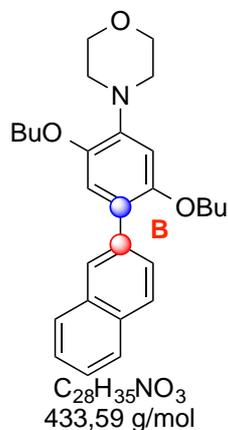
⁵⁰ a) Saha, D.; Ghosh, R.; Sarkar, A. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 3951-3960 b) Zhu, S.; Xiao, Y.; Guo, Z.; Jiang, H.; *Org Lett.*, **2013**, *15*, 898-901.



Purification: PE/ MTBE 9:1

Brown oil

Yield: 50% (98 mg)



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H, **B**), 7.90-7.84 (m, 2H + 3H, **AB**), 7.78 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, **B**), 7.73 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, **A**), 7.55-7.39 (m, 4H + 2H, **AB**), 7.04 (s, 1H, **B**), 6.87 (s, 1H, **A**), 6.71 (s, 1H, **A**), 6.68 (s, 1H, **B**), 4.07 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, **B**), 3.99-3.89 (m, 4H + 4H, **AB**), 3.78 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, **A**), 3.31-3.18 (m, 4H + 4H, **AB**), 1.87-0.88 (m, 11H + 14H, **AB**), 0.67 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, **A**)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.9 (**A**), 150.6 (**B**), 146.1 (**B**), 145.7 (**A**), 141.4 (**B**), 141.3 (**A**), 136.9 (**A**), 136.1 (**B**), 133.4 (**A**), 133.3 (**B**), 132.2 (**A**), 132.1 (**B**), 128.05 (**B**), 127.8 (**A**), 127.6 (**B**), 127.4 (**B**), 127.3 (**A**), 127.2 (**A**), 126.9 (**B**), 126.6 (**A**), 125.7 (**B**), 125.4 (**B**), 125.39 (**A**), 125.36 (**A**), 125.1 (**A**), 123.9 (**B**), 116.6 (**A**), 115.9 (**B**), 105.5 (**A**), 105.3 (**B**), 69.7 (**A**), 69.5 (**B**), 68.5 (**B**), 68.3 (**A**), 67.2 (**A**), 67.1 (**B**), 51.0 (**A**), 31.5 (**A**), 31.2 (**A**), 19.3 (**A**), 19.2 (**B**), 18.7 (**A**), 13.8 (**A**), 13.7 (**B**), 13.4 (**A**)

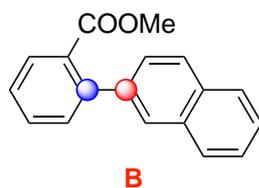
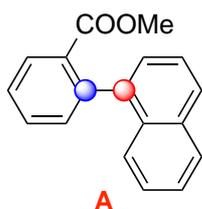
IR (cm^{-1}) 2956, 2933, 2870, 1511, 1504, 1201, 1118, 778

HRMS (APPI) calculated for $C_{28}H_{36}NO_3^+$: 434.2690, found 434.2706.

► Methyl 2-(naphthalen-1-yl)-benzoate / Methyl 2-(naphthalen-2-yl)-benzoate (**79**)

According to the general procedure described above, **79** has been synthesized from 2-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate (112.4 mg, 0.45 mmol) and naphthalene (2.4 g, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 36h. Ratio of regioisomers were determined by 1H NMR. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵¹

⁵¹ a) Terao, Y.; Wakui, H.; Nomoto, M.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5236 – 5243 b) Meltzer, P. C.; Blundell, P.; Yong, Y. F.; Chen, Z.; George, C.; Gonzalez, M. D.; Madras, B. K. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2982 – 2991.



$C_{18}H_{14}O_2$
262,31 g/mol

Purification: PE

White solid

Yield: 54% (64 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, **A**), 7.95 – 7.85 (m, 2H + 5H, **AB**), 7.63 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, **A**), 7.58-7.35 (m, 7H + 6H, **AB**), 3.64 (s, 3H, **B**), 3.41 (s, 3H, **A**)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (**B**), 167.8 (**A**), 142.4 (**B**), 141.3 (**A**), 139.5 (**A**), 138.9 (**B**), 133.20 (**B**), 133.15 (**A**), 132.4 (**B**), 131.9 (**B**), 131.9 (**A**), 131.8 (**A**), 131.5 (**A**), 131.3 (**A**), 131.0 (**B**), 130.8 (**B**), 130.0 (**A**), 129.9 (**B**), 128.1 (**A**), 128.0 (**B**), 127.8 (**B**), 127.6 (**B**), 127.5 (**A**), 127.3 (**A**), 127.2 (**B**), 126.9 (**B**), 126.7 (**B**), 126.1 (**B**), 125.9 (**A**), 125.8 (**A**), 125.7 (**B**), 125.5 (**A**), 125.4 (**A**), 125.0 (**A**), 51.9 (**B**), 51.7 (**A**)

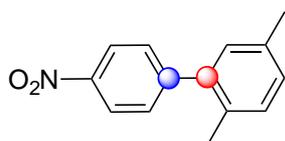
IR (cm^{-1}) 3058, 2948, 1726, 1716, 1285, 1245, 1120, 1080

HRMS (APPI) calculated for $C_{18}H_{15}O_2^+$: 262.0994, found 262.1056.

VI.5.5 Xylene as partner

► 2,5-dimethyl-4'-nitro-1,1'-biphenyl (**80**)

According to the general procedure described above, **80** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and *p*-xylene (2 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 7h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵²



$C_{14}H_{13}NO_2$
227,26 g/mol

Purification: PE

White solid

Yield: 69% (70 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32–8.24 (m, 2H), 7.55–7.46 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.9, 146.7, 139.4, 135.6, 131.8, 130.6, 130.0, 129.1, 123.3, 20.8, 19.8

IR (cm^{-1}) 1595, 1510, 1350, 850

HRMS (APPI) calculated for $C_{14}H_{13}NO_2^+$ 227.0946, found

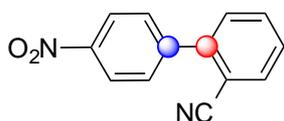
⁵² Chunxia ,Q. ; Wenjun, L. *J. Org. Chem.*, **2008** , 73, 7424 – 7427.

227.0936.

VI.5.6 Benzonitrile as partner

► 4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile/4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile/4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (**81**)

According to the general procedure described above, **81** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and benzonitrile (1.9 mL, 18 mmol, 40 equiv.) A 3.5:1:1.4 mixture of regioisomers denoted as **A**, **B** and **C**, 67% combined yield. Ratio was determined after separation of regioisomeres by SFC, performed with a Viridis Silica-2-EthylPyridine column 250*10mm, 5 μ m (15% EtOAc as cosolvent, 12 ml/min, at 150 bars, 25°C; concentration of sample: 10mg/mL and 90 μ L volume of injection). Reaction time: 5h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵³



Purification: (PE/ MTBE 7:3) then SFC

White solid

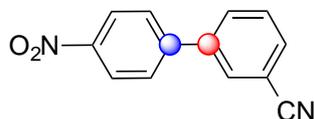
Yield: 39% (40 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37-8.34 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.58-7.53 (m, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.9, 144.3, 142.9, 133.9, 133.2, 129.9, 129.8, 128.9, 123.9, 117.9, 111.3

IR (cm⁻¹) 2901, 2017, 1518, 1066, 858

HRMS (APPI) calculated for C₁₃H₈N₂O₂: 224.0586, found 224.0577.



Purification: (PE/ MTBE 7:3) then SFC

White solid

Yield: 11% (12 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37-8.34 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H)

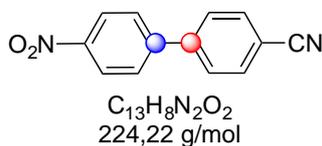
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.8, 145.0, 140.1, 132.2, 131.6,

⁵³ a) Li, W.; Xu, Z.; Sun, P.; Jiang, X.; Fang, M. Org. Lett., 2011, 13, 1286-1289 b) Chow, W. K.; Yuen, O. Y.; So, C. M.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. J. Org. Chem., 2012, 77, 3543-35.

130.9, 130.1, 128.0, 124.4, 118.2, 113.6

IR (cm⁻¹) 2901, 2017, 1518, 1066, 858

HRMS (APPI) calculated for C₁₃H₈N₂O₂: 224.0586, found 224.0577.



Purification: (PE/ MTBE 7:3) then SFC

White solid

Yield: 16% (16 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (CDCl₃, 300 K): δ 8.36-8.33 (m, 2H), 7.82-7.72 (m, 6H)

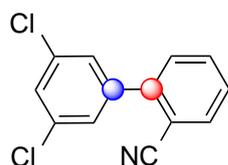
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.8, 145.4, 143.1, 132.9, 128.14, 128.08, 124.4, 118.3, 112.7

IR (cm⁻¹) 2901, 2017, 1518, 1066, 858

HRMS (APPI) calculated for C₁₃H₈N₂O₂: 224.0586, found 224.0577.

► **3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile, 3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile, 3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile (82)**

According to the general procedure described above, **82** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzene diazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and benzonitrile (1.9 mL, 18 mmol, 40 equiv.). A 5.5: 1: 2.3 mixture of regioisomers denoted as **A**, **B** and **C**, 82% combined yield. Ratio was determined after separation of regioisomers by SFC, performed with a Viridis Silica-2-Ethylpyridine column 250*10mm, 5 μm (10% EtOAc as cosolvent, 12 ml/min, at 100 bars, 25°C; concentration of sample: 12mg/mL and 90 μL volume of injection). Reaction time: 24h.



Purification: (PE/ MTBE 9:1)

White solid

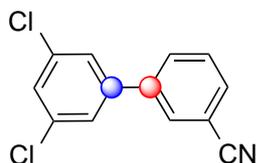
Yield: 55% (62 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5, 140.9, 135.3, 133.8, 133.0, 129.9, 128.8, 128.6, 127.3, 117.8, 111.3

IR (cm^{-1}) 3075, 2228, 1586, 1556, 1428, 1280, 1124, 1099, 857, 834, 799, 756, 683

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}^+$: 246,9956, found 246,9953.



Purification: (PE/ MTBE 9:1)

White solid

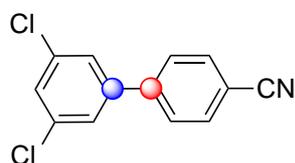
Yield: 9% (10 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.68 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.8, 139.8, 135.8, 131.8, 131.4, 130.6, 129.9, 128.3, 125.6, 118.3, 113.4

IR (cm^{-1}) 3075, 2228, 1586, 1556, 1428, 1280, 1124, 1099, 857, 834, 799, 756, 683

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}^+$: 246,9956, found 246,9953.



$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$
248,11 g/mol

Purification: (PE/ MTBE 9:1)

White solid

Yield: 23% (25 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.62 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 142.1, 135.7, 132.8, 128.5, 127.8, 125.7, 118.4, 112.3

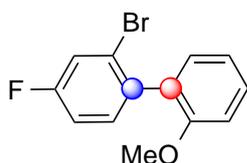
IR (cm^{-1}) 3075, 2228, 1586, 1556, 1428, 1280, 1124, 1099, 857, 834, 799, 756, 683

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}^+$: 246,9956, found 246,9953.

VI.5.7 Anisole as partner

► **2-bromo-5-fluoro-2'-methoxy-1,1'-biphenyl /2-bromo-5-fluoro-3'-methoxy-1,1'-biphenyl /2-bromo-5-fluoro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (83)**

According to the general procedure described above, **83** has been synthesized from 2-bromo-4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (130 mg, 0.45 mmol) and anisole (2.0 mL, 18 mmol, 40 equiv). A 3.3: 1: 1.5 mixture of regioisomers denoted as **A**, **B** and **C**, 72% combined yield. (72% starting from 500 mg of 2-bromo-4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate, reaction time: 20h). Ratio was determined after separation of regioisomeres by SFC, performed with a Viridis Silica column 250*10mm, 5 μ m (5% (EtOAc-Heptane 50:50) as cosolvent, 10 ml/min, at 100 bars, 40°C; concentration of sample: 12mg/mL and 25 μ L volume of injection). Reaction time: 1h.



Purification: (PE/ MTBE 9:1) then SFC

Yellow oil

Yield: 41% (52 mg)

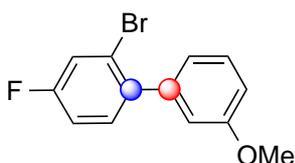
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J = 8.2$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J =$ Hz, 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 3.79 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.5 (d, $J = 249.9$ Hz), 156.6, 135.9 (d, $J = 3.2$ Hz), 132.3 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.9, 129.5, 129.3, 124.3 (d, $J = 9.5$ Hz), 120.3, 119.7 (d, $J = 24.3$ Hz), 114.2 (d, $J = 20.9$), 111.0, 55.6.

$^{19}\text{F NMR}$ (120 MHz, CDCl_3) δ -113.75

IR (cm^{-1}) 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrFO}^+$: 280.9972, found 280.9962.



Purification: (PE/ MTBE 9:1) then SFC

Yellow oil

Yield: 12% (16 mg)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 8.1$, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.3 (dd, $J = 8.4$, 6.0 Hz, 1H),

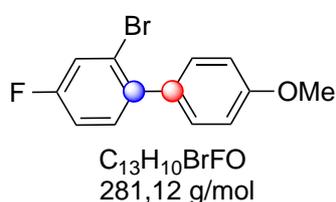
7.07 (td, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 3.84 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.6 (d, $J = 250.6$ Hz), 159.2, 141.5, 138.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 131.8 (d, $J = 6.4$ Hz), 129.1, 122.6 (d, $J = 9.5$ Hz), 121.9, 120.2 (d, $J = 24.3$ Hz), 115.2, 114.5 (d, $J = 20.8$ Hz), 113.3, 55.3

^{19}F NMR (120 MHz, CDCl_3) δ -113.5

IR (cm^{-1}) 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrFO}^+$: 280.9972, found 280.9962.



Purification: (PE/ MTBE 9:1) then SFC

Yellow oil

Yield: 19% (23 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.40 (d, $J = 250.3$ Hz), 159.2, 138.3 (d, $J = 3.3$ Hz), 132.6, 132.0 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.6, 122.9 (d, $J = 9.7$ Hz), 120.1 (d, $J = 24.2$ Hz), 114.5 (d, $J = 20.8$ Hz), 113.5, 55.3

^{19}F NMR (120 MHz, CDCl_3) δ -114.1

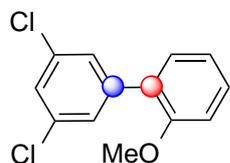
IR (cm^{-1}) 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrFO}^+$: 280.9972, found 280.9962.

► **3',5'-dichloro-2-methoxy-1,1'-biphenyl / 3,5-dichloro-3'-methoxy-1,1'-biphenyl / 3,5-dichloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (84)**

According to the general procedure described above, **84** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzene diazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and anisole (2.0 mL, 18 mmol, 40 equiv.). A 3.7: 1: 1.2 mixture of regioisomers denoted as **A**, **B** and **C**, 94% combined yield. Ratio was determined after separation of regioisomers by SFC, performed with a Viridis Silica column 250*10mm, 5 μm (5% (EtOAc-Heptane 25:75) as cosolvent, 12

ml/min, at 100 bars, 25°C. Concentration of sample: 12mg/mL and 20 μ L volume of injection). Reaction time: 1h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵⁴



Purification: (PE/ MTBE 9:1) then SFC

White solid

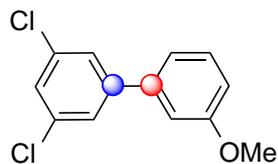
Yield: 59% (64 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.37 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 141.4, 134.3, 130.5, 129.7, 127.99, 127.93, 126.8, 120.9, 111.4, 55.7

IR (cm⁻¹) 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796

HRMS (APPI) calculated for C₁₃H₁₁Cl₂O⁺: 253.0182, found 253.0172.



Purification: (PE/ MTBE 9:1) then SFC

White solid

Yield: 15% (16 mg)

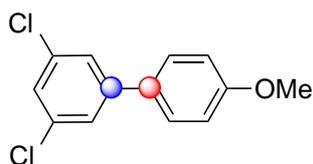
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 7.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.94 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 144.1, 140.0, 135.2, 130.1, 127.3, 125.7, 119.5, 113.9, 112.8, 55.4

IR (cm⁻¹) 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796

HRMS (APPI) calculated for C₁₃H₁₁Cl₂O⁺: 253.0182, found 253.0172.

⁵⁴ Kikuchi, T. ; Nobuta, Y. ; Umeda, J. ; Yamamoto, Y. ; Ishiyama, T. ; Miyaura, N. Tetrahedron, **2008**, 64, 4967-4971.



$C_{13}H_{10}Cl_2O$
253,12 g/mol

Purification: (PE/ MTBE 9:1) then SFC

White solid

Yield: 18% (20 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0, 143.8, 135.2, 130.9, 128.2, 126.5, 125.1, 114.5, 55.4

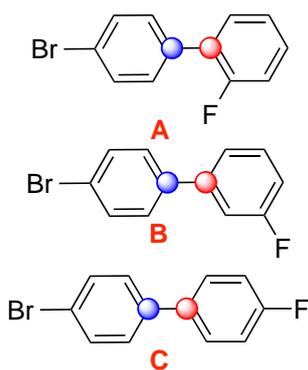
IR (cm^{-1}) 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796

HRMS (APPI) calculated for $C_{13}H_{11}Cl_2O^+$: 253.0182, found 253.0172.

VI.5.8 Fluorobenzene as partner

► 4'-bromo-2-fluoro-1,1'-biphenyl / 4'-bromo-3-fluoro-1,1'-biphenyl / 4'-bromo-4-fluoro-1,1'-biphenyl (**86**)

According to the general procedure described above, **86** has been synthesized from 4-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate (121.8 mg, 0.45 mmol), fluorobenzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.) and $Ru(bpy)_3(SbF_6)_2$ (2.3 mg, $2.25 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.5 mol%) in MeCN (2 mL). Reaction time: 12h. Ratio of regioisomeres were determined by ^{19}F RMN. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵⁵



$C_{12}H_8BrF$
251,10 g/mol

Purification: PE

Colorless liquid

Yield: 71% (80 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H, **C**), 7.56 – 7.51 (m, **ABC**), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H, **C**), 7.41 – 7.34 (m, **ABC**), 7.29 – 7.09 (m, **ABC**)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.3 (d, J = 246 Hz, quat **B**), 162.8 (d, J = 247 Hz, quat **A**), 159.7 (d, J = 248 Hz, quat **C**), 142.2 (d, J = 9.5 Hz, quat **B**), 142.0 (quat **A**), 139.9 (d, J = 23.2 Hz, quat **C**), 138.8 (d, J = 40.7 Hz, quat **A**), 134.6 (quat **C**), 132.0 (**2C**), 131.9 (**2A**), 131.6 (**2C**), 130.5 (d, J = 3.1 Hz, **2C**), 130.4 (d,

⁵⁵ a) Steiniger, B.; Wuest, F. R. J. Label. Compd. Radiopharm., 2006, 49, 817–827; for ^{19}F see b) Dewar, M. J. S.; Marchand, A. P. J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 3318-3327.

$J = 2.8$ Hz, **2B**), 130.3 (quat **A**), 129.3 (d, $J = 8.5$ Hz, **2C**), 128.6 (2B), 128.5 (**2A**), 128.4 (quat **B**), 127.6 (d, $J = 13.6$ Hz, quat **C**), 125.5 (quat **B**), 124.5 (d, $J = 3.6$ Hz, **B**), 122.5 (d, $J = 29.4$ Hz, **A**), 122.1 (d, $J = 42$ Hz, **B**), 121.5 (**A**), 116.2 (d, $J = 22.7$ Hz, **B**), 115.8 (d, $J = 21.5$ Hz, **A**), 114.4 (d, $J = 21.2$ Hz, **B**), 113.8 (d, $J = 22.2$ Hz, **A**)

^{19}F NMR (120 MHz, CDCl_3) δ -112.6 (**B**), -114.9 (**A**), -117.8 (**C**)

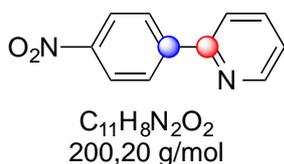
IR (cm^{-1}) 3066, 2926, 1588, 1477, 1451, 1390, 1211, 1073, 1005, 877, 818, 782, 735, 689

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrF}^+$: 249.9793, found 249.9786.

VI.5.9 Pyridine as partner

► 4-(4-nitrophenyl)pyridine (**87**)

According to the general procedure described above, **87** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol), pyridine (1.5 mL, 18.8 mmol, 40 equiv.) and $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$ (2.3 mg, $2.25 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.5 mol%) in MeCN (2 mL). Reaction time: 2h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵⁶



Purification: (PE/ MTBE 7:3) then SFC

White solid

Yield: 41% (37 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ^1H NMR (CDCl_3 , 300 K): δ 8.79 – 8.69 (m, 1H), 8.37 – 8.26 (m, 2H), 8.21 – 8.11 (m, 2H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.34 (ddd, $J = 6.3, 4.8, 2.4$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 150.0, 148.1, 145.2, 137.1, 127.6, 123.9, 123.5, 121.2

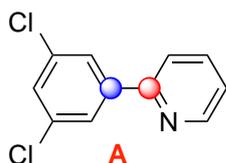
IR (cm^{-1}) 3013, 1924, 1524, 1468, 1241, 1157, 858, 789

HRMS (APPI) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$: 201.0659, found 201.0663.

⁵⁶ Goggins, S. ; Rosevere, E. ; Bellini, C. ; Allen, J. C.; Marsh, B. J.; Mahon, M. F.; Frost, C. G. Org. Biomol. Chem., 2014, 12, 47-52.

► **3-(3,5-dichlorophenyl)pyridine / 2-(3,5-dichlorophenyl)pyridine (88)**

According to the general procedure described above, **88** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzene diazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and pyridine (1.5 mL, 18 mmol, 40 equiv.) A 8: 1 mixture of regioisomers denoted as **A** and **B**, 73% combined yield. Reaction time: 1h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵⁷



Purification: PE/MTBE 7:3

White solid

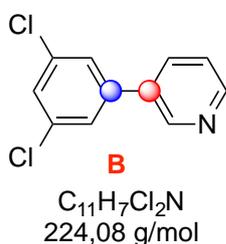
Yield: 65% (66 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.6, 148.0, 140.8, 135.6, 134.3, 128.0, 125.6, 123.7

IR (cm⁻¹) 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796

HRMS (APPI) calculated for C₁₁H₇NCl₂⁺: 224.0028, found 224.0018.



Purification: PE/MTBE 7:3

White solid

Yield: 8% (8 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.79 (td, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.1 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 149.9, 142.2, 137.0, 135.4, 128.7, 125.3, 123.1, 120.6

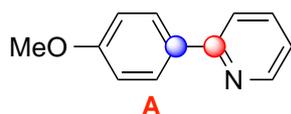
IR (cm⁻¹) 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796

HRMS (APPI) calculated for C₁₁H₇NCl₂⁺: 224.0028, found 224.0018.

⁵⁷ Stamos, D.; Martinborough, E.; Zimmerman, N.; Neubert, T.; Numa, M. M. D. ; Whitney, T.; Kawatkar, A. S. Heterocyclic Derivatives As Modulators Of Ion Channels. U.S. Patent 0,131,440, May, 21, 2009.

► **2-(4-methoxyphenyl)pyridine / 3-(4-methoxyphenyl)pyridine (89)**

According to the general procedure described above, **89** has been synthesized from 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (100 mg, 0.45 mmol) and pyridine (1.5 mL, 18 mmol, 40 equiv.). A 15.6 :1 mixture of regioisomers denoted as **A** and **B**, 72% combined yield by adding 2 equiv. of K_2CO_3 . Reaction time: 5h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵⁸



Purification: (PE/ MTBE 7:3)

Yellow solid

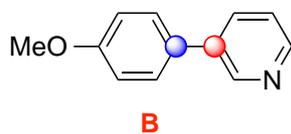
Yield: 68% (56 mg)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.96 (dd, 2H, $J = 6.6$ Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.18 (ddd, $J = 6.7, 4.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.5, 156.9, 149.2, 136.9, 131.6, 128.2, 121.4, 119.8, 114.1, 55.3

IR (cm^{-1}) 2932, 1515, 1465, 1246, 1176, 780

HRMS (APPI) calculated for $C_{12}H_{12}NO^+$: 186,0913, found 186,0914.



$C_{12}H_{11}NO$
185,23 g/mol

Purification: (PE/ MTBE 7:3)

Yellow solid

Yield: 4% (3 mg)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.83 (ddd, $J = 7.9, 2.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7, 147.7, 147.6, 136.3, 133.9, 130.1, 128.2, 123.3, 114.5, 55.3

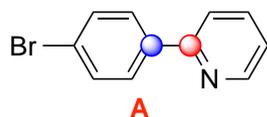
IR (cm^{-1}) 2932, 1515, 1465, 1246, 1176, 780

HRMS (APPI) calculated for $C_{12}H_{12}NO^+$: 186,0913, found 186,0914.

⁵⁸ Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tet.*, **2004**, *60*, 6217-6224.

► **2-(4-bromophenyl)pyridine/ 3-(4-bromophenyl)pyridine (90)**

According to the general procedure described above, **90** has been synthesized from 4-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate (121.8 mg, 0.45 mmol) and pyridine (1.5 mL, 18.8 mmol, 40 equiv.). A 2:1 mixture of regioisomers denoted as **A** and **B** 21% combined yield. Reaction time: 1h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁵⁹



Purification: (PE/ MTBE 7:3)

White solid

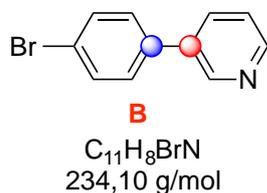
Yield: 14% (14 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 149.7, 138.2, 136.9, 131.9, 128.5, 123.5, 122.4, 120.3

IR (cm⁻¹) 2923, 1587, 1463, 1433, 1007, 772

HRMS (APPI) calculated for C₁₁H₁₀BrN⁺: 233.9913, found 233.9914.



Purification: (PE/ MTBE 7:3)

Brown solid

Yield: 7% (7 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 147.9, 136.7, 135.6, 134.3, 132.3, 128.7, 123.7, 122.6

IR (cm⁻¹) 2924, 1586, 1558, 1470, 1072, 999, 798, 710

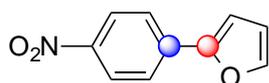
HRMS (APPI) calculated for C₁₁H₁₀BrN⁺: 233.9913, found 233.9914.

⁵⁹ . a) Li, Y.; Liu, W.; Kuang, C. *Chem. Comm.*, **2014**, 50, 7124-7127; b) Wakabayashi, S.; Sugihara, Y.; Takakura, K.; Murata, S.; Tomioka, H.; Ohnishi, S.; Tatsumi, K. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6999-7008.

VI.5.10 Furane as partner

► 2-(4-nitrophenyl)furane (91)

According to the general procedure described above, **91** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and furane (1.4 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 1h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁶⁰



$C_{10}H_7NO_3$
189,17 g/mol

Purification: PE

Yellow solid

Yield: 47% (40 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49–8.01 (m, 2H), 7.89–7.68 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.94–6.83 (m, 1H), 6.55 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H)

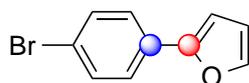
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.8, 146.5, 144.2, 136.5, 124.4, 124.0, 112.6, 109.1

IR (cm^{-1}) 3111, 2280, 1725, 1564, 1440, 1298, 1020, 764

HRMS (APPI) calculated for $C_{10}H_7NO_3$ 189.0426, found 189.0424.

► 2-(4-bromophenyl)furane (92)

According to the general procedure described above, **92** has been synthesized from 4-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate (121.8 mg, 0.45 mmol) and furane (1.4 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 1h. Spectroscopic data correspond to the literature.⁶⁰



$C_{10}H_7BrO$
223,07 g/mol

Purification: PE

Orange solid

Yield: 34% (34 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.37 (m, 5H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.1, 142.5, 131.9, 129.9, 125.4, 121.2, 111.9, 105.7

IR (cm^{-1}) 2923, 1802, 1774, 1681, 1585, 1478, 1399, 1070, 826, 736

⁶⁰ Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2958-2961

HRMS (APPI) calculated for $C_{10}H_7BrO^+$: 221.9680, found 221.9679.

PARTIE II

SYNTHESE TOTALE DE LA MARMYCINE A

SYNTHESE TOTALE DE LA MARMYCINE A

VII Introduction

VII.1 Présentation des angucyclines

Les angucyclines constituent le plus large groupe de polycétides aromatiques polycycliques. Elles proviennent de bactéries appartenant exclusivement au genre *Streptomyces*.⁶¹ Structuellement parlant ces composés naturels possèdent tous un squelette angulaire tétracyclique qui présente soit un motif benz[*a*]anthracène **122** soit un motif qui en découle **123-124**. (Figure 11).

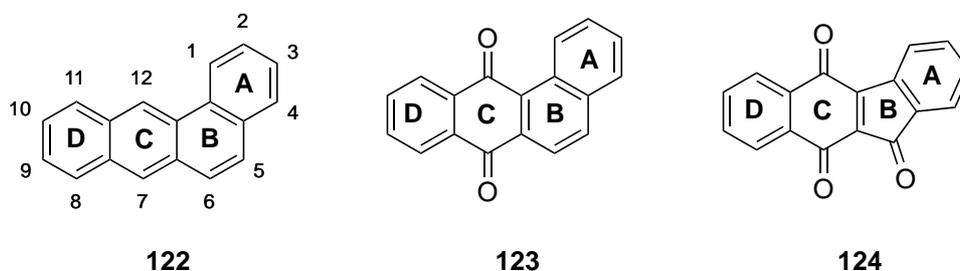


Figure 11 Motif benz[*a*]anthracène

Généralement, le squelette carboné est substitué par des C- et/ou O-glycosides, par des fonctions oxydées (carbonyles, hydroxyles) ou encore par des insaturations. Ces produits possèdent également une grande variété de propriétés biologiques telles qu'antibiotiques,⁶² antivirales,⁶³ antitumorales,⁶⁴ pouvant même être capables d'inhiber l'assemblage des plaquettes.⁶⁵ Cependant, à l'heure actuelle il n'existe pas de médicament sur le marché possédant une structure appartenant à cette famille.

⁶¹ Rohr, J.; Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103–137.

⁶² (a) Kondo, S.; Gomi, S.; Ikeda, D.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Iwai, H.; Seki, J.; Hoshino, H. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1991**, *44*, 1228–1236 (b) Ogasawara, M.; Hasegawa, M.; Hamagishi, Y.; Kamei, H.; Oki, T. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1992**, *45*, 129–132.

⁶³ Sasaki, T.; Yoshida, J.; Itoh, M.; Gomi, S.; Shomura, T.; Sezaki, M. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1988**, *41*, 835–842.

⁶⁴ Henkel, T.; Zeeck, A. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1990**, *43*, 830–837.

⁶⁵ Kawashima, A.; Kishimura, Y.; Tamai, M.; Hanada, K. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1989**, *37*, 3429–3431.

VII.1.1 Définitions

Le terme angucyclinone désigne tout produit naturel ayant un système tétracyclique angulaire de type benz[*a*]anthracène qui dérive biosynthétiquement d'une chaîne décacétide formée à partir des polycétides (molécules **127-128**, Figure 12).

Le terme angucycline désigne une angucyclinone portant un groupement glycosidique hydrolysable (molécule **130 - 131** Figure 13).⁶⁶

VII.1.2 Isolement et structure

Les angucyclines ont été découvertes et isolées pour la première fois en 1965 par l'équipe de Bobonos (Figure 12).⁶⁷ Ce nouveau groupe de molécules a été découvert bien après les tétracyclines⁶⁸ (chlortétracycline **125** en 1948) et peu après les anthracyclines⁶⁹ (daunorubicine **126** en 1963).

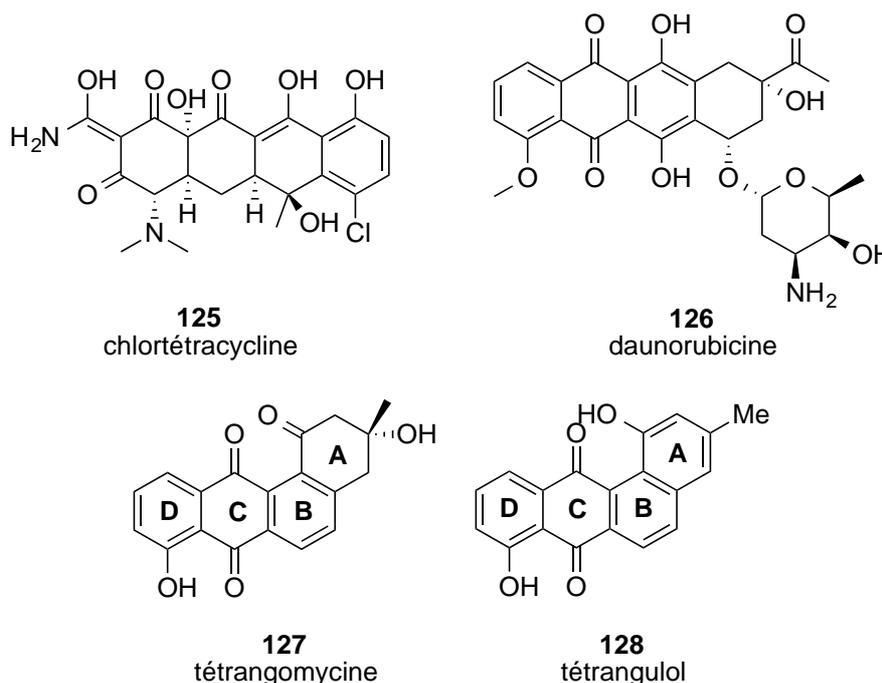


Figure 12 Structure des antibiotiques

⁶⁶ Drautz, H.; Zähler, H.; Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1986**, *39*, 1657–1669.

⁶⁷ Dann, M.; Lefimine, D.V.; Barbatschi, F.; Shu, P.; Kunstmann, M.P.; Mitscher, L.A.; Bobonos, N. *Amimicrob. Agents Chc Mother*. **1965**, 832.

⁶⁸ (a) Duggar, B. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1948**, *51* (Art. 2), 177–181 (b) Nance, J. F. *Science* **1949**, *109*, 174–176 (c) Hochstein, F. A.; Pasternack, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5008–5009 (d) Hochstein, F. A.; Stephens, C. R.; Gordon, P. N.; Regna, P. P.; Pilgrim, F. J.; Brunings, K. J.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3707–3708 (e) Hochstein, F. A.; Stephens, C. R.; Conover, L. H.; Regna, P. P.; Pasternack, R.; Gordon, P. N.; Pilgrim, F. J.; Brunings, K. J.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5455–5475.

⁶⁹ Cassinelli, G.; Orezzi, P. *Giorn. Microbiol.* **1963**, *11*, 167.

Ces composés aromatiques ont été décrits comme des produits naturels possédant un squelette tétracyclique dissymétriquement assemblé. Cette famille de molécules originale a montré des activités biologiques variées telles qu'antitumorales et antibiotiques (Figure 12).

Depuis leur isolement, un très grand nombre d'angucyclines ont pu être isolées à partir de bactéries du genre *Streptomyces* (Figure 13).

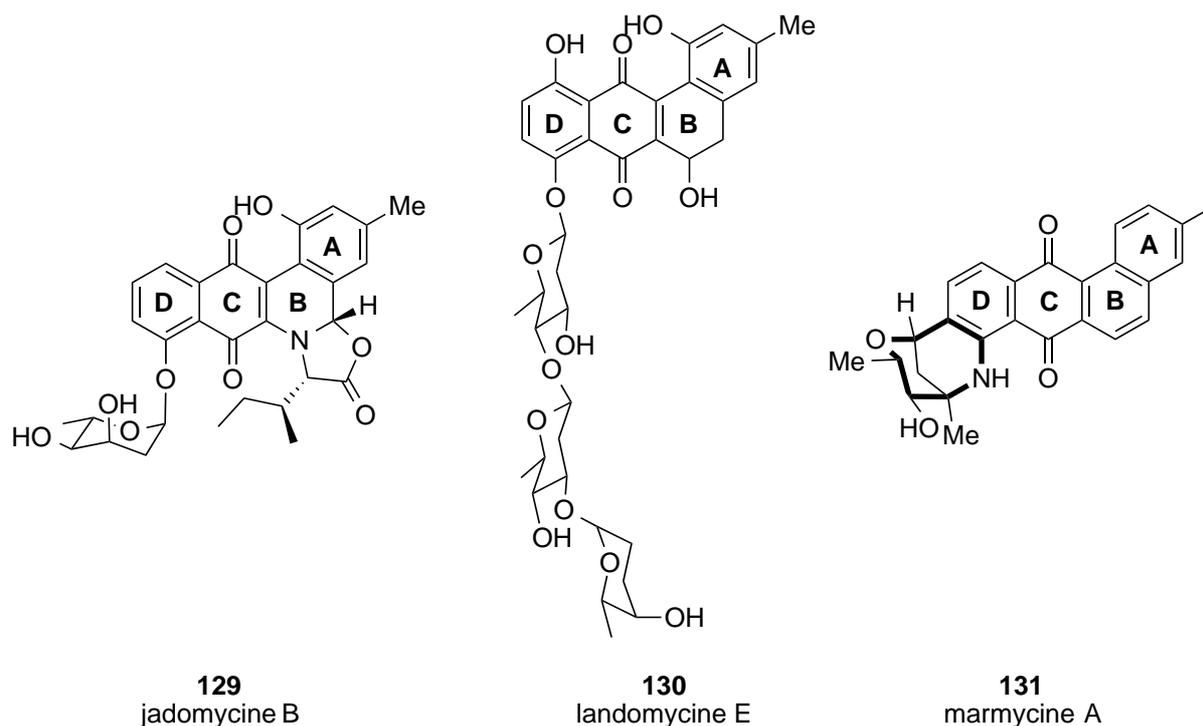


Figure 13 Autres composés de la famille des angucyclines

Parmi elles on peut citer, entre autres, la jadomycine B **129** possédant une lactone sur le cycle **B** ou la landomycine E **130** qui porte un triglycoside sur le cycle **D**. Il existe également la marmycine A **131** qui sera abordée plus en détails ultérieurement dans le prochain chapitre.

Ces trois exemples sont représentatifs de la grande diversité structurale des angucyclines. De ce fait, de grandes différences dans leur activité biologique en découlent. Par exemple, la jadomycine B **129** induit *in vitro* des cassures de l'ADN_{db} en présence de cuivre et de lumière. La landomycine E **130**, quant à elle, est connue pour induire un dysfonctionnement mitochondrial par un mécanisme qui reste à ce jour incompris.

De par leur architecture et leurs propriétés intéressantes,⁷⁰ les angucyclines ont suscité un grand intérêt auprès des chercheurs. Cependant, leur synthèse reste un réel défi, notamment au niveau de la construction du squelette tétracyclique et de la disposition stéréosélective de ses différents substituants.

VII.2 Approches synthétiques des benz[a]anthraquinones

VII.2.1 Biosynthèse

VII.2.1.a Biosynthèse du motif benz[a]anthraquinones

La famille des angucyclines contient, ou dérive, du motif benz[a]anthracène. Ces molécules sont issues de la voie de biosynthèse des polycétides de type II et ont pour origine une chaîne décacétide provenant de l'assemblage d'une unité acétyl-CoA et de 9 unités malonyl-CoA (Schéma 35).

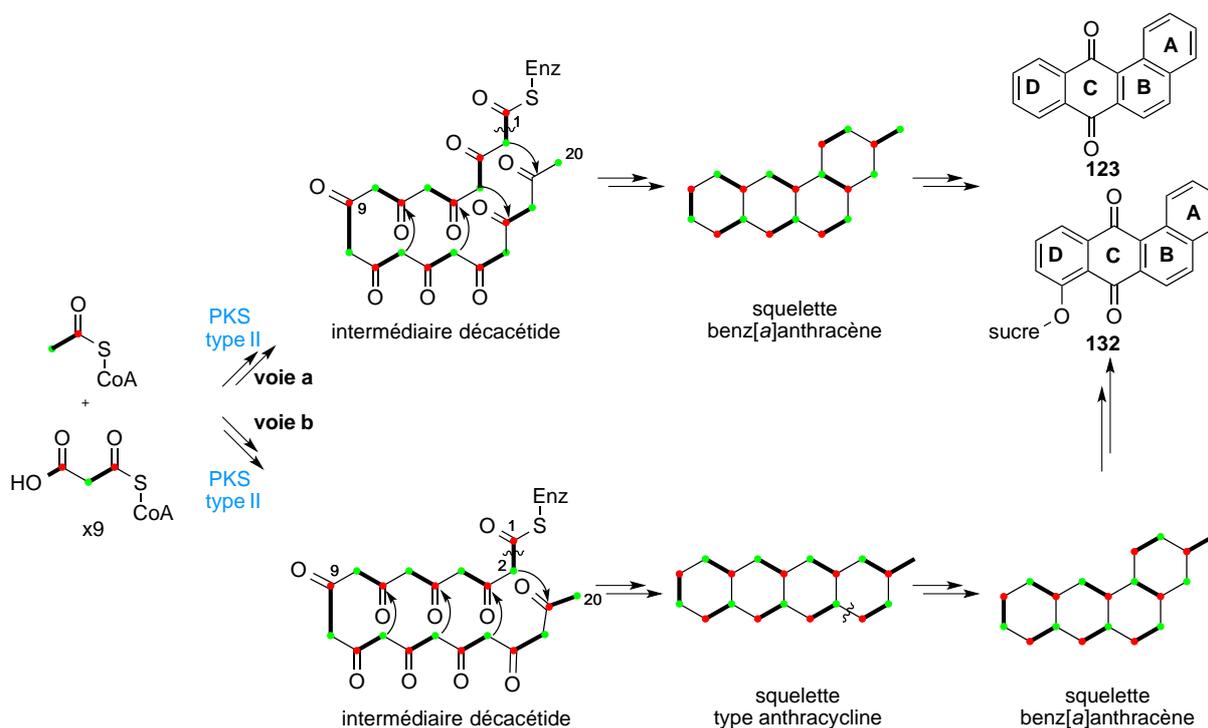


Schéma 35 Voies de biosynthèse du squelette benz[a]anthracène

C'est à la fin des années 1980 que le groupe de Floss a déterminé qu'il existait deux voies de biosynthèse conduisant aux angucyclinones **123** et aux angucyclines **132**.

⁷⁰ Kharel, M. K.; Pahari, P.; Shepherd, M. D.; Tibrewal, N.; Nybo, S. E.; Shaaban, K. A.; Rohr, J. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 29, 264–325.

La première voie, la **voie a**, est la principale voie de biosynthèse des angucyclines. De cette façon le décacétide est replié de manière angulaire. Après l'action de diverses enzymes⁷⁰ (cyclases, aromatasés, réductases), le motif benz[a]anthracène est obtenu.

Il existe cependant une autre voie moins répandue dans la nature (voie **b**). L'intermédiaire décacétide se replie de manière à former le squelette de type anthracycline. Une coupure oxydante de ce dernier (probablement par l'action d'une Baeyer-Villiger oxygénase) suivi d'une reconnexion permet l'accès au motif benz[a]anthracène (Schéma 35).

VII.2.1.b Biosynthèse du glycoside

Pour les angucyclines comportant un ou plusieurs groupements glycosidiques, leur biosynthèse s'ajoute à celle des polycétides. Ce phénomène est assez rare pour des métabolites produits par des microorganismes. Rohr a pu mettre en évidence que le D-glucose était le précurseur naturel des L-rhodinose et D-olivose, présents dans bon nombre d'angucyclines (Schéma 36).⁷¹

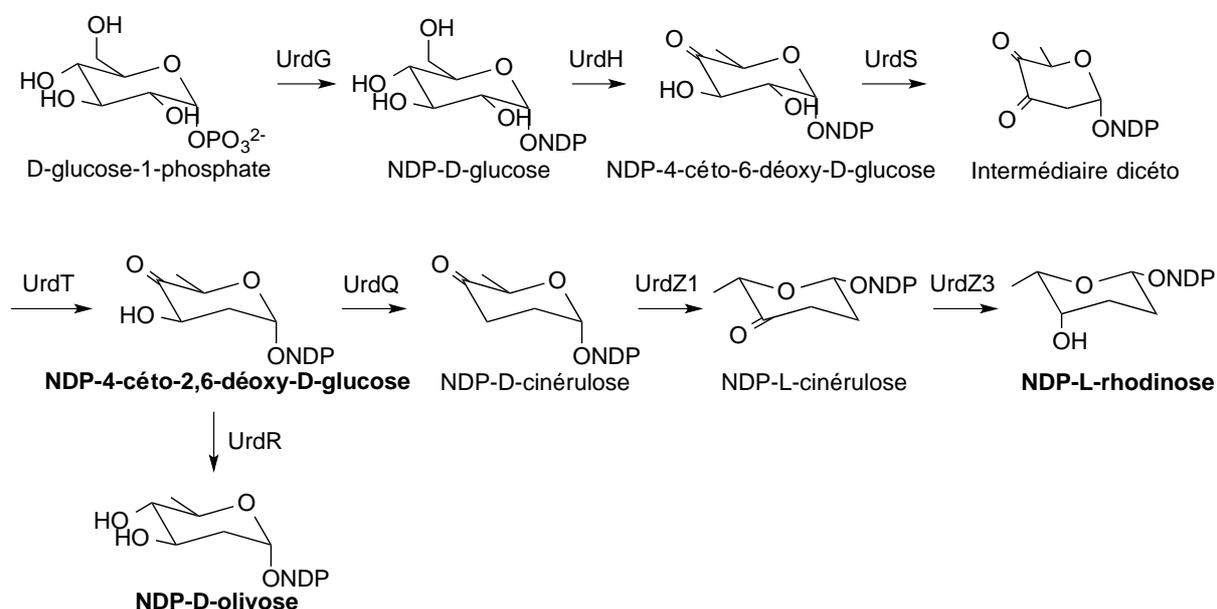


Schéma 36 Biosynthèse des D-olivose et L-rhodinose

Chez les bactéries productrices d'antibiotiques, il existe des gènes qui codent pour des enzymes impliquées dans la synthèse de biomolécules comme les glycosides présents chez les angucyclines.

⁷¹ Rohr, J.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1989**, *42*, 1151–1157.

Le NDP-4-céto-2,6-déoxy-D-glucose a été obtenu à partir du D-glucose-1-phosphate en quatre étapes comprenant des déoxygénations et des oxydations. Le NDP-olivose a été obtenu par une étape de réduction à partir NDP-4-céto-2,6-déoxy-D-glucose. Le NDP-L-rhodinose quant à lui a nécessité 3 étapes pour sa synthèse à partir de ce même précurseur (Schéma 36).

VII.2.2 Synthèse chimique

VII.2.2.a Introduction

De par leur architecture moléculaire intéressante, de nombreuses voies de synthèse ont été développées afin d'avoir accès aux angucyclines. La première synthèse du tétrangulol **128** a été décrite par Thomson et Brown⁷² en 1976, environ 10 ans après avoir été isolé. Bien que les premières synthèses de benz[*a*]anthraquinones se faisaient essentiellement par des réactions de Diels-Alder ou encore par des réactions d'addition nucléophile/électrophile, beaucoup d'autres réactions ont vu le jour pour la formation de ces angucyclines. Il existe une étape clé dans la formation du motif tétracyclique benz[*a*]anthraquinones. En fonction de la transformation clé à effectuer, les réactions les plus employées ont été les suivantes : Diels-Alder,⁷³ addition nucléophile,⁷⁴ addition électrophile,⁷⁵ réactions de couplage catalysées par les métaux de transition⁷⁶ et cyclisations.⁷⁷ Ces différentes voies d'accès aux angucyclines sont représentées à la Figure 14.

⁷² Brown, P. M.; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1976**, 9, 997–1000.

⁷³ Kaliappan, K. P.; Ravikumar, V. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6116–6126.

⁷⁴ Mal, D.; Dey, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9589–9602.

⁷⁵ Lei, X.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14790–14791.

⁷⁶ Ding, C.; Tu, S.; Li, F.; Wang, Y.; Yao, Q.; Hu, W.; Xie, H.; Meng, L.; Zhang, A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6111–6119.

⁷⁷ Kesenheimer, C.; Kalogerakis, A.; Meißner, A.; Groth, U. *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16, 8805–8821.

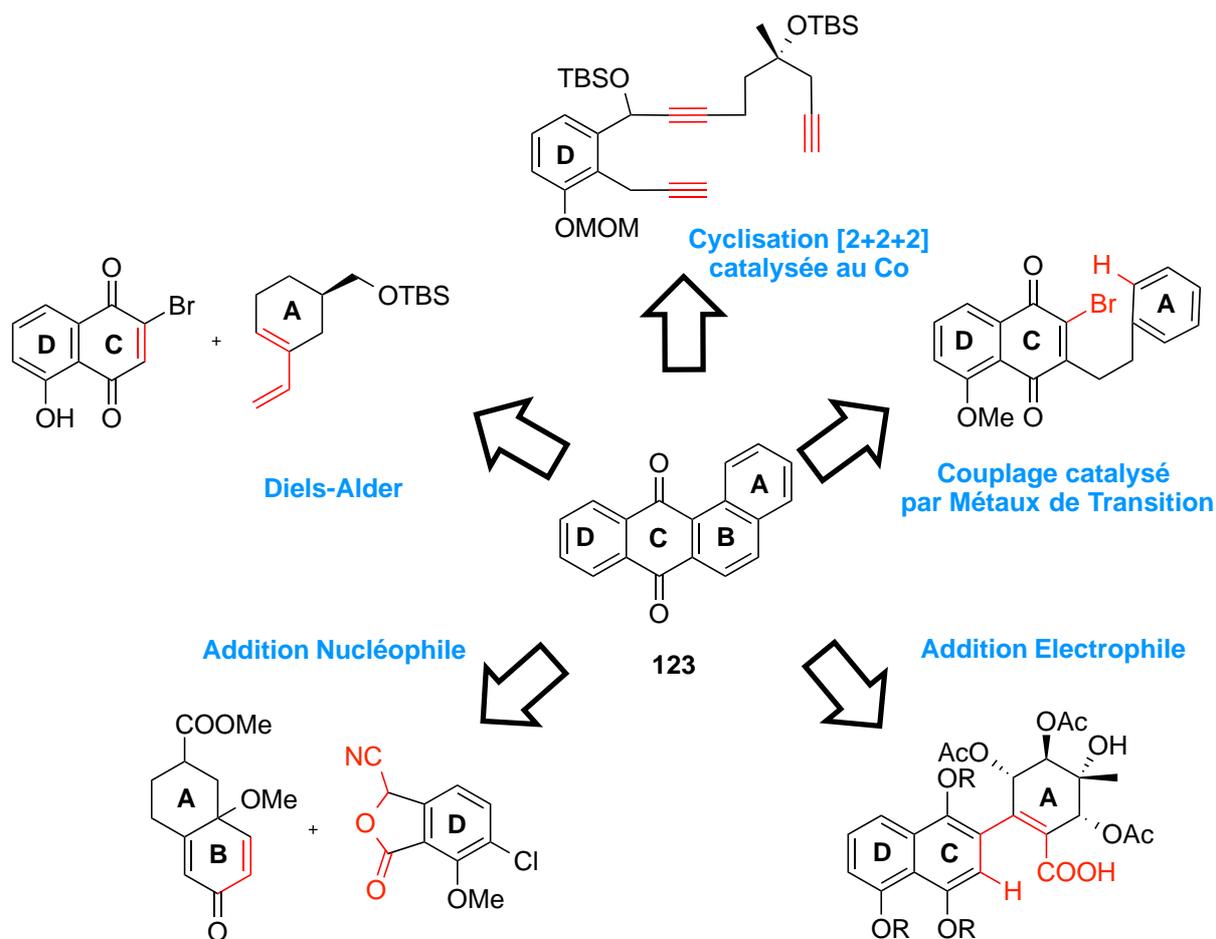


Figure 14 Voies d'accès aux angucyclines

Dans cette partie nous aborderons plus en détails les réactions de Diels-Alder qui ont permis l'accès aux produits naturels de la famille des angucyclines.

VII.2.2.b Synthèse basée sur la réaction de Diels-Alder intermoléculaire

La réaction de Diels-Alder est une réaction chimique faisant intervenir un diène et un diénoophile pour former deux nouvelles liaisons C-C.⁷⁸ Cette réaction, également appelée cycloaddition [4+2], nécessite en général un chauffage. Les différents groupements pouvant être présents sur les deux partenaires sont un facteur de régio- et de stéréosélectivité.⁷⁹

⁷⁸ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.

⁷⁹ (a) Alder, K.; Stein, G. *Angew. Chem.* **1937**, 50, 510–519 (b) Heravi, M. M.; Vavsari, V. F. *RSC Adv.* **2015**, 5, 50890–50912.

Formation du squelette DCBA à partir des cycles DC + A

En 1976, Guingant⁸⁰ a décrit un travail pionnier qui, depuis, a été très largement utilisé. La construction régiosélective du squelette tétracyclique angulaire dans la synthèse de l'ochromycinone y a été décrite. La formation de cette angucyclinone repose sur une étape clé de cycloaddition catalysée par du triacétate de bore (Schéma 37).

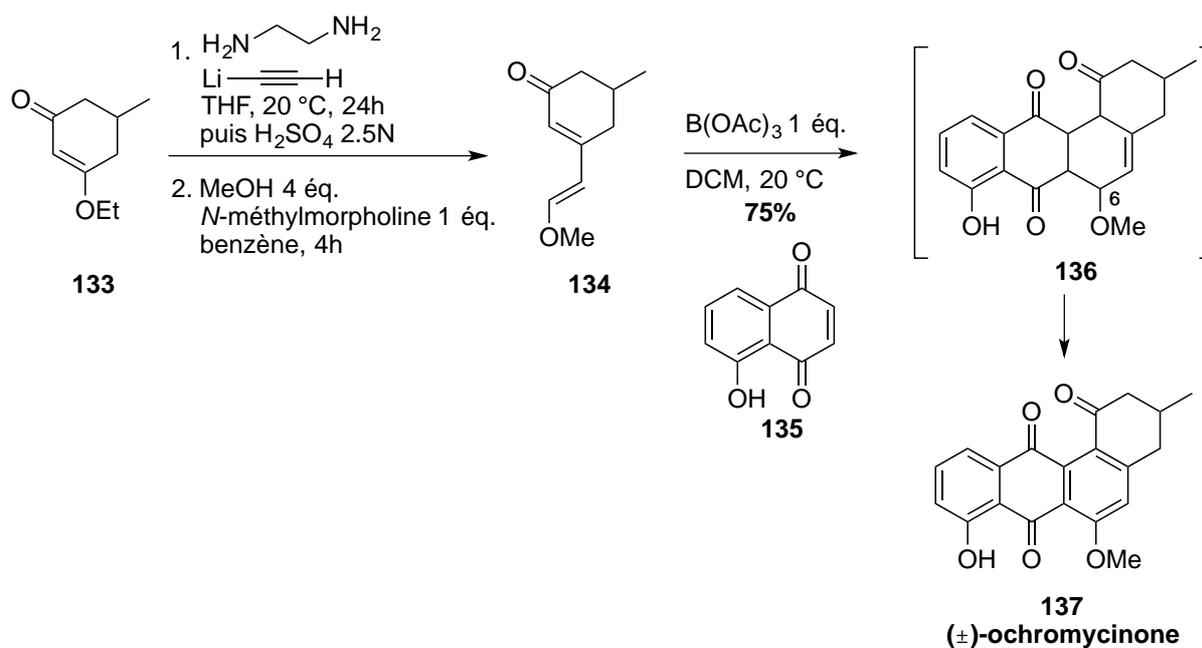


Schéma 37 Synthèse de l'ochromycinone 137

Cette approche convergente a permis la formation du diène **134** par une addition-1,2 de l'acétylure de lithium suivie d'une addition nucléophile de méthanol. Le diène **134** a ensuite réagi avec le diénophile **135** en présence de triacétate de bore pour conduire à la formation du cycloadduit **136**. Ce dernier a spontanément évolué pour conduire au produit aromatique (±)-**137**.

La régiosélectivité observée pour la formation de **136** est due à plusieurs paramètres réactionnels. Dans cette transformation le catalyseur boré joue un rôle crucial. En effet, ce dernier permet la formation du composé **136**, tétracyclique, en polarisant l'insaturation du diénophile **135**. Ainsi, la présence d'un méthoxy, groupement électro-attracteur, sur le diène **134** permet de rationaliser la régiosélectivité finalement observée.

⁸⁰ Guingant, A.; Manuel Barreto, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3107–3110.

En exploitant les conditions douces d'oxydation développées par Krohn⁸¹ en 1993, mettant en jeu du dioxygène et une irradiation UV, Larsen a rapporté la première synthèse de la (+)-ochromycinone **143** directement à partir de la (+)-emycine A **142**. Cette molécule a été obtenue sous la forme d'un seul énantiomère **141** grâce à l'utilisation du dérivé du (*S*)-BINOL **138** comme ligand du bore afin de catalyser la réaction de cycloaddition de Diels-Alder (Schéma 38).⁸²

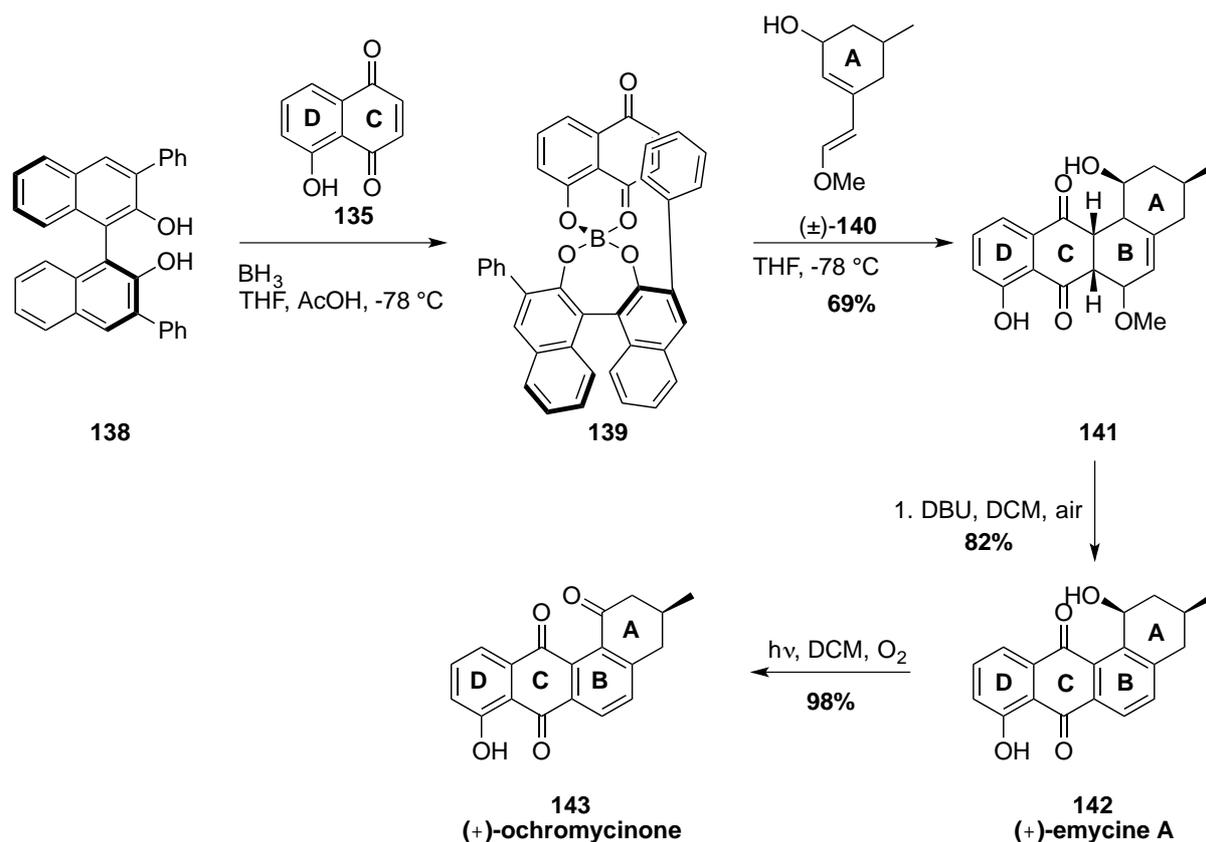


Schéma 38 Synthèse de la (+)-ochromycinone 143

L'étape clé de cette transformation est donc la réaction de Diels-Alder effectuée de manière énantiométrique en présence de l'ester boronique chiral **138**. Ce dernier a permis le dédoublement cinétique du diène racémique (\pm)-**140**. Le composé **139** a été obtenu par réaction entre la juglone **135** et le borane en présence d'un dérivé du (*S*)-BINOL **138**. Le complexe **139** ainsi synthétisé, dont la face supérieure est encombrée par le phényle du (*S*)-BINOL, a ensuite réagi avec le diène **140**, dans le THF à basse température, pour former

⁸¹ Krohn, K.; Ballwanz, F.; Baltus, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *1993*, 911–913.

⁸² (a) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1995**, *8*, 1019–1028 (b) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D.; Brooker, S. *Chem. Commun.* **1996**, *2*, 203–204.

le cycloadduit *endo* **141**. Par action du DBU, **141** a été aromatisé en (+)-emycine A **142** qui, par photooxydation, a formé la (+)-ochromycinone **143** (Schéma 38).

L'acide de Lewis **139** a également été utilisé lors de la synthèse de la (-)-tétrangomycine **127** (Schéma 39).⁸³

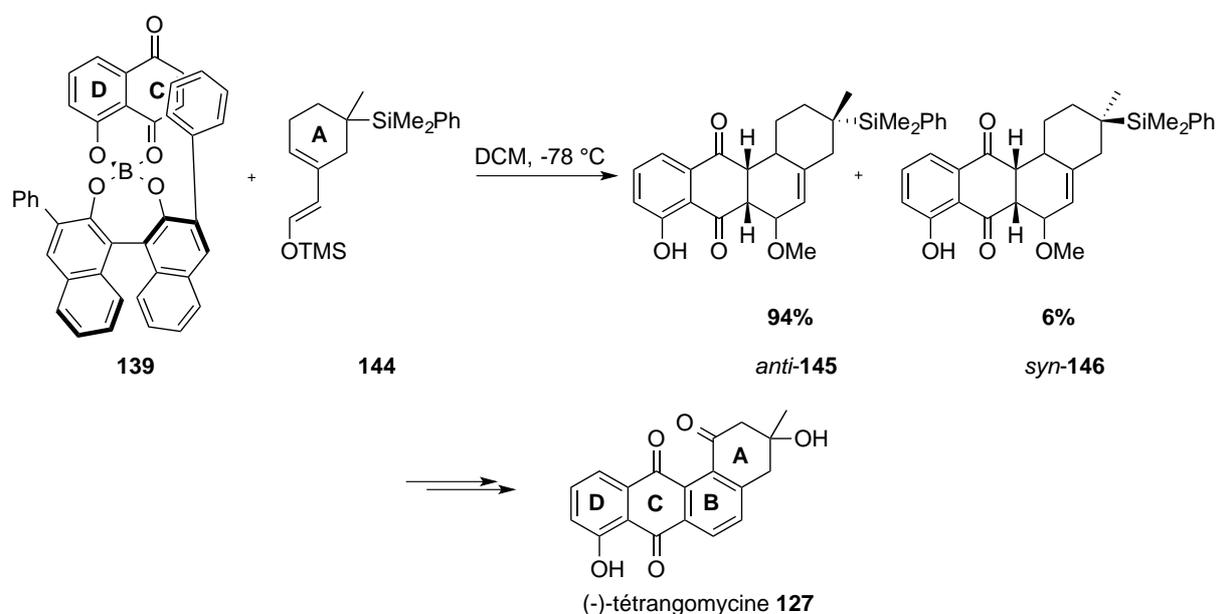


Schéma 39 Synthèse de la (-)-tétrangomycine **127**

Le cycloadduit *endo* **145** majoritairement obtenu est issu de l'approche entre la face *Ré* du diénophile **139** et de la face *Si* du diène **144**. Une oxydation de Tamao-Kumada suivie d'une photooxydation a permis l'obtention de la (-)-tétrangomycine **127**.

A la fin des années 90, Toshima a publié la synthèse totale de la (+)-urdamycinone B **152** utilisant encore la réaction de Diels-Alder pour construire le cœur tétracyclique (Schéma 40).⁸⁴

⁸³ Landells, J. S.; Larsen, D. S.; Simpson, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5193–5196.

⁸⁴ Matsuo, G.; Miki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Chem. Commun.* **1996**, *2*, 225–226.

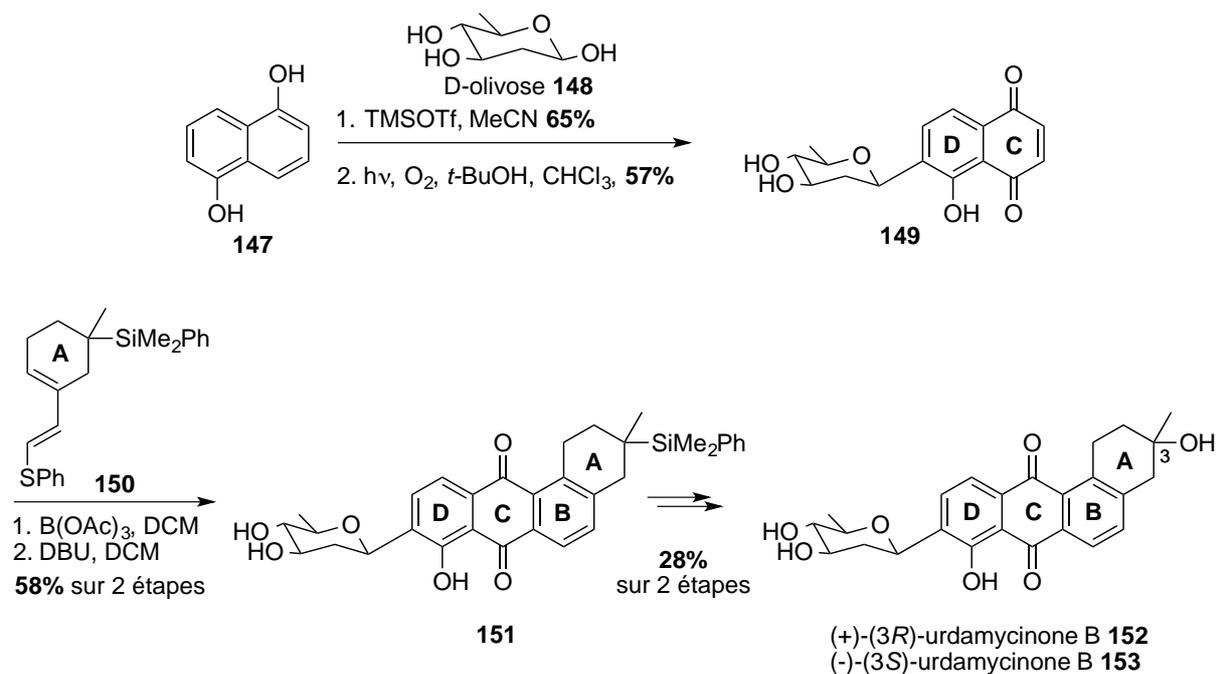


Schéma 40 Synthèse de l'urdamycinone B

Dans le Schéma 40, le groupement directeur imposant la régiosélectivité porté par le diène **150** est de type thioéther. Ce dernier a réagi avec la juglone C-glycosylée **149** en présence de B(OAc)₃ pour, après aromatisation par action du DBU, former le cycloadduit **151**. Après une oxydation de Tamao-Kumada et une photooxydation le composé (3*R*)-**152** ainsi que son épimère (3*S*)-**153** ont été obtenus avec un rendement de 28% sur deux étapes. La formation de ces deux épimères reflète le manque de sélectivité lors de la réaction de cycloaddition (Schéma 40).

En 2007, Kaliappan a rapporté la synthèse d'un composé dont l'étape clé de Diels-Alder se fait entre la bromoquinone **159** et l'éther silylé **158** (Schéma 41).⁷³

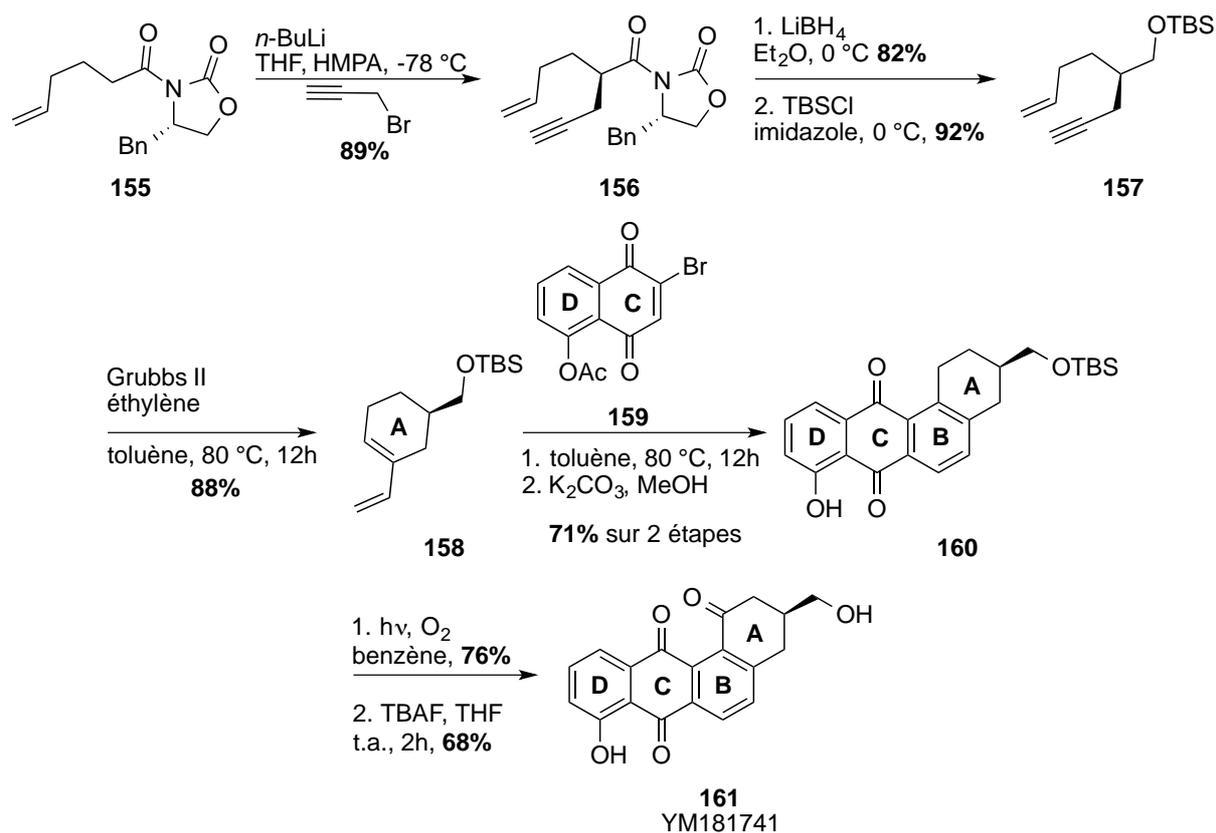


Schéma 41 Synthèse de l'angucyclinone YM181741

Dans un premier temps, le butyllithium déprotone l'oxazolidinone⁸⁵ énantiomériquement pure **155** en α du carbonyle afin de réagir sur le bromure de propargyle et former l'ényne **156** de façon stéréosélective. En présence d'acide de Lewis, la copule chirale est clivée, puis l'alcool ainsi formé est protégé sous la forme d'éther silylé **157** avec de bons rendements. Une réaction de métathèse en présence du catalyseur de Grubbs de deuxième génération a permis la formation du diène chiral **158**. Ce dernier, en présence de la bromojuglone **159**, dans le toluène à chaud, a conduit à un dérivé tétracyclique énantiopur qui, après aromatisation en milieu basique, a conduit au cycloadduit **160** avec un rendement de 71% sur deux étapes. La fonction carbonyle angulaire a été introduite de manière régiosélective par une réaction de photooxydation. Enfin, une déprotection par des ions fluorure a permis l'obtention du composé **161**.

⁸⁵ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739 (b) Evans, D. A.; Mathre, D. J.; Scott, W. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830–1835.

Formation du squelette DCBA à partir des cycles D + AB

Il est intéressant de noter que dans les exemples cités jusqu'à présent, la synthèse des angucyclines a essentiellement reposé sur la formation du cycle **B** (Figure 11). Cette stratégie de synthèse utilise comme étape clé la réaction de Diels-Alder entre les partenaires **DC** (agissant généralement en tant que diénophiles) et **A** (agissant généralement en tant que diène). Par ailleurs, il existe également d'autres stratégies de synthèse permettant la formation du motif benz[*a*]anthraquinone. Une de ces stratégies repose dans l'assemblage des cycles **BA** et **D** pour former le cycle **C**. Cet exemple est illustré dans le Schéma 42.

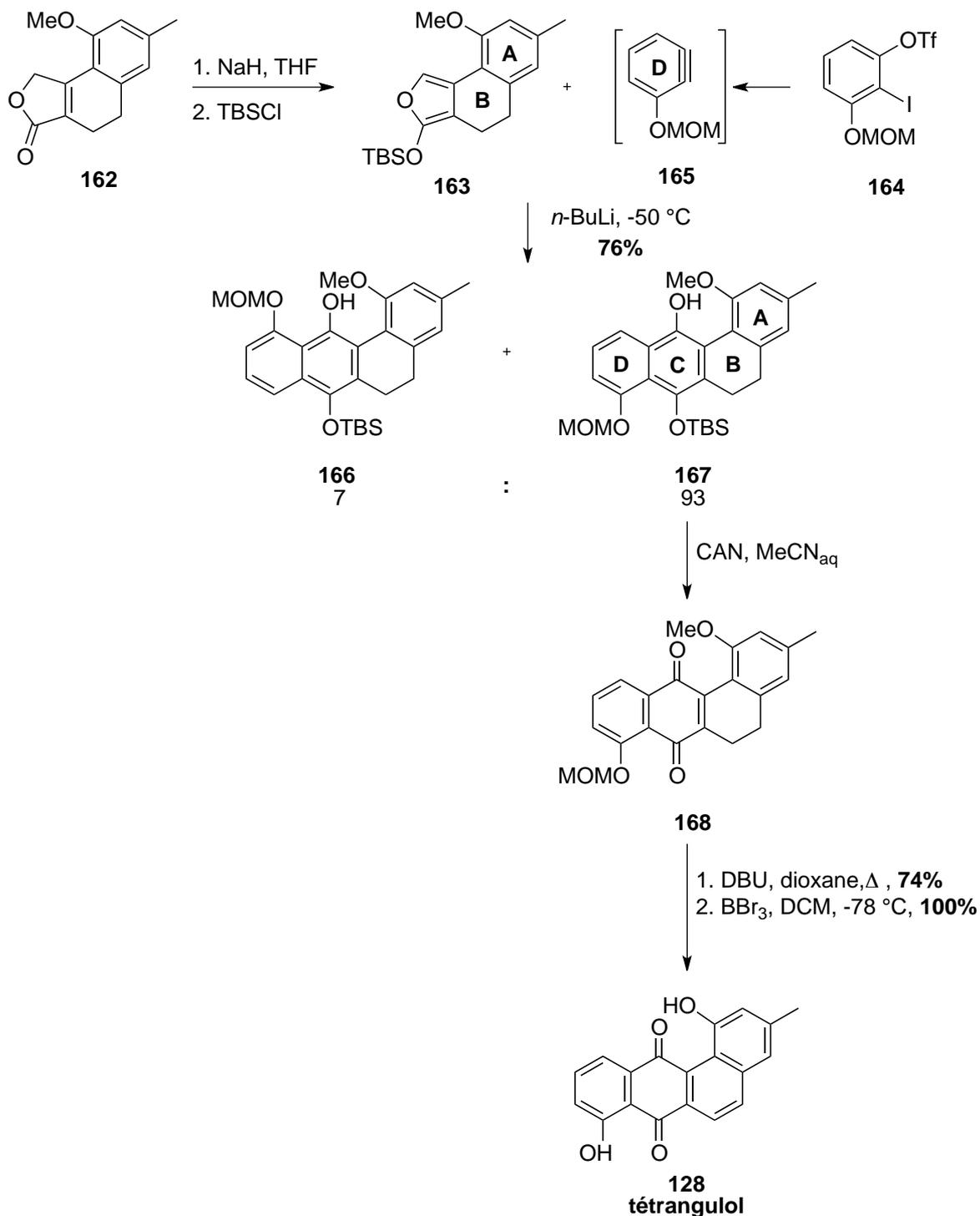


Schéma 42 Synthèse du tétrangulol selon Suzuki

Cette approche a été employée pour la synthèse totale du tétrangulol **128** par l'équipe de Suzuki en 1995.⁸⁶ De cette façon, le cycle **C** a été construit à partir du diène instable **163** et de l'aryne **165**, généré *in situ* à partir de l'iodoarène **164**. Cette cycloaddition a conduit aux

⁸⁶ (a) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 1995, 263–266 (b) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. *Tetrahedron* **1995**, 51, 7347–7360.

composés stéréoisomères **166** et **167** en proportions respectives de 7:93 avec un rendement de 76%. Ces substrats ont ensuite été oxydés par le CAN ce qui a fourni la quinone **168** correspondante. Enfin, la quinone **168** a été traitée par le DBU pour réaromatiser le système tétracyclique. Une dernière étape mettant en jeu le tribromure de bore a permis de déprotéger les groupements MOM et OMe, et ainsi former le produit **128** attendu.

VII.2.2.c Synthèse basée sur les réactions d'addition électrophile

Les réactions d'addition électrophile ou réaction de type Friedel-Crafts ont largement été utilisées dans la synthèse des angucyclines. Cette méthode de synthèse a été mise en œuvre par Porco⁷⁵ en 2006 dans la synthèse énantiosélective de la kinamicyne C (Schéma 43).

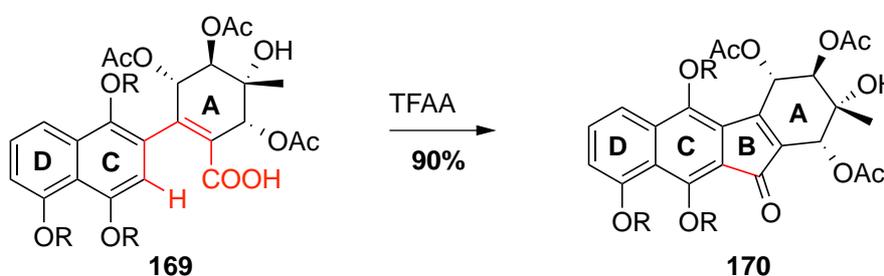


Schéma 43 Réaction de Friedel-Crafts dans la synthèse de la kinamicyne C

L'étape clé dans la formation du cycle **B** du squelette benz[*a*]anthraquinone est une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire. Le composé tétracyclique **170** a été obtenu par action de l'anhydride trifluoroacétique sur l'intermédiaire **169**, permettant ainsi la formation du cycle cyclopenténique **B** de l'anthraquinone (Schéma 43).

VII.2.2.d Synthèse basée sur les réactions de couplages catalysées par les métaux de transition

Ces dernières années la formation de liaisons C-C catalysées par les métaux de transition s'est avérée un outil efficace dans la construction de molécules naturelles complexes. Récemment, Herzon a appliqué cette stratégie lors de la synthèse de la kinamicyne F (Schéma 44).⁸⁷

⁸⁷ Woo, C. M.; Lu, L.; Gholap, S. L.; Smith, D. R.; Herzon, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2540–2541.

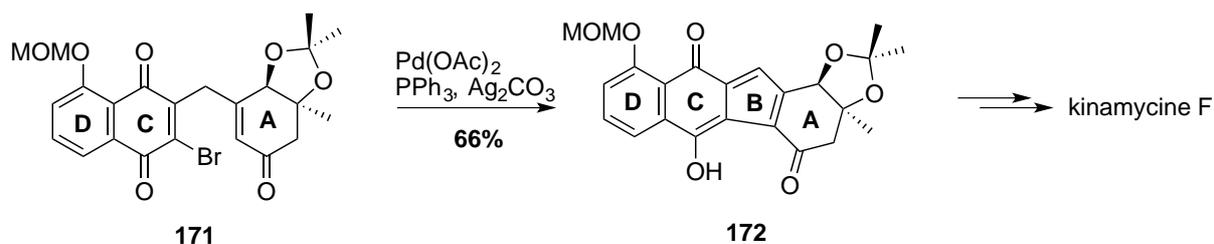


Schéma 44 Approche de Herzon

Le couplage de Heck a été, dans cet exemple, l'étape clé de la formation du dérivé benzofluorénique **172**. En présence d'acétate de palladium(II), de triphénylphosphine et de carbonate d'argent les auteurs ont été en mesure de réaliser le couplage qui a permis la formation du cycle **B** de l'antraquinone (Schéma 44).

VII.2.2.e Synthèse basée sur les réactions de cycloaddition [2+2+2]

Une autre voie possible d'accès au motif antraquinone consiste à réaliser une réaction de [2+2+2] catalysée au cobalt (Schéma 45).

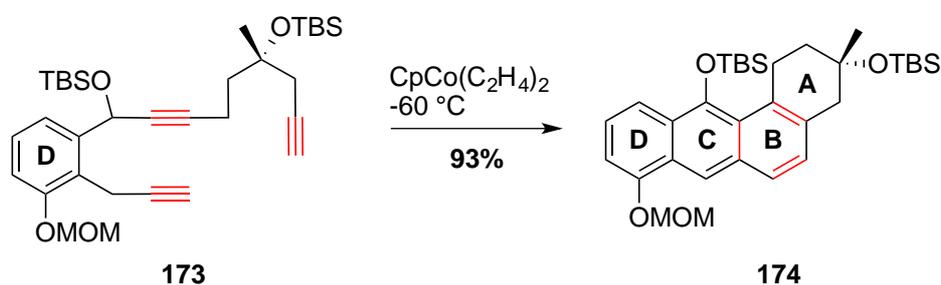


Schéma 45 Cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire catalysée au cobalt

En 2010, Groth a décrit la synthèse de différents antibiotiques en version asymétrique.⁷⁷ En une étape, il a pu passer du triyne **173** au composé tétracyclique angulaire **174** avec un excellent rendement de 93%.

VII.2.2.f Synthèse basée sur les réactions d'addition nucléophile

Depuis la première synthèse totale du tétrangulol **128** les réactions d'addition nucléophile inter- ou intramoléculaire ont été utilisées dans la construction régiosélective du squelette tétracyclique des angucyclines. La plupart de ces réactions se déroulent selon une

cycloaddition [4+2] anionique, connue aussi sous le nom d'annélation d'Hauser.⁸⁸ La séquence réactionnelle se traduit par une addition de Michael suivie d'une condensation de Dieckmann puis d'une élimination. Un exemple en synthèse est décrit au Schéma 46.

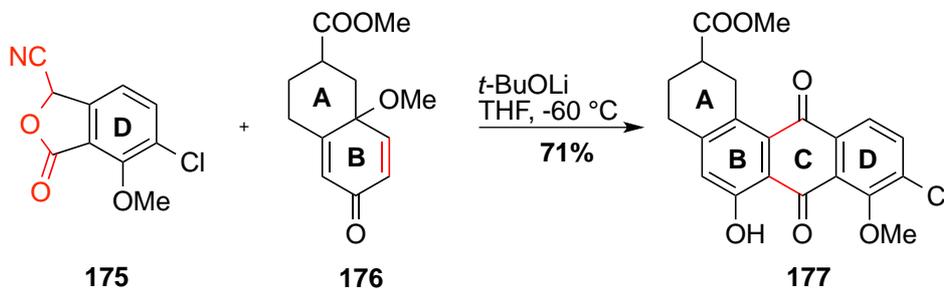


Schéma 46 Annélation de Hauser

Lors de la synthèse de l'angucycline **177**, Mal utilise une étape clé d'addition nucléophile.⁷⁴ Elle a fait intervenir le buténolide **175** ainsi que l'accepteur de Michael **176** dans une annélation de Hauser qui a permis d'obtenir le produit désiré **177** en vue de la synthèse de l'angucycline (Schéma 46).

Une autre approche reposant sur des additions nucléophiles a été développée par l'équipe de Parker en 2000 (Schéma 47).⁸⁹

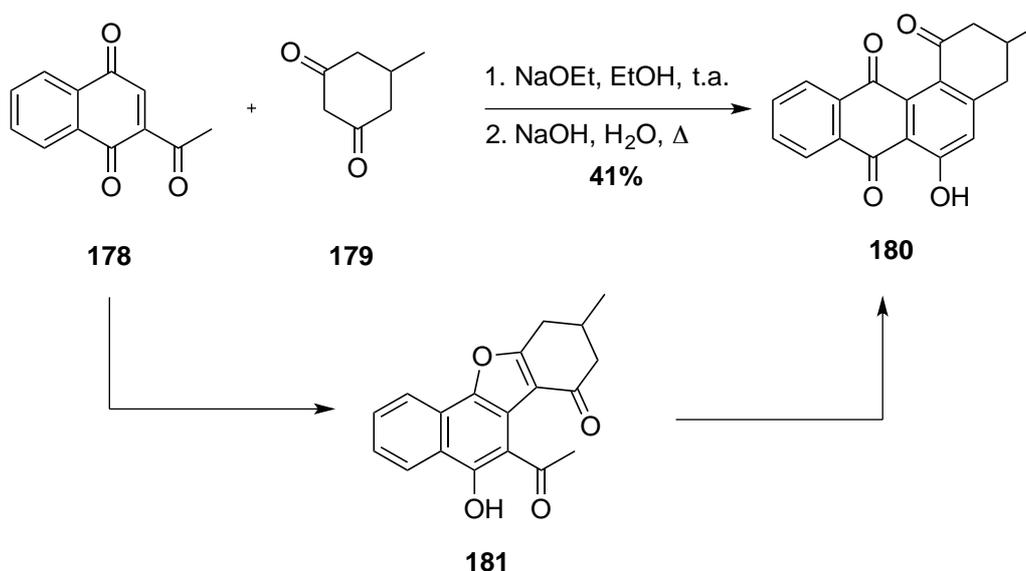


Schéma 47 Synthèse de l'hatomarubigine A selon Parker

⁸⁸ (a) Hauser, F. M.; Rhee, R. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 178–180. (b) Mal, D.; Pahari, P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1892–1918.

⁸⁹ Parker, K. A.; Ding, Q. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10249–10254.

À partir de la naphthoquinone acylée **178** et de la 1,3-cyclohexanedione **179**, ils sont parvenus à synthétiser de l'hatomarubigine A **180** en un seul pot. Leur stratégie repose sur des étapes d'addition de Michael suivie d'une condensation aldol intramoléculaire. Ainsi, la naphthoquinone **178** et la cyclohexanedione **179** ont été traitées par l'éthanolate de sodium, dans l'éthanol, à température ambiante. Cette réaction conduit à l'intermédiaire réactionnel tétracyclique **181** possédant un motif furane. Un dernier traitement par une solution de soude aqueuse, et par chauffage au reflux de l'eau, a favorisé le clivage hydrolytique du cycle furanique de **181** pour fournir, de façon monotope, l'hatomarubigine A **180** avec un rendement de 41% (Schéma 47).

Cette méthode développée par Parker a, depuis, été utilisée comme voie d'accès à des composés tétracycliques de type benz[*a*]anthraquinone, et plus précisément pour construire le squelette de la marmycine A **131** (voir Figure 13 pour la structure de la marmycine A).

VII.2.2.g *Précédentes tentatives de synthèse totale de la marmycine A*

À ce jour, la synthèse totale de la marmycine A **131** a été étudiée par deux autres groupes que le notre : celui de Zhang⁷⁶ et celui de Snider.⁹⁰ Pour ces deux cas, nous ne nous intéresserons qu'à la synthèse du squelette anthraquinone.

Approche de Zhang

L'équipe de Zhang s'est, dans un premier temps, tournée vers la procédure employée par Parker⁸⁹ dans la synthèse de nombreux antibiotiques de type angucycline. Cette approche est illustrée dans le Schéma 48.⁷⁶

⁹⁰ Mangel, N.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4926–4929.

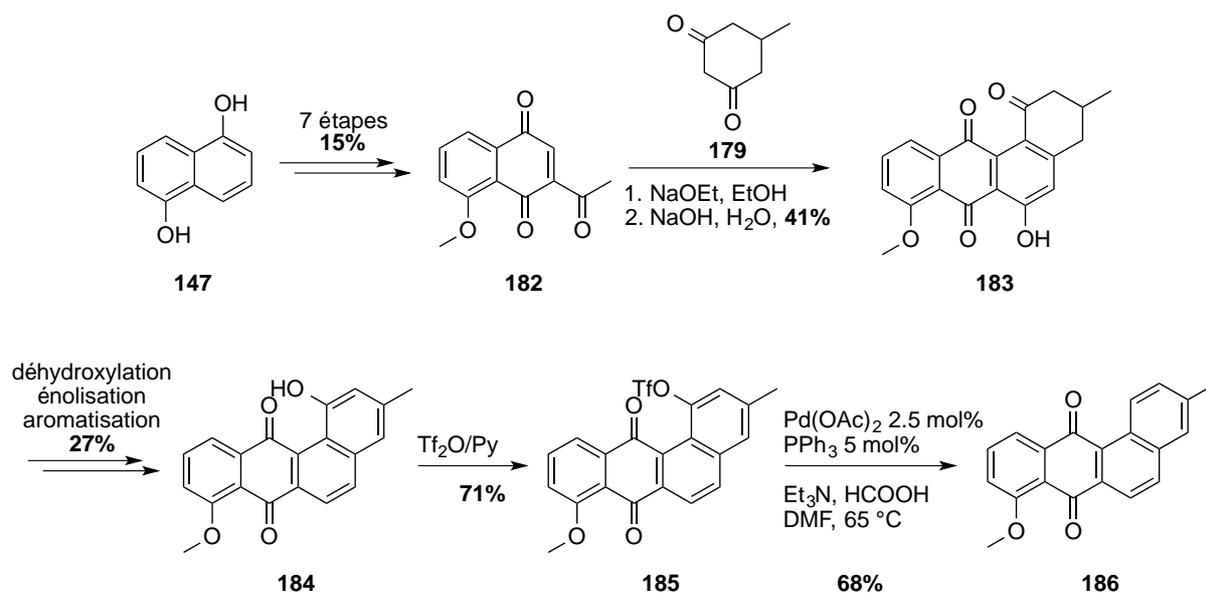


Schéma 48 Synthèse de l'anthraquinone 186 par l'approche de Zhang

L'acétylnaphthoquinone **182** a été préparée en 7 étapes à partir du 1,5-dihydroxynaphthalène **147** avec un rendement global de 15%. Le composé **182** a ensuite subi une addition de Michael suivie d'une condensation aldolique intramoléculaire en présence de **179** et d'une base afin de fournir le produit **183**.⁹¹ Dans des conditions classiques de déhydroxylation, d'énoylation ainsi que d'aromatization, le composé **183** a conduit au composé **184** avec un rendement de 27% sur 3 étapes. Après activation du groupement hydroxyle de **184**, par l'anhydride triflique en présence de pyridine, le composé **185** a été isolé avec un rendement de 71%. Une dernière étape de réduction catalytique de l'alcool activé, développée par l'équipe de Peterson,⁹² a été effectuée. Le benz[*a*]anthraquinone triflé **185** a été traité par du palladium(II) associé à la triphénylphosphine, en présence d'acide formique et de triéthylamine. Dans ces conditions, le produit **186** déoxygené a pu être obtenu avec un bon rendement de 48% à partir de **184** (Schéma 48).

Bien que cette approche synthétique conduise au composé d'intérêt **186** de manière simple, le rendement global n'en demeure pas satisfaisant pour autant. Avec seulement 0.47% sur 16 étapes, l'équipe de Zhang s'est tournée vers une autre voie de synthèse pour accéder au composé **186**.

⁹¹ Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Micheel, J. *Liebigs Ann.* **1995**, 1995, 1529–1537.

⁹² Peterson, G. A.; Kunng, F.-A.; McCallum, J. S.; Wulffe, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1381–1384.

Pour effectuer la synthèse de façon plus efficace, les chercheurs se sont appuyés sur les travaux réalisés par Thomson⁷² dont le système tétracyclique a été formé par une réaction de Heck intramoléculaire (Schéma 49).⁷⁶

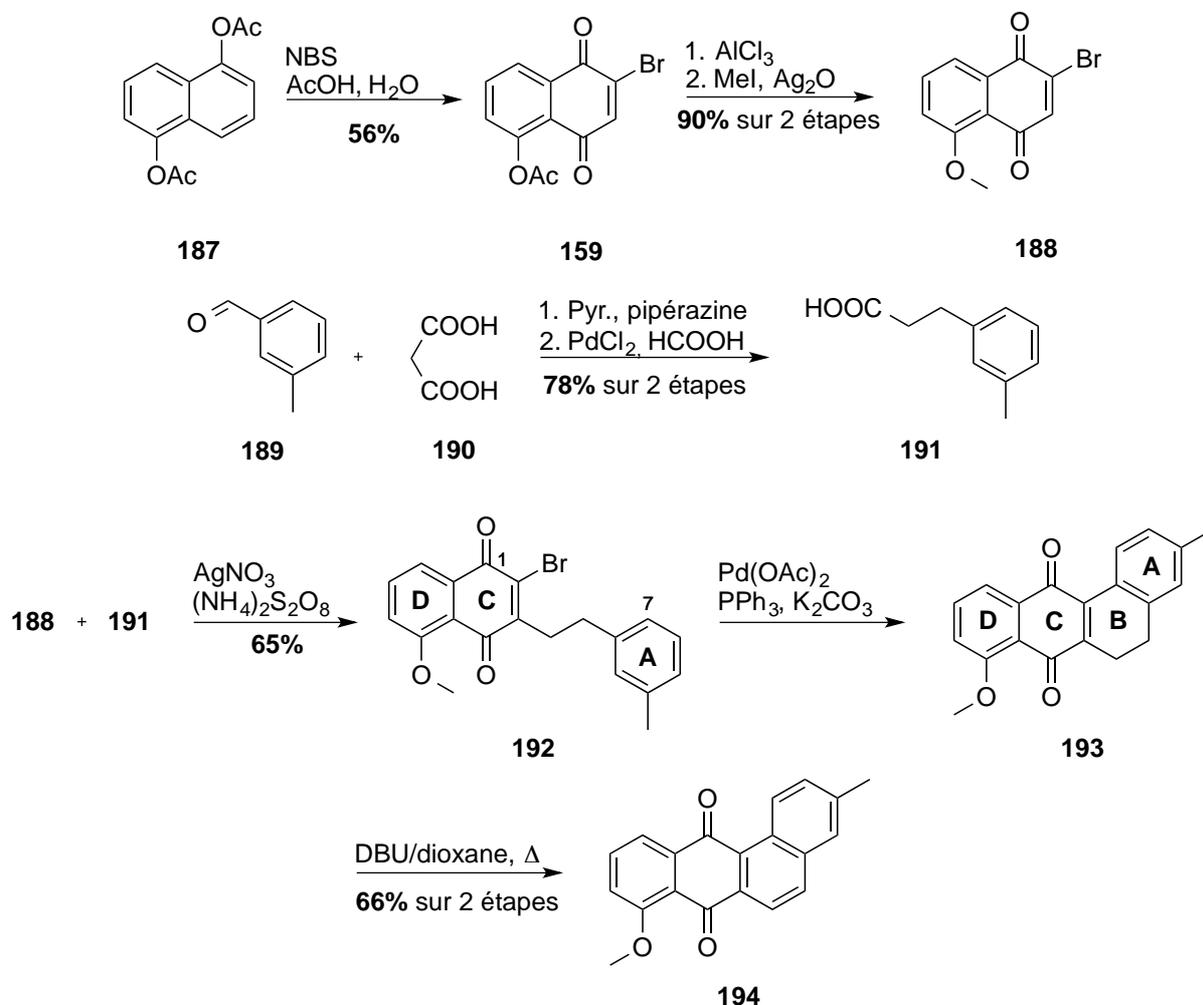


Schéma 49 Synthèse de l'angucycline 44 par l'approche de Thomson

Dans cette approche, les chercheurs ont opté pour une synthèse convergente. Dans un premier temps, ils ont bromé en milieu acide le composé **187** afin de former la bromoquinone **159**. Par action du trichlorure d'aluminium ils ont déprotégé le phénol qui a, par la suite, été méthylé pour fournir **188**. En parallèle, ils ont préparé le composé **191** par une condensation de Knoevenagel entre **189** et **190** suivie d'une hydrogénation palladocatalysée.⁹³ Par l'action du nitrate d'argent en présence de peroxydisulfate d'ammonium le composé **192** a été formé par

⁹³ Arterburn, J. B.; Pannala, M.; Gonzalez, A. M.; Chamberlin, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7847–7849.

une alkylation radicalaire décarboxylante. L'intermédiaire clé **193** de cette synthèse a ainsi été formé par une cyclisation catalysée par le nitrate d'argent avec un rendement de 65%.

L'étape de cyclisation a été réalisée par un couplage mettant en jeu de l'acétate de palladium(II) associé à la triphénylphosphine et de carbonate de potassium. De cette façon, le produit **193** a été obtenu avec une sélectivité totale. Cette dernière peut être rationalisée par les effets stériques imposés par le groupement méthyle présent sur **192**, et qui ont orienté la fonctionnalisation C-H sur le carbone 7 du cycle A. Une dernière étape d'aromatisation par l'action du DBU a permis la synthèse du composé souhaité **194** avec un rendement de 66%. Les chercheurs ont donc réussi à optimiser la synthèse du produit **194** puisqu'il a été synthétisé en seulement 6 étapes avec un rendement global de 22%.

Pour avoir accès au fragment souhaité l'équipe de Zhang a réalisé la synthèse de l'aminoanthraquinone **198** illustrée au Schéma 50.⁷⁶

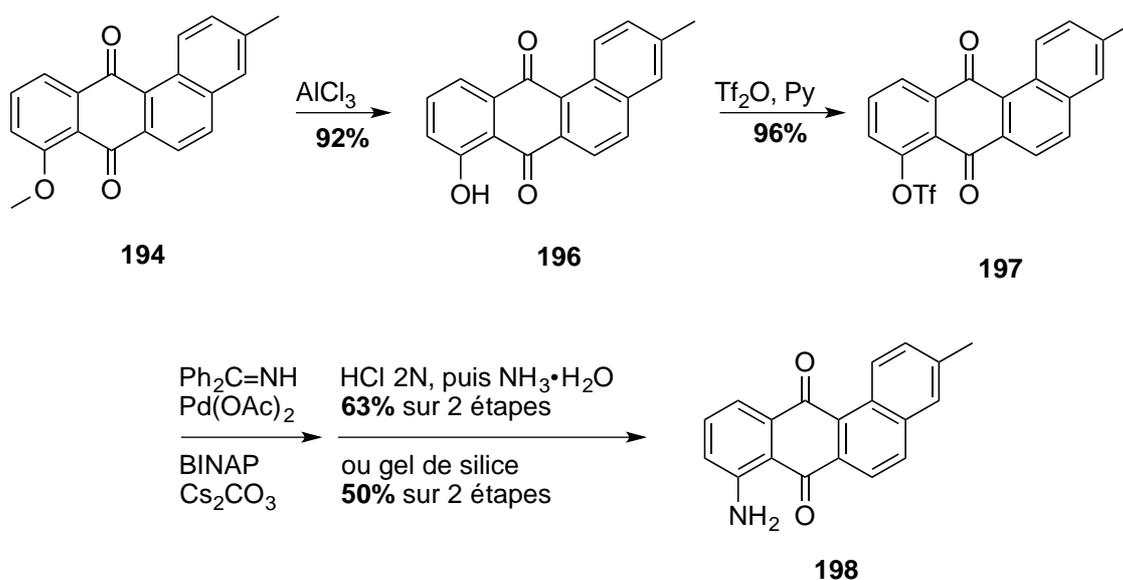


Schéma 50 Synthèse de l'aminoanthraquinone 55

Le composé **197** a été obtenu après traitement de **194** par le trichlorure d'aluminium et après triflation du composé **196**. Une amination du triflate a été rendu possible par l'action de l'acétate de palladium en présence d'une imine. Après hydrolyse, l'aminoanthraquinone **198** a été obtenue avec un rendement de 63% sur 2 étapes.

Approche de Snider

L'équipe Snider a également publié, peu de temps après Zhang, une approche synthétique en vue d'obtenir la marmycine A (Schéma 51).⁹⁰

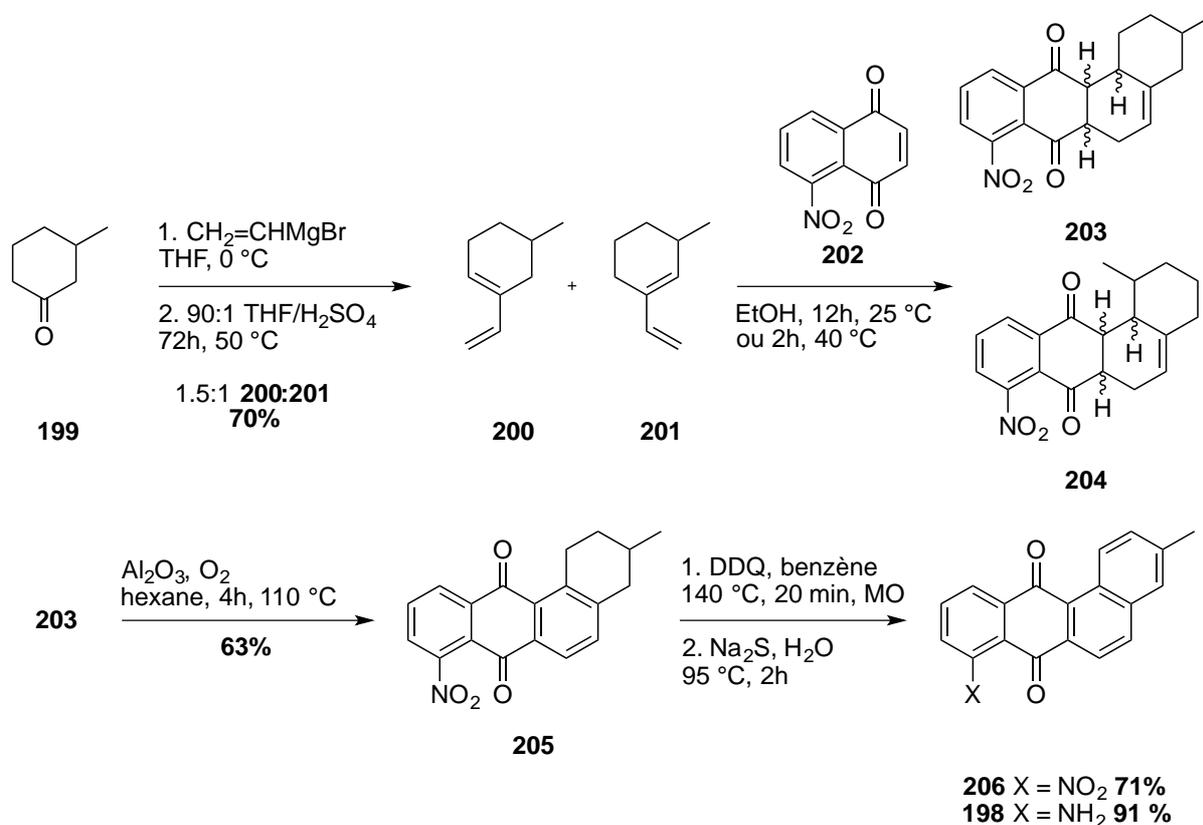


Schéma 51 Synthèse de l'aminoanthraquinone 198 par l'approche de Snider

L'addition du bromure de vinylmagnésium sur la cyclohexanone **199** suivie d'une déshydratation a permis l'obtention des diènes **200** et **201** en proportion 1.5:1. Des études sur la réaction de Diels-Alder ont été menées par l'équipe de Snider et ont montré que le diène **201** présent minoritairement était beaucoup moins réactif que le diène **200** du fait de l'encombrement stérique. De ce fait, le mélange de diènes a directement été engagé dans l'étape suivante de cycloaddition en présence du diénophile **202**. Le résultat obtenu a été décrit comme complexe présentant un mélange de différents stéréo- et régioisomères **203** et **204**. L'oxydation de **203**, dans les conditions décrites par Ita,⁹⁴ a abouti à la formation du composé **205** avec un rendement de 63%. Une aromatisation suivie d'une réduction ont permis la formation de l'aminoanthraquinone **198** avec un rendement de 65% sur 2 étapes à

⁹⁴ Oda, N.; Kobayashi, K.; Ueda, T.; Ito, I. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1978**, 26, 2578–2581.

partir de **205**. De cette façon les chercheurs ont pu, à partir de la quinone **202**, obtenir le produit désiré **198** en seulement 4 étapes avec un rendement global de 41%.

VII.2.3 Conclusion sur les approches synthétiques et objectifs du projet

Après avoir examiné les différentes voies de synthèse il semblerait que l'accès au motif angulaire benz[a]anthracène soit un réel défi synthétique. C'est pourquoi un grand nombre de chercheurs se sont penchés sur la synthèse de nombreux produits naturels présentant cette architecture particulière. Nous avons pu voir que beaucoup de stratégies ont été développées allant des réactions de cycloadditions aux additions électrophiles/nucléophiles, en passant par les réactions catalysées par les métaux de transition. Parmi elles, la réaction de Diels-Alder s'est révélée être la plus utilisée. En effet, elle permet l'accès au motif désiré que ce soit en version racémique ou énantiosélective.

Notre projet de recherche s'est articulé autour de la synthèse totale de la marmycine A. Le but de notre étude étant d'avoir accès au produit naturel afin d'évaluer son activité biologique et son mode d'action.

RESULTATS PERSONNELS

VIII Résultats & discussions

VIII.1 Découverte des marmycines A et B

VIII.1.1 Structure

En 2007 les marmycines A **131** et B **207** ont été isolées d'un sédiment marin par Fenical et collaborateurs.⁹⁵ Une bactérie apparentée à l'ordre des actinomycètes et au genre *Streptomyces* produit en faible quantité ces composés qui sont des antibiotiques appartenant à la classe des angucyclines. Grâce aux outils spectroscopiques, les chercheurs ont pu déterminer les structures de ces deux molécules (Figure 15).

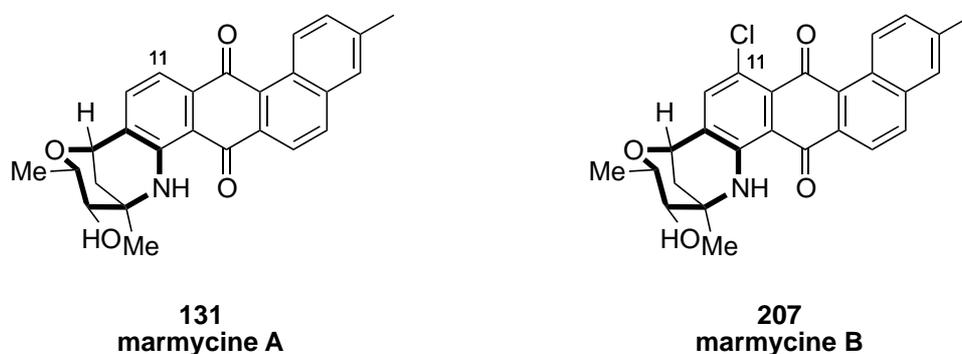


Figure 15 Structure des marmycine A et B

La structure des deux marmycines ne diffère que par la présence, ou non, d'un atome de chlore en position 11. Un squelette polyaromatique carboné de type anthraquinone est rattaché à un sucre par des liaisons C- et N-glycosidiques. Il en résulte un motif hexacyclique unique en son genre qui confère aux marmycines leur particularité structurale et explique les difficultés à réaliser leur synthèse totale.

VIII.1.2 Activité biologique

Lors de leur isolement en 2007, ces composés ont été soumis à différents tests afin d'évaluer leur activité biologique. Pour le composé naturel **131**, une bonne concentration inhibitrice médiane de 60.5 nM ($IC_{50} = 60.5$ nM) a été mesurée sur la lignée HTC-116, impliquée dans le

⁹⁵ Martin, G. D. A.; Tan, L. T.; Jensen, P. R.; Dimayuga, R. E.; Fairchild, C. R.; Raventos-Suarez, C.; Fenical, W. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1406–1409.

cancer du colon chez l'homme. Concernant le composé **207** une IC_{50} plus faible de 1.09 μM a été relevée. Généralement, l'analogue chloré d'un composé donné présente une meilleure activité pharmacologique.⁹⁶ Cependant, dans le cas de la marmycine B **207**, cette observation ne se vérifie pas.

Les activités antibiotique et antifongique des marmycines A **131** et B **207** ont été évaluées. Toutefois, ces deux composés n'ont montré aucune activité significative envers les bactéries ni les champignons.

De par la bonne IC_{50} mesurée pour la marmycine A **131**, des tests supplémentaires ont été réalisés *in vitro* sur différentes lignées de cellules cancéreuses chez l'homme. Des propriétés cytotoxiques intéressantes ont été relevées avec des valeurs d' IC_{50} de l'ordre de 20nM, notamment dans les cellules cancéreuses ovariennes A2780. Ceci se traduit par l'arrêt du cycle cellulaire entre les phases G1 et S (G1 = phase de croissance et de préparation à la réplication de l'ADN ; S = phase de réplication de l'ADN). De plus, des similitudes structurales présentes chez d'autres angucyclines ont permis à l'équipe de Fenical de postuler que la marmycine A **131** agissait sur les cellules, directement au niveau de l'ADN.⁹⁵ Cependant, une étude plus approfondie est nécessaire afin de comprendre totalement ce mécanisme d'action au sein de la cellule.

Les propriétés biologiques intéressantes décrites ci-dessus couplées à l'architecture moléculaire unique que présente la marmycine A **131** nous ont incités à étudier sa synthèse. Aussi, les ressources naturelles étant épuisées, la synthèse totale de la marmycine A **131** permettrait d'avoir accès à une source durable de ce composé.

VIII.2 Synthèse chimique des marmycines

VIII.2.1 État de l'art

À ce jour, peu d'équipes de recherche se sont penchées sur la synthèse totale de la marmycine A **131**. Deux équipes en Chine, celles de Yao et de Zhang, se sont associées afin

⁹⁶ (a) Williams, P. G.; Buchanan, G. O.; Feling, R. H.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (16), 6196–6203. (b) Garo, E.; Starks, C. M.; Jensen, P. R.; Fenical, W.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 423–426.

de tenter de réaliser cette synthèse.⁷⁶ En 2009, ils ont proposé une approche convergente à la marmycine A **131** selon le schéma rétrosynthétique ci-après (Schéma 52).

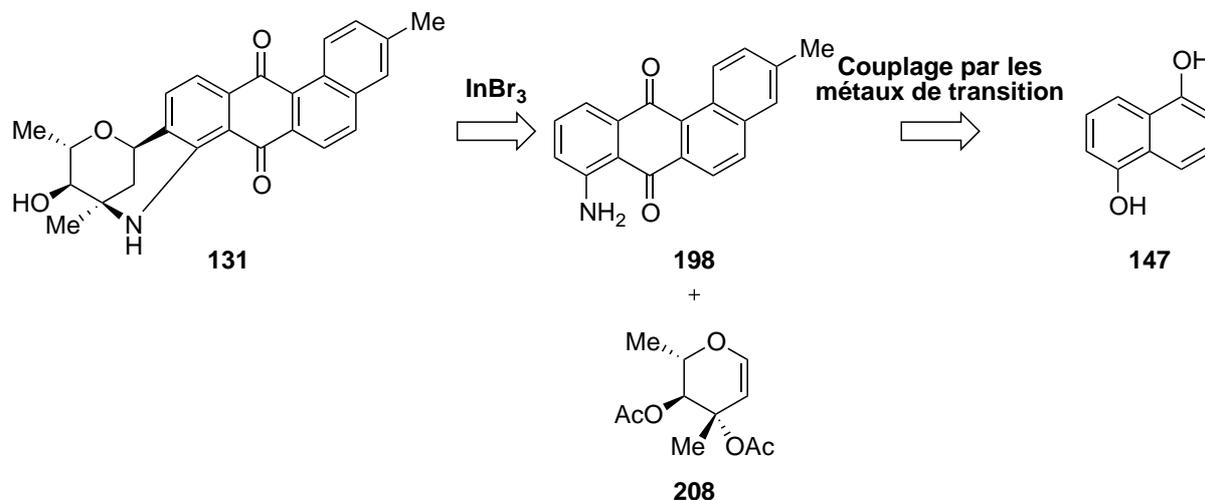


Schéma 52 Synthèse envisagée par Yao & Zhang

Dans leur stratégie, la marmycine A **131** pourrait être obtenue par le couplage des fragments **198** et **208** catalysé par le bromure d'indium(III). Dans cette étape, on assisterait à la fois à une réaction de C-glycosylation et de N-glycosylation. Le composé **198** pourrait être synthétisé en quelques étapes à partir du 1,5-dihydroxynaphtalène **147** (Schéma 52).

Peu après, l'équipe de Snider a publié à son tour une voie de synthèse qui a pour but d'avoir accès à la marmycine A **131**.⁹⁰ La rétrosynthèse est détaillée dans le Schéma 53.

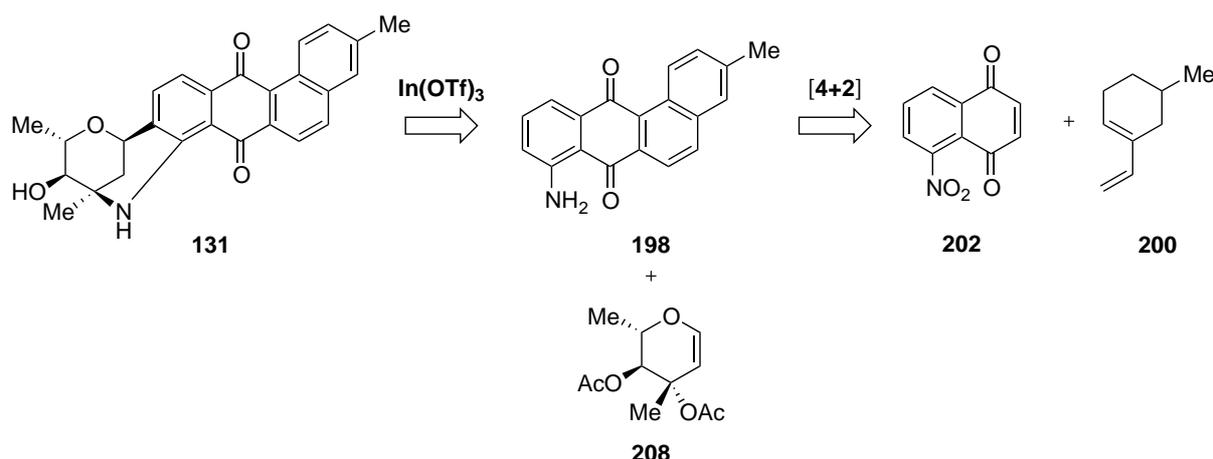


Schéma 53 Synthèse envisagée par Snider

La synthèse proposée par Snider est très similaire à celle publiée par Yao et Zhang. En effet, en ce qui concerne l'étape clé pour obtenir le composé **131**, leurs approches diffèrent, à la

fois, dans le choix de l'acide de Lewis lors de l'étape de couplage, mais aussi, dans la synthèse de l'aminoanthraquinone **198**. L'équipe de Snider a utilisé le triflate d'indium(III) à la place du bromure d'indium(III) pour réaliser cette réaction. In(OTf)₃ serait moins hygroscopique. De plus, **198** résulterait d'une réaction de cycloaddition [4+2] entre les partenaires **200** et **202** dans l'approche de Snider (Schéma 53).

Une fois le composé **198** obtenu, celui-ci serait couplé au glycal **208** afin d'obtenir la marmycine A **131** attendu. La suite de cette partie décrira la tentative de synthèse de ce sucre **208** (Schéma 54).

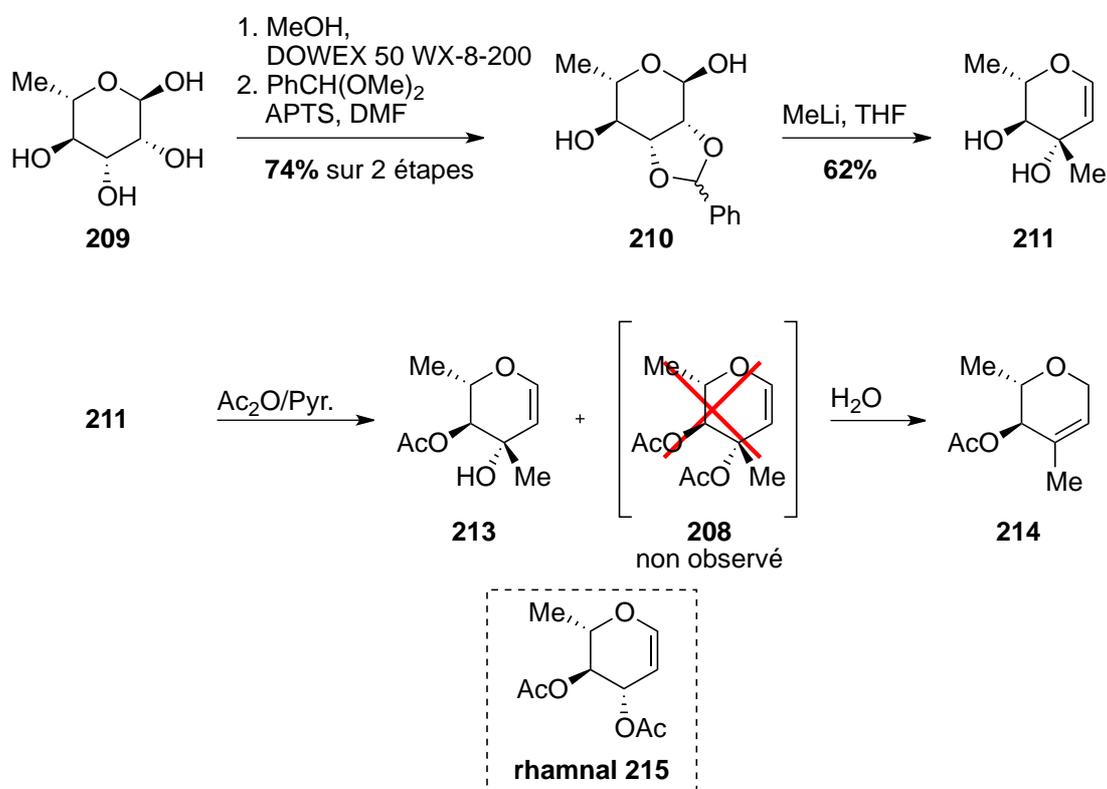


Schéma 54 Tentative de la synthèse du glycal **208**

Le groupe de Zhang a utilisé le L-rhamnose **209** commercialement disponible pour parvenir au glycal **208**. Ce composé a, tout d'abord, été sélectivement protégé afin de former le composé **210**. Ce dernier, a ensuite été traité par un excès de méthyllithium pour fournir **211** méthylyé et déshydraté, avec un rendement de 62%. Une dernière étape d'acétylation, par l'anhydride acétique, des fonctions hydroxyles de **211** aurait dû conduire au glycal **208** visé. Toutefois, ce dernier n'a pas été observé. Cette réaction, a uniquement permis d'isoler le sucre monoacétylé **213** qui, après hydrolyse, a fourni le produit d'élimination **214**. Pour

pallier ces problèmes, les équipes de Snider et de Zhang ont alors effectué la réaction de couplage avec le rhamnol **215**, commercialement disponible (Schéma 54).

Par conséquent, la synthèse totale de la marmycine A **131** n'a pas été réalisée par ces groupes de recherche. Leurs approches ont tout de même permis d'obtenir la (\pm)-7'-*nor*-marmycine A **216**. La réaction entre le rhamnol **215** et l'aminoanthraquinone **198** en présence du triflate d'indium(III), suivi d'une déprotection de la position 4', a permis la synthèse de la 7'-*nor*-marmycine A **216**. Cependant, l'activité biologique de ce composé est beaucoup moins intéressante car l' IC_{50} chute de 20 nM à 40 μ M par la simple perte d'un groupement méthyle. La présence du carbone quaternaire méthylé semble donc être crucial pour l'activité biologique de la marmycine A **131** (Schéma 55).

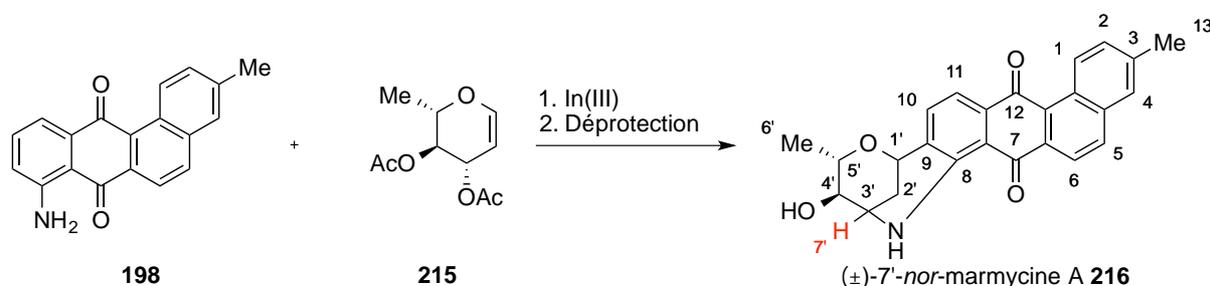


Schéma 55 Synthèse de la 7'-*nor*-marmycine A **216**

Les différents échecs rencontrés par les équipes de Snider, Yao et Zhang montrent que la synthèse de la marmycine A **131** est un véritable défi pour le chimiste organicien de synthèse. En effet, lorsque notre groupe a débuté ces travaux en janvier 2013, aucune synthèse totale n'avait été publiée.

VIII.2.2 Stratégie de synthèse proposée

Afin de pallier les problèmes observés par les équipes de recherche, il nous a fallu envisager une rétrosynthèse différente (Figure 16).

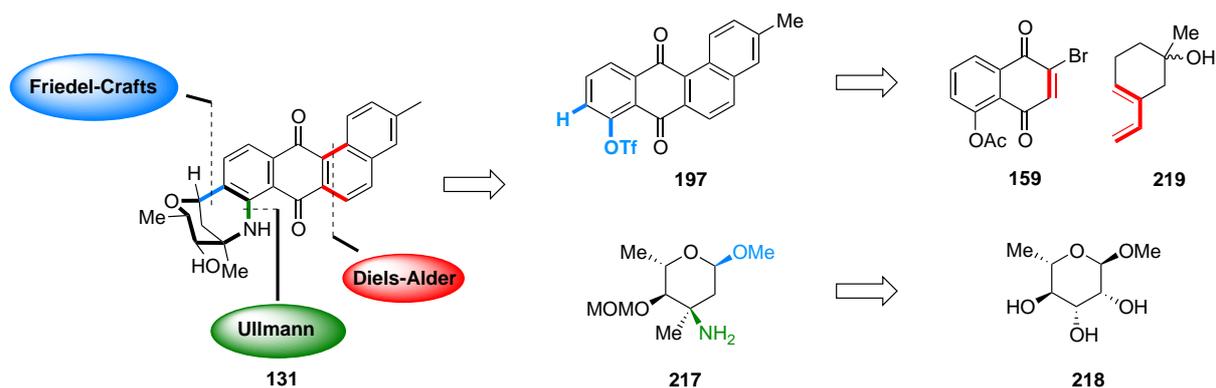


Figure 16 Rétrosynthèse proposée

Nous avons proposé une approche convergente pour parvenir au composé naturel **131**. L'étape clé de notre stratégie, serait un couplage C-N de type Ullmann suivi par une cyclisation de type Friedel-Crafts entre les composés **197** et **217**. Le triflate **197** proviendrait d'une cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder entre le diénophile **159** et le diène **219**. L'aminopyranose **217**, quant à lui, serait accessible par diverses fonctionnalisations de **218** (Figure 16).

Au cours de ma thèse, j'ai pris part à ce projet naissant d'une collaboration entre le Professeur Malacria et le Docteur Rodriguez. Ma contribution à ce projet a consisté en la synthèse du fragment aromatique **197** selon une stratégie établie par le Docteur Rodriguez. La synthèse de l'aminopyranose **217** ainsi que les réactions de couplage ont été réalisées par le Docteur Cañeque. Les études biologiques ont été menées par Trang Mai Thi de l'équipe de Rodriguez.

VIII.2.3 Synthèse du squelette aromatique

VIII.2.3.a Synthèse du diénophile

La synthèse du diénophile a été réalisée selon les conditions décrites par Grunwell (Schéma 56).⁹⁷

⁹⁷ Heinzman, S. W.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4305–4308.

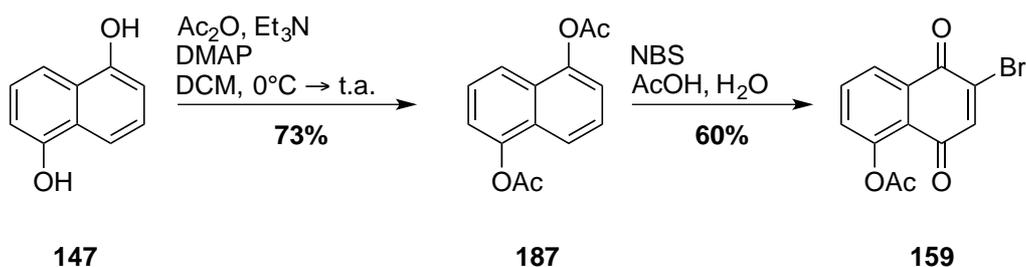


Schéma 56 Synthèse du diénophile 159

Dans un premier temps, le 1,5-dihydroxynaphtalène **147** a été protégé sous la forme d'acétate. En présence d'anhydride acétique et en milieu basique, la réaction fournit le produit diacétylé **187** avec un rendement de 73%. Ce dernier a subi une bromation en milieu acide. Par l'action du NBS, en présence d'acide acétique et d'eau, le diénophile bromé **159** a pu être obtenu avec un rendement de 60%. Ainsi, la bromojuglone **159** a été obtenue en deux étapes avec un rendement global de 44%.

VIII.2.3.b Synthèse du diène

La synthèse du diène **219** a été effectuée en cinq étapes selon les conditions décrites par Carreño en 2000 (Figure 17).⁹⁸

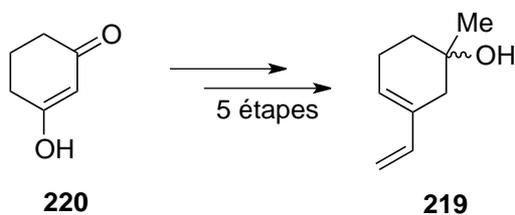


Figure 17 Synthèse du diène

Les deux premières étapes consistent en une réaction d'Appel suivie d'une protection de la fonction cétone sous forme d'acétal (Schéma 57).⁹⁹

⁹⁸ Carreño, M. C.; Urbano, A.; Di Vitta, C. *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 906–913.

⁹⁹ Shih, C.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2825–2832.

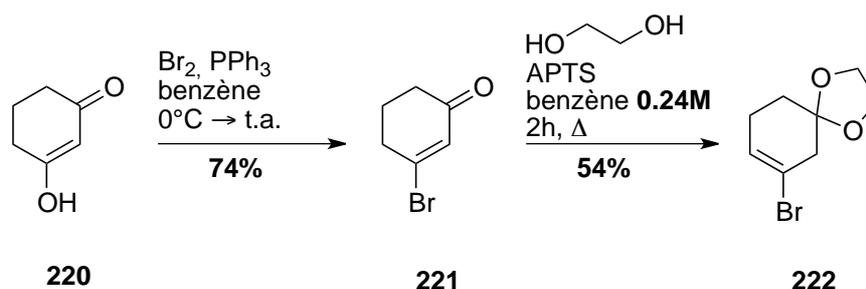


Schéma 57 Synthèse du composé 222

Dans un premier temps, le composé **220** a été traité par le dibrome et la triphénylphosphine dans le benzène pour fournir le produit bromé **221**. La cétone **221** a ensuite été protégée par l'éthylène glycol en milieu acide. Dans ces conditions réactionnelles, on observe la migration concomitante de la double liaison carbone-carbone en position thermodynamiquement plus stable pour fournir l'acétal **222** avec un rendement de 54%. Dans cette étape de protection de la cétone **221**, il est primordial que la concentration de la réaction soit de 0.24 M. En effet, lorsqu'on place le composé **221** en présence de 1.8 équivalents d'éthylène glycol, de 0.05 équivalents d'APTS, au reflux du benzène (0.24 M) pendant deux heures on obtient le composé **222** avec un rendement de 54%. Cependant, la réaction n'est pas totale et du réactif de départ **220** est également récupéré après traitement et purification en faible proportion (Schéma 57).

Toutefois, si la concentration ou le temps de chauffe ne sont pas respectés le composé non souhaité **223** commence à se former au détriment de **222** (Figure 18).

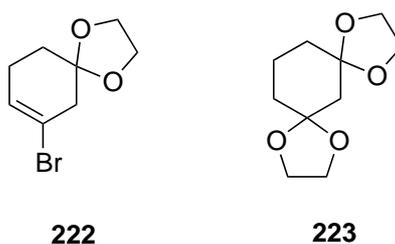


Figure 18 Produit secondaire 223 formé

Le composé **219** a été obtenu en trois étapes à partir de **222** (Schéma 58).⁹⁸

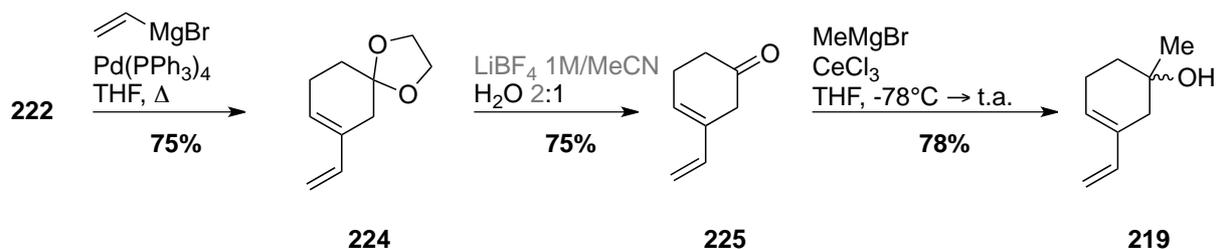


Schéma 58 Synthèse du diène 219

Le composé **222** a été traité par du Pd(0) en présence de bromure de vinylmagnésium au reflux du THF afin de former le diène **224** avec un bon rendement de 75%. Cette réaction s'effectue selon les conditions de couplage de Kumada-Corriu.¹⁰⁰ Après déprotection du dioxolane, le composé **225** a été obtenu. Cette étape a été réalisée en milieu acide doux afin d'éviter l'isomérisation de la double liaison C-C. La formation d'un composé α,β -insaturé non désiré est ainsi évitée. Cette réaction a été décrite comme s'effectuant en présence de tétrafluoroborate de lithium dans l'acétonitrile aqueux sans donner de détails quant au mode opératoire. Ce manque de précision nous a causé de sérieux problèmes car nous étions incapables de la reproduire. Après une longue mise au point, nous avons pu déterminer les meilleures conditions réactionnelles (solution de tétrafluoroborate de lithium 1M dans l'acétonitrile en proportion 2:1 avec l'eau) et isoler le produit désiré avec un rendement de 75%.

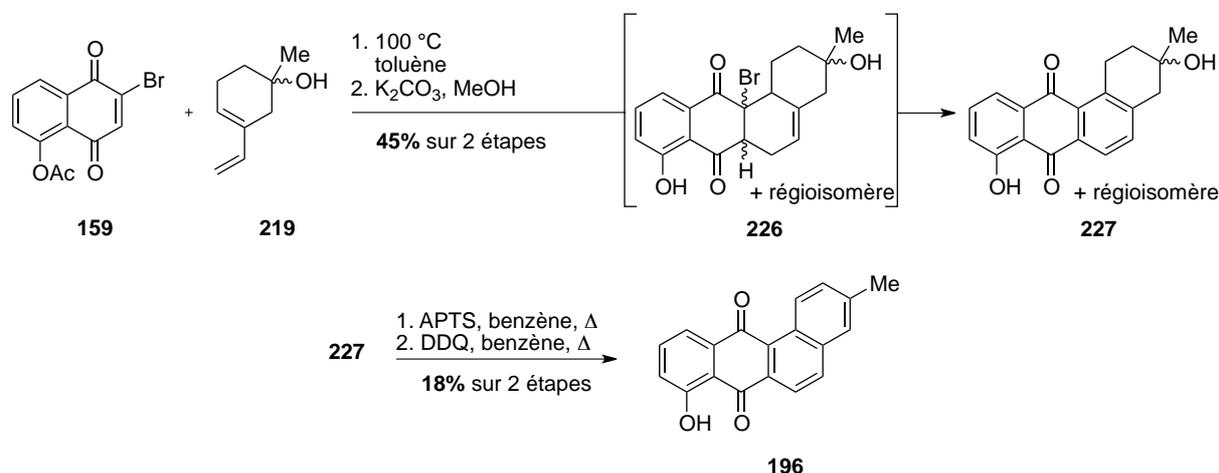
La dernière étape de méthylation en présence d'un réactif de Grignard s'est révélée plus difficile que prévu. Elle a été décrite comme étant réalisable en faisant réagir **225** avec du bromure de méthylmagnésium dans le THF à température ambiante. Le composé **219** serait obtenu avec un rendement de 53%. Malgré tous nos efforts, le meilleur rendement que nous avons obtenu ne dépassait pas 22%. Cependant, en se basant sur les travaux de Nakamura¹⁰¹, nous avons ajouté du chlorure de cérium au milieu réactionnel, et ainsi nous avons été en mesure d'accroître ce rendement. En effet, en présence de l'espèce organo-cérique, celui-ci a pu être augmenté à 78%. Cette synthèse a permis l'accès au diène **219** avec un rendement global de 18% en 5 étapes (Schéma 58).

¹⁰⁰ (a) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a – 144a. (b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.

¹⁰¹ Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763–4766.

VIII.2.3.c Cycloaddition [4+2]

Ayant les deux partenaires **159** et **219** en notre possession, nous avons pu les engager dans la réaction de Diels-Alder. Cette réaction péricyclique est explicitée au Schéma 59.¹⁰²

Schéma 59 Synthèse du cycloadduit **196**

La cycloaddition [4+2] a été effectuée dans le toluène à 100 °C en une nuit. Par action du carbonate de potassium dans le méthanol le produit **227** a été formé, en passant par l'intermédiaire **226** accompagné d'un relargage d'acide bromhydrique. Un rapport de 75:25 en faveur du régioisomère désiré a été observé. De plus, un rendement de 45% sur deux étapes a été obtenu. Par action de l'acide *p*-toluènesulfonique, suivi de celle de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), une déshydratation ainsi qu'une oxydation ont respectivement été réalisées. Le composé **196** a ainsi été formé avec un rendement de 18% sur deux étapes. Le rendement global a été de 8% sur quatre étapes pour la formation de l'anthraquinone **196** (Schéma 59).

Lors de la synthèse du composé **227**, nous avons constaté que l'hydroxyanthraquinone **196** était également présente dans le milieu. Tout naturellement, nous avons voulu optimiser la réaction afin de voir si l'accès au composé **196** était possible en une étape de façon monotope (Schéma 60).

¹⁰² Kaliappan, K. P.; Ravikumar, V. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6116–6126.

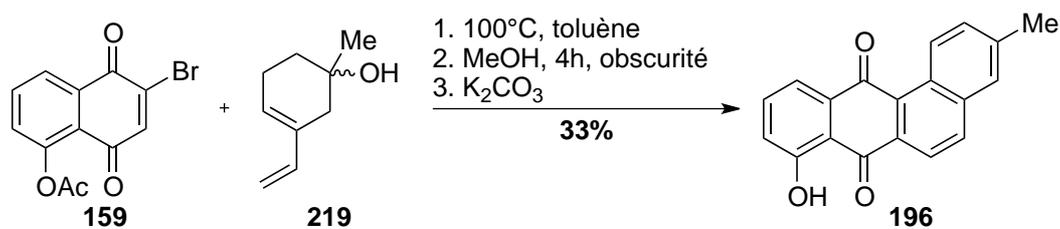


Schéma 60 Synthèse améliorée de l'hydroxyanthraquinone 196

Comme décrit précédemment, la réaction de Diels-Alder a été réalisée dans le toluène. Après une nuit sous agitation à 100 °C, une évaporation lente a été effectuée, à l'évaporateur rotatif, afin d'éliminer le toluène. Le milieu a ensuite été repris dans du méthanol et agité pendant 4 heures à l'abri de la lumière et en présence d'air. En effet, nous avons pensé que le composé serait plus stable à l'abri de la lumière. De plus, la présence de dioxygène aiderait à l'aromatisation du squelette carboné. Enfin, du carbonate de potassium a été ajouté au milieu réactionnel, et l'agitation a été maintenue une heure supplémentaire, toujours à l'abri de la lumière. De cette façon, le produit désiré **196** a été obtenu avec un rendement de 33%. Ceci pourrait laisser suggérer que l'acide bromhydrique généré dans le milieu après la cycloaddition puisse permettre de faciliter l'étape de déshydratation ainsi que l'étape d'aromatisation en présence de méthanol.

Par ailleurs, ce rendement modeste de 33% est nettement supérieur aux 8% obtenus précédemment sur quatre étapes. Nous avons donc été en mesure de grandement simplifier l'accès au composé **196** en réalisant, en une seule étape, les quatre qui étaient nécessaires pour la formation de **196** (Schéma 60).

Ainsi, avec ce composé **196** en notre possession, nous avons pu tester l'étape suivante de notre schéma réactionnel.

VIII.2.3.d Synthèse du partenaire aromatique pour le couplage

La synthèse du fragment désiré **197** est indiquée dans le Schéma 61.

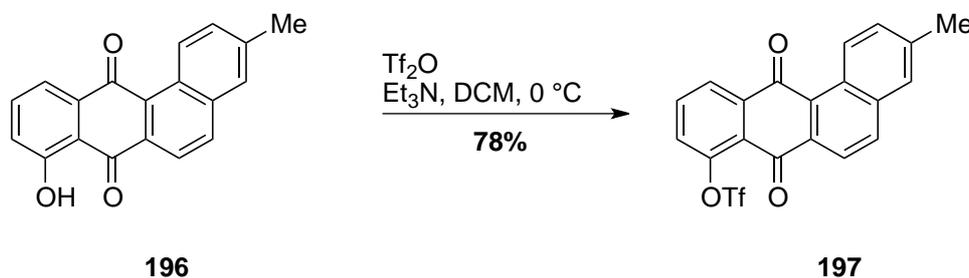


Schéma 61 Formation du triflate 9

Par action de l'anhydride triflique en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane, à froid, l'hydroxyanthraquinone **196** a été transformée en triflate désiré **197**. La synthèse du premier fragment d'intérêt a ainsi été achevée avec un bon rendement de 78% sur la dernière étape (Schéma 61).

VIII.2.3.e Conclusion

La synthèse du partenaire aromatique **197** a été achevée en neuf étapes. Ce dernier a été obtenu avec un rendement global de 2%. Malgré une synthèse qui semblait triviale et dont les étapes étaient en partie décrites, l'obtention du composé désiré n'a pas été simple. En effet, la plupart des étapes de cette synthèse ont nécessité de longs travaux d'optimisation.

La synthèse de l'hydroxyanthraquinone **196** est à mettre en valeur dans cette partie du projet. En effet, il est important de souligner que, sa synthèse, a finalement été réalisée en une seule étape, après optimisation. Cette dernière, représente une avancée majeure dans ce projet de synthèse totale, rendant la voie d'accès à **196** plus efficace et plus convergente. D'autre part, ces résultats nous ont permis de valider notre hypothèse de départ concernant la formation du dérivé benz[*a*]anthraquinone **196** postulée dans le schéma rétrosynthétique initial (Figure 16). La suite de ce chapitre abordera la synthèse de l'aminopyranose **217**, partenaire essentiel à l'obtention de la marmycine A **131**.

VIII.2.4 Synthèse de l'aminopyranoside

L'aminopyranoside **217** a été préparé à partir du composé chiral méthyl-L- α -rhamnopyranoside **218** commercialement disponible (Schéma 62).¹⁰³

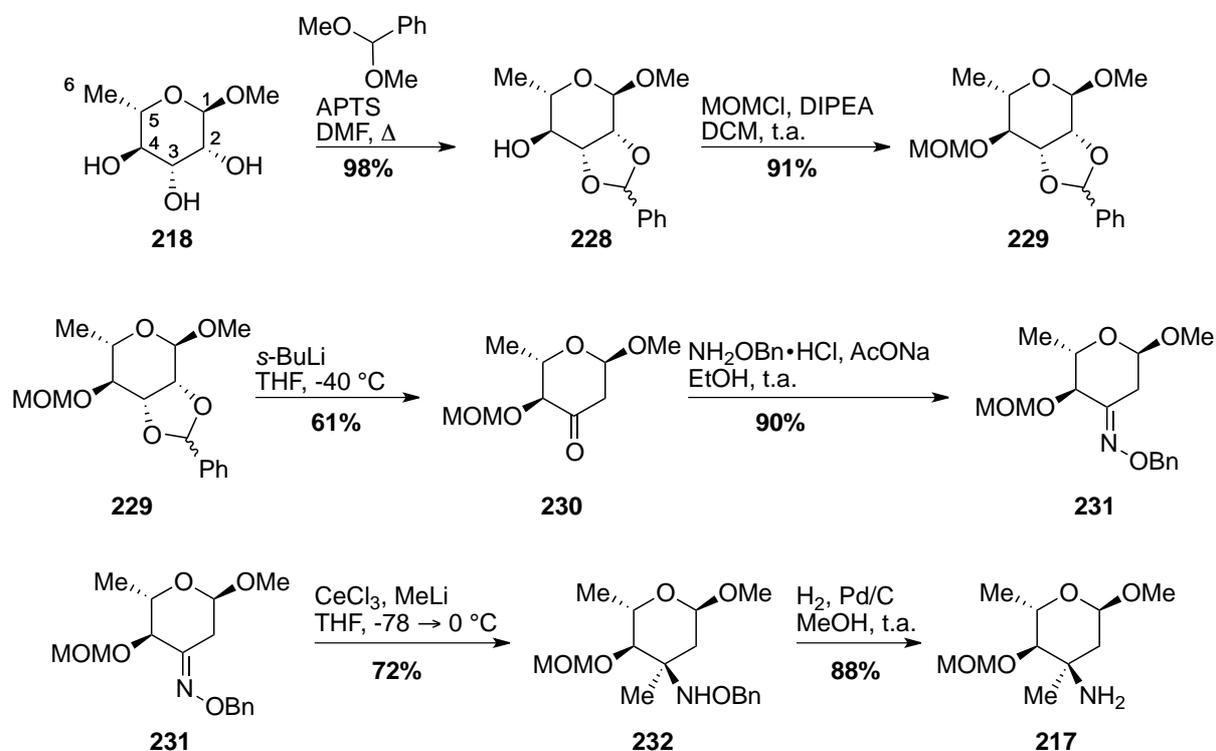


Schéma 62 Synthèse de l'aminopyranoside 217

Dans un premier temps, le composé **218** a subi une protection sélective des fonctions hydroxyles en positions 2 et 3. Cette réaction a été effectuée en présence de l'acétal de diméthoxybenzaldéhyde, d'acide *p*-toluènesulfonique au reflux du diméthylformamide. Le produit **228** sélectivement protégé a été obtenu avec un très bon rendement de 98%. La fonction hydroxyle en position 4 du composé **228** a été à son tour protégée par le chlorure de méthoxy-méthyléther. En traitant le composé **228** par du chlorure de méthoxy-méthyléther en présence de la base d'Hünig dans le dichlorométhane, la transformation en produit **229** s'est effectuée avec un rendement de 91%. Ce dernier a été traité par du *sec*-butyllithium afin de former régiosélectivement la cétone **230** par une réaction de Klemm-Rodemeyer. Cette

¹⁰³ (a) Brimacombe, J. S.; Hanna, R.; Saeed, M. S.; Tucker, L. C. N. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1982**, 2583–2587
 (b) Timmons, S. C.; Jakeman, D. L. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2695–2704.

régiosélectivité est expliquée par la position quasi-axiale du proton en position 3 (Figure 19).¹⁰⁴

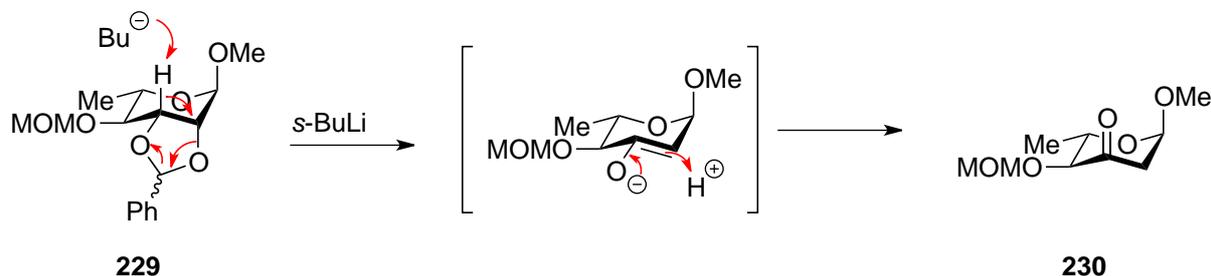


Figure 19 Elimination de Klemmer-Rodemeyer

Le composé **230** a été converti en l'hydroxylimine **231** avec un rendement de 90%. Ce dernier a été placé au contact de l'espèce organocérique MeCeCl_2 , générée *in situ*, en vue de former le produit **232**. Un rendement de 72% a été observé. Enfin, une étape d'hydrogénolyse a permis la formation de l'aminopyranose **217** désiré. Cette synthèse linéaire a été effectuée avec un bon rendement global de 31%, en 6 étapes, permettant ainsi un accès efficace au deuxième fragment clé de notre stratégie (Schéma 62).

¹⁰⁴ (a) Klemmer, A.; Rodemeyer, G. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2612–2614. (b) Horton, D.; Weckerle, W. *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 305–312.

Potentiellement, le raccordement des deux fragments peut être réalisé de deux façons différentes (Figure 20).

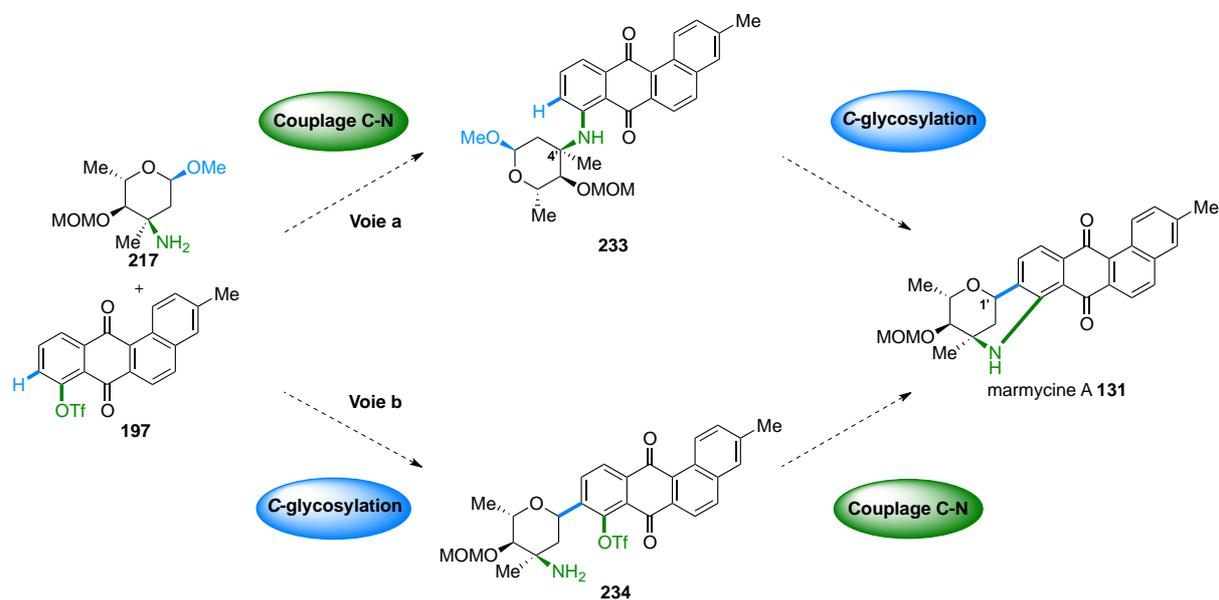


Figure 20 Assemblage final

La première façon (**voie a**), nécessiterait de faire le couplage C-N pour fournir le produit **233**. Après une étape de C-glycosylation, réalisée sur la position C1' de l'aminopyranose, la marmycine A **131** souhaitée serait obtenue. Une autre voie alternative pouvant conduire au produit naturel **131** inverserait les étapes d'assemblage des composés (**voie b**). Ainsi, le raccordement des deux partenaires **197** et **217** débiterait par une C-glycosylation pour conduire à **234**. Ce dernier serait ensuite engagé dans la réaction de couplage C-N et fournirait **131**. Toutefois, cette voie alternative pourrait conduire à l'énantiomère non naturel de la marmycine A **131** du fait du non contrôle de la stéréochimie lors de l'étape de C-glycosylation. En effet, cette étape passe par un intermédiaire oxonium non représenté sur ce schéma.

Ainsi, nous avons tout d'abord privilégié l'exploitation de la **voie a** pour parvenir à la formation de la marmycine A **131**. Cette voie conduirait à un unique énantiomère. En effet, nous avons pensé que la stéréochimie du centre stéréogène en position 4' du composé **233**, établie lors du couplage C-N, allait imposer celle de la position en 1' lors de la C-glycosylation (Figure 20).

VIII.2.5 Couplage C-N

Pour permettre la formation de la liaison carbone-azote, nous avons immédiatement considéré l'utilisation de la réaction de Buchwald-Hartwig.¹⁰⁵ Malgré les différents essais menés en variant les ligands, les solvants, les bases ou encore la température de chauffe, nous avons été incapables d'obtenir le composé désiré **233** de façon satisfaisante. Les rendements observés ne dépassaient pas les 3%. Les différents essais menés selon cette méthode ne seront pas détaillés dans ce manuscrit.

Nos efforts se sont ensuite tournés vers l'utilisation des conditions réactionnelles du type couplage d'Ullmann, qui permettrait de synthétiser le composé souhaité grâce à une réaction catalysée par des sels de cuivre (Schéma 63).¹⁰⁶

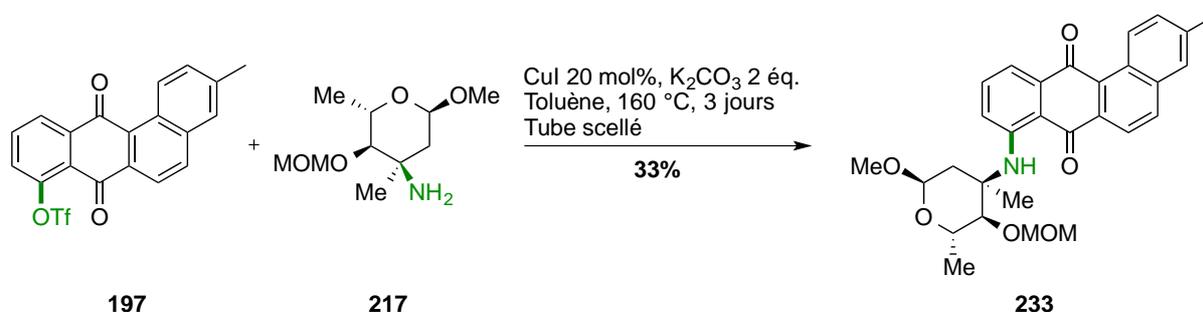


Schéma 63 Synthèse du composé 33

La réaction entre **197** et **217** catalysée par l'iodure de cuivre en présence de carbonate de potassium a permis l'obtention du composé **233** désiré. En présence d'un triflate **197** pauvre en électrons et d'une amine encombrée **217**, nous avons été capables de réaliser ce couplage avec un rendement intéressant de 33%.

VIII.2.6 C-glycosylation

Lors de cette dernière étape qui devrait permettre la formation du produit naturel, la marmycine A **131**, de nombreux acides de Lewis et de Brønsted ont été testés (Schéma 64).

¹⁰⁵ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.

¹⁰⁶ Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550.

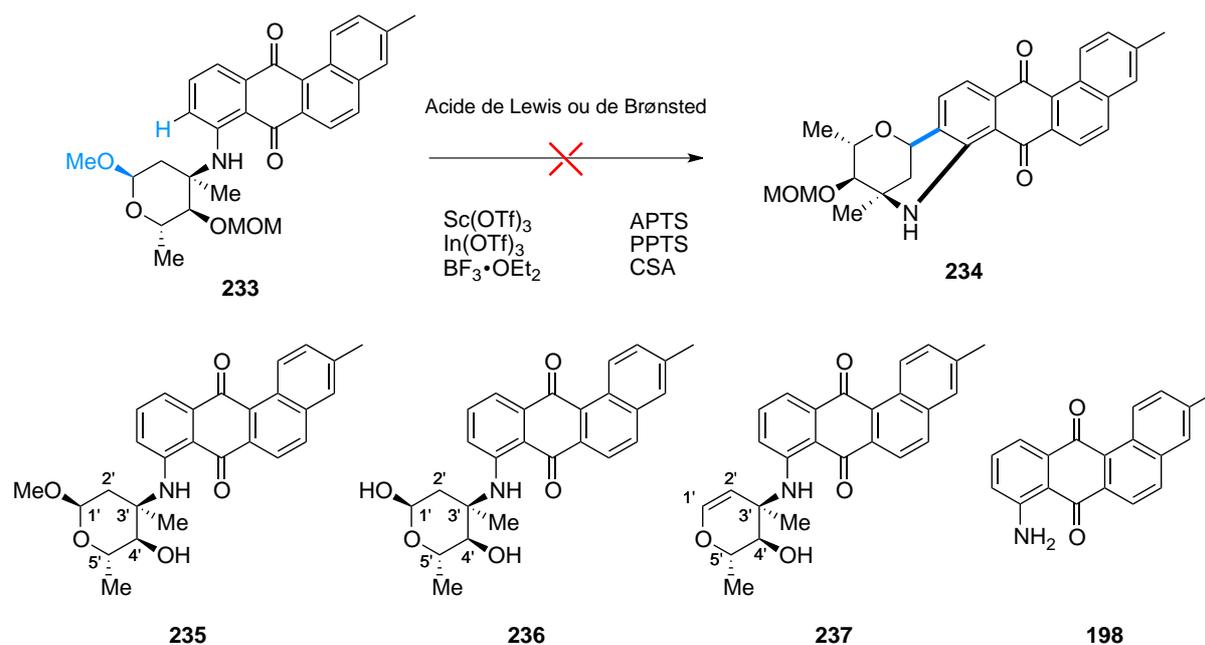


Schéma 64

Tous les essais qui ont été menés en présence des acides de Lewis ou de Brønsted pour tenter d'accéder au composé naturel **131** se sont soldés par un échec. En effet, uniquement des produits résultant soit de l'hydrolyse en position 1' et/ou 4' (**235**, **236**), de la rupture de la liaison C-N (**198**) ou encore l'élimination du groupement méthoxy en 1' (**237**) ont été formés lors de cette réaction.

La question du choix du groupement protecteur en position 4' s'est donc posée. Est-ce qu'un groupement protecteur plus encombrant pourrait permettre la formation d'un état de transition plus favorable à la cyclisation ? Nous avons donc songé à introduire un groupement protecteur plus contraignant sur le plan stérique, en l'occurrence un éther de *t*-butyldiphénylesilyle (Schéma 65).

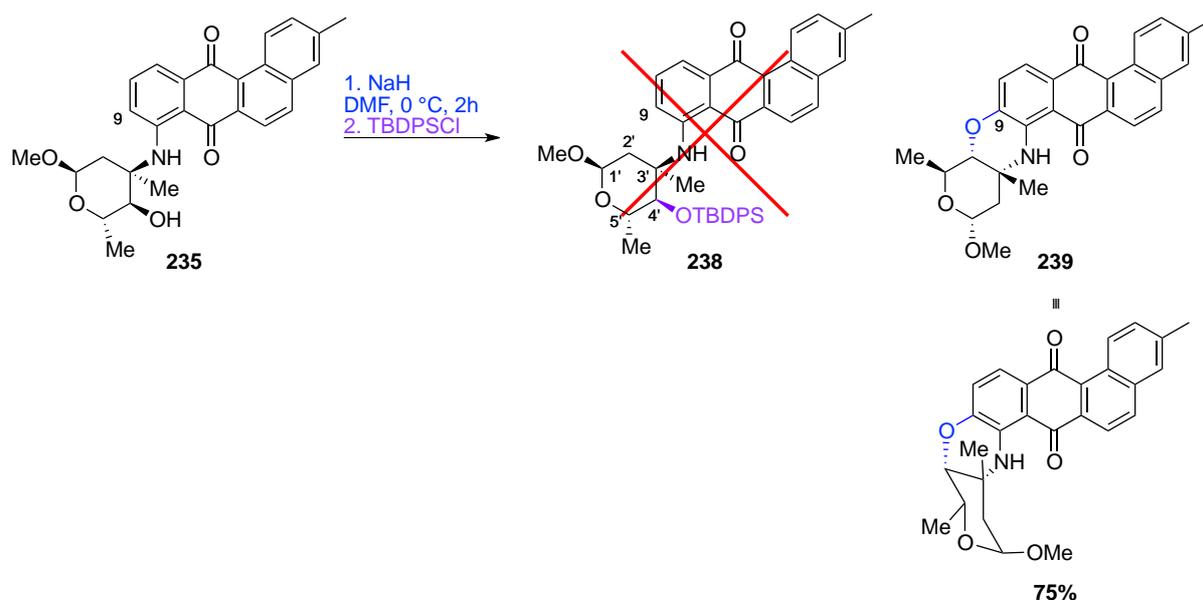


Schéma 65 Synthèse de l'oxamarmycine 239

Notre idée première a été d'introduire un groupement silylé en position 4', nous avons dans un premier temps pensé déprotoner l'alcool en milieu basique puis introduire le TBDPS afin de former le composé **238** attendu. Cependant, le produit formé n'a pas été celui que nous imaginions. L'alcoolate a réagi sur C9 avant même que l'espèce silylée ait été placée dans le milieu. L'oxamarmycine **239** a ainsi été formée avec un rendement de 75%. Ceci appuie le fait que le carbone en position 9 possède un caractère électrophile prononcé (Schéma 65).

Voulant tirer profit du caractère électrophile de la position C9, des essais ont été menés afin de voir si le nucléophile pourrait être généré au niveau de la position anomérique. De ce fait l'anion potentiellement formé en position anomérique pourrait attaquer le carbone en position 9 et donc permettrait l'accès à la marmycine A **131**. L'idée de départ consistait à introduire un groupement phosphonium en position anomérique en s'appuyant sur les travaux de Lieberknecht.¹⁰⁷ Le produit formé aurait alors été soumis à l'action d'une base forte afin de créer l'anion en position anomérique qui aurait potentiellement attaqué en position C9. Lorsque **233** est exposé à l'action de $\text{HPPH}_3 \cdot \text{BF}_3$, un pic moléculaire pouvant correspondre à la masse de la marmycine A **131** a été détecté par spectroscopie de masse (Schéma 66).

¹⁰⁷ Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Bravo, R. D.; Colinas, P. A.; Grigera, R. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3159–3168.

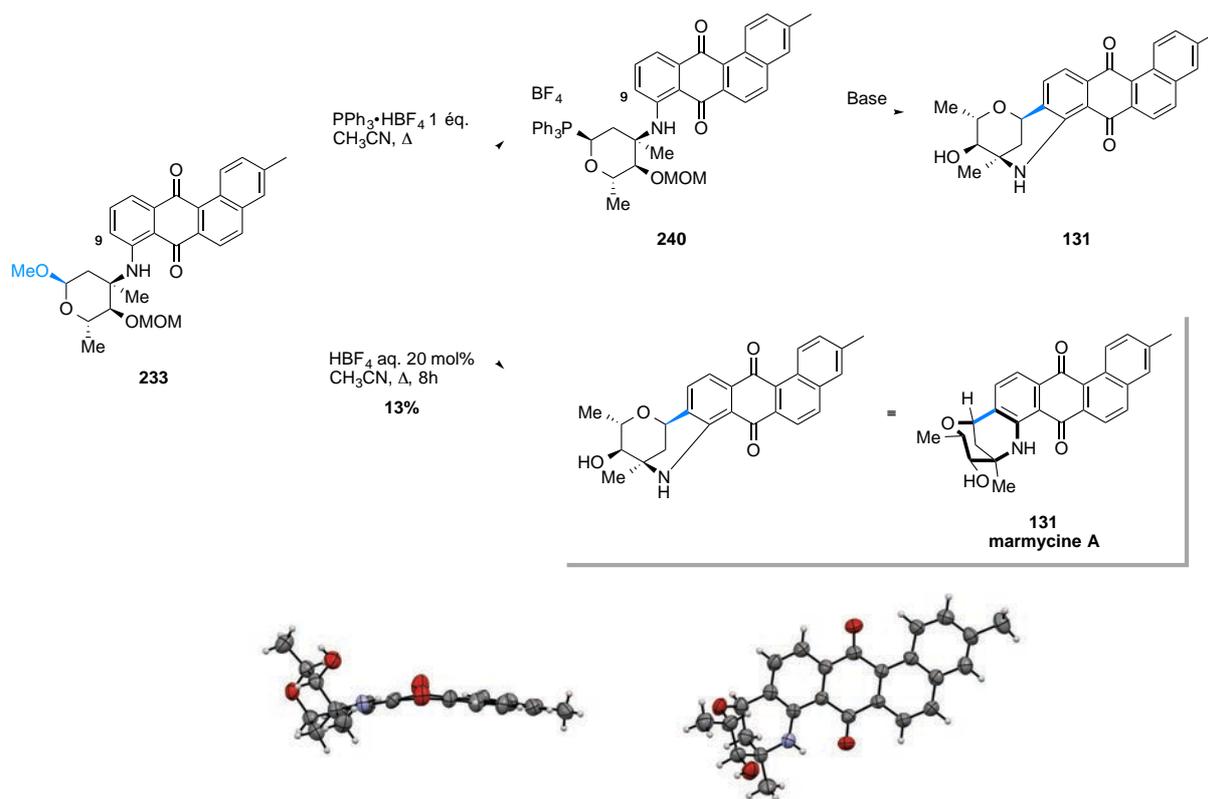


Schéma 66 Synthèse de la marmycine A

Par conséquent, **233** a été mis en présence d'acide tétrafluoroborique uniquement. À notre plus grand bonheur, le produit naturel **131** a alors été formé. Nous pouvons remarquer que les premiers essais de formation de **131** en présence d'acides de Lewis et de Brønsted se sont soldés par un échec, et que finalement c'est un acide protique qui permet de synthétiser **131**. Il est important de souligner que l'acide tétrafluoroborique est en solution dans l'eau, et que cette dernière pourrait avoir un rôle non négligeable dans la formation du composé **131**. On pourrait imaginer que l'eau aurait un rôle synergique en masquant le caractère électro-attracteur des groupements carbonyles de l'antraquinone. En effet, cette action aurait pour conséquence d'accroître le caractère nucléophile de la position C9 et ainsi permettrait la formation du produit attendu **131**.

La synthèse totale de la marmycine A **131** a donc été réalisée pour la première fois avec un rendement modeste de 13% sur la dernière étape. Un cliché de diffraction des rayons X a été obtenu afin de confirmer la structure de la marmycine A **131**(Schéma 66).¹⁰⁸

¹⁰⁸ Cañeque, T.; Gomes, F.; Mai, T. T.; Maestri, G.; Malacria, M.; Rodriguez, R. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 744-751.

Après avoir synthétisé la marmycine A **131**, nous avons été en mesure d'obtenir la marmycine B **207**, le deuxième produit naturel de cette famille (Schéma 67).

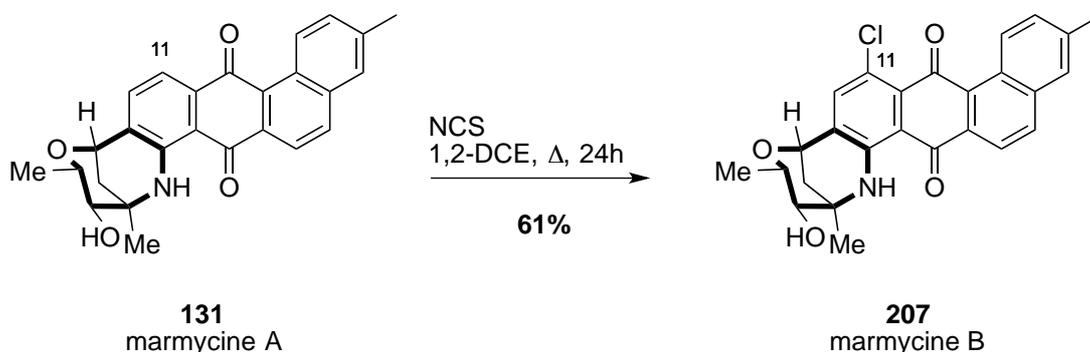


Schéma 67 Synthèse de la marmycine B 207

Par l'action du NCS au reflux du 1,2-DCE, le composé **131** a été transformé en marmycine B **207** (Schéma 67).

VIII.2.7 Conclusion

Nous avons achevé la première synthèse totale de la marmycine A **131**. Pour ce faire, nous avons élaboré une séquence réactionnelle convergente comportant seulement 17 étapes. La molécule cible a été obtenue avec un rendement de 0,003%.

Notre stratégie a mis en jeu trois étapes clés comportant une réaction de Diels-Alder, un couplage d'Ullmann ainsi qu'une réaction de Friedel-Crafts. Nous avons grandement simplifié la cycloaddition [4+2] régiosélective en réalisant en une seule étape la cycloaddition, l'élimination et l'aromatisation. Beaucoup de difficultés ont été rencontrées lors du couplage C-N. Beaucoup d'essais ont été réalisés en présence de palladium en faisant varier les conditions expérimentales sans succès. Il a fallu employer du cuivre pour avoir accès au produit de couplage désiré. En ce qui concerne la dernière étape de cyclisation, beaucoup de difficultés ont également été rencontrées. De nombreux essais ont été réalisés en faisant varier la nature de l'acide (Brønsted ou Lewis), le solvant et la température de chauffe. Malgré le faible rendement obtenu lors de cette étape, nous avons été en mesure de produire la molécule en quantités suffisantes en vue de l'évaluation biologique.

VIII.3 Activité cellulaire

Comme indiqué précédemment dans ce manuscrit, il a été postulé que la marmycine A **131** interagissait directement au niveau de l'ADN présent dans les noyaux cellulaires.⁹⁵ Les travaux déjà effectués par Fenical⁹⁵ ont montré que la marmycine A **131** possédait des propriétés cytotoxiques contre plusieurs lignées cancéreuses. De plus, le traitement de la lignée A2780 de cellules ovariennes tumorales par la marmycine A **131** s'est traduit par un arrêt du cycle cellulaire en phase G1/S.¹⁰⁹ Une IC₅₀ de 20 nM a également été mesurée pour cette même lignée cellulaire. Afin de confirmer ces résultats prometteurs, des études d'activité cellulaire ont été menées au sein du laboratoire. Il a donc fallu reproduire les expériences préalablement effectuées par Fenical.⁹⁵

Pour cela nous avons décidé de comparer l'activité de la marmycine A **131** avec celle de la doxorubicine **241** (Figure 21).

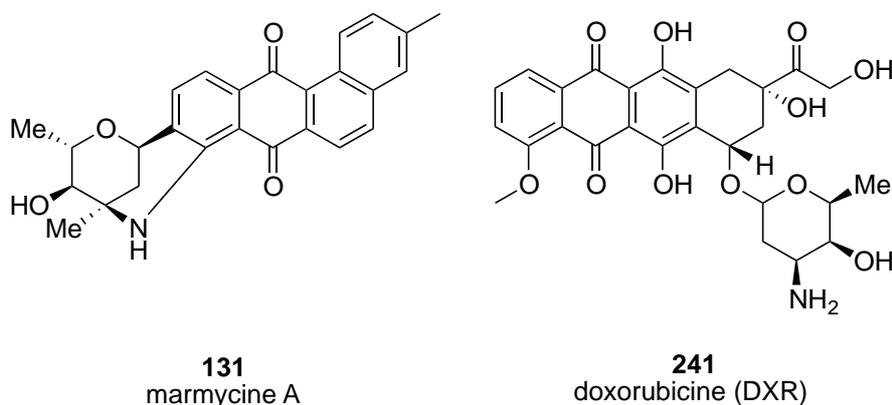


Figure 21 Structure des molécules **131** et **241**

La doxorubicine **241** est approuvée cliniquement et est utilisée dans la chimiothérapie du cancer. Cet intercalant de l'ADN est un inhibiteur de la topoisomérase de type II. Son action au sein des cellules va avoir un effet sur leur division puisqu'elle va inhiber la transcription de l'ADN et par extension sa réplication.

¹⁰⁹ Phase G1 = préparation et déclenchement de la réplication de l'ADN. Phase S = réplication de l'ADN. G1/S = point de contrôle permettant l'entrée en phase S.

VIII.3.1 Concentration inhibitrice médiane

La première des expériences qui a été conduite a été celle de la mesure de l'IC₅₀ sur la lignée cellulaire U2OS (Figure 22).

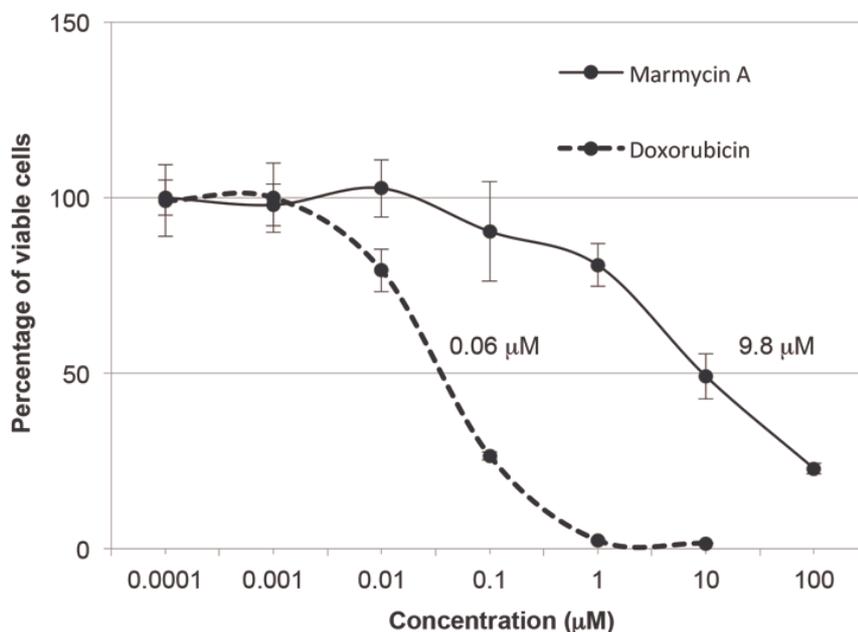


Figure 22 IC₅₀ de la marmycine A 131 et de la doxorubicine 241

L'expérience a révélé une IC₅₀ d'environ 10 µM pour la marmycine A **131** et d'environ 0.1 µM pour la doxorubicine **241** après 72 heures de traitement. Suite à cette observation, nous avons remarqué que la valeur obtenue était plus faible d'un facteur 100 environ par rapport à ce qui avait été préalablement établi (Figure 22).¹⁰⁸

VIII.3.2 Cytométrie de flux

VIII.3.2.a Présentation

Cette technique spectroscopique permet de caractériser les cellules au moyen d'un laser et/ou par fluorescence naturelle ou induite. Cette technique est définie comme l'étude précise des cellules vivantes entraînées par un flux liquide qui permet une caractérisation individuelle quantitative et qualitative, à haut débit. Le principe de la cytométrie de flux est relativement simple : cela permet d'analyser des signaux optiques ou physiques émis par une cellule captant le faisceau lumineux d'un laser. La nature des signaux mesurés donne des informations sur les propriétés intrinsèques des cellules : structure interne, dimensions et autofluorescence. Mais aussi sur les propriétés optiques de structures, de fonctions cellulaires

ou de l'ADN. Les signaux mesurés sont ensuite filtrés, collectés par des photomultiplicateurs, amplifiés et traités par un ordinateur.

De par ses propriétés et sa versatilité quant aux paramètres détectables au sein des cellules, nous avons opté pour la cytométrie de flux pour quantifier l'ADN au sein des cellules observées.

VIII.3.2.b Résultats

La quantification de l'ADN a été déterminée par cytométrie de flux. Dans la Figure 23 les histogrammes nous renseignent sur l'effet de la marmycine A **131** sur les cellules A2780.

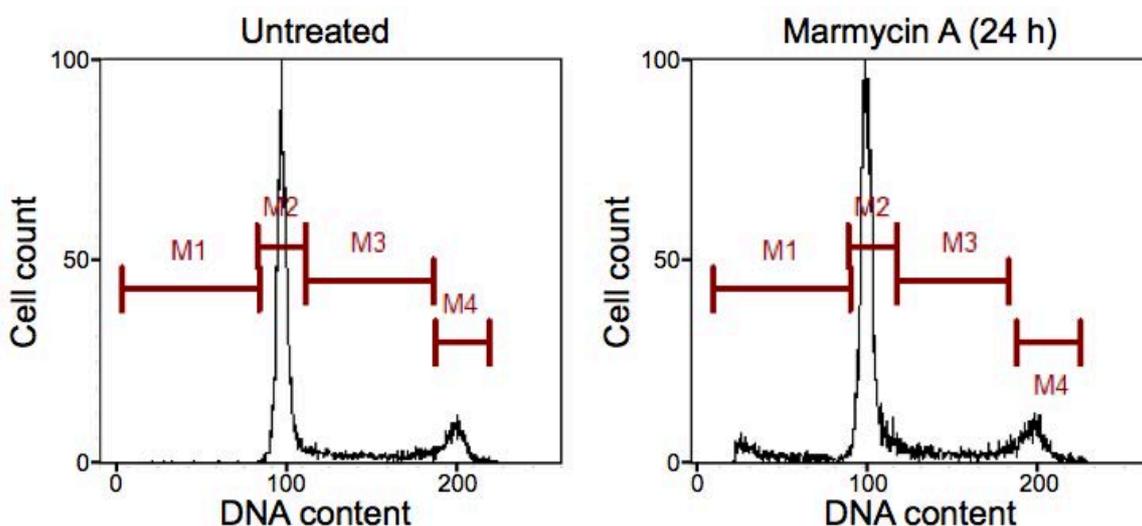


Figure 23 Quantification de l'ADN par cytométrie de flux

Nous avons constaté qu'après 24 heures de traitement la quantité d'ADN restait inchangée. Ceci nous a donc indiqué que le produit naturel **131** n'a pas induit d'arrêt du cycle cellulaire de manière directe (Figure 23).¹⁰⁸

Ce résultat couplé au fait que le squelette aromatique de **131** n'est pas plan mais légèrement incurvé a laissé supposer que son mécanisme d'action est différent d'un ciblage direct du génome. La cible semble être un autre organe de la cellule que le noyau.

Afin de confirmer notre hypothèse nous avons réalisé des expériences sur des cellules fixées que nous avons ensuite observées au microscope.

VIII.3.3 Imagerie

La fluorescence est une propriété physique intéressante que la marmycine A **131** possède naturellement. En effet, le spectre de fluorescence a indiqué une longueur d'onde d'excitation aux alentours de 525 nm ainsi qu'une longueur d'onde d'émission autour de 650 nm. Nous avons tiré profit de cette propriété pour les observations en microscopie à fluorescence en utilisant un microscope confocal à balayage laser. De plus, ceci nous a évité des altérations chimiques telles que l'ajout d'un fluorochrome afin de suivre la molécule dans la cellule.

VIII.3.3.a Effet sur le génome

Une analyse comparative a été effectuée entre la marmycine A **131** et la doxorubicine **241**. Afin d'effectuer cette comparaison, il nous a fallu introduire un témoin. Pour ce faire, nous avons opté pour le DAPI (4',6'-diamidino-2-phénylindole) qui est un composé qui interagit avec le petit sillon de l'ADN en s'y liant. Une fluorescence en résulte et ainsi les noyaux des cellules peuvent être identifiés. L'expérience a été effectuée sur des cellules épithéliales osseuses cancéreuses et plus précisément sur la lignée U2OS (Figure 24).



Figure 24 Marmycine A vs doxorubicine

La coloration bleue du DAPI a permis d'identifier le noyau des cellules. De même pour la doxorubicine **241**, connue pour agir sur le génome, qui a ciblé le noyau avec une teinte rouge. En revanche, nous avons observé que la marmycine A **131** n'était pas présente dans le noyau mais se situait dans de petites vésicules situées à sa périphérie.

Cette expérience a remis en question le fait que **131** soit un agent intercalant de l'ADN et induise la mort des cellules cancéreuses par l'arrêt du cycle cellulaire. Afin d'apporter plus d'éléments en faveur d'un ciblage non génomique, et d'étayer notre hypothèse, des études sur

des marqueurs de l'ADN ont été menées. L'analyse a ensuite été faite par une expérience de western blot.

Les noyaux cellulaires contiennent des protéines appelées histones qui ont pour fonction le compactage de l'ADN. Par leur action, il est ainsi possible d'emmagasiner une grande quantité d'ADN dans les nucléosomes, qui sont apparentés à des petits espaces de stockage au sein du noyau. Les histones sont divisées en plusieurs classes, dont la classe H2A qui est impliquée dans l'enroulement de l'ADN.

Lors de la duplication de l'ADN, il existe dans le cycle cellulaire des points de contrôle qui assurent le bon déroulement des événements. Si l'ADN se trouve endommagé lors du contrôle, la duplication est immédiatement arrêtée. Ces dommages sont détectés grâce à des phosphorylations induites par des protéines kinases (Chk2). La phosphorylation de γ H2AX est un marqueur de la cassure de l'ADN_{db}.

Autrement dit, si l'ADN est endommagé Chk2 va activer p53 en la phosphorylant (p-p53). p-p53 va activer p21 qui à son tour va inhiber les cyclines. Il en résulte l'arrêt du cycle cellulaire. Ceci a pu ensuite être observé en réalisant un western blot qui a permis de séparer les protéines par différence de taille, et ainsi de les identifier. Cette analyse complémentaire est représentée dans la Figure 25.

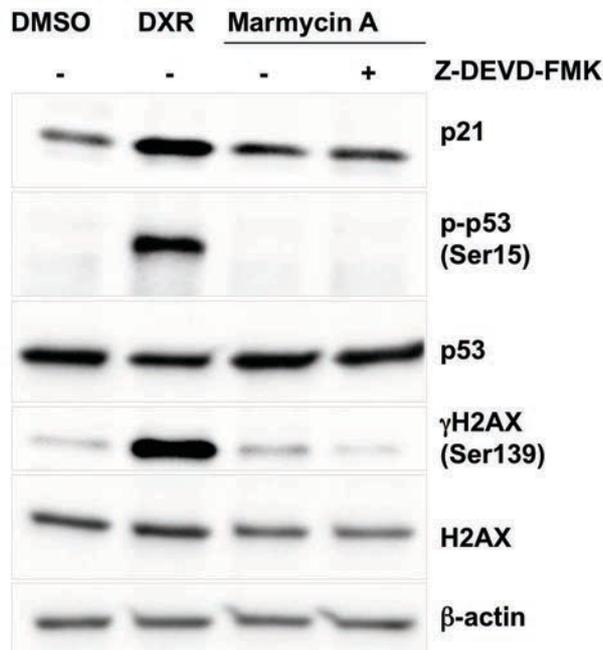


Figure 25 Western blot renseignant sur l'effet de le marmycine sur le génome

Les cultures cellulaires ont été indépendamment traitées par le DMSO, la doxorubicine **241** et la marmycine A **131**. Les résultats ont été observés après 24 heures d'incubation à 37 °C. Nous avons constaté que lorsque les cellules ont été traitées par la doxorubicine **241** (DXR) une surexpression de p21, p-p53 et de γ H2AX a été observée. Ce résultat, est en accord avec l'apparition de lésions au niveau l'ADN. En effet, comme il a été précisé précédemment, **241** a une action directe sur le génome. Nous avons également constaté que lorsque les cellules ont été traitées par la marmycine A **131** il n'y a pas eu de surexpression de p21 ni de p-p53. De plus, γ H2AX n'a été que très faiblement exprimée. Ce résultat nous a donc indiqué que la marmycine A **131** n'induit pas directement de lésions sur l'ADN. La faible expression de γ H2AX a indiqué qu'une mort cellulaire existe mais elle a été induite par un mécanisme différent de celui de la doxorubicine **241**. De plus, lorsque les cellules ont subi un co-traitement de marmycine A **131** et d'inhibiteur de caspases 3 Z-DEV-FMK, l'expression de γ H2AX n'a plus été observée. Les caspases sont des enzymes impliquées dans l'apoptose qui est la mort cellulaire programmée (Figure 25).¹⁰⁸

Notre hypothèse a donc été validée, la marmycine A **131** n'a pas d'interaction directe avec le génome. Nous avons par la suite voulu identifier le mécanisme d'action de la marmycine A **131** et savoir dans quel organe de la cellule le produit naturel se localisait.

VIII.3.3.b Identification de l'organe

La fluorescence intrinsèque de la marmycine A **131** nous a également permis d'effectuer du "live imaging". Le produit a pu être injecté dans le milieu cellulaire afin d'étudier son comportement en direct (Figure 26).

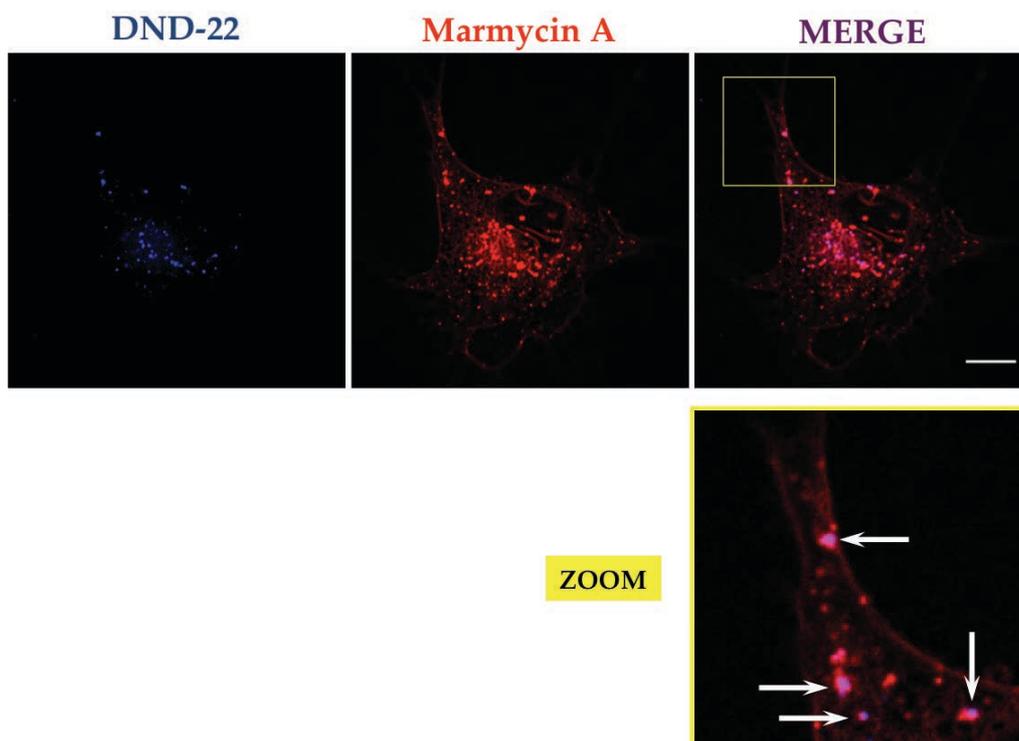


Figure 26 Immunofluorescence en présence de DND 22

On a pu constater que la marmycine A **131** s'accumulait dans la membrane apolaire, mais aussi dans de petites vésicules bien distinctes et définies. Ceci nous a renseigné dans un premier temps sur le caractère lipophile de la molécule naturelle **131**, puis dans un deuxième temps sur son mode d'entrée dans la cellule par phénomène d'endocytose.

Lorsque les cellules sont mises en contact avec le DND-22 (un marqueur lysosomal), on a constaté que de petites vésicules ont également été marquées. Lorsque les deux images ont été superposées nous avons constaté une co-localisation entre la marmycine A **131** et le DND-22. Ce résultat a indiqué qu'il existe une proximité physique entre ces deux composés. En d'autres termes, la localisation de la marmycine A **131** a été observée au niveau des lysosomes (Figure 26).¹⁰⁸

Pour confirmer que la marmycine A **131** s'accumule bien dans les lysosomes, nous avons décidé d'évaluer sa localisation en présence de GFP-Lamp1, un marqueur biologique des lysosomes.¹¹⁰ Lamp1, est une glycoprotéine qui joue un rôle dans le maintien de l'intégrité de la membrane lysosomale. Cette protéine est également impliquée dans la régulation de la fusion entre les lysosomes et les phagosomes. GFP est une protéine intrinsèquement

¹¹⁰ (a) Eskelinen, E.-L.; Tanaka, Y.; Saftig, P. *Trends Cell Biol.* **2003**, *13*, 137–145 (b) Huynh, K. K.; Eskelinen, E.-L.; Scott, C. C.; Malevanets, A.; Saftig, P.; Grinstein, S. *EMBO J.* **2007**, *26*, 313–324.

fluorescente qui permet la visualisation des lysosomes au microscope (vert). Cette fois-ci, l'observation au microscope a été effectuée sur des cellules fixées qui ont été traitées par le DAPI, le GFP-Lamp1, et la marmycine A **131** (Figure 27).¹⁰⁸

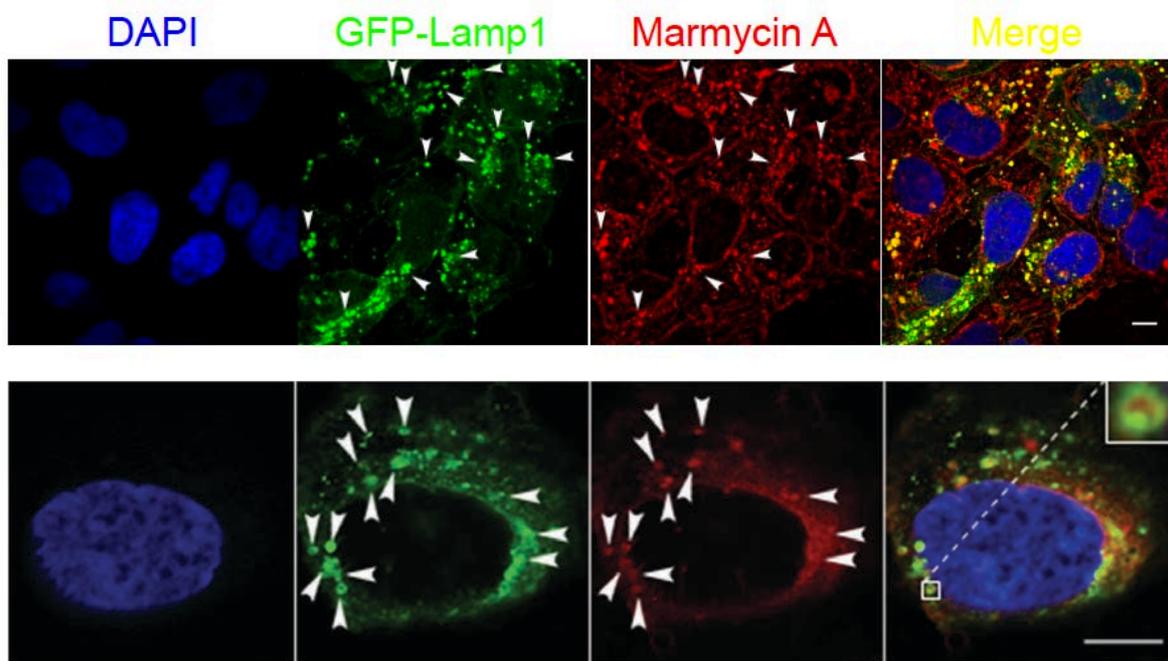


Figure 27 Immunofluorescence en présence de GFP-Lamp1

Comme prévu, les noyaux ont été teints en bleu par le DAPI, et les lysosomes marqués en vert par la GFP-Lamp1. Nous avons, de nouveau, pu constater que la superposition entre les images a montré une co-localisation entre GFP-Lamp1 et la marmycine A **131**. Dans certaines cellules nous avons même pu apercevoir une tache rouge entourée de vert. Nous avons pu en déduire que la marmycine A **131** se loge dans le lumen des lysosomes.

Afin de s'assurer que notre produit naturel n'est pas une simple molécule lipophile qui interagit avec les membranes de manière générale, une nouvelle expérience d'immunofluorescence de la protéine RCAS1 présente dans l'appareil de Golgi a été menée. Le résultat de l'expérience est exposé dans la Figure 28.¹⁰⁸

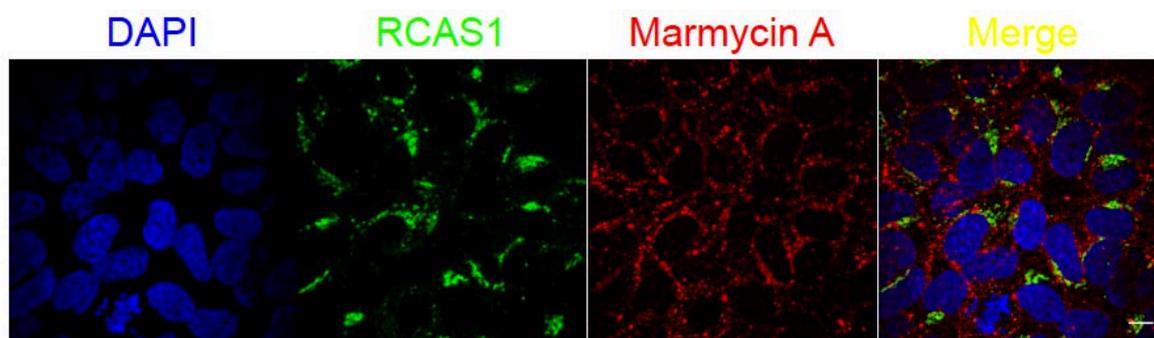


Figure 28 Immunofluorescence en présence de RCAS1

Nous avons constaté que RCAS1 et la marmycine A **131** sont localisées dans deux organites différents. En effet, lors de la superposition des images aucune co-localisation n'a été observée.

En conclusion le produit naturel, dont nous avons réalisé la synthèse, cible les lysosomes au sein de la cellule.

VIII.3.3.c Analyse comparative entre la marmycine A **131** et l'artésunate **243**

L'artésunate **243** est un peroxyde organique utilisé dans le traitement du paludisme (Figure 29). Son activité biologique est connue pour cibler les lysosomes. Plus précisément l'interaction se fait avec le fer présent en grande quantité où des radicaux sont formés par une réaction de Fenton.¹¹¹ La formation de ces radicaux va perméabiliser la membrane lysosomale ce qui engendre le relargage de son contenu. Par exemple, les cathépsines peuvent, au niveau du cytosol, activer des protéines pro-apoptotiques. Cette activation va perméabiliser la membrane externe de la mitochondrie qui, à son tour, va activer la voie apoptotique mitochondriale en relargant le cytochrome c dans le cytosol. Ce dernier va activer la caspase 9, responsable de la mort cellulaire programmée.

¹¹¹ Hamacher-Brady, A.; Stein, H. A.; Turschner, S.; Toegel, I.; Mora, R.; Jennewein, N.; Efferth, T.; Eils, R.; Brady, N. R. *J. Biol. Chem.* **2011**, 286, 6587–6601.

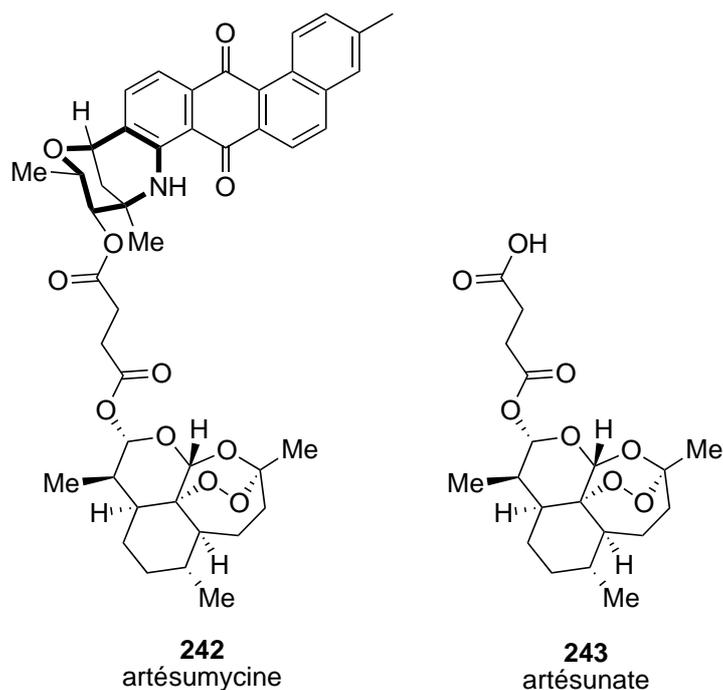


Figure 29 Structure de l'artésunamine 242 et de l'artésunate 243

Raisonnant sur l'action connue de l'artésunate **243** et le ciblage des lysosomes par la marmycine A **131**, nous avons voulu savoir si le composé **242** qui a été baptisé artésunamine pouvait combiner à la fois les propriétés de la marmycine A **131** et celles de l'artésunate **243**. Les expériences ont été réalisées sur les cellules MDA-MB-231 impliquées dans le cancer du sein chez la femme (Schéma 68).

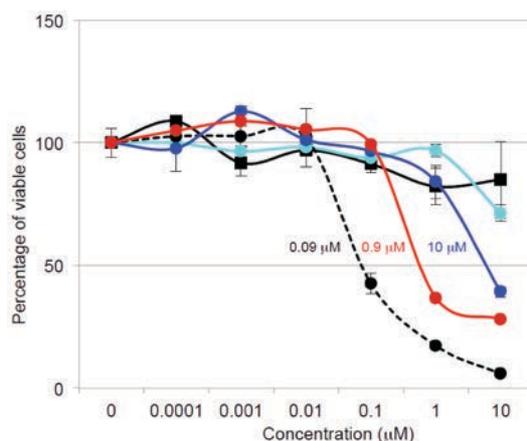


Schéma 68 IC₅₀ de l'artésunamine

À notre plus grand bonheur, nous avons constaté que l'activité antiproliférative de **242** a été améliorée comparativement avec celle de **131**. En effet, on a observé une IC₅₀ de 0.09 µM pour **242** (pointillés noirs) contre 10 µM pour **131** (cyan) et 0.9 µM pour l'artésunate **243** (rouge). Afin de s'assurer que **242** n'a pas été hydrolysée dans le milieu cellulaire, nous avons

réalisé une expérience de contrôle en traitant les cellules par **131** et **243**. L'IC₅₀ mesurée a été de 10 µM (bleu). Ceci est en accord avec une amélioration de l'activité antiproliférative du composé **242** (Schéma 68).

Afin de vérifier que l'artésumycine cible également les lysosomes, une nouvelle expérience d'immunofluorescence a été effectuée sur la lignée U2OS (Figure 30).

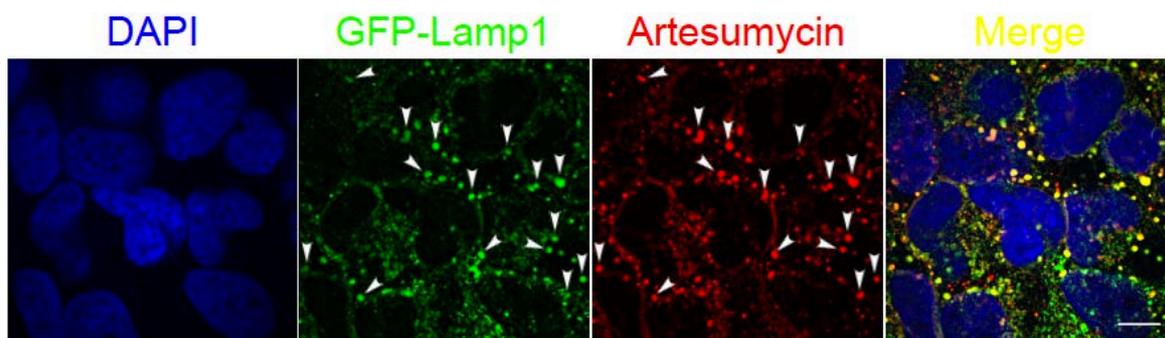


Figure 30 Immunofluorescence en présence de l'artésumycine

Les images obtenues par microscopie à fluorescence nous ont indiqué que l'artésumycine **242** cible bel et bien les lysosomes (Figure 30).

VIII.3.4 Conclusion

Après avoir synthétisé la marmycine A **131**, des études sur l'activité biologique ont été menées par l'équipe de Rodriguez. Des études de prolifération ont permis de déterminer l'IC₅₀ à une valeur d'environ 10 µM. Différentes analyses telles que l'immunofluorescence ou le western blot, couplées à la microscopie ont permis d'identifier les lysosomes comme la cible du produit naturel.

CONCLUSION GENERALE

IX Conclusion générale sur la synthèse totale de la marmycine A

Au cours de ce travail, j'ai été impliqué dans ce projet de synthèse totale naissant d'une collaboration entre mon directeur de thèse le Pr Malacria et le Dr Rodriguez. Ma contribution à ce projet a consisté à synthétiser le précurseur aromatique **197**. Dans ce travail d'équipe j'ai pu apprendre énormément d'un point de vue scientifique. En effet, la synthèse totale, aussi ingrate soit elle, permet de travailler sur différents types de réactions tout au long de la construction de la molécule cible et ainsi permet d'apprendre beaucoup plus que dans un sujet de méthodologie. Travailler sur la synthèse d'une molécule d'intérêt thérapeutique possède également l'avantage d'acquérir des compétences au niveau de la biologie. Le fait de suivre les différentes expériences qui ont été menées à ce niveau m'a permis de développer une curiosité pour la biologie. Ce travail en collaboration m'a également permis de tirer profit des compétences de chacun, et ainsi d'enrichir les miennes.

PARTIE EXPERIMENTALE

X Experimental part

X.1 General remarks

X.1.1 Reagent and solvent

All reactions were performed with anhydrous solvents obtained by purification on a Innovative Technology Inc. PureSolv column, or dried over activated molecular sieves.

All the reagents were used without further purification. Molecular sieves were activated before use by heating at 600°C under high vacuum for 20 min or by heating under microwaves for 2minutes.

X.1.2 Chromatography technologies

Reactions were monitored by TLC. Thin layer chromatography was performed on an aluminum foil, which was coated with a thin layer of silica gel (60 F₂₅₄). Usual methods for revelation were employed: ultraviolet light (with a wavelength of 254 nm or 365 nm) or specific color reagents (like potassium permanganate, phosphomolybdic acid, vanillin, draggendorf reagent).

Compounds were purified by flash chromatography on silica gel with Combiflash-companion system (pressure: 50-200 psi). For high resolution and reproducibility, normal-phase packed Grace or Interchim columns were used.

X.1.3 Analysis instruments

NMR spectra were recorded on Bruker avance-300 or Bruker AC-500 machines with tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Usually, compounds were dissolved in deuterated solvents.

For ¹H NMR, the NMR spectroscopic data are given in parts per million (ppm). Coupling constant, usually denoted *J*, are given in unit of hertz (Hz). Multiplicity are designed by abbreviation: singlet (s), broad singlet (brs), doublet (d), doublet of doublet (dd), doublet of doublet of doublet (ddd), doublet of doublet of doublet of doublet (dddd), triplet (t), doublet of triplet (dt), doublet of doublet of triplet (ddt), quartet (q), doublet of quartet (qd), quintet (quint.), sept. (septuplet), multiplet (m).

For ^{13}C NMR, chemical shift are also expressed in parts per million (ppm) and the central signal of CDCl_3 as used as internal standard ($\delta = 77.16$ ppm). Two-dimensional NMR spectra (COSY, HMQC, HMBC) provide more information for structure characterization.

Mass data were obtained on an AUTOMASS ThermoFinnigan spectrometer with electrospray or electronebullisation ionisation and quadrupole mass filter. HRMS data were recorded either by LCT spectrometer (Waters) or by LCT Premier XE (Waters) with ESI ionisation and TOF analyzer.

Analytical chiral HPLC was performed with a Waters 2695 HPLC separation module using either a Chiralpak IA, OJ-H or IC column (4.6 mm x 250 mm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd. Analytical chiral SFC was performed with a Thar SFC Analytical-to-prep-oven using AD-H column (4.6 mm x 250 mm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd.

LCMS analyses were obtained on a LCT Premier XE apparatus (Waters). The components of the sample are ionized by electrospray (ESI) and ions are separated by a time of flight (TOF) analyzer in W form. Chromatographic system was composed by an Acquity UPLC (Waters) with gradient procedure : $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 95/5 to 100% MeCN over 7min. Detection was possible thanks to an ultraviolet detector (UV) and a photodiode array detector (PDA).

Optical rotary power was determined in a 10 cm cell on an Anton Parr polarimeter. Samples are solubilized in chloroform and specific optical rotation are defined by the following equation: $[\alpha]_D^{20} = 100 a / l c$ (a: angle in $^\circ$, l: path length in dm, c: sample concentration $c = 1 = 10$ mg/mL).

Infrared spectra were recorded by a Perkin Elmer FT-IR 100 spectrum spectrometer. Samples are analyzed either in solid form, squeezed on a diamond, or in liquid form after solubilization in dichloromethane.

Reactions under microwave irradiation were performed in an Anton Parr MCP300 reactor.

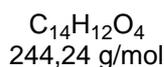
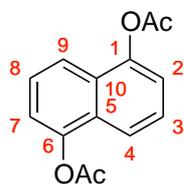
X.2 Benz[a]anthraquinone-type synthesis

X.2.1 Synthesis of the dienophile

► Naphthalene-1,5-diol diacetate 187

A mixture of naphthalene-1,5-diol (5g, 31.2 mmol), Ac_2O (6.5 mL, 68.7 mmol, 2.2 eq.), and pyridine (5.5 mL, 68.7 mmol, 2.2 eq.) in 300 mL of CH_2Cl_2 was stirred at room temperature

for 2 h. The medium was then quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 , and washed with brine. After work up and flash chromatography over silica gel, compound **187** was obtained: 5.8 g (23.77 mmol, 76%).



Purification: (Heptane/Ethyl acetate = 100/0 \rightarrow 50/50)

Solid

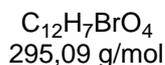
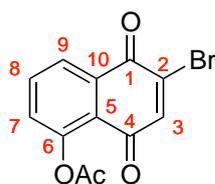
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_2 , H_7), 7.51 (dd, $J = 8.5$, 7.5 Hz, 2H, H_3 , H_8), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_4 , H_9), 2.47 (s, 6H, 2 CH_3 OAc)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (2 C_q OAc), 146.9 (C_1 , C_6), 128.3 (C_5 , C_{10}), 126.2 (C_3 , C_8), 119.4 (C_4 , C_9), 118.9 (C_2 , C_7), 21.2 (2 CH_3 OAc)

HRMS (APPI) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.0808 found 245.0812

► 5-Acetoxy-2-bromonaphthalene-1,4-dione **159**

A solution of NBS (15.6 g, 95.08 mmol, 4 eq.) in 180 mL of AcOH and 360 mL of H_2O was heated at 65 °C. A solution of **187** (5.8g, 23.77 mmol) in 180 mL of AcOH was added dropwise and the mixture was stirred for 1h. After extraction with DCM and washing with H_2O and brine, the mixture was dried over MgSO_4 . Precipitation in MTBE allowed the obtention of the desired compound: 4.2 g (14.24 mmol, 60%).



Yellow solid

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H, H_7), 7.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_8), 7.42 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H, H_9), 7.39 (s, 1H, H_3), 2.44 (s, 3H, CH_3 OAc)

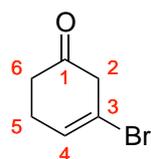
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 181.1 (C_4), 177.6 (C_1), 169.4 (C_q OAc), 150.0 (C_6), 141.6 (C_3), 138.7 (C_2), 135.1 (C_8), 132.7 (C_{10}), 130.5 (C_9), 126.5 (C_7), 123.3 (C_5), 21.2 (CH_3 OAc)

HRMS (APPI) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.9600 found 293.9528

X.2.2 Synthesis of the diene

► 3-Bromocyclohex-2-en-1-one **221**

A three-necked flask equipped with a magnetic stirring and argon flow was charged with triphenylphosphine (37.5 g, 142.9 mmol, 1.6 eq.) in 300 mL of benzene. To this cooled solution was added dropwise bromine (7.4 mL, 142.9 mmol, 1.6 eq.) in benzene. When the medium turned from orange to white triethylamine (20 mL, 142.9 mmol, 1.6 eq.) was added. To this cooled mixture was added dropwise 1,3-cyclohexanedione (10 g, 89.3 mmol, 1.0 eq.) in 100 mL of chloroform. After 3 h of stirring at room temperature the resulting reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was washed with water, brine, and dried over MgSO₄. Removal of the solvent in vacuo gave a orange-brown solid which was purified by flash chromatography over silica gel, to yield 5.75 g (32.9 mmol, 74%) of 3-bromocyclohexenone **221**.



C₆H₇BrO
175,02 g/mol

Purification: (PE/MTBE = 100/0 → 70/30)

Colorless liquid

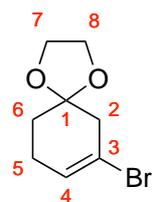
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, **H**₂), 2.82 (td, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 2H, **H**₄), 2.43-2.38 (m, 2H, **H**₆), 2.21 (m, 2H, **H**₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.4 (**C**₁), 150.2 (**C**₄), 132.7 (**C**₃), 36.5 (**C**₂), 36.4 (**C**₆), 23.1 (**C**₅)

HRMS (APPI) calcd. for C₆H₇BrO⁺ [M+H]⁺ 174.9759, found: 174.9744

► 3-Bromo-1-dioxolane-cyclohex-3-ene **222**

A solution of 5.75 g (32.9 mmol, 1.00 eq.) of **221**, 3.7 mL of ethylene glycol (59.1 mmol, 1.8 eq.), and 115 mg (0,66 mmol, 0.02 eq.) of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate in 820 mL of benzene was refluxed for 2 h with azeotropic removal of water. The solution was washed with 5% sodium bicarbonate, brine and dried over MgSO₄. Removal of the solvent in vacuo gave a colorless liquid which was purified by flash chromatography over silica gel to yield 3.96 g (18.1 mmol, 55%) of **222**.



$C_8H_{11}BrO_2$
219,08 g/mol

Purification: (PE/MTBE = 100/0 → 70/30)

Colorless liquid

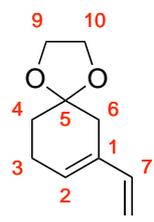
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.28-5.95 (m, 1H, H_4), 4.13-3.90 (m, 4H, H_7, H_8), 2.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_2), 2.37-2.16 (m, 2H, H_5), 1.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_6)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 128.1 (C_4), 117.7 (C_1), 108.1 (C_3), 64.7 (C_7, C_8), 45.5 (C_2), 30.3 (C_6), 25.5 (C_5)

HRMS (APPI) calcd. for $C_8H_{12}BrO_2^+$ $[M+H]^+$ 219.0021 found 219.0015

► 5-Dioxolane-1-vinylcyclohex-1-ene **224**

A solution of vinylmagnesium bromide (60 mL, 1.0 M, 60.3 mmol, 3.33 eq.) in THF was added to a mixture of 4 g of **222** (18.3 mmol, 1.0 eq.) in THF (60 mL), which contains catalytic amounts of $Pd(PPh_3)_4$ (1.05 g, 0.91 mmol, 3.33 eq.). The mixture was refluxed until the mild turned to black, hydrolyzed with H_2O and extracted with MTBE. After work up and flash chromatography over silica gel, compound **224** was obtained: 2.47 g (14.9 mmol, 82%).



$C_{10}H_{14}O_2$
166,22 g/mol

Purification: (PE/MTBE = 100/0 → 70/30)

Colorless liquid

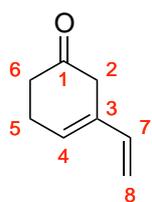
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (dd, $J = 17.5, 10.5$ Hz, 1H, H_7), 5.77 (m, 1H, H_2), 5.03 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H_8), 4.92 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_8), 4.15 – 3.91 (m, 4H, H_9, H_7), 2.39-2.35 (m, 4H, H_6, H_3), 1.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_4)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139.3 (C_2), 134.3 (C_1), 128.3 (C_7), 110.6 (C_8), 108.5, 64.6 (C_9, C_{10}), 34.7 (C_6), 31.1 (C_4), 24.7 (C_5)

HRMS (APPI) calcd. for $C_{10}H_{15}O_2^+$ $[M+H]^+$ 167.1072 found 167.1067

► 3-Vinyl-3-cyclohex-1-one **225**

To a solution of **224** (2.47 g, 14.88 mmol) in 23 mL of water was added 47 mL of a solution of $LiBF_4$ (1.0 M, 63.98 mmol, 4.3 eq.). The mixture was stirred overnight and CH_2Cl_2 was added. After work up and flash chromatography over silica gel, compound **225** was obtained: 1.03 g (8.44 mmol, 71%).



$C_8H_{10}O$
122,16 g/mol

Purification: (PE/MTBE = 100/0 → 70/30)

Colorless liquid

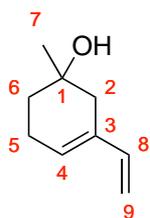
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.43 (dd, $J = 17.0, 11.0$ Hz, 1H, H_7), 5.95 (bs, 1H, H_4), 5.04 (d, $J = 17.0$, 1H, H_8), 5.02 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H_8), 3.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, H_2), 2.58-2.57 (m, 2H, H_5), 2.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_6)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 208.6 (C_1), 137.4 (C_7), 134.0 (C_3), 127.5 (C_4), 111.3 (C_8), 38.4 (C_6), 37.8 (C_2), 24.8 (C_2)

HRMS (APPI) calcd. for $C_8H_{11}O^+$ $[M+H]^+$ 123.0810 found 123.0805

► 1-Methyl-3-vinyl-3-cyclohexen-1-ol **219**

A solution of dry $CeCl_3$ (13.7g, 20.5 mmol, 2.7 eq.) in 80mL of THF was stirred at room temperature for 2 hours. The medium is cooled at 0 °C in order to add dropwise the solution of $MeMgBr$ (40mL, 1.4 M, 55.7 mmol, 2.7 eq.) in diethyl ether. After 2 hours at 0 °C, a solution of **225** (2.5 g, 20.5 mmol) in 10 mL of THF was added dropwise to the medium. After 30 min at 0 °C, the medium was hydrolyzed with aqueous saturated solution of NH_4Cl , and was extracted with MTBE. After work up and flash chromatography over silica gel, compound **219** was obtained: 2.22 g (16.1 mmol, 80%).



$C_9H_{14}O$
138,21 g/mol

Purification: (PE/MTBE = 100/0 → 70/30)

Colorless liquid

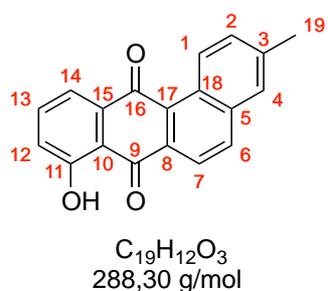
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.39 (dd, $J = 17.5, 10.5$ Hz, 1H, H_9), 5.76 (bs, 1H, H_4), 5.07 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H_9), 4.92 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_9), 2.40-1.53 (m, 7H, H_2, H_5, H_6, OH), 1.31 (s, 3H, H_7)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139.6 (C_4), 134.2 (C_3), 128.2 (C_8), 110.5 (C_9), 68.9 (C_1), 38.5 (C_2), 35.1 (C_6), 28.9 (C_7), 23.5 (C_5)

X.2.3 Synthesis of the aromatic precursor

► 8-hydroxy-3-methyltetraphene-7,12-dione **196**

A solution of **159** (3.26 g, 11.05 mmol) and **219** (1.52 g, 11.05 mmol) in 35 mL of toluene was stirred at 100°C for 16 hours. The solvent was slowly removed under reduced pressure. 30 mL of MeOH was then added and the medium was stirred at room temperature in dark for 4 hours under O₂ atmosphere. K₂CO₃ (4.6g, 33.15 mmol, 3eq.) was added and the mixture was stirred for 1 hour. The mixture was neutralized with HCl 1N until pH = 1. After extraction with DCM and washing with H₂O and brine, the mixture was dried over MgSO₄. After work up and flash chromatography over silica gel, compound **196** was obtained: (960 mg, 3.3 mmol, 33%).



Yellow solid

Purification: (EP / MTBE = 100/0 → 90/10)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.39 (s, 1H, OH), 9.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₁), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₇), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₆), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₄), 7.65-7.62 (m, 2H, H₄, H₁₃), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₂), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₁₂), 2.53 (s, 3H, H₁₉)

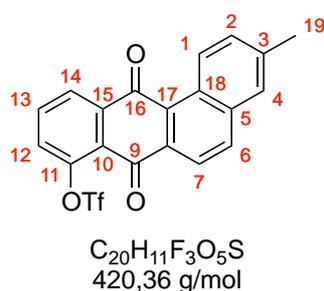
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 189.2 (C₁₆), 185.8 (C₉), 161.9 (C₁₁), 139.6 (C₃), 137.5 (C₁₅), 136.8 (C₁₃), 135.2 (C₁₇), 134.9 (C₆), 133.2 (C₈), 132.6 (C₂), 129.9 (C₁₈), 128.9 (C₅), 128.6 (C₁), 127.9 (C₄), 123.6 (C₇), 122.1 (C₁₂), 119.7 (C₁₄), 115.5 (C₁₀), 21.8 (C₁₉)

HRMS (APPI) calcd. for C₁₉H₁₃O₃⁺ [M+H]⁺ 289.0865 found 289.0868

► 3-methyl-7,12-dioxo-7,12-dihydrotetraphen-8-yl trifluoromethanesulfonate **197**

A solution of **196** (62 mg, 0.217 mmol) in dichloromethane (9 mL) was cooled to -78 °C prior the addition of triethylamine (0.12 mL, 0.868 mmol) and the reaction mixture was stirred for 30 min. Triflic anhydride (0.14 mL, 0.868 mmol) was then added dropwise and the reaction was allowed to warm to room temperature over 6 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. NaHCO₃. The combined organic layer was dried

over MgSO_4 and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography to afford **197** (71 mg, 0,169 mmol 78%).



Yellow solid

Purification : (EP / MTBE = 100/0 → 90/10)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_1), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{14}), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_7), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_6), 7.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{13}), 7.67 (s, 1H, H_4), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_2), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{12}), 2.55 (s, 3H, H_{19})

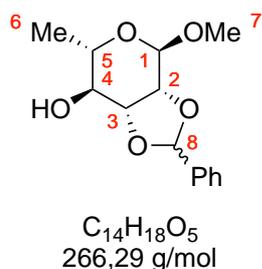
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 184.3 (C_{16}), 181.9 (C_9), 147.1 (C_{11}), 139.7 (C_3), 137.3 (C_{15}), 137.1 (C_{17}), 135.5 (C_{13}), 135.1 (C_6), 133.9 (C_8), 132.8 (C_2), 128.5 (C_{18}), 128.4 (C_1), 128.1 (C_4), 128.0 (C_7), 127.8 (C_{12}), 124.9 (C_5), 122.9 (C_{14}), 120.2 (C_{10}), 117.7 ($\text{C}_q \text{OTf}$), 21.8 (C_{19})

HRMS (APPI) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.0358 found 421.0354

X.3 Aminosugar synthesis

► Methyl 2,3-*O*-benzylidene-6-deoxy- α -L-mannopyranoside **228**

A mixture of methyl α -L-rhamnopyranoside **218** (10 g, 56.1 mmol), benzaldehyde dimethyl acetal (10.11 mL, 67.3 mmol), and *p*-toluenesulfonic acid (0.27 g, 1.4 mmol) was refluxed in dry dimethylformamide (11 mL) under reduced pressure (water aspirator vacuum) overnight. The reaction mixture was neutralized with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with *tert*-butylmethylether. The combined organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated to dryness under reduced pressure. The yellow mixture of isomers **228** (14.62 g, 98%) was used in the next step without further purification.



Yellow oil

Mixture of isomers

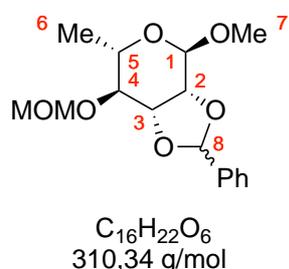
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.45 (m, 2H, H_{Ar} Ph), 7.45 – 7.31 (m, 8H, H_{Ar} Ph), 6.07 (s, 1H, H_1), 5.86 (s, 1H, H_1), 4.98 (s, 1H, H_8), 4.90 (s, 1H, H_8), 4.37 (dd, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H, H_3), 4.25 – 4.14 (m, 2H, H_2, H_3), 4.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_2), 3.72 – 3.59 (m, 2H, H_5), 3.55 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_4), 3.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_4), 3.47 – 3.37 (m, 2H, OH), 3.36 (s, 3H, H_7), 3.33 (s, 3H, H_7), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_6), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_6)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.5 (C_q Ph), 136.9 (C_q Ph), 129.4 (CH Ph), 129.1 (CH Ph), 128.4 (CH Ph), 128.3 (CH Ph), 126.7 (CH Ph), 126.1 (CH Ph), 104.0 (C_1), 102.7 (C_1), 97.9 (C_8), 97.8 (C_8), 79.7 (C_3), 78.2 (C_3), 77.9 (C_4), 75.3 (C_2), 74.4 (C_2), 71.5 (C_4), 65.6 (C_5), 65.2 (C_5), 54.8 (C_7), 54.7 (C_7), 17.3 (C_6), 17.3 (C_6)

HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{14}H_{19}O_5^+$ $[M+H]^+$ 267.1227 found 267.1219

► **Methyl 2,3-O-benzylidene-6-deoxy-4-O-(methoxymethyl)- α -L-mannopyranoside 229**

To a solution **228** (3.60 g, 13.5 mmol) and Hünig's base (4.71 mL, 27.1 mmol, 2 eq.) in 50 mL of CH_2Cl_2 was slowly added MOMCl (2.05 mL, 27.1 mmol, 2 eq.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 72 h prior addition of sat. aq. $NaHCO_3$ and was extracted with MTBE. The combined organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography to provide 3.80 g (91%) of **229** as a mixture of two diastereomers.



Colorless oil

Purification: (Heptane / Ethyl acetate = 80/20)

Mixture of isomers

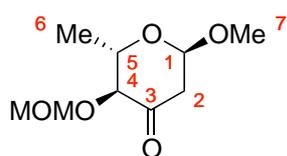
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (m, 2H, H_{Ar} Ph), 7.48–7.33 (m, 8H, H_{Ar} Ph), 6.14 (s, 1H, H_1), 5.91 (s, 1H, H_1), 5.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_2 MOM), 4.98 (s, 1H, H_8), 4.92 (s, 1H, H_8), 4.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_2 MOM), 4.71 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_2 MOM), 4.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_2 MOM), 4.49 (dd, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H, H_3),

4.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, **H₃**), 4.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, **H₂**), 4.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, **H₂**), 3.77–3.67 (m, 2H, **H₅**), 3.57 (dd, $J = 10.0, 7.5$ Hz, 1H, **H₄**), 3.50–3.45 (m, 1H, **H₄**), 3.44 (s, 3H, **CH₃ MOM**), 3.40 (s, 3H, **CH₃ MOM**), 3.38 (s, 3H, **H₇**), 3.37 (s, 3H, **H₇**), 1.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, **H₆**), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, **H₆**)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (**C_q Ph**), 137.2, (**C_q Ph**), 129.4 (**CH Ph**), 129.3 (**CH Ph**), 128.5 (**CH Ph**), 128.5 (**CH Ph**), 126.8 (**CH Ph**), 126.3 (**CH Ph**), 104.2 (**C₁**), 102.8 (**C₁**), 98.1 (**C₈**), 97.9 (**C₈**), 96.4 (**CH₂ MOM**), 96.4 (**CH₂ MOM**), 79.5 (**C₃**), 79.0 (**C₄**), 78.3 (**C₂**), 77.9 (**C₃**), 75.6 (**C₂**), 75.3 (**C₄**), 64.4 (**C₅**), 64.2 (**C₅**), 56.0 (**CH₃ MOM**), 55.9 (**CH₃ MOM**), 55.0 (**C₇**), 54.9 (**C₇**), 17.9 (**C₆**), 17.8 (**C₆**)
HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₆H₂₃O₆⁺ [M+H]⁺ 311.1489 found 311.1490

► **Methyl 2,6- dideoxy-4-O-(methoxymethyl)- α -L-erythrohexopyranosid- 3-dose 230**

A solution of **229** (5 g, 16.1 mmol) in freshly distilled tetrahydrofuran (200 mL) was cooled to -40 °C under argon prior dropwise addition of *sec*-butyllithium (1.6 M in hexane, 30 mL, 48.3 mmol). After 1.5 h, the mixture was poured into ice-water containing NH₄Cl and the organic material was extracted with dichloromethane. The combined organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate, 7:3) to afford **230** (2 g, 61%).



C₉H₁₆O₅
204,22 g/mol

White solid

Purification: (Heptane / Ethyl acetate = 70/30)

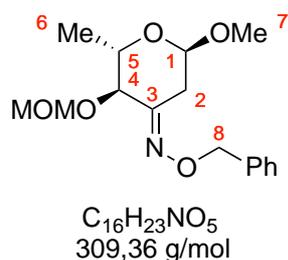
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.05 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, **H₁**), 4.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, **CH₂ MOM**), 4.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, **CH₂ MOM**), 4.04–3.83 (m, 2H, **H₅, H₄**), 3.41 (s, 3H, **CH₃ MOM**), 3.31 (s, 3H, **H₇**), 2.73 (ddd, $J = 14.0, 4.5, 1.0$ Hz, 1H, **H₂**), 2.56 (dd, $J = 14.0, 1.0$ Hz, 1H, **H₂**), 1.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, **H₆**)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 203.0 (**C₃**), 99.6 (**C₁**), 96.5 (**CH₂ MOM**), 81.6 (**C₄**), 69.2 (**C₅**), 56.3 (**CH₃ MOM**), 54.9 (**C₇**), 46.9 (**C₂**), 18.9 (**C₆**)

HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₉H₁₆O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 227.0890 found 227.0893.

► **Methyl 4-*O*-methoxymethyl-2,6-dideoxy- α -L-threo- hexopyranosid-3-ulose *O*-benzyloxime 231**

To a solution of **230** (0.30 g, 1.47 mmol) in ethanol (30 mL) was added *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (0.70 g, 4.41 mmol) and sodium acetate (0.80 g, 5.88 mmol). After stirring at room temperature for 2 h, the mixture was filtered, concentrated to dryness under reduced pressure and purified by flash chromatography to afford **231** (0.41 g, 90%).



White solid

Purification: (Heptane / Ethyl acetate = 70/30)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.27 (m, 5H, H_{Ar} Ph), 5.14 (s, 2H, H_8), 4.77–4.57 (m, 2H, CH_2 MOM), 4.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H_1), 4.04–3.91 (m, 1H, H_5), 3.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_4), 3.36 (s, 3H, CH_3 MOM), 3.34 (s, 3H, H_7), 3.23 (dd, J = 14.5, 2.5 Hz, 1H, H_2), 2.38 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_6)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.7 (C_3), 138.2 (C_q Ph), 128.4 (CH Ph), 128.2 (CH Ph), 127.8 (CH Ph), 97.7 (C_1), 95.7 (CH_2 MOM), 76.0 (C_8), 75.9 (C_4), 68.9 (C_5), 56.2 (CH_3 MOM), 54.9 (C_7), 30.6 (C_2), 18.3 (C_6)

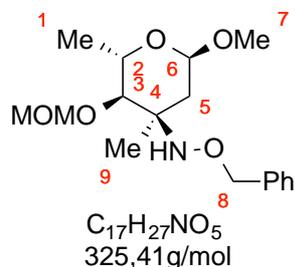
HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{16}H_{24}NO_5^+$ $[M+H]^+$ 310.1649 found 310.1653

$[\alpha]_D^{20}$ -239 (c 0.072, $CHCl_3$)

► ***O*-benzyl-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-6-methoxy-3-(methoxymethoxy)-2,4-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)hydroxylamine 232**

To a Schlenk tube containing dry $CeCl_3$ (3.98 g, 16.2 mmol) was added freshly distilled tetrahydrofuran (50 mL) under argon and the solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was cooled to -78 °C prior dropwise addition of methyllithium (3 M in diethoxymethane, 4.32 mL, 13.0 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h. After this time, a solution of **231** (1 g, 3.2 mmol) in freshly distilled tetrahydrofuran (10 mL) was added and the reaction was stirred at -78 °C for another 2 h. The reaction mixture was

allowed to warm to room temperature, quenched with sat. aq. NaHCO₃ and extracted with *tert*-butylmethylether. The combined organic layer was dried over MgSO₄, concentrated to dryness under reduced pressure and purified by flash chromatography to afford **232** (0.76 g, 72%).



Colorless oil

Purification: (Heptane / Ethyl acetate = 80/20)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.26 (m, 5H, H_{Ar} Ph), 6.27 (bs, 1H, NH), 4.87–4.86 (m, 5H, H₆, H₈, CH₂ MOM), 3.97–3.90 (m, 1H, H₂), 3.39 (s, 3H, CH₃ MOM), 3.35 (s, 3H, H₇), 3.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₃), 2.19 (dd, *J* = 14.5, 2.0 Hz, 1H, H₅), 1.56 (dd, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1H, H₅), 1.28 (s, 3H, H₉), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₁)

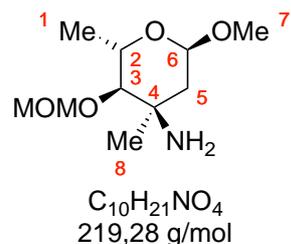
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (C_q Ph), 128.5 (CH Ph), 128.3 (CH Ph), 127.6 (CH Ph), 98.9 (C₆), 98.4 (CH₂ MOM), 85.6 (C₃), 76.9 (C₈), 64.5 (C₂), 58.6 (C₄), 56.5 (CH₃ MOM), 55.1 (C₇), 36.5 (C₅), 24.0 (C₉), 18.7 (C₁)

HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₇H₂₈NO₅⁺ [M+H]⁺ 326.1962 found 326.1970

[α]_D²⁰ -90 (*c* 0.123, CHCl₃)

► **(2S,3R,4R,6R)-6-methoxy-3-(methoxymethoxy)-2,4-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-amine 217**

A solution of **232** (0.230 g, 0.71 mmol) and Pd/C 10% (0.034 g, 15% wt) in methanol (7 mL) was stirred at room temperature overnight under hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through celite and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography to afford **219** (0.136 g, 88%).



Colorless oil

Purification: (DCM / MeOH = 90/10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (δ, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH₂ MOM), 4.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH₂ MOM), 4.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H₆), 3.93–3.66 (m, 3H, H₂, NH₂), 3.42 (s, 3H, CH₃ MOM), 3.31 (s, 3H, H₇), 3.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₃), 2.03 (d, *J* = 14.5 Hz,

1H, **H₅**), 1.68 (dd, $J = 14.5, 4.0$ Hz, 1H, **H₅**), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, **H₁**), 1.20 (s, 3H, **H₈**)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 98.9 (**CH₂ MOM**), 98.2 (**C₆**), 85.0 (**C₃**), 63.5 (**C₂**), 56.7 (**CH₃ MOM**), 55.0 (**C₇**), 52.2 (**C₄**), 40.8 (**C₅**), 28.3 (**C₈**), 18.2 (**C₁**)

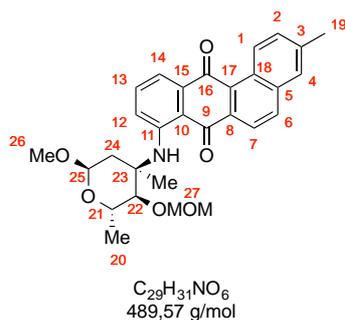
HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₀H₂₂NO₄⁺ [M+H]⁺ 220.1543 found 220,1542

$[\alpha]_D^{20}$ -130 (c 0.137, CHCl₃)

X.4 Ullmann coupling

► 8-(((2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-6-methoxy-3-(methoxymethoxy)-2,4-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methyltetraphene-7,12-dione **233**

A dry sealed tube was loaded with **197** (34.0 mg, 0.081 mmol), CuI (3.1 mg, 20 mol %), potassium carbonate (22.3 mg, 0.162 mmol), amine **219** (88.6 mg, 0.405 mmol) and the mixture was stirred in dry toluene (4 mL) at 160 °C for 72 h. The reaction was then cooled to room temperature and washed with sat. aq. NaHCO₃. The combined organic layer was dried over MgSO₄, concentrated to dryness under reduced pressure and purified by flash chromatography to afford **233** (13.05 mg, 33%).



Dark violet solid

Purification: (Heptane / Ethyl acetate = 80/20)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (bs, 1H, **NH**), 9.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, **H₁**), 8.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, **H₇**), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, **H₆**), 7.66 (s, 1H, **H₄**), 7.59–7.50 (m, 2H, **H₁₂**, **H₁₄**), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, **H₁₃**), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, **H₂**), 4.91–4.87 (m, 2H, **CH₂ MOM**), 4.64 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, **H₂₅**), 4.32 (dq, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H, **H₂₁**), 3.49 (s, 3H, **CH₃ MOM**), 3.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, **H₂₂**), 3.14 (s, 3H, **H₂₆**), 2.77 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, **H₂₄**), 2.55 (s, 3H, **H₁₉**), 1.83 (dd, $J = 15.0, 3.5$ Hz, 1H, **H₂₄**), 1.66 (s, 3H, **H₂₇**), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, **H₂₀**)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 187.3 (**C₁₆**), 185.1 (**C₉**), 151.0

(C₁₁), 138.4 (C₃), 137.1 (C₁₅), 136.4 (C₁₇), 135.5 (C₈), 134.2 (C₁₃), 134.2 (C₆), 131.9 (C₂), 128.8 (C₅), 128.5 (C₁₈), 128.4 (C₁), 127.7 (C₄), 123.0, (C₇), 120.5 (C₁₂), 115.6 (C₁₄), 113.8 (C₁₀), 99.0, (CH₂ MOM), 97.5 (C₂₅), 87.4 (C₂₂), 64.4 (C₂₁), 56.8 (CH₃ MOM), 55.7 (C₂₃), 54.9 (C₂₆), 38.3 (C₂₄), 26.5 (C₂₇), 21.7 (C₁₉), 18.7 (C₂₀)

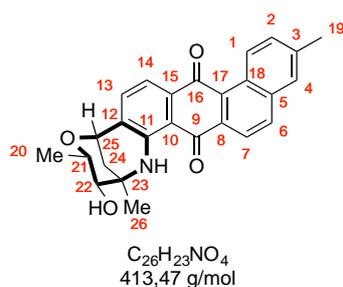
HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₂₉H₃₂NO₆⁺ [M+H]⁺ 490.2224 found 490.2225

[α]_D²⁰ -464 (c 0.003, CHCl₃)

X.5 Friedel-Crafts

► Marmycin A 131

A solution of **233** (21.0 mg, 0.043 mmol) and 50% w/w aq. HBF₄ (5 μL, 0.043 mmol) in acetonitrile (2 mL) was refluxed for 8 h. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (5 mL) and washed with sat. aq. NaHCO₃. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated to dryness under reduced pressure. The mixture was purified by preparative TLC to afford marmycin A **131** (2.3 mg, 13%), which was recrystallized from dichloromethane:heptane to yield red needles.



Red needles CCDC 1015494

Purification: (Heptane / Ethyl acetate = 50/50)

¹H NMR (950 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H, NH), 9.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₁), 8.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₇), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₆), 7.67 (bs, 1H, H₄), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₄), 7.57 (dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 1H, H₂), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₃), 4.85–4.80 (m, 1H, H₂₅), 3.22 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₂₂), 3.17 (dq, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H, H₂₁), 2.56 (s, 3H, H₁₉), 2.19 (dd, *J* = 13.0, 3.5, 1H, H₂₄), 1.87 (dd, *J* = 13.0, 2.0 Hz, 1H, H₂₄), 1.55 (s, 3H, H₂₆), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₂₀)

¹³C NMR (239 MHz, CDCl₃) δ 186.5 (C₁₆), 185.7 (C₉), 148.7 (C₁₁), 138.8 (C₃), 136.5 (C₁₅), 136.4 (C₁₇), 136.1 (C₁₃), 134.7 (C₈), 134.6 (C₆), 132.2 (C₂), 128.8 (C₅), 128.5 (C₁₈), 128.3 (C₁), 127.8

(C₄), 127.4 (C₁₂), 122.3 (C₇), 116.1 (C₁₄), 111.3 (C₁₀), 79.1 (C₂₂), 69.3 (C₂₅), 69.3 (C₂₁), 51.7 (C₂₃), 35.0 (C₂₄), 25.0 (C₂₆), 21.7 (C₁₉), 18.4 (C₂₀)

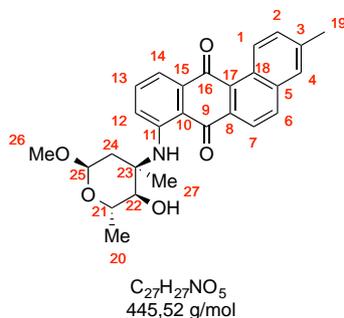
HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₂₆H₂₄NO₄⁺ [M+H]⁺ 414.1700 found 414.1703

[α]_D²⁰ +333 (*c* 0.002, THF)

X.6 Other molecules

► 8-(((2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-3-hydroxy-6-methoxy-2,4-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methyltetraphene-7,12-dione **235**

To a solution of **233** (10 mg, 0.020 mmol) in dry dichloromethane (1 mL) was added BF₃·OEt₂ (4.3 μL, 0.040 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 24 h. After this time, the reaction was washed with sat. aq. NaHCO₃, dried over MgSO₄ and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude reaction product was purified by preparative TLC to afford **235** (3.7 mg, 42%).



Dark violet solid

Purification: (PE / MTBE = 50/50)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.33 (bs, 1H, NH), 9.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₁), 8.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₇), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₆), 7.67 (s, 1H, H₄), 7.59–7.55 (m, 2H, H₁₂, H₁₄), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁₃), 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₂), 4.66 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₂₅), 4.22 (dq, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H, H₂₁), 3.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₂₂), 3.19 (s, 3H, H₂₆), 2.71 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₂₄), 2.56 (s, 3H, H₁₉), 1.84 (dd, *J* = 14.7, 3.5 Hz, 1H, H₂₄), 1.67 (s, 3H, H₂₇), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₂₀)

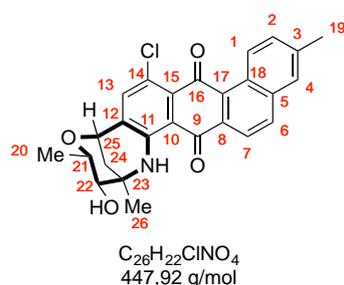
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 187.1 (C₁₆), 185.5 (C₉), 151.1 (C₁₁), 138.6 (C₃), 137.2 (C₁₅), 136.5 (C₁₇), 135.3 (C₈), 134.5 (C₁₃), 134.3 (C₆), 132.0 (C₂), 128.9 (C₅), 128.6 (C₁₈), 128.5 (C₁), 127.8 (C₄), 122.9 (C₇), 120.4 (C₁₂), 116.1 (C₁₄), 114.3 (C₁₀), 97.7 (C₂₅), 80.4 (C₂₂), 64.9 (C₂₁), 55.3 (C₂₃), 54.9 (C₂₆), 38.4 (C₂₄), 26.0 (C₂₇), 21.7 (C₁₉), 18.6 (C₂₀)

HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{27}H_{28}NO_5^+$ $[M+H]^+$ 446,1962 found 446,1964

$[\alpha]_D^{20}$ -108 (*c* 0.0037, $CHCl_3$)

► Marmycin B 207

A solution of **131** (0.840 mg, 0.002 mmol) and *N*-chlorosuccinimide (1.6 mg, 0.0122 mmol) in dichloroethane (2 mL) was refluxed for 24 h. After this time the reaction was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC using to afford marmycin B **207** (0.54 mg, 61%) as a pink solid.



Pink solid

Purification: (Heptane / Ethyl acetate = 50/50)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (bs, 1H, **NH**), 9.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, **H₁**), 8.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, **H₇**), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, **H₆**), 7.68 (s, 1H, **H₄**), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, **H₂**), 7.49 (s, 1H, **H₁₃**), 4.76 (s, 1H, **H₂₅**), 3.26–3.18 (m, 1H, **H₂₂**), 3.13 (dq, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H, **H₂₁**), 2.57 (s, 3H, **H₁₉**), 2.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, **H₂₄**), 1.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, **H₂₄**), 1.54 (s, 3H, **H₂₆**), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, **H₂₀**)

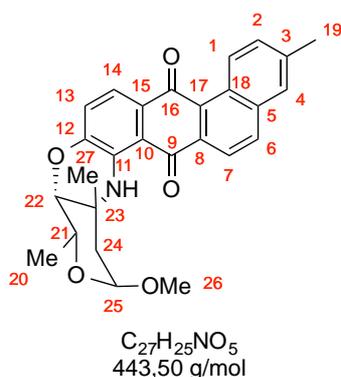
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 186.5, 185.3, 148.1, 139.2, 139.1, 136.7, 133.9, 133.6, 133.1, 131.87, 131.3, 129.9, 128.1, 128.1, 127.8, 121.9, 120.9, 112.7, 79.1, 69.5, 68.9, 51.9, 35.0, 25.0, 21.8, 18.4

HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{26}H_{23}ClNO_4^+$ $[M+H]^+$ 448,1310 found 448.1312

$[\alpha]_D^{20}$ +132 (*c* 0.047, THF)

► Oxamethoxymarmycin **239**

To a solution of **235** (3.7 mg, 0.008 mmol) in dry dimethylformamide (2 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 3.3 mg, 0.08 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h prior addition of methanol. The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure and the crude residue was purified by preparative TLC to afford **239** (2.7 mg, 75%).



Violet solid

Purification: (PE / Ethyl acetate = 80/20)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_1), 9.40 (bs, 1H, NH), 8.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_7), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_6), 7.66 (s, 1H, H_4), 7.60–7.55 (m, 2H, H_2 , H_{14}), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{13}), 4.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_{25}), 3.94 (dq, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1H, H_{21}), 3.81 (dd, $J = 10.0, 1.0$ Hz, 1H, H_{25}), 3.28 (s, 3H, H_{26}), 2.55 (s, 3H, H_{19}), 2.28 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H_{24}), 2.06 (dd, $J = 14.5, 4.5$ Hz, 1H, H_{24}), 1.38 (s, 3H, H_{27}), 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, H_{20})

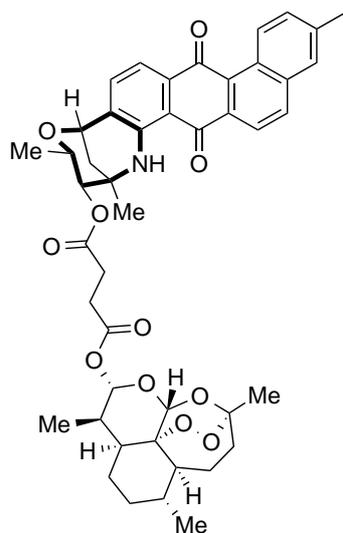
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 186.0 (C_{16}), 185.6 (C_9), 145.4 (C_{11}), 138.6 (C_3), 136.7 (C_{15}), 136.5 (C_{17}), 135.1 (C_8), 134.1 (C_6), 131.9 (C_2), 129.6 (C_{12}), 129.4 (C_{18}), 128.9 (C_5), 128.7 (C_1), 127.8 (C_4), 122.6 (C_7), 119.6 (C_{13}), 117.7 (C_{14}), 112.9 (C_{10}), 97.5 (C_{25}), 79.6 (C_{22}), 62.1 (C_{21}), 55.6 (C_{26}), 48.4 (C_{23}), 41.9 (C_{24}), 28.5 (C_{27}), 21.7 (C_{19}), 17.4 (C_{20})

HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{27}H_{26}NO_5^+$ $[M+H]^+$ 444.1805 found 444.1824

$[\alpha]_D^{20}$ -118 (c 0.0135, $CHCl_3$)

► Artesumycin **242**

To a mixture of **131** (2.3 mg, 0.0055 mmol), **243** (2.1 mg, 0.0056 mmol) and DMAP (0.7 mg, 0.0006 mmol, 10 mol%) in dry dichloromethane (0.3 mL) was added a solution of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (1.1 mg, 0.0055 mmol) in dichloromethane (0.2 mL) at 0° C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and was then concentrated to dryness under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC to afford **242** (1.8 mg, 42%).



$C_{45}H_{49}NO_{11}$
779,88 g/mol

Red solid

Purification: (Heptane / Ethyl acetate = 50/50)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 (s, 1H), 9.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.44 (dq, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.79–2.74 (m, 4H), 2.58–2.54 (m, 4H), 2.36 (td, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 13.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.02 (ddd, $J = 7.5, 4.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.75 (dd, $J = 13.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.67 (dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.62–1.58 (m, 2H), 1.44–1.41 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.95–1.02 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 186.6, 185.6, 172.1, 171.2, 148.6, 138.7, 136.5, 135.9, 134.9, 134.6, 132.2, 128.8, 128.6, 128.3, 127.8, 126.7, 122.5, 115.9, 111.0, 104.6, 92.3, 91.5, 80.2, 79.6, 69.3, 66.4, 51.5, 51.1, 45.2, 37.3, 36.2, 35.0, 34.1, 31.9, 29.8, 29.1, 28.9, 26.1, 25.1, 24.6, 22.1, 21.7, 20.3, 18.0, 12.2

HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{45}H_{49}NNaO_{11}^+$ $[M+Na]^+$ 802.3198
found 802.3204

$[\alpha]_D^{20} +253$ (c 0.015, THF)