



HAL
open science

Utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique

Eric Wimmer

► **To cite this version:**

Eric Wimmer. Utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2016. Français. NNT : 2016STRAF061 . tel-01529355

HAL Id: tel-01529355

<https://theses.hal.science/tel-01529355>

Submitted on 30 May 2017

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie, UMR 7177

THÈSE

présentée par :

Eric WIMMER

soutenue le : **08 décembre 2016**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie / Chimie Organique

**Utilisation de zéolithes dopées avec des métaux
en synthèse organique**

THÈSE dirigée par :

M. PALE Patrick

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. DJAKOVITCH Laurent

M. MONNIER Florian

Directeur de Recherches, Université de Lyon

Professeur, Ecole Normale Supérieure de Chimie de Montpellier

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mme BENETEAU Valérie

M. ZHU Jieping

Maître de Conférences, Université de Strasbourg

Professeur, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail de thèse : le Pr Florian Monnier, le Dr Laurent Djakovitch et le Pr Jieping Zhu.

Je tiens ensuite à remercier mes encadrants, Valérie Bénéteau et Patrick Pale, de m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein du laboratoire. Ils m'ont encadré et suivi tout au long de ce projet. Je les remercie également pour l'aide apportée lors de la rédaction qui a été un peu difficile. Je tiens plus particulièrement à remercier Valérie qui m'a encadré au jour le jour, qui m'a apporté beaucoup de connaissances et aidé dans de nombreuses situations. Après beaucoup de persévérance, on a quand même réussi à finir cette synthèse totale et c'est une très grande satisfaction.

Je tiens également à remercier les permanents du laboratoire : Jean-Marc Weibel, Victor Mamane et Benoit Louis pour leurs conseils. Et en particulier Aurélien Blanc avec qui j'ai passé de très bons moments au laboratoire. Je tiens à le remercier pour l'aide qu'il m'a apportée tout le long de ma thèse, pour le dynamisme qu'il a insufflé au laboratoire et son soutien pour sortir cette belle publication. Je pense qu'on a fait de bonnes choses ensemble. En dehors du laboratoire, on a également passé de nombreux bons moments lors de soirées ou des chalets. Je tiens également à remercier Chheng qui va continuer une partie du projet.

Un grand merci à tous les stagiaires, doctorants et post-docs que j'ai pu côtoyer au laboratoire : Eric, Laurie, Julien, Anne-Sophie, Nicolas, Julie, Annie, Damien, Marie, Claire, Joy, Olesia, Fatih, Romain, Thomas. Je tiens plus particulièrement à remercier Raphaël avec qui j'ai passé de très bons moments au labo. J'espère que je t'ai apporté de bonnes connaissances et l'envie de faire de la recherche. Enfin, je tiens plus spécialement à remercier Solène et Pit avec qui j'ai passé 3 belles années. J'ai vraiment apprécié de travailler avec toi Pit. J'espère que notre projet commun aboutira sur une publication. En dehors du labo, on a également partagé de nombreux bons moments lors de sorties sportives ou de discussions en tout genre. C'était vraiment très agréable. Solène, ta joie de vivre est impressionnante, garde la, même si c'est un peu trop pour moi. Après avoir compris comment j'étais, je pense que ça s'est plutôt bien passé et on s'est soutenu pour arriver au bout de cette thèse. On a passé de très bons moments ensemble au labo et en dehors, c'était vraiment bien. Je regretterai quand même les petits repas au RU avec toi qui étaient si délicieux. Un grand merci à vous deux.

Je suis content d'avoir pu garder le contact avec des potes du lycée : Marc, Jérôme, Nicolas, Michael. C'est toujours super cool de vous revoir et de faire la fête ensemble. Je tiens plus particulièrement à remercier Marc et Nicolas qui ont pu faire le déplacement pour venir voir ma soutenance.

A l'ECPM, je me suis fait une très bonne bande de potes. Antoine M, Antoine V, Audrey, Chloé, Clément, Eric M, Flo, Franck, Gwen, Julien, Lara, Quentin, Sam, Sarah et Vincent. Je suis très content de toujours les revoir pour faire des soirées incroyables. Certains sont partis plus loin mais avec ceux qui sont restés à Strasbourg, on a pu décompresser de nombreux week-ends avec des barbeucs ou de grosses soirées. Merci à vous tous pour votre soutien.

Je tiens à remercier ma famille, mes parents et ma sœur, pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de la thèse et de mes années à l'ECPM. Merci pour tout ce que vous avez fait, je n'ai manqué de rien. Même si ça n'a pas toujours été facile, j'ai réussi à aller au bout grâce à vous.

Enfin je voudrais remercier Angéline qui partage ma vie depuis quelques temps. Merci pour l'aide et le soutien que tu m'as apportés tout au long de ma thèse. Il y a eu des hauts et des bas et tu as toujours été là. Maintenant c'est à toi de finir ta thèse, j'espère que je serai à la hauteur et que je pourrais

t'aider autant que tu m'as aidé. Merci pour tout et j'espère qu'on partagera encore plein d'aventures ensemble.

Abréviations

(+)-DET : tartrate de diéthyle
[Pd₂dba₃] : tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium
5-HMF : 5-(hydroxyméthyl)furfural
Å : Ångström
Ac : acétate
ACN : acétonitrile
AcOH : acide acétique
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
aq. : aqueux
Ar : aryle
B⁻ / BH : base déprotonée et protonée
BET : Brunauer, Emmett et Teller
BHMF : 2,5-bis(hydroxyméthyl)furane
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbone
Bu : butyle
Cat : catalyseur
CCM : chromatographie sur couche mince
Cy : cyclohexyle
DCE : 1,2-dichloroéthane
DCM : dichlorométhane
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
dioxane : 1,4-dioxane
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
DMA : diméthylacétamide
DMEDA : *N,N'*-diméthyléthylènediamine
DMF : *N,N'*-diméthylformamide
DMP : periodinane de Dess-Martin
DMPSi : diméthylpolysilane
DMSO : diméthylsulfoxyde
dr : ratio diastéréomérique
E.A. : économie d'atomes
E⁺ : électrophile
ee : excès énantiomérique
EFAL : aluminium extra réseau
éq. : équivalent
equiv : equivalent
Et : éthyle
Facteur E : facteur environnemental
FAU : faujasite
GEA : groupement électroattracteur

Hex : hexyle
HMPA : hexaméthylphosphoramidate
ICP- AES : spectrométrie à plasma à couplage inductif – spectrométrie d'émission atomique
KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
m.p. : melting point ou point de fusion
MCM-41 : mobil composition of matter No. 41
m-CPBA : acide métachloroperbenzoïque
Me : méthyle
MEB : microscopie électronique à balayage
MET : microscope/microscopie électronique à transmission
MOF : metal organic framework
MOM : méthoxyméthyle
MOR : mordenite
MPV : Meerwein-Ponndorf-Verley
MS : molecular sieve ou tamis moléculaire
MTBE : méthyle tert-butyle éther
NaDPH: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NaHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS : *N*-bromosuccinimide
n-Bu : *n*-butyl
NOx : oxydes d'azote
Ns : nosyle
NsOH : acide *para*-nitrobenzènesulfonique
*Oi*Pr : isopropoxide
OTf : triflate
Ox.: oxidant
P : groupement protecteur
PCC : chlorochromate de pyridinium
Ph : phényle
phen : 1,10-phénantroline
Pr : propyle
PS : polystyrène
Pybox : bisoxazoline
Rdt : rendement
R_f : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
RMN MAS : RMN "magic angle spinning"
ROS : reactive oxygen species ou espèces oxygénées réactives
rt : température ambiante
SBA-15 : Santa Barbara Amorphous No. 15
SFX : spectrométrie de fluorescence des rayons X
sol : solution
t.a. : température ambiante
TBAB : bromure de tétra-*n*-butylammonium

TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBD : 1,3,5-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
TBDPS: *tert*-butyldiphénysilyle
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TMEDA: tétraméthyléthylènediamine
t-Bu : *tert*-butyl
TES : triéthylsilyle
TfOH : acide triflique
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyrane
TIPS : triisopropylsilyle
TLC : chromatographie sur couche mince
TMS : triméthylsilyle
tol : toluène
Ts : tosylé
USY : ultra stable Y
XPS : spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X
ZIF : zeolitic imidazolate framework
ZSM-5 : zeolite socony Mobil-5

Table des matières

Introduction générale	1
I. Application en chimie verte : de la catalyse homogène à la catalyse supportée, l'exemple des zéolithes	5
I.1. Principe et évolution de la chimie verte	5
I.2. Intérêt de la catalyse supportée en synthèse organique dans le cadre de la Chimie Verte .	10
I.2.1. Catalyse homogène : un procédé important pour la Chimie Verte	10
I.2.2. Evolution des catalyseurs homogènes vers les catalyseurs supportés	13
I.2.2.1. Catalyseurs hétérogènes acides	14
I.2.2.2. Catalyseurs hétérogènes basiques	15
I.2.2.3. Catalyseurs hétérogènes dopés avec des métaux.....	16
I.2.2.4. Organocatalyse supportée.....	18
I.3. Les zéolithes : un catalyseur attractif en synthèse organique.....	19
I.3.1. Généralités sur les zéolithes.....	19
I.3.1.1. Définition et historique.....	19
I.3.1.2. Synthèse de zéolithes	21
I.3.1.3. Propriétés et utilisations industrielles	22
I.3.1.4. Spécificités des zéolithes	24
I.3.2. Les zéolithes acides en chimie fine	25
I.3.3. Dopage des zéolithes par des métaux pour obtenir des catalyseurs.....	29
I.3.3.1. Utilisations historiques des zéolithes dopées avec des métaux.....	30
I.3.3.2. Intérêt des zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique et plus particulièrement de la zéolithe USY	31
I.3.3.3. Zéolithes dopées au cuivre	33
I.3.3.4. Zéolithes dopées à l'argent	41
I.3.3.5. Zéolithes dopées au scandium	43
I.3.3.6. Zéolithes dopées au palladium.....	45
I.4. Objectif de thèse : application des zéolithes dopées avec des métaux en synthèse totale .	49
I.4.1. Découverte de la famille de l'acortatarine A et propriétés biologiques	50
I.4.2. Précédentes synthèses totales de l'acortatarine A.....	52
I.4.3. Objectif de thèse : utilisation de zéolithes dopées avec des métaux pour la synthèse totale de l'acortatarine A.....	56

II. Etude des réactions clés pour la synthèse totale de l'acortatarine A.....61

II.1. Synthèse de N-alcynylpyrroles en utilisant des zéolithes dopées au cuivre 61

II.1.1. Emergence des ynamides : un groupement polyvalent..... 61

II.1.1.1. Synthèse des ynamides 62

II.1.1.2. Utilisation des ynamides en synthèse totale 67

II.1.1.3. Etude du mécanisme de couplage catalysé au cuivre pour former un ynamide 69

II.1.1.4. Synthèse d'ynamides catalysée par des zéolithes dopées au cuivre 72

II.1.1.4.1. Caractérisation de la zéolithe Cu^I-H-USY..... 72

II.1.1.4.2. Utilisation de la zéolithe Cu^I-H-USY dans les couplages de type Hsung..... 74

II.1.2. Synthèses de N-alcynylpyrroles..... 76

II.1.2.1. Synthèses connues de N-alcynylpyrroles 77

II.1.2.2. Préparation de N-alcynylpyrroles catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY 79

II.1.2.2.1. Préparation des substrats pour réaliser l'étude..... 79

II.1.2.2.2. Etudes de différents dérivés bromés et pyrroles dans le couplage catalysé par la zéolithe Cu^I-H-USY 81

II.2. Spirocétalisation catalysée par des zéolithes dopées avec de l'argent 88

II.2.1. Intérêt des spirocétalisations 88

II.2.2. Spirocétalisation catalysée par de l'argent : une méthode peu répandue 90

II.2.2.1. Travaux préliminaires de spirocétalisations catalysées par l'argent..... 90

II.2.2.2. Accès aux spirocétals via une zéolithe dopée à l'argent 92

II.2.2.2.1. Préparation et caractérisation de la zéolithe Ag-H-USY..... 92

II.2.2.2.2. Utilisation d'une zéolithe dopée à l'argent pour accéder à des spirocétals 94

II.2.2.2.3. Analyse de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY lors du recyclage 96

II.2.3. Etude de la relation entre la préparation de la zéolithe et son efficacité catalytique..... 97

III. Synthèse totale de l'acortatarine A en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux.....105

III.1. Première stratégie envisagée : utilisation d'un pyrrole monosubstitué..... 105

III.1.1. Rétrosynthèse proposée 105

III.1.2. Synthèse des précurseurs bromés à partir de 2-désoxy-D-ribose 106

III.1.3. Ajustement de la rétrosynthèse : protection des dérivés bromés..... 114

III.1.3.1. Synthèse des partenaires bromés pour le couplage de type Hsung 114

III.1.3.2. Formation de l'intermédiaire clé N-alcynylpyrrole 117

III.1.3.3. Accès

Introduction générale

Au cours de cette thèse, l'objectif est de montrer que les zéolithes natives ou dopées avec des métaux (cuivre ou argent) peuvent être des outils particulièrement intéressants pour les chimistes organiciens et qu'elles peuvent être employées dans des synthèses multi-étapes.

Pour illustrer ce propos, nous avons choisi d'effectuer la synthèse d'une molécule naturelle, l'acortatarine A, en incorporant un maximum d'étapes catalysées par des zéolithes natives ou dopées.

Dans le chapitre introductif, nous détaillerons, dans un premier temps, les principes de la Chimie Verte et leur application, puis nous étudierons l'évolution de la catalyse homogène vers la catalyse supportée et les atouts de cette dernière dans le cadre de la Chimie Verte. Dans un second temps, nous nous focaliserons sur les réactions connues avec des zéolithes dopées avec des métaux.

Dans le second chapitre, nous étudierons plus en détail deux étapes clés de la synthèse totale que nous avons souhaité effectuer. Ces deux étapes feront intervenir une zéolithe dopée au cuivre et une à l'argent qui seront respectivement employées dans un couplage C-N pour former des *N*-alcynylpyrroles et dans une spirocéatalisation.

Les méthodologies développées dans le second chapitre seront appliquées dans le dernier chapitre afin de réaliser la synthèse totale de la molécule cible.

**Chapitre 1 : Application en chimie
verte : de la catalyse homogène à la
catalyse supportée, l'exemple des
zéolithes**

I. Application en chimie verte : de la catalyse homogène à la catalyse supportée, l'exemple des zéolithes

I.1. Principe et évolution de la chimie verte

Au cours des 19^{èmes} et 20^{èmes} siècles, le secteur de la chimie s'est énormément développé passant d'un stade quasi-artisanal à un stade régional puis mondial avec la production par exemple d'ammoniac, de colorants, d'engrais, de plastiques, de médicaments, ...

Malheureusement, ce développement n'a pas toujours été sans conséquence. Au travers de quelques exemples, nous allons en effet voir que cette évolution rapide qui a été peu réglementée, au moins à ses débuts, a eu un impact non négligeable sur l'homme et l'environnement.

En 2006, la production de produits chimiques aux USA s'est élevée à environ 12 milliards de tonnes¹ et a généré beaucoup de déchets. Ainsi une estimation de la quantité de déchets générée par la production de principes actifs pharmaceutiques a été réalisée et elle serait de 65 millions de kilogrammes par an.² Ces déchets peuvent être problématiques pour l'homme et l'environnement.

Le stockage des déchets issus de l'industrie chimique a tout d'abord été réalisé sans précaution particulière dans des décharges. Ceci a provoqué la pollution de sols, nappes phréatiques et cours d'eau. Par exemple, dans la région bâloise en Suisse, les industries chimiques ont stocké 200 000 tonnes de déchets chimiques entre 1961 et 1976 dans une ancienne carrière d'argile. Compte tenu de la problématique du stockage, les compagnies chimiques de Bâle ont dû décontaminer le site, ce qui leur a coûté très cher (345 millions d'euros).³

D'autre part, divers secteurs de l'industrie sont confrontés à d'autres problèmes liés aux ressources de la Terre qui ne sont pas inépuisables. Par exemple, le secteur de la chimie est confronté à la raréfaction de certains métaux, ce qui entraîne un prix élevé pour ces derniers.

Enfin, la production chimique n'est pas exempte d'incidents, voire d'accidents. Un des drames liés à l'industrie chimique, peut-être le plus marquant, est l'explosion d'une usine de production de pesticides à Bhopal en Inde en 1984 qui a provoqué la mort de 7 500 personnes selon le gouvernement indien.

A partir des années 90, une prise de conscience a eu lieu afin de limiter l'impact de l'activité humaine sur l'environnement (diminution des risques d'accidents, de pollution, de la production de gaz à effet de serre, économie des ressources fossiles, conservation de la biodiversité ...). Cette prise de conscience a aussi eu lieu dans le domaine de la chimie. Dans ce contexte, le concept de Chimie Verte a été créé sous l'impulsion de Paul Anastas et John Warner, deux membres de l'agence américaine de protection de l'environnement.⁴ La chimie verte vise à minimiser les rejets, diminuer la pollution mais aussi à limiter les risques pour l'homme en amont de la production. Les principes de la chimie verte interviennent donc dans tous les domaines de la chimie et à toutes les étapes de la vie d'un produit

¹ B. Kuczynski, R. Geyer, B. Boughton, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, 45, 45–50.

² B. W. Cue (2012) Green Chemistry Strategies for Medicinal Chemists, dans *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry* (eds W. Zhang and B. W. Cue), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.

³ Décharge industrielle de Bonfol [en ligne]. [consulté le 15 septembre 2016]. <http://www.jura.ch/DEN/ENV/Decharge-industrielle-de-Bonfol-DIB.html>

⁴ P. T. Anastas, J. C. Warner (1998) *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York.

(de sa production à son devenir après usage). Lors de la définition du concept, Anastas et Warner ont défini douze principes régissant la chimie verte (Figure 2).

1. Eviter les déchets	Eviter la production de déchets plutôt que leurs traitements
2. Economie d'atomes	Elaborer les synthèses en maximisant le nombre d'atomes présents dans la molécule finale issus des réactifs de départ
3. Utiliser des produits chimiques moins dangereux	Lors des synthèses, éviter l'utilisation ou la formation de substances dangereuses pour l'homme ou l'environnement
4. Eviter la production de produits toxiques	Veiller à produire des produits remplissant leur fonction primaire et non toxiques
5. Utiliser des solvants et des conditions plus sûrs	Eviter l'utilisation de solvants ou d'agents de séparation. Si ceux-ci sont nécessaires, utiliser les plus sûrs
6. Augmenter l'efficacité énergétique	Effectuer le plus souvent possible les réactions à température ambiante et pression atmosphérique
7. Utiliser des matières premières renouvelables	Eviter l'utilisation de réactifs provenant de ressources fossiles et privilégier les matières premières provenant de la biomasse
8. Eviter l'utilisation d'agents de dérivation	Les synthèses doivent être réalisées sans groupe protecteur ou modification temporaire
9. Utiliser des catalyseurs	Réaliser le plus souvent possible les réactions avec un catalyseur et non un réactif en quantité stoechiométrique
10. Préparer des produits qui se dégradent après utilisation	Concevoir des produits qui après utilisation ne s'accumuleront pas dans l'environnement
11. Analyser en continu afin de limiter la pollution	Developper des méthodes analytiques pour détecter la présence de sous-produits dangereux
12. Minimiser les risques d'accidents	Eviter l'utilisation de produits ou de méthodes pouvant provoquer des accidents

Figure 2 : Principes de la Chimie Verte proposés par Anastas et Warner

En essayant d'appliquer au maximum les douze principes de la Chimie Verte, l'impact de la chimie sur l'homme et l'environnement peut être réduit, ce qui est important dans le cadre de la préservation de la planète. Même si tous les principes ne sont pas appliqués en même temps, ce n'est pas un problème car chaque effort vers la Chimie Verte est important et contribue dans le même sens vers une limitation de l'impact de la chimie sur la planète. L'un des points les plus importants dans la Chimie Verte est la réflexion initiale liée à la synthèse envisagée. En effet, en se posant les bonnes questions en amont, on peut limiter les déchets, éviter les accidents, éviter l'utilisation de métaux rares ou diminuer la

consommation énergétique, par exemple. La conception d'une synthèse doit dorénavant faire intervenir les principes de la Chimie Verte.

Afin de connaître l'impact de chaque synthèse sur l'environnement, Sheldon a développé un paramètre qu'il a appelé le Facteur Environnemental (Facteur E).⁵ Ce facteur est ainsi une mesure de l'efficacité verte d'une réaction. Il est calculé en effectuant le rapport de la masse de déchets sur la masse de produits (Eq. 1). Une réaction est idéale lorsque le Facteur E tend vers 0.

$$\text{Facteur E} = \frac{\text{Masse de déchets (kg)}}{\text{Masse de produits (kg)}} \quad \text{Eq. 1}$$

Sheldon a évalué le Facteur E pour les différents secteurs de la chimie (Tableau 1). Il s'avère que la pétrochimie a le Facteur E le plus bas. En effet, dans cette branche, des catalyseurs hétérogènes recyclables sont utilisés en très grande quantité ce qui limite fortement la production de déchets. *A contrario*, l'industrie pharmaceutique, où les synthèses sont plus longues et compliquées, présente un Facteur E beaucoup plus élevé, alors que la quantité de produits formés est 1000 fois moins importante en tonnage. Il apparaît ainsi clairement que c'est dans ce secteur que de nouvelles méthodes doivent être développées afin de limiter les déchets.

Tableau 1 : Facteur E et quantités produites dans différents secteurs de la chimie

Secteur chimique	Quantité produite (tonne)	Facteur E
Pétrochimie	10 ⁶ -10 ⁸	< 0,1
Chimie lourde	10 ⁴ -10 ⁶	<1-5
Chimie fine	10 ² -10 ⁴	5-50
Pharmaceutique	10-10 ³	25-100

Afin d'illustrer le Facteur E dans l'industrie pharmaceutique, on peut prendre l'exemple de la compagnie Pfizer. Cette dernière a, dans les années 2000, investi dans la Chimie Verte. Ils ont ainsi pu réduire par 10 le Facteur E de la production de trois médicaments (le Viagra®, le Lyrica® et le Zoloft®) en utilisant des solvants non chlorés comme l'acétate d'éthyle ou la 2-butanone, en recyclant ces derniers et en éliminant les réactifs les plus toxiques. Ceci a permis d'éviter la production de 500 000 tonnes de déchets.⁶

Quelques années avant le développement du Facteur E, Trost a proposé un autre indice de Chimie Verte, qu'il a appelé l'économie d'atomes (E.A.) et a énoncé une équation pour l'évaluer.⁷ Le calcul est réalisé en effectuant le rapport de la masse molaire du produit sur la somme des masses molaires de tous les réactifs dans le cadre d'une réaction stœchiométrique (Eq. 2). Ce nombre est théorique et permet de savoir si la réaction consomme beaucoup d'atomes ou non. Le principe d'économie d'atomes a été repris par Anastas et Warner dans les douze principes de la Chimie Verte (principe n° 2). Par exemple, l'économie d'atomes est bien respectée dans le cadre de réactions d'addition.

⁵ (a) R. A. Sheldon, *Chem. Ind.* **1992**, 903–906. (b) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, 9, 1273–1283. (c) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld (2007) Introduction: Green Chemistry and Catalysis, dans *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. (d) R. A. Sheldon, *Green Chem* **2017**, 19, 18–43.

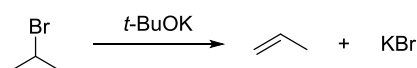
⁶ K. Sanderson, *Nature* **2011**, 469, 18–20.

⁷ B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.

$$E.A. = \frac{\text{Masse molaire du produit}}{\sum \text{Masse molaire des réactifs}} * 100 \quad \text{Eq. 2}$$

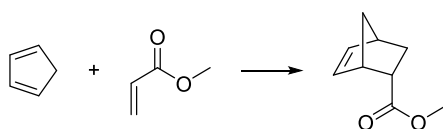
Pour illustrer l'économie d'atomes, nous pouvons évaluer l'économie d'atomes pour deux réactions différentes : une élimination et une réaction de Diels-Alder. Dans la première, l'économie d'atomes est faible ; en effet, un brome est éliminé lors de la réaction (Schéma 1, Exemple 1). En revanche, dans la réaction de Diels-Alder, après réaction, on retrouve le même nombre d'atomes, l'économie d'atomes est de 100% (Schéma 1, Exemple 2). A travers ces exemples, on remarque que du point de vue de l'économie d'atomes, les cycloadditions sont favorisées par rapport aux éliminations.

Exemple 1 : réaction d'élimination



$$E.A. = \frac{100 * 42}{122 + 112} = 18\%$$

Exemple 2 : cycloaddition



$$E.A. = 100\%$$

Schéma 1 : Exemples de détermination de l'économie d'atomes pour deux réactions

En 1999, Clark a fait un point sur l'état de la Chimie Verte et les défis qui l'attendent.⁸ Il a mis en évidence les efforts que les industries chimiques vont devoir faire en développant de nouvelles méthodologies pour diminuer leur impact sur l'environnement. Il a ainsi défini les principes de la synthèse idéale (Figure 3). Dans cette synthèse, la production de déchets doit être faible, l'énergie nécessaire doit être peu élevée, les réactions doivent être très efficaces d'un point de vue du rendement et si possible, réalisées à partir de réactifs issus de la biomasse, si ces derniers sont disponibles.

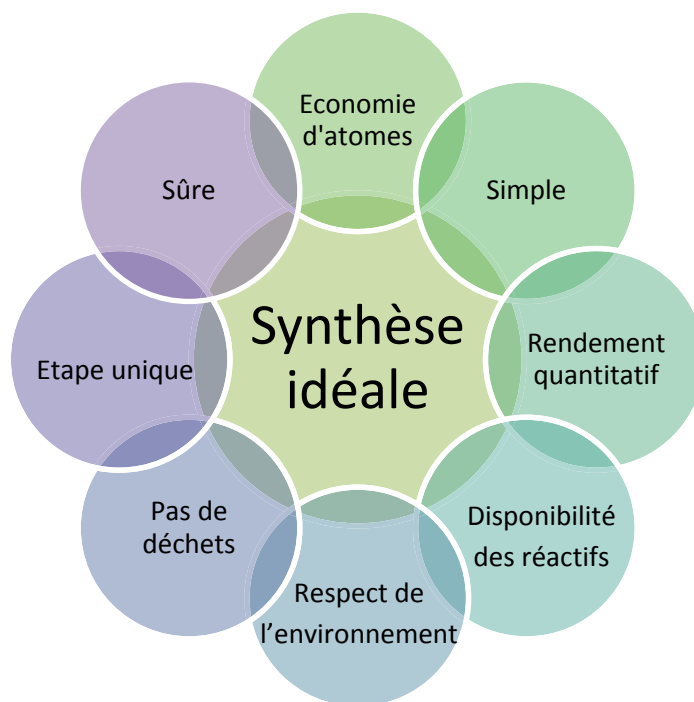


Figure 3 : Synthèse idéale par Clark

⁸ J. H. Clark, *Green Chem* **1999**, *1*, 1–8.

Avec ces critères, il est clair que les industries pharmaceutiques doivent faire le plus d'efforts. Cependant, on peut noter que quelques entreprises avaient déjà fait des efforts en ce sens dès l'origine de la Chimie Verte. Ainsi, en 1992, la société Merck a réalisé une des premières évolutions dans l'industrie chimique dans le cadre de la Chimie Verte.⁹ Ils ont investi 34 millions de dollars afin de remplacer le dichlorométhane (DCM) dans la synthèse du Primaxin®. Ce solvant qui est toxique pour l'homme et l'environnement a été remplacé par des solvants plus sûrs. Ils ont en plus modifié la stratégie de synthèse et ont ainsi économisé 14 millions de dollars par an. A travers cet exemple, on voit que productivité économique et Chimie Verte peuvent être compatibles.

Depuis peu, les industries pharmaceutiques commencent à se diriger lentement vers la Chimie Verte. Ainsi, en 2009, Pfizer a estimé que les investissements dans la Chimie Verte lui ont fait économiser 110 millions de dollars sur les cinq dernières années et que l'entreprise devrait économiser entre 300 et 400 millions de dollars sur les cinq années suivantes.¹⁰ De son côté, l'entreprise GlaxoSmithKline investit de manière importante dans la Chimie Verte notamment en créant des partenariats avec le domaine académique. Elle projette de réduire son impact sur la planète de manière très importante.¹¹ Par exemple, elle a réduit sa production de CO₂ de 600 000 tonnes entre 2009 et 2010.

De leur côté, les Etats ont commencé ces dernières années, à mettre en place des lois régissant le secteur de la chimie en vue de le rendre moins polluant et dangereux. Les exemples suivants illustrent ce fait :

- L'UE a mis en place, en 2007, une réglementation qui vise à contrôler les produits chimiques sur le sol européen en les enregistrant dans une base de données et en évaluant leur toxicité. Ce système a pour but de protéger l'homme et l'environnement vis-à-vis des produits chimiques et d'augmenter la sécurité. Il est appelé REACH pour : « Registration, Evaluation, Authorization and Restriction ».
- Les USA, en 2010, ont mis en place des taxes pour les entreprises chimiques qui produisent des produits chimiques dont la sureté n'a pas été vérifiée.¹²
- En 2008, la Californie a pris une initiative forte en faveur de la Chimie Verte.¹³ En effet, elle a mis en place une loi qui identifie et réglemente les produits chimiques dangereux dans le but de trouver une alternative à ces derniers. De plus, elle a créé une base de données des produits chimiques qui référence leur toxicité et les alternatives possibles à ces produits toxiques.

A travers ces différents exemples, on peut remarquer qu'à tous niveaux, des efforts sont réalisés afin de limiter l'impact de la chimie sur l'homme et l'environnement. Il est à l'heure actuelle toujours nécessaire de développer de nouvelles méthodologies en accord avec les principes de la Chimie Verte.

⁹ Pennsylvania DEP Success Story #4, Process Change in the Pharmaceutical Industry, <http://www.p2pays.org/ref/01/00155.pdf> [consulté le 17 septembre 2016].

¹⁰ Ramesh, D. (2009) Cost cutting becomes the pharma industry's mantra. *Chem. Week*, 28 Septembre/5 Octobre, 24–28.

¹¹ A. Larson, M. Meier (2012) The Business Case for Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry, dans *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry* (eds W. Zhang and B. W. Cue), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.

¹² Proposed Amendments to the Toxic Substances Control Act (TSCA): Senate and House Bills Compared with Current Law [en ligne]. [consulté le 17 septembre 2016]. <http://environmental-legislation.blogspot.fr/2010/09/proposed-amendments-to-toxic-substances.html>

¹³ Green Chemistry News [en ligne]. [consulté le 17 septembre 2016]. <http://oehha.ca.gov/risk-assessment/green-chemistry>

I.2. Intérêt de la catalyse supportée en synthèse organique dans le cadre de la Chimie Verte

En chimie organique, certains principes de la Chimie Verte s'appliquent plus particulièrement :

1. Eviter les déchets
2. Economie d'atomes
3. Utiliser des produits chimiques moins dangereux
6. Augmenter l'efficacité énergétique
7. Utiliser des matières premières renouvelables
8. Eviter l'utilisation d'agents de dérivatisation
9. Utiliser des catalyseurs

Le 9^{ème} principe (la catalyse) est particulièrement intéressant car en le mettant en place, il est possible d'appliquer d'autres principes de la Chimie Verte. En effet, une réaction catalysée implique une diminution de l'énergie nécessaire et potentiellement une voie de synthèse différente ce qui peut entraîner moins de déchets, une économie d'atomes plus ou moins importante et une utilisation moindre d'agents de dérivatisation.

I.2.1. Catalyse homogène : un procédé important pour la Chimie Verte

La catalyse homogène possède, comme il a été dit précédemment, de nombreux avantages en Chimie Verte. Ces derniers vont être détaillés à travers différents exemples.

En 2010, le prix Nobel de chimie a été décerné à Heck,¹⁴ Negishi¹⁵ et Suzuki¹⁶ pour leurs travaux sur la catalyse au palladium (Schéma 2). Les méthodes que ces auteurs et d'autres ont développées ont révolutionné le monde de la chimie organique. En effet, il est possible de réaliser des couplages carbone-carbone efficacement dans des conditions catalytiques très douces et ainsi, d'accéder à de nouvelles molécules. Ces procédures permettent de diminuer le nombre d'étapes de synthèse de molécules complexes ce qui implique une réduction des déchets.

¹⁴ R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526–5531.

¹⁵ (a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823. (b) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683–684.

¹⁶ (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437–3440. (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867.

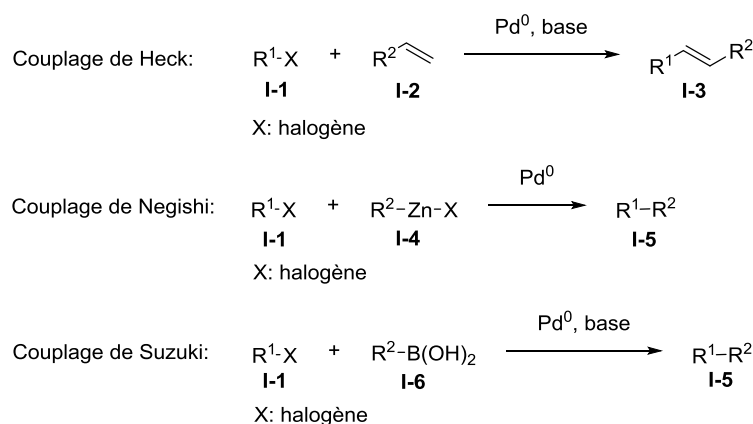


Schéma 2 : Couplages au palladium développés par Heck, Negishi et Suzuki

Les couplages au palladium sont utilisés dans de nombreuses synthèses de médicaments.¹⁷ Par exemple, la compagnie Albermarle a pu synthétiser l'anti-inflammatoire Naproxen® I-10 en réalisant un couplage de Heck.¹⁸ Le 2-bromo-6-méthoxynaphthalène I-7 a pu être couplé avec de l'éthylène I-8 en présence d'un complexe de palladium afin de former un précurseur I-9 du Naproxen® I-10 (Schéma 3).

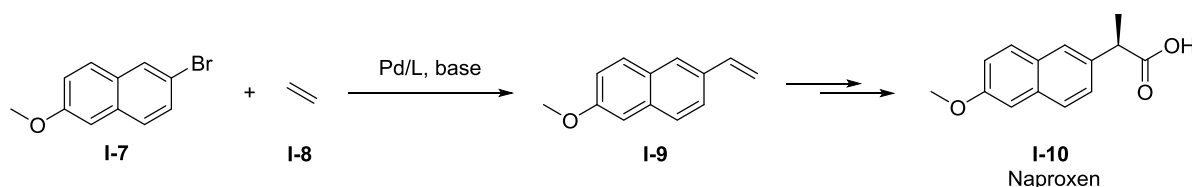


Schéma 3 : Synthèse du Naproxen avec une étape clé catalysée au palladium par Albermarle

Un autre exemple de catalyse au palladium dans la synthèse de médicament peut être cité pour son intérêt du point de vue de la Chimie Verte. Hoffmann-La Roche a amélioré la synthèse d'un médicament potentiel contre la maladie de Parkinson, le Lazabemide I-13, en effectuant un couplage catalysé au palladium.¹⁹ Initialement, la synthèse était réalisée en 8 étapes à partir de 2-méthyl-5-éthylpyridine I-11 (Schéma 4 A). Le rendement global était de 8%. En effectuant une amidocarbonylation catalysée au palladium, Hoffmann-La Roche a pu préparer le Lazabemide I-13 en seule une étape (Schéma 4 B). Cette amélioration est particulièrement spectaculaire car l'économie d'atomes de la réaction est de 100%, la réduction des déchets est très importante à cause de l'étape unique et enfin le rendement est largement amélioré (65% vs 8%).

¹⁷ A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101–109.

¹⁸ T.-C. Wu Process for preparing aryl-substituted aliphatic carboxylic acids and their esters using cyclic phosphine catalysts, US 5315026 **1993**

¹⁹ F. Roessler, *Chimia.* **1996**, *50*, 106–109.

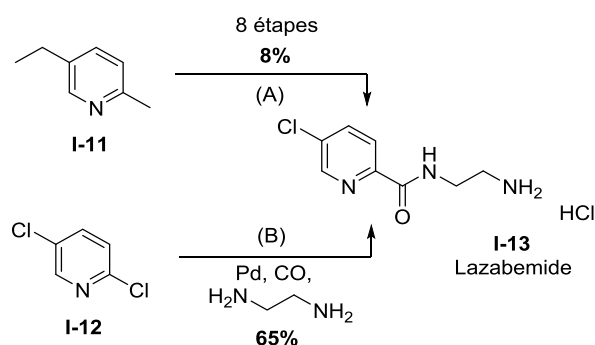


Schéma 4 : Synthèse de Lazabemide par Hoffmann-La Roche

Les réactions d'hydrogénation sont aussi très attractives pour la Chimie Verte. En effet, dans ces réactions, l'économie d'atomes est particulièrement satisfaisante. Knowles a été l'un des précurseurs du développement des hydrogénations catalysées par des métaux.²⁰ Il a reçu un prix Nobel pour ces travaux en 2001 avec Noyori et Sharpless. Pour sa part, Noyori a développé des hydrogénations asymétriques catalysées par des complexes de ruthénium ligandé avec du BINAP.²¹

Les hydrogénations catalysées par des métaux sont très efficaces et sont utilisées en industrie. Par exemple, la compagnie Novartis a développé un catalyseur à l'iridium pour réaliser des hydrogénations asymétriques. Elle l'a utilisé dans la préparation de l'herbicide (*S*)-metolachlor **I-16**. L'hydrogénation asymétrique permet de réduire l'imine prochirale **I-14** afin d'obtenir l'amine correspondante **I-15** (Schéma 5).²² La réaction peut être réalisée sur très grande échelle avec un bon rendement et un excès énantiomérique de 80%. Dans cet exemple, la catalyse permet d'accéder rapidement à une molécule en évitant des synthèses longues ce qui diminue l'impact sur l'environnement.

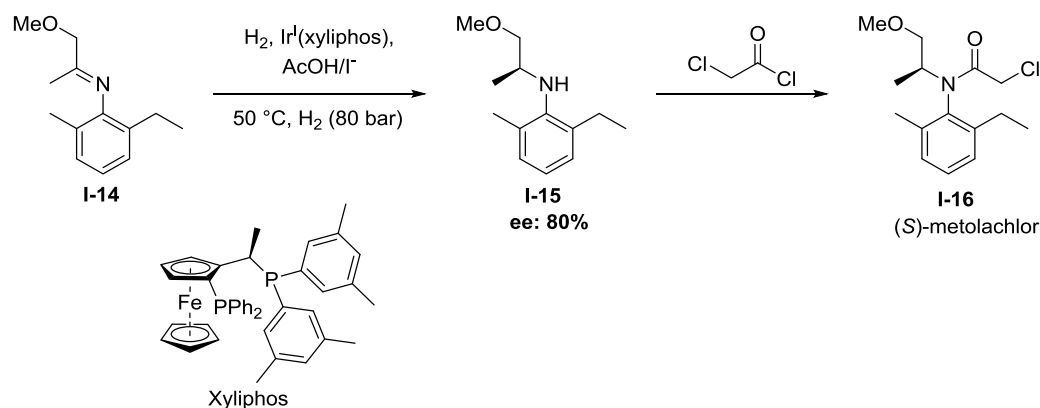


Schéma 5 : Hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe d'iridium par Novartis

L'utilisation de groupements protecteurs lors de synthèses de molécules complexes est très répandue car elle permet d'accéder plus simplement aux molécules désirées. Cependant, l'utilisation de ces groupements protecteurs induit une augmentation du nombre d'étapes et donc une augmentation des déchets produits. De plus, le rendement global diminue ce qui est plutôt défavorable. Les

²⁰ W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.

²¹ R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.

²² (a) H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 17–31. (b) H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3–16.

scientifiques ont donc cherché à réaliser des synthèses sans utiliser de groupements protecteurs.²³ En alliant les atouts de la catalyse et de la synthèse sans groupement protecteur, il est possible de réaliser des synthèses attractives et compatibles avec la Chimie Verte. En effet, ces deux stratégies permettent de diminuer le nombre d'étapes et ainsi de réduire la production de déchets.

Baran et *al.* ont effectué deux synthèses totales qui illustrent l'alliance de ces deux stratégies. L'hapalindole U **I-19** et l'ambiguine H **I-20** ont été synthétisés sans utiliser de groupement protecteur et en ayant comme étape clé un couplage catalysé au palladium (Schéma 6).²⁴

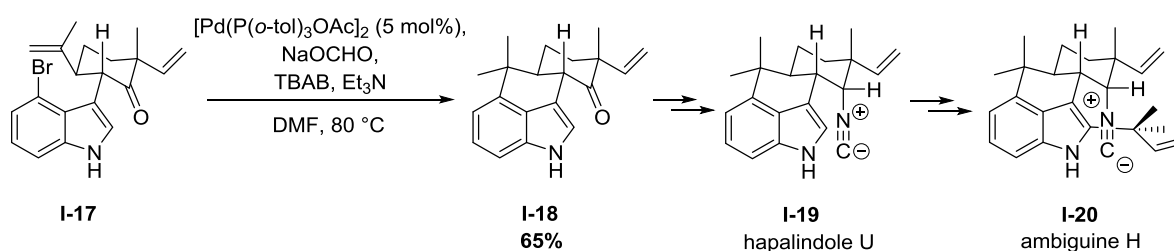


Schéma 6 : Exemple de deux synthèses totales réalisées sans groupement protecteur par Baran et *al.*

Jusqu'à présent, les réactions présentées concernent des couplages ou des réductions. Il est aussi possible d'effectuer des réactions d'oxydation en catalyse homogène. Un des exemples les plus marquants est l'époxydation asymétrique de Sharpless. Cette réaction a valu à ce dernier le prix Nobel en 2001 avec Noyori et Knowles.²⁵ L'intérêt de cette époxydation réside dans la possibilité d'obtenir l'énantiomère choisi en fonction du ligand utilisé. La réaction permet de préparer un époxyde **I-22** à partir d'un alcène **I-21** en utilisant un catalyseur au titane, un oxydant et un ligand chiral (par exemple un simple dérivé d'acide tartrique : le tartrate de diéthyle (DET)) (Schéma 7).

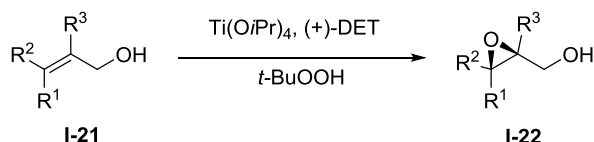


Schéma 7 : Epoxydation asymétrique de Sharpless catalysée par du titane

I.2.2. Evolution des catalyseurs homogènes vers les catalyseurs supportés

A travers les différents exemples exposés précédemment, on peut se rendre compte que la catalyse homogène joue un rôle clé au sein de la Chimie Verte. Cependant, cette dernière possède un inconvénient : la perte du catalyseur après réaction. Une alternative à la non-recyclabilité du catalyseur est l'utilisation de catalyseurs supportés ou hétérogènes. Ces derniers possèdent de nombreux avantages. En effet, l'hétérogénéité implique une récupération aisée du produit et du catalyseur et une potentielle recyclabilité. Le gain économique est alors notable et l'impact sur l'environnement est réduit. Ces catalyseurs sont donc largement étudiés. Lorsqu'on utilise un catalyseur supporté, la catalyse peut être homogène et/ou hétérogène selon la nature du support. Dans la majeure partie des cas, le catalyseur est recyclé après réaction ce qui est l'objectif.

²³ (a) I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193–205. (b) V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042–11044.

²⁴ P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408.

²⁵ K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.

Différents types de catalyseurs hétérogènes existent afin de réaliser des catalyses acides, basiques, métalliques ou de l'organocatalyse. Quelques exemples vont être détaillés par la suite.

I.2.2.1. Catalyseurs hétérogènes acides

Les zéolithes sont les catalyseurs hétérogènes acides les plus utilisés. Ces catalyseurs sont particulièrement intéressants car ils sont très stables et peuvent être recyclés de nombreuses fois. De plus, ils permettent d'éviter l'utilisation d'acides liquides (HCl, H₂SO₄, HF, ...) qui sont dangereux lors de leur manipulation et difficilement recyclables. De ce fait, les zéolithes acides sont des catalyseurs qui rentrent parfaitement dans les principes de la Chimie Verte.

Par exemple, les zéolithes acides peuvent être employées dans les acylations de Friedel-Crafts qui sont très répandues en chimie fine. Ainsi, le *p*-méthoxyacétophénone **I-26** peut être obtenu à partir de l'anisole **I-23** en effectuant la réaction en condition homogène (A) à partir du chlorure d'acétyle **I-24** ou en condition hétérogène (B) à partir d'anhydride acétique **I-25** (Schéma 8). Le procédé utilisant de la H-Beta a été développé par Rhône-Poulenc.²⁶

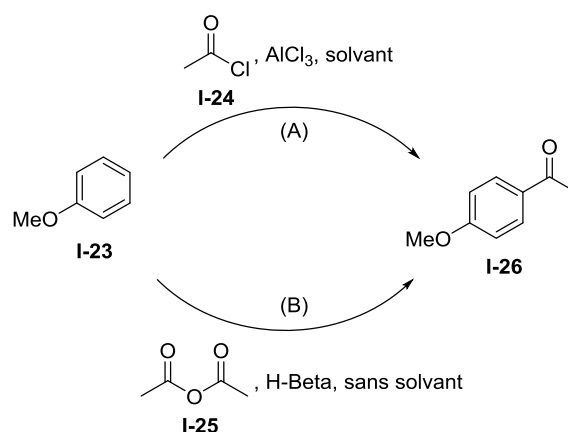


Schéma 8 : Acylations de Friedel-Crafts en milieux homogène et hétérogène

Dans les conditions homogènes, AlCl₃ est utilisé en quantité stœchiométrique alors que dans les conditions hétérogènes, la zéolithe H-Beta est utilisée en quantité catalytique (Tableau 2, Entrée 1). De plus, la zéolithe est recyclable. La purification est beaucoup plus simple avec la zéolithe, puisqu'une simple filtration est réalisée, sans qu'il soit nécessaire de neutraliser le milieu et de procéder à une séparation de phases (Tableau 2, Entrée 3). Pour ce qui est des déchets, la différence entre homogène et hétérogène est spectaculaire puisqu'en utilisant une zéolithe, la production de déchets est divisée par 100 (Tableau 2, Entrée 5). En conséquence, l'emploi de zéolithes dans les acylations de Friedel-Crafts permet d'effectuer une réaction plus sûre et ayant un impact plus faible sur l'environnement. Cet exemple, illustre parfaitement l'apport et l'intérêt de la Chimie Verte au travers de l'utilisation de catalyseurs hétérogènes acides.

²⁶ (a) S. Ratton, *Chem. Today* **1997**, 3–4, 33–37. (b) M. Spagnol, L. Gilbert, D. Alby (1996) Friedel-crafts acylation of aromatics using zeolites, dans *The Roots of Organic Development* (eds J.R. Desmurs, S. Ratton), Ind. Chem. Lib., Vol. 8, Elsevier, Amsterdam.

I.2.2.3. Catalyseurs hétérogènes dopés avec des métaux

En ce qui concerne les réactions où un métal est nécessaire, il est aussi possible d'utiliser des catalyseurs hétérogènes. Divers supports peuvent être employés pour préparer les catalyseurs hétérogènes métalliques comme des polymères, des silices ou des oxydes, ...

Par exemple, des oxydes de zirconium ou de chrome peuvent être utilisés. Rhône-Poulenc^{26a} et Mitsubishi²⁹ ont recouru à ces supports et y ont déposé un alliage de Ru/Sn afin de réaliser des hydrogénations. Ils ont réussi à hydrogéner des acides carboxyliques **I-34** en aldéhydes **I-35** en présence de ces catalyseurs (Schéma 11). Cette hydrogénation est intéressante car elle permet de transformer un acide carboxylique en aldéhyde en une seule étape sans toucher à la double liaison. De plus, elle est adaptable à l'échelle industrielle.

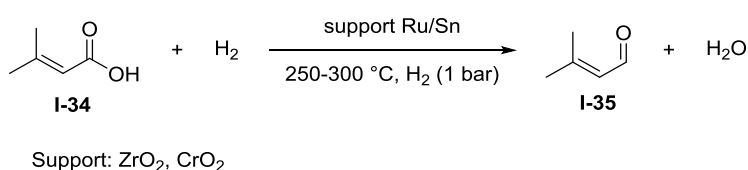


Schéma 11 : Hydrogénation d'acide carboxylique en présence d'un alliage de Ru/Sn supporté sur un oxyde de zirconium ou de chrome par Rhône-Poulenc et Mitsubishi

Les silices mésoporeuses comme la MCM-41 sont utilisées en tant que catalyseur hétérogène basique après fonctionnalisation comme nous l'avons vu. Il est aussi possible d'employer ces supports afin de faire de la catalyse métallique. Tsai et al. ont ainsi préparé une MCM-41 greffée avec un ligand qui peut se coordonner à du palladium.³⁰ Ce catalyseur a ensuite été utilisé dans des réactions de Sonogashira avec succès. Ils ont synthétisé les alcynes **I-37** à partir d'aromatiques halogénés **I-1** et d'alcynes vrais **I-36** (Schéma 12). La MCM-41-Pd peut être récupérée facilement après réaction et recyclée.

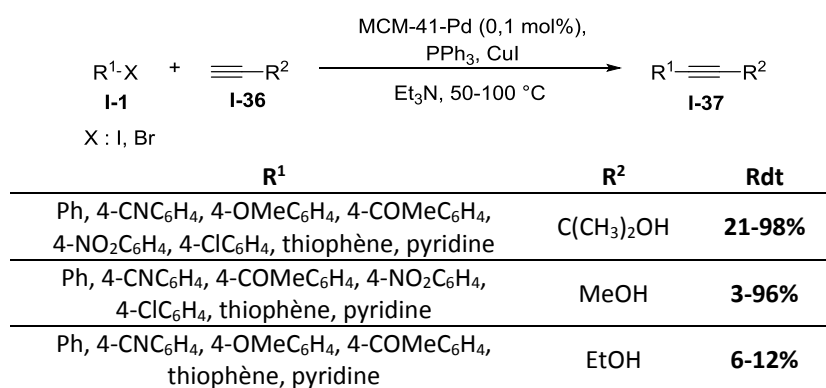


Schéma 12 : Couplages de Sonogashira catalysés par du palladium supporté sur une silice mésoporeuse par Tsai et al.

Une autre catégorie de support pour les métaux a suscité beaucoup de recherches : les polymères. L'utilisation de polymères comme support en synthèse organique a été initiée par les travaux de Merrifield en 1963, qui lui ont valu un prix Nobel.³¹ Il est possible de greffer sur différents polymères (polyéthylène glycol, polystyrène, ...) des ligands. Ces derniers vont ensuite se coordonner à un métal. En faisant varier la nature du polymère, du ligand et du métal, il est possible d'effectuer les réactions

²⁹ T. Yokoyama, T. Setoyama, N. Fujita, M. Nakajima, T. Maki, K. Fujii, *Appl. Catal. Gen.* **1992**, *88*, 149–161.

³⁰ B.-N. Lin, S.-H. Huang, W.-Y. Wu, C.-Y. Mou, F.-Y. Tsai, *Molecules* **2010**, *15*, 9157–9173.

³¹ R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.

que l'on désire. Un grand nombre de réactions ont pu être réalisées en utilisant des métaux supportés sur des polymères (oxydation, réduction, hydrogénation, couplage, ...).³²

Parmi celles-ci, les réactions de métathèse occupent une place spéciale, ce sont des réactions cruciales en chimie organique car elles permettent, par exemple, de coupler deux molécules alcéniques en une seule de manière aisée. Elles ont été étudiées et développées par plusieurs chercheurs dont Chauvin³³, Grubbs³⁴ et Schrock³⁵ qui ont reçu le prix Nobel en 2005 pour leurs travaux. Les réactions de métathèse ayant révolutionné le monde de la chimie, comme les couplages au palladium, de nombreuses recherches ont été effectuées afin de développer des catalyseurs supportés pour la métathèse.³⁶

Par exemple, Dowden et *al.* ont préparé un catalyseur de type Hoveyda qu'ils ont immobilisé sur un polystyrène fonctionnalisé avec un ligand (Schéma 13).³⁷ Ce catalyseur a pu être recyclé sept fois, mais le rendement a diminué à chaque nouvelle réaction. Quel que soit le type de support utilisé, les réactions de métathèse ne sont pas encore optimales du point de vue du recyclage. Des recherches doivent encore être réalisées dans ce domaine afin de rendre les métathèses plus vertes.

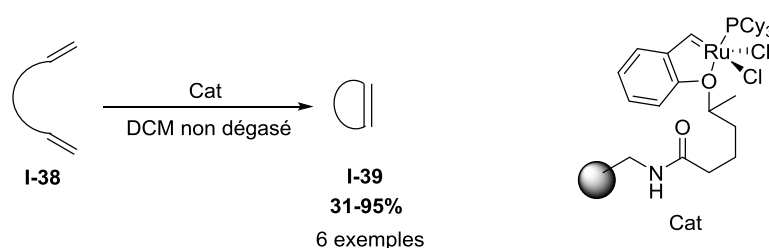


Schéma 13 : Réaction de métathèse avec un catalyseur de type Hoveyda supporté sur polymère par Dowden et *al.*

L'utilisation de catalyseurs hétérogènes offre aussi la possibilité de réaliser des réactions en chimie en continu. Ceci peut être intéressant pour être en adéquation avec les principes de la Chimie Verte. En effet, en chimie en continu, le contrôle de la température est plus efficace, ce qui réduit les sous-produits et donc les quantités de déchets. De plus, l'automatisation induit une sécurité plus importante et la productivité est souvent plus élevée pour une même quantité d'énergie consommée.

Récemment, le groupe de Kobayashi a réalisé une synthèse totale très intéressante en chimie en continu avec des catalyseurs hétérogènes (Schéma 14).³⁸ Cette synthèse illustre parfaitement l'intérêt de la chimie en continu pour la chimie verte. Kobayashi et *al.* ont synthétisé le (*S*)-rolipram **I-(S)-46** et le (*R*)-rolipram **I-(R)-46**, qui présente des propriétés anti-inflammatoires. Pour réaliser ces synthèses, ils sont partis de l'aldéhyde commercial **I-40** et du nitrométhane **I-41**. Dans une colonne avec un catalyseur hétérogène basique (silice supportée avec une amine et du chlorure de calcium), ces deux réactifs réagissent via une réaction de Henry pour former le nitroalcène **I-42**. Une addition asymétrique 1,4 du malonate **I-43** a ensuite été effectuée dans une colonne chirale (ligand pybox (*R*) ou (*S*) et chlorure de calcium supporté sur du polystyrène). Selon le ligand utilisé, il est possible d'accéder en fin de synthèse au (*R*)-rolipram **I-(R)-46** ou au (*S*)-rolipram **I-(S)-46**. Cette réaction effectuée en continu est très intéressante car elle permet d'obtenir le γ -nitro ester **I-(R)-44** ou **I-(S)-44** avec un rendement élevé et un très bon excès énantiomérique (94%). Le groupement nitro a ensuite été réduit dans une

³² A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679.

³³ Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740–3747.

³⁴ R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.

³⁵ R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759.

³⁶ (a) H. Clavier, K. Grela, A. Kirschning, M. Mauduit, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6786–6801. (b) R. G. Franzen, *Top. Catal.* **2016**, *59*, 1143–1150.

³⁷ J. Dowden, J. Savović, *Chem. Commun.* **2001**, 37–38.

³⁸ T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi, *Nature* **2015**, *520*, 329–332.

colonne avec du palladium/charbon supportés sur du polysilane (Pd/DMPsi-C) en présence de dihydrogène afin d'obtenir le γ -lactame **I-(R)-45** ou **I-(S)-45**. Enfin, le (*R*)-rolipram **I-(R)-46** et le (*S*)-rolipram **I-(S)-46** ont été obtenus par hydrolyse et décarboxylation de l'ester **I-(R)-45** ou **I-(S)-45** sur une colonne de silice supportée greffée avec un acide carboxylique.

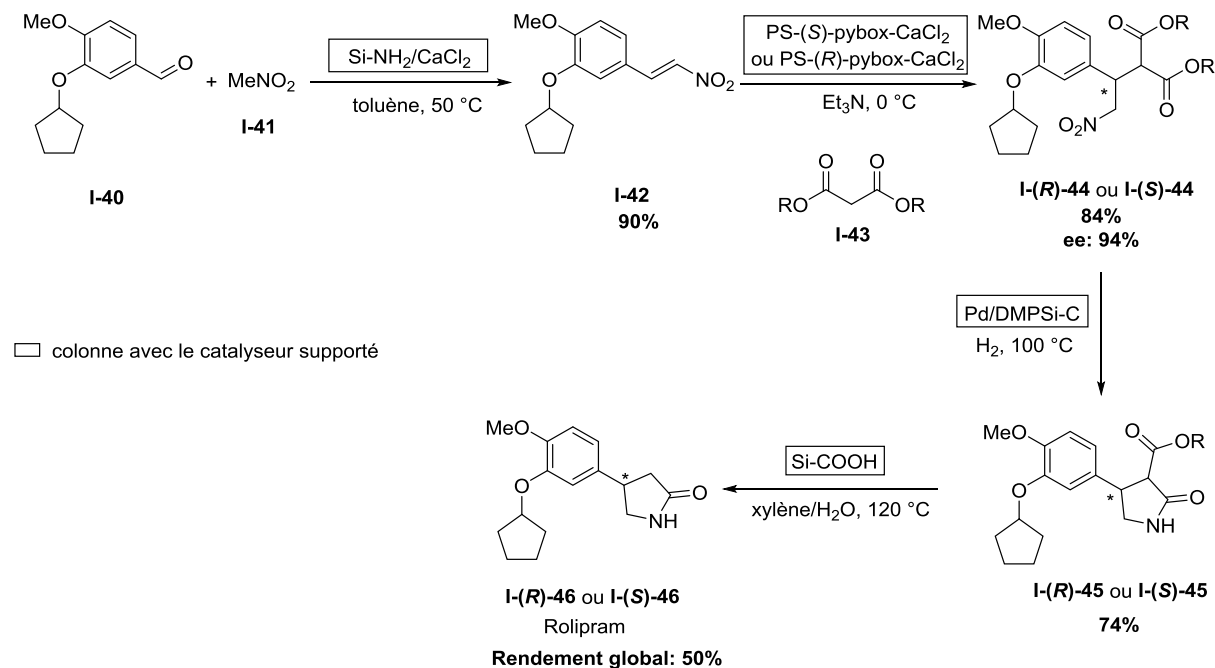


Schéma 14 : Synthèse du (*S*)-rolipram et du (*R*)-rolipram en chimie en continu avec des catalyseurs hétérogènes par Kobayashi et al.

Lors de cette synthèse, différents supports ont été utilisés (silice, polymère) et des catalyses acides, basiques et métalliques ont été effectuées. Cette synthèse totale illustre parfaitement l'intérêt des catalyseurs hétérogènes en synthèse totale. Du point de vue de la Chimie Verte, cette synthèse est très attractive. En effet, toutes les réactions ont été réalisées avec des catalyseurs hétérogènes et aucune purification n'a été réalisée entre les différentes étapes, ce qui implique une faible production de déchets.

1.2.2.4. Organocatalyse supportée

Au début des années 2000, l'organocatalyse a été remise au goût du jour suite aux travaux de List et *al.*³⁹ qui ont repris les aldolisations asymétriques catalysées par de la proline développées par différents groupes.⁴⁰ Ce domaine de catalyse peut être vraiment avantageux en chimie verte. En effet, il possède tous les avantages de la catalyse déjà cités précédemment et les réactions s'effectuent sans métaux. On évite donc l'utilisation de métaux rares et épuisables et la contamination par des métaux des produits finaux. Par conséquent, de nombreuses recherches ont été réalisées dans le domaine de l'organocatalyse.⁴¹ Comme pour la catalyse acide, basique et métallique, des groupes de recherche ont

³⁹ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

⁴⁰ (a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621. (b) R. Alvarez, M.-A. Hourdin, C. Cavé, J. d'Angelo, P. Chaminade, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7091–7094.

⁴¹ C. Jamieson, A. J. B. Watson (2015) Application of Organocatalysis in Sustainable Synthesis, dans *Catalysis for Sustainability: Goals, Challenges, and Impacts* (ed T. P. Umile), CRC Press.

développé des catalyseurs supportés pour faire de l'organocatalyse.⁴² Les supports peuvent être des polymères ou des silices mésoporeuses par exemple et le catalyseur est le plus souvent un dérivé de proline.

Yang et *al.* ont préparé en 2009 une silice mésoporeuse SBA-15 où un dérivé de la prolinamide est greffé.⁴³ Ce catalyseur supporté a été engagé dans des aldolisations asymétriques. Ils ont ainsi effectué la réaction entre la cyclohexanone **I-48** et le 4-nitrobenzaldéhyde **I-47** en présence du catalyseur préparé précédemment et ils ont isolé l'aldol **I-49** avec un bon rendement (87%) et un excellent excès énantiomérique (96%) (Schéma 15). Ils ont aussi testé la recyclabilité de leur support et cette dernière est satisfaisante car après quatre réactions, le rendement ne diminue pas.

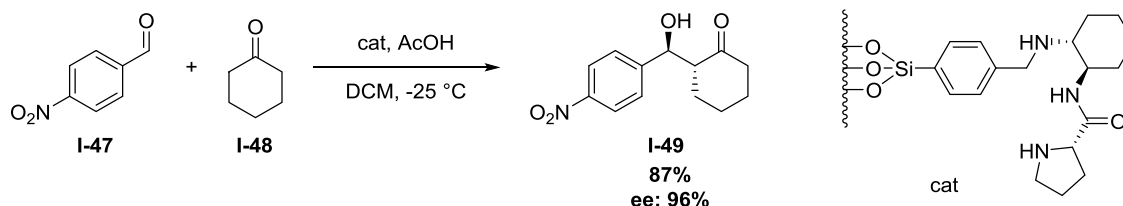


Schéma 15 : Aldolisation asymétrique catalysée par un dérivé de la prolinamide supporté sur de la SBA-15 par Yang et *al.*

A travers les différents exemples exposés, nous avons vu différents types de catalyseurs et de supports et leurs intérêts pour la Chimie Verte. Parmi ces catalyseurs, les zéolithes sont d'excellents catalyseurs hétérogènes acides. Cependant, il est possible d'utiliser les zéolithes d'une autre manière. En effet, les zéolithes peuvent être dopées avec des métaux, de façon à obtenir un catalyseur hétérogène métallique. Le catalyseur peut être ensuite utilisé dans diverses réactions. Une description détaillée de ces catalyseurs est exposée dans la partie suivante.

I.3. Les zéolithes : un catalyseur attractif en synthèse organique

I.3.1. Généralités sur les zéolithes

I.3.1.1. Définition et historique

Les zéolithes sont des matériaux cristallins microporeux avec un réseau en trois dimensions à base de silicates et d'aluminates. La structure est définie par des tétraèdres de silicates et d'aluminates (Schéma 16). La présence des tétraèdres d'aluminates induit une charge négative dans la structure de la zéolithe. Afin d'avoir un matériau neutre, des cations sont présents pour stabiliser la structure. Ces derniers peuvent être de différents types comme des cations sodium, potassium, calcium, ammonium ou des protons.

⁴² M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1666–1688.

⁴³ J. Gao, J. Liu, D. Jiang, B. Xiao, Q. Yang, *J. Mol. Catal. Chem.* **2009**, 313, 79–87.

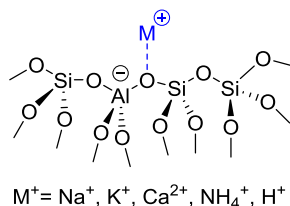


Schéma 16 : Représentation schématique d'une zéolithe

Toutes les zéolithes sont caractérisées par une morphologie qui leur est propre. Les zéolithes peuvent être composées de canaux, de pores ou de cavités. La nature et la taille de ces derniers varient selon la nature de la zéolithe. La Figure 4 montre quelques exemples de zéolithes typiques possédant des morphologies différentes : une zéolithe de type Faujasite présentant des cavités et des pores, et trois zéolithes (MFI, Beta et Mordenite) avec des canaux.

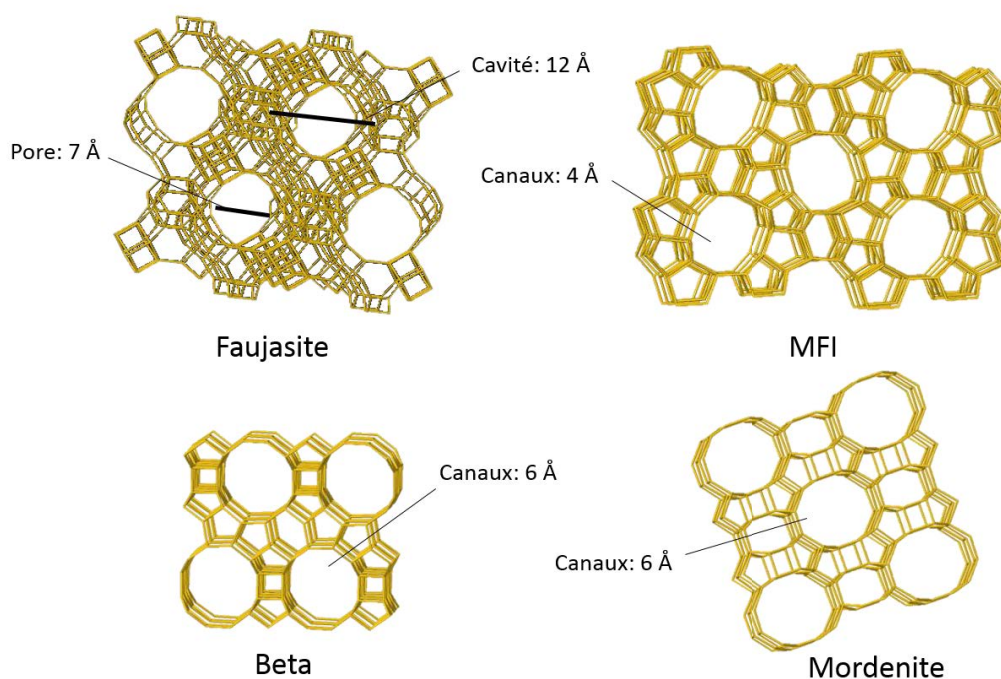


Figure 4 : Exemples de morphologie de zéolithes

Les zéolithes sont des minéraux naturels (Figure 5). Elles ont été découvertes en 1756 par le minéralogiste Axel Frederik Cronstedt qui les a appelées « zéolithe » du fait d'une de leurs propriétés particulières.⁴⁴ Le terme zéolithe vient du grec *zeolithos* qui se divise en *zeo* pour bouillir et *lithos* pour la pierre, ce que l'on peut donc traduire littéralement par « pierre bouillante ». Il existe une quarantaine de zéolithes naturelles. Ces dernières sont peu utilisées en chimie mises à part dans des processus de séparation ou d'absorption de petites molécules.

⁴⁴ A. F. Cronstedt, *Akad. Handl. Stockholm* **1756**, *18*, 120–130.



Figure 5 : Cristal de zéolithe naturelle

La plupart des zéolithes ne sont pas d'origine naturelle et il existe à l'heure actuelle plus de 200 zéolithes synthétiques. La première synthèse hydrothermale de zéolithe a été réalisée par Sainte-Claire Deville en 1862.⁴⁵ Cette méthode souffrait cependant d'un manque de reproductibilité. En 1948, Barrer a développé une synthèse hydrothermale fiable.⁴⁶ Les industriels ont ensuite développé de nouvelles zéolithes entre 1950 et 1970. Par exemple, les chercheurs Milton et Breck de la compagnie Union Carbide ont synthétisé les zéolithes A⁴⁷, X⁴⁸ et Y.⁴⁹

Avant 1961, les synthèses de zéolithes étaient réalisées sans agent structurant. Barrer a découvert que l'ajout de cation organique pouvait influencer la morphologie de la zéolithe.⁵⁰ Il a utilisé une amine quaternaire comme cation : le tétraméthylammonium. Suite à ces travaux, la compagnie Mobil Oil a utilisé divers agents structurants (tétraéthylammonium et tétrapropylammonium) afin de synthétiser les zéolithes Beta⁵¹ et ZSM-5.⁵² L'ajout d'agent structurant permet d'augmenter la teneur en silice des zéolithes. La découverte de l'intérêt des agents structurants dans les synthèses de zéolithes a permis de préparer un grand nombre de nouvelles zéolithes.⁵³

1.3.1.2. Synthèse de zéolithes

La principale méthode de préparation des zéolithes est basée sur une synthèse hydrothermale. Quel que soit le type de zéolithes préparées, on trouve toujours les mêmes éléments de départ pour la préparation : une source de silicate (silicate de sodium, tétraéthoxysilane, ...), une source d'aluminate (aluminate de sodium, hydroxyde d'aluminium, ...), de l'eau, un minéralisant (pour solubiliser les silicates et les aluminates) et un agent structurant (tétrapropylammonium, ...) (Figure 6). Les différents réactifs sont introduits dans un ordre précis dans un autoclave afin de former un gel. L'autoclave est alors chauffé entre 100 °C et 150 °C. La zéolithe est ensuite récupérée par filtration et enfin l'agent structurant est éliminé par calcination. En faisant varier la quantité de silicates et/ou d'aluminates, la structure de l'agent structurant, la concentration du minéralisant, l'ordre d'addition des réactifs, la

⁴⁵ H. C. R. Sainte-Claire Deville, *Acad. Sci.* **1862**, 54, 324–327.

⁴⁶ R. M. Barrer, *J. Chem. Soc.* **1948**, 127–132.

⁴⁷ (a) D. W. Breck, W. G. Eversole, R. M. Milton, T. B. Reed, T. L. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5963–5972. (b) R. M. Milton Molecular sieve adsorbents US 2882243, **1959**.

⁴⁸ (a) R. M. Milton Molecular sieve adsorbents US 2882244, **1959**. (b) L. Broussard, D. Shoemaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1041–1051.

⁴⁹ (a) D. W. Breck Crystalline zeolite y US 3130007, **1964**. (b) D. W. Breck *Chem. Ed.* **1964**, 64, 678–689.

⁵⁰ R. M. Barrer, P. J. Denny, *J. Chem. Soc.* **1961**, 971–982.

⁵¹ R. L. Wadlinger, G. T. Kerr, E. J. Rosinski Catalytic composition of a crystalline zeolite US 3308069, **1967**.

⁵² R. J. Argauer, G. R. Landolt Crystalline zeolite zsm-5 and method of preparing the same US 3702886, **1972**.

⁵³ K. G. Strohmaier (2010) *Synthesis Approaches*, dans *Zeolites and Catalysis: Synthesis, Reactions and Applications* (eds J. Čejka, A. Corma and S. Zones), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.

température, le temps dans l'autoclave, il est possible d'accéder à différentes morphologies de zéolithes.⁵³

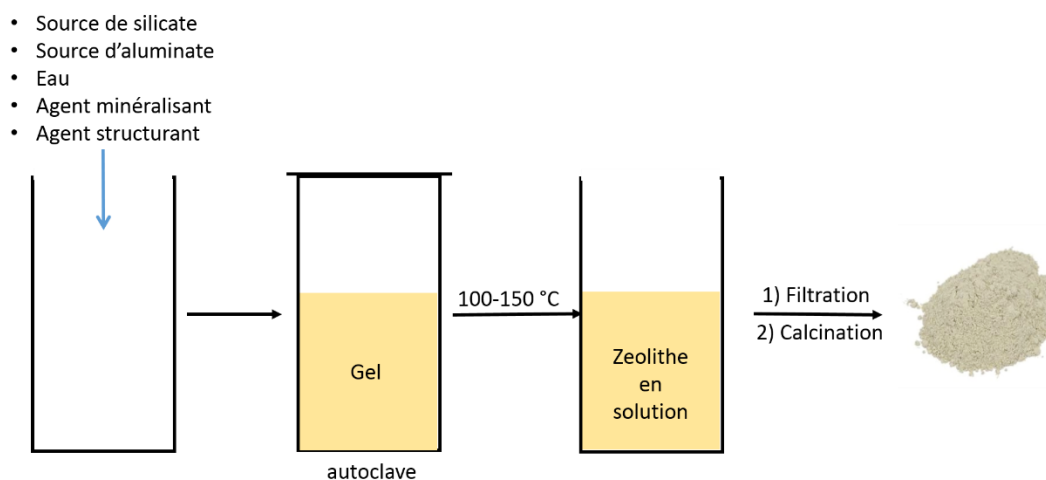


Figure 6 : Principe de synthèse des zéolithes

La famille de minéralisants la plus utilisée est celle des hydroxydes de métaux alcalins. Ils ont été employés lors des premières synthèses de zéolithes. Ce minéralisant impose de travailler à pH élevé ce qui peut poser problème. Un autre minéralisant a été développé en 1978 par Flanigen et Patton, basé sur les ions fluorures.⁵⁴ Ce minéralisant permet de travailler à un pH moins élevé et d'obtenir des plus gros cristaux de zéolithes.⁵⁵ Cependant, il est nécessaire de travailler avec des ions fluorures qui peuvent être dangereux notamment si on utilise de l'acide fluorhydrique.

1.3.1.3. Propriétés et utilisations industrielles

Les zéolithes sont des matériaux très intéressants car elles possèdent entre autres une grande stabilité vis-à-vis des températures élevées et des produits chimiques.⁵⁶ Cette stabilité implique la possibilité de recycler les zéolithes. Ces propriétés font des zéolithes un catalyseur hétérogène de choix.

Lorsque les zéolithes contenant un ion NH_4^+ sont calcinées, le cation présent dans la zéolithe est remplacé par un proton. On parle alors de zéolithes acides. Ce catalyseur hétérogène est utilisé à l'échelle de plusieurs tonnes en pétrochimie pour ces propriétés acides voire superacides dans le craquage du pétrole.

Les zéolithes peuvent posséder deux types d'acidité : Brönsted ou Lewis. L'acidité de Brönsted est induite par la présence des protons dans les micropores de la zéolithe. En ce qui concerne l'acidité de Lewis, elle provient de la présence d'aluminium extra-réseau (EFAL). On peut expliquer la présence d'EFAL en prenant en compte les différences entre le cation Al^{3+} et le cation Si^{4+} . Le rayon des cations Al^{3+} est supérieur à celui des cations Si^{4+} ce qui implique une légère instabilité. Les cations Al^{3+} ont alors tendance à migrer en dehors de la structure pour former des espèces d'aluminium octaédriques (EFAL).⁵⁷ Les EFAL sont présents dans les zéolithes qui ont un ratio d'aluminium élevé et ayant été

⁵⁴ E. M. Flanigen, R. L. Patton Silica polymorph and process for preparing same US 4073865, **1978**.

⁵⁵ S. Shimizu, H. Hamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2725–2727.

⁵⁶ P. Praya, P. K. Dutta (2003) Zeolites: A primer dans *Handbook of Zeolite Science and Technology* (eds S. M. Auerbach, K. A. Carrado, P. K. Dutta) CRC Press.

⁵⁷ A. Primo, H. Garcia, *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 7548–7561.

soumises à des traitements durs (vapeur d'eau à haute température). En faisant varier le ratio silicium/aluminium (Si/Al), on peut donc avoir une acidité de Brønsted plus ou moins élevée et de l'acidité de Lewis ou non.

En plus des propriétés acides, les zéolithes sont caractérisées par une microporosité élevée qui leur confère des propriétés particulières. En effet, la microporosité peut influencer la diffusion et la réactivité des molécules au sein des zéolithes. Ce phénomène est appelé catalyse par sélectivité de forme et il sera détaillé dans la partie suivante I.3.1.4.⁵⁸ En pétrochimie, les chercheurs modifient la microporosité et l'acidité des zéolithes pour optimiser les réactions.

L'objectif des pétrochimistes est de valoriser toutes les fractions du pétrole. Afin d'accéder à leur but, ils utilisent des catalyseurs, dont des zéolithes. La synthèse de nouvelles structures de zéolithes a permis d'améliorer les performances catalytiques dans le processus de production d'essence.⁵⁹

L'essence est caractérisée par son indice d'octane. La plupart des procédés cherchent donc à augmenter cet indice. Les zéolithes sont utilisées dans différents procédés :

- Isomérisation des paraffines linéaires : les chaînes de paraffines linéaires (4, 5 ou 6 atomes de carbones) sont isomérisées en isoparaffines afin d'augmenter l'indice d'octane. Ce procédé peut être effectué avec de la Mordenite (MOR).
- Alkylation de l'isobutane-butène : l'isobutane réagit avec le butène en présence de zéolithes avec des larges pores (Beta, USY⁶⁰) afin de former des paraffines.
- Craquage catalytique : les molécules de masse molaire élevée sont transformées en alcanes et en oléfines plus légers. Ce procédé est réalisé avec de la USY.
- Hydrocraquage : procédé similaire au craquage catalytique mais réalisé sous pression d'hydrogène ce qui implique une hydrogénation partielle des oléfines. La réaction peut avoir lieu avec différentes zéolithes : USY, Beta, MOR.

Les zéolithes permettent aussi de réaliser des échanges de cations. En effet, comme il a été dit précédemment, la présence de l'aluminium dans la structure de la zéolithe induit une charge négative qui est compensée par une charge positive (un cation), dont la nature peut varier. Cette propriété est largement exploitée dans les détergents.⁶¹ Avant l'introduction des zéolithes dans les détergents, des phosphates étaient utilisés afin de rendre les eaux moins dures. Les phosphates étant polluants et provoquant des problèmes d'eutrophisation, des entreprises ont cherché à les remplacer. En 1974, la compagnie Henkel a apporté une solution au problème en utilisant des zéolithes. Celles-ci peuvent effectuer des échanges cationiques et ainsi rendre les eaux moins dures. On retrouve à l'heure actuelle des zéolithes dans tous les détergents.

Avec la diminution des stocks de pétrole, des alternatives à ce dernier sont développées comme la valorisation de la biomasse. Des recherches sont effectuées afin que comme pour le pétrole, la biomasse puisse être transformée en briques de base pour les industries chimiques via divers

⁵⁸ T. Degnan, *J. Catal.* **2003**, *216*, 32–46.

⁵⁹ J. Shi, Y. Wang, W. Yang, Y. Tang, Z. Xie, *Chem Soc Rev* **2015**, *44*, 8877–8903

⁶⁰ La zéolithe USY sera détaillée dans la partie I.3.3.2 de ce chapitre

⁶¹ (a) I. Yamane, T. Nakazawa, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 1397–1404. (b) S. Wang, Y. Peng, *Chem. Eng. J.* **2010**, *156*, 11–24.

procédés. Lors des procédés de transformation de la biomasse, de nombreuses étapes sont réalisées en utilisant des zéolithes.⁶² Par exemple, les zéolithes permettent d'effectuer la dépolymérisation de la cellulose et de l'hémicellulose en hexoses et pentoses. Ces derniers, peuvent ensuite être déshydratés en présence de zéolithes afin d'obtenir des molécules qui sont des précurseurs en chimie fine (Schéma 17).

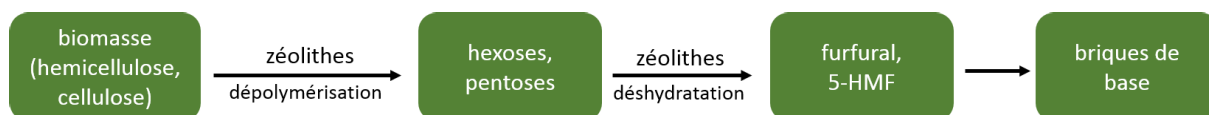


Schéma 17 : Utilisation des zéolithes dans la valorisation de la biomasse

I.3.1.4. Spécificités des zéolithes

A travers les différents exemples cités précédemment, nous avons vu que les zéolithes étaient des catalyseurs hétérogènes attractifs. Elles possèdent une propriété qui leur est propre et qui augmente leur attractivité : la microporosité. Cette dernière peut permettre d'accéder à des conversions et des sélectivités que l'on ne pourrait pas obtenir sans microporosité. Ce phénomène, déjà décrit précédemment, est appelé catalyse par sélectivité de forme et est divisé en différentes catégories.⁵⁸

Trois types de sélectivité de forme sont admis par la communauté scientifique :

- Sélectivité due à la forme du réactif : selon la taille des pores, les réactifs vont être bloqués à l'entrée des pores s'ils sont trop gros. Le craquage catalytique est régi par ce type de sélectivité. Par exemple, l'entreprise Shell utilise depuis de nombreuses années des zéolithes acides à l'échelle de tonne dans ce procédé.
- Sélectivité due à la forme du produit : dans ce cas, c'est la taille du produit par rapport aux pores qui induit la sélectivité et non le réactif comme précédemment. Cette sélectivité, par exemple, intervient dans la dismutation du toluène en xylène et en benzène avec la zéolithe H-ZSM-5 (Schéma 18).⁶³ Lors de la dismutation du toluène, du benzène et du xylène sont majoritairement formés.

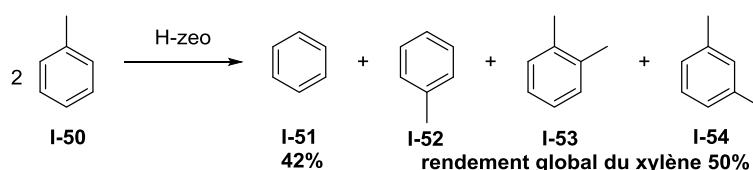


Schéma 18 : Dismutation du toluène catalysée par des zéolithes acides

- Sélectivité due à la forme de l'état de transition : les zéolithes peuvent contraindre des états de transition dans les pores de la zéolithe et ainsi favoriser un état de transition par rapport à un autre. L'isomérisation du xylène dans une zéolithe H-ZSM-5 décrite par Dwyer et *al.* illustre bien cette sélectivité (Figure 7).⁶⁴ Quelle que soit la substitution du xylène (*ortho*, *mé*ta, *para*),

⁶² T. Ennaert, J. Van Aelst, J. Dijkmans, R. De Clercq, W. Schutyser, M. Dusselier, D. Verboekend, B. F. Sels, *Chem Soc Rev* **2016**, *45*, 584–611.

⁶³ T.-C. Tsai, S.-B. Liu, I. Wang, *Appl. Catal. Gen.* **1999**, *181*, 355–398.

⁶⁴ N. Y. Chen, W. W. Kaeding, F. G. Dwyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6783–6784.

les molécules peuvent entrer dans la zéolithe. Cependant, seul le *p*-xylène **I-52** diffuse rapidement au sein de la zéolithe. Le *m*-xylène **I-54** et le *o*-xylène **I-53** diffusent lentement ; au contact des sites acides de la zéolithe, ils vont s'isomériser en *p*-xylène **I-52**. A la sortie de la zéolithe, on obtient donc majoritairement du *p*-xylène **I-52** (97%).

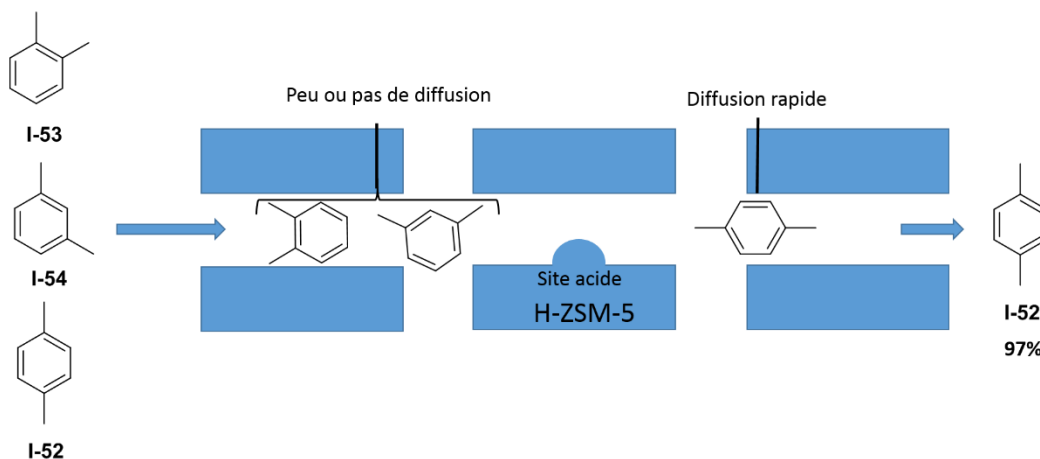


Figure 7 : Schéma de principe de la sélectivité du *p*-xylène dans une H-ZSM-5

Il existe d'autres types de sélectivité qui sont toujours en débat à l'heure actuelle. On en dénombre cinq : sélectivité inverse de forme, contrôle des flux moléculaires, embouchure des pores et blocage, « effet de fenêtre » et « effet de nid ».

La catalyse par sélectivité de forme est une propriété des zéolithes induite par leur microporosité, qui leur confère des atouts uniques. C'est pourquoi les zéolithes sont très largement exploitées en pétrochimie.

I.3.2. Les zéolithes acides en chimie fine

La majeure partie des zéolithes est utilisée en pétrochimie mais les zéolithes peuvent aussi être utilisées en tant que catalyseurs hétérogènes acides en chimie fine comme on l'a vu dans les acylations de Friedel-Crafts. Les zéolithes peuvent également être utilisées dans diverses réactions.⁶⁵

Par exemple, les zéolithes acides peuvent être utilisées dans des réactions d'hydroxyalkylation de composés aromatiques. Moreau et *al.*, en 1998, ont effectué l'hydroxyméthylation du guaiacol **I-55** en présence de formaldéhyde **I-56** et de la zéolithe H-MOR (Schéma 19).⁶⁶ Parmi les quatre isomères possibles, le *p*-hydroxyméthylguaiacol **I-60** est obtenu majoritairement (83%). Ce composé est un intermédiaire dans la préparation de la vanilline **I-61**.

⁶⁵ M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra (2010) Zeolites as Catalysts for the Synthesis of Fine Chemicals, dans *Zeolites and Catalysis: Synthesis, Reactions and Applications* (eds J. Čejka, A. Corma and S. Zones), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.

⁶⁶ C. Moreau, F. Fajula, A. Finiels, S. Razigade, L. Gilbert, R. Jacquor, M. Spagnol *Chem. Ind.*, **1998**, 75, 51–62.

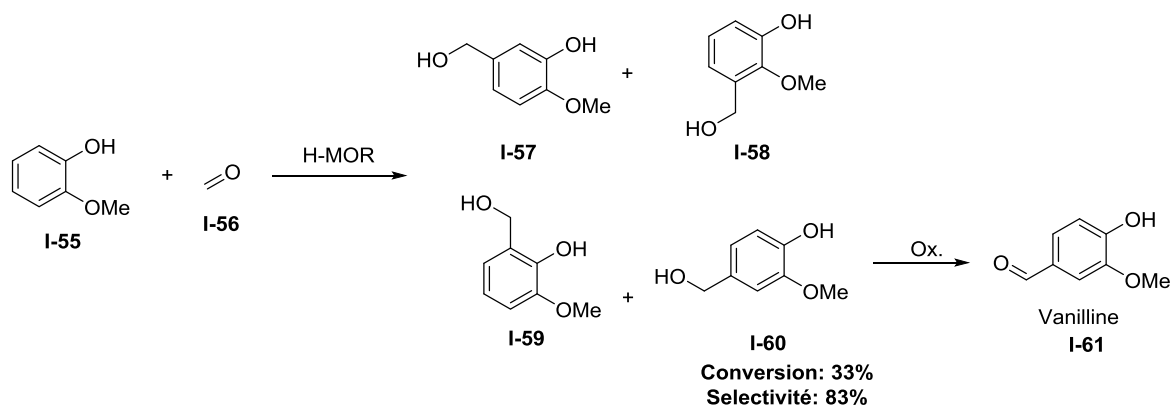


Schéma 19 : Synthèse de *p*-hydroxyméthylguaiacol catalysée par la zéolithe H-MOR par Moreau et al.

Le même groupe, la même année, a synthétisé du 2,5-bis(hydroxyméthyl)furane (BHMF) **I-63** à partir d'alcool furfurylique **I-62** en présence de la zéolithe H-MOR et de formaldéhyde **I-56** (Schéma 20).⁶⁷ Cette réaction est intéressante car elle permet la production de BHMF qui est un précurseur de médicaments et de polymères.

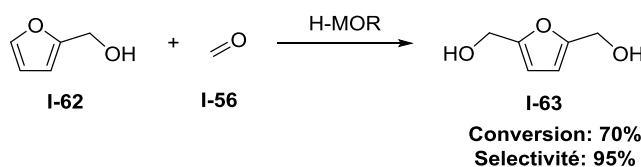


Schéma 20 : Synthèse de BHMF en présence de la zéolithe H-MOR par Moreau et al.

D'autres réactions peuvent être assistées par des zéolithes acides, comme les cyclisations ou les cétales.

Par exemple, il est ainsi possible de réaliser des réactions de Diels-Alder en condition hétérogène avec des zéolithes acides. Classiquement, ces réactions sont effectuées soit par chauffage soit en présence d'un acide de Lewis (AlCl₃, BF₃, ...) qui joue le rôle de catalyseur. Le groupe de Moreau a effectué une hétéro Diels-Alder en présence de la zéolithe H-Beta dans laquelle l'acroléine **I-65** réagit avec le dihydropyrane **I-64** pour donner le bicyclic **I-66** (Schéma 21).⁶⁸ Cette réaction est plutôt efficace car 65% du produit désiré ont pu être obtenus, alors qu'en réalisant la réaction classiquement en chauffant à 150 °C, seulement 5% ont pu être isolés.

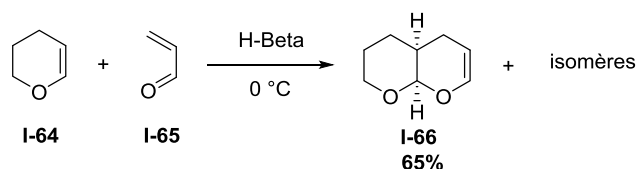


Schéma 21 : Réaction de Diels-Alder catalysée par la zéolithe H-Beta par Moreau et al.

Lors de synthèses multi-étapes, les groupements carbonyles peuvent être amenés à être protégés. Cette protection peut s'effectuer via une acétalisation catalysée par un acide. Les zéolithes acides peuvent jouer le rôle de catalyseur lors de ces protections. En 1990, Corma et al. ont utilisé la zéolithe

⁶⁷ (a) O. Boulet, R. Emo, P. Faugeras, I. Jobelin, F. Laport, J. Lecomte, C. Moreau, M. C. Roux, G. Roux, J. Simminger Procédé et installation de fabrication sélective d'hydroxyméthylfurfural par hydroxyméthylation du furfural FR 9513829, **1995**. (b) J. Lecomte, A. Finiels, P. Geneste, C. Moreau, *J. Mol. Catal. Chem.* **1998**, *133*, 283–288.

⁶⁸ R. Durand, P. Geneste, J. Joffre, C. Moreau, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1993**, *78*, 647–652.

H-Y pour réaliser ce type de protection (Schéma 22).⁶⁹ En utilisant un Dean-Stark pour éliminer l'eau et en chauffant, ils sont parvenus à effectuer des acétalisations. De plus, il est à noter qu'ils sont aussi parvenus à hydrolyser des acétals avec la même zéolithe H-Y mais en présence d'eau et à température ambiante.

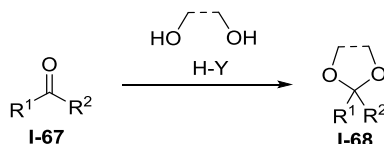


Schéma 22 : Protection de carbonyles en présence de la zéolithe H-Y via une acétalisation par Corma et al.

La synthèse de la fructose **I-71** illustre particulièrement l'intérêt de l'utilisation des zéolithes acides dans les acétalisations. En effet, Climent et al. ont réalisé la synthèse de la fructose **I-71** à partir d'éthylène glycol **I-70** et d'acétoacétoate d'éthyle **I-69** en utilisant comme catalyseur une zéolithe acide H-USY (Schéma 23).⁷⁰ Ils ont obtenu une très bonne sélectivité et très peu d'ester hydrolysé **I-72**. Ceci est très important car la fructose **I-71** est un arôme qui sent la pomme et s'il y a de l'acide 3,3-éthylènedioxybutanoïque **I-72** avec la fructose **I-71**, l'odeur est dénaturée. Lorsque cette réaction est effectuée avec un acide liquide fort, la proportion d'ester hydrolysé **I-72** est plus importante ce qui pose problème. Les zéolithes acides sont donc très avantageuses par rapport aux conditions homogènes dans la synthèse de la fructose **I-71**.

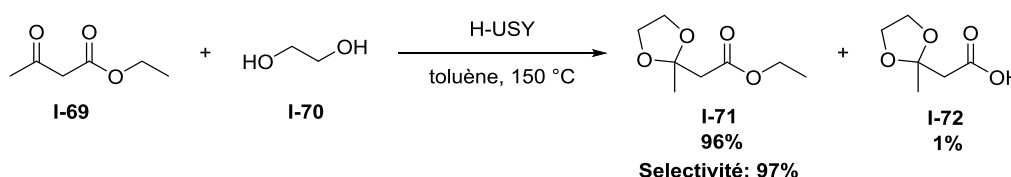


Schéma 23 : Synthèse de fructose via une acétalisation catalysée par la zéolithe H-USY par Climent et al.

Il est aussi possible en utilisant des zéolithes acides de réaliser la réaction inverse c'est-à-dire de protéger un diol par un carbonyle. Ceci a été effectué par le groupe de Figueiredo pour protéger des sucres.⁷¹

Les alkyles glycosides sont une famille de surfactants à base de sucre parmi les plus importants. Ces derniers sont formés par glycosylation de Fischer. Cette réaction a lieu entre l'alcool anomérique d'un sucre et un alcool en présence d'acide. Corma et al. ont effectué la glycosylation de Fischer en utilisant des zéolithes acides.⁷² L' α -D-glucose **I-73** réagit avec du *n*-butanol **I-74** en présence d'une quantité catalytique de zéolithe acide à larges pores (Y ou Beta) pour donner de l'alkyl α,β -D-glucofuranoside **I-75** et de l'alkyl α,β -D-glucoopyranoside **I-76** (Schéma 24). L'utilisation de zéolithes acides dans la synthèse de surfactants possède l'avantage d'éviter la formation de polysaccharides qui peuvent se former en condition homogène. Corma et al. ont expliqué cela par le concept de catalyse par sélectivité de forme imposée par les pores de la zéolithe.

⁶⁹ A. Corma, M. J. Climent, H. Carcia, J. Primo, *Appl. Catal.* **1990**, *59*, 333–340.

⁷⁰ M. J. Climent, A. Corma, A. Velty, M. Susarte, *J. Catal.* **2000**, *196*, 345–351.

⁷¹ A. P. Rauter, F. Ramoa-Ribero, A. C. Fernandes, J. A. Figueiredo, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6529–6540.

⁷² A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo, *J. Catal.* **1996**, *161*, 713–719.

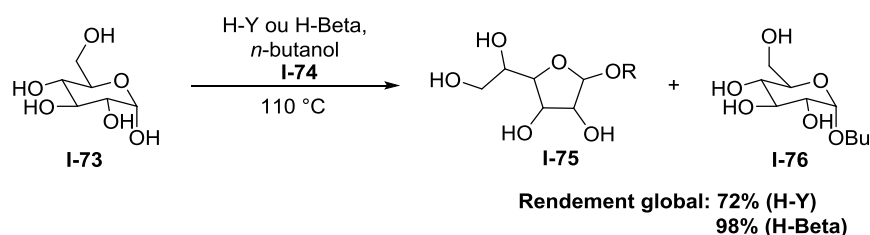


Schéma 24 : Formation de surfactants à base de sucre par glycosylation de Fischer catalysée par des zéolithes acides par Corma et al.

Les indanones sont des structures que l'on retrouve dans des molécules naturelles. Elles peuvent être synthétisées à partir d'arylvinylicétones en réalisant une catalyse acide. Au sein du laboratoire, une méthode hétérogène de préparation des indanones a été développée⁷³. Les zéolithes acides (H-ZSM-5 et H-USY) permettent de préparer les indanones **I-78** à partir d'arylvinylicétones **I-77** (Schéma 25). Lors de ces travaux, différentes zéolithes ont été testées et il a été montré que la réaction était régie par la catalyse par sélectivité de forme. En effet, en fonction de la taille des molécules et de la taille des pores de la zéolithe, le rendement varie de manière importante.

Il est à noter que lors de l'utilisation de solvants aprotiques, l'indanone ne se forme pas mais on observe la réduction du vinyle.

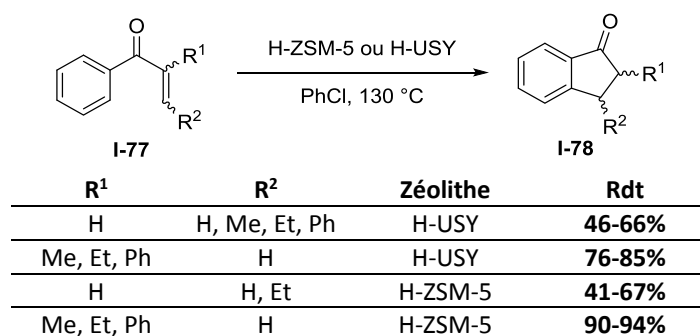


Schéma 25 : Formations d'indanones à partir d'arylvinylicétones catalysées par des zéolithes acides par Pale et al.

Les halogénations d'aromatiques sont des réactions importantes dans l'industrie chimique. En effet, les aromatiques halogénés sont des précurseurs importants pour préparer des molécules plus complexes. En 1994, Singh et al. ont développé la première halogénéation d'aromatiques en utilisant une zéolithe acide L.⁷⁴ La source d'halogène était de l'acide chloroacétique.

Une version de cette halogénéation a été développée en chimie en continu gaz-solide au sein du laboratoire.⁷⁵ Dans cette réaction, la source de chlore est l'acide trichloroisocyanurique qui est un solide et la zéolithe utilisée est une zéolithe H-ZSM-5. Ce procédé permet de réaliser des monochlorations d'aromatiques **I-79**, y compris désactivés, afin de former les aromatiques chlorés **I-80** (Schéma 26).

⁷³ (a) A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5911–5914. (b) A. Sani Souna-Sido, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Appl. Catal. Gen.* **2008**, *336*, 101–108.

⁷⁴ (a) A. P. Singh, S. B. Kumar, A. Paul, A. Raj, *J. Catal.* **1994**, *147*, 360–363. (b) A. P. Singh, S. B. Kumar, *Appl. Catal. A.* **1995**, *126*, 27–38.

⁷⁵ M. Boltz, P. Losch, B. Louis, G. Rioland, L. Tzanis, T. J. Daou, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27242–27249.

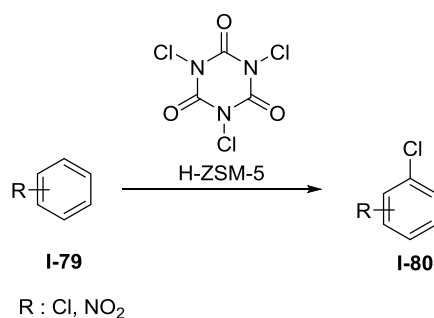


Schéma 26 : Procédé en chimie en continu gaz-solide de chloration d'aromatiques catalysée par une zéolithe acide H-ZSM-5 par Louis et al.

I.3.3. Dopage des zéolithes par des métaux pour obtenir des catalyseurs

Les zéolithes possèdent une propriété intrinsèque très intéressante et qui est largement employée dans la chimie : une forte capacité à effectuer des échanges cationiques. Nous avons déjà vu que cette propriété était utilisée dans les détergents mais elle est aussi exploitée pour préparer des zéolithes dopées avec des métaux. Ces matériaux sont particulièrement attractifs car ils peuvent être bifonctionnels selon le taux d'échange. Ils peuvent ainsi posséder les propriétés acides de la zéolithe et les propriétés propres des métaux. Il est donc possible avec des zéolithes dopées avec des métaux de réaliser différentes réactions avec un seul catalyseur hétérogène.

Il existe différentes méthodes de dopage. Les plus connues sont l'échange cationique en solution aqueuse et l'échange cationique solide-solide. Lors de ces échanges, une partie des cations présents dans la zéolithe est remplacée par des cations métalliques. Par exemple, le Schéma 27 représente l'échange partiel qui a lieu lors du dopage au cuivre d'une zéolithe. Une partie des protons est alors remplacée par des cations cuivre.

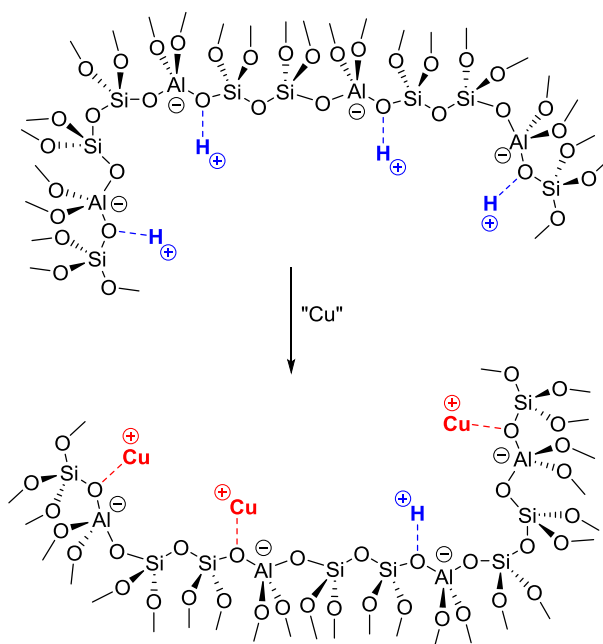


Schéma 27 : Exemple d'échange cationique pour préparer une zéolithe dopée avec du cuivre

I.3.3.1. Utilisations historiques des zéolithes dopées avec des métaux

Après le dopage, les métaux peuvent se trouver sous différentes formes : cluster, oxyde ou cation. En pétrochimie, les zéolithes avec des clusters métalliques sont largement utilisées dans les différentes étapes de préparation de l'essence citées précédemment (Section I.3.1.3). En effet, dans la plupart des procédés de pétrochimie, ce ne sont pas uniquement des zéolithes acides qui sont utilisées mais plus souvent des zéolithes dopées avec des métaux ; les plus couramment utilisés sont le platine, le palladium et le rhodium.

Les zéolithes dopées avec des métaux sont aussi largement employées afin de réduire la production d'oxydes d'azote (NOx) dans les moteurs, notamment les moteurs diesel.⁷⁶ Lors de la combustion du carburant dans un moteur, divers gaz sont rejetés dont des NOx. Ces derniers étant nocifs, des méthodes ont été développées pour réduire leur émission en sortie de pot d'échappement. L'utilisation de zéolithes dopées avec des métaux est un procédé de choix pour piéger les NOx. Ces derniers vont être bloqués dans les pores de la zéolithe puis décomposés en présence du métal. En 1986, Iwamoto et *al.* ont préparé une zéolithe ZSM-5 dopée avec du cuivre qui s'est avérée efficace dans la décomposition des NOx.⁷⁷ Suite à ces travaux, de nombreuses zéolithes dopées avec des métaux ont été développées. Les plus efficaces pour le processus de deNOx sont les zéolithes de type MFI ou faujasite (FAU) dopées avec du cuivre ou du fer.⁷⁸

Les zéolithes citées précédemment ont toutes été préparées par échange cationique. Il est aussi possible de synthétiser des zéolithes avec des métaux dans la structure autre que l'aluminium. Selon le métal, elles peuvent permettre de réaliser des réactions de réduction⁷⁹ ou d'oxydation.⁸⁰

Par exemple, des zéolithes avec du titane dans la structure ont été synthétisées par van Bekkum et *al.*^{79a} Ces zéolithes, Ti-Beta, ont été utilisées dans des réductions de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV). Ce catalyseur est intéressant car il permet d'induire une sélectivité due aux pores de la zéolithe (sélectivité de forme due à l'état de transition). En effet, lors de la réduction de la 4-*tert*-butylcyclohexanone **I-81**, le produit majoritaire est l'alcool *cis* **I-83** qui le produit cinétique (Schéma 28). Dans les conditions classiques, le produit thermodynamique *trans* est obtenu majoritairement.

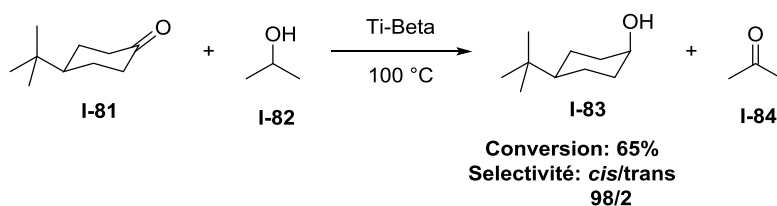


Schéma 28 : Préparation de *cis*-4-*tert*-butylcyclohexanol avec une zéolithe Ti-Beta par van Bekkum et *al.*

⁷⁶ P. Forzatti, L. Lietti, I. Nova, E. Tronconi, *Catal. Today* **2010**, *151*, 202–211.

⁷⁷ M. Iwamoto, H. Furukawa, Y. Mine, F. Uemura, S. Mikuriya, S. Kagawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1272–1273.

⁷⁸ G. Centi, S. Perathoner (2010) Environmental Catalysis over Zeolites, dans *Zeolites and Catalysis: Synthesis, Reactions and Applications* (eds J. Čejka, A. Corma and S. Zones), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.

⁷⁹ (a) J. C. Van der Waal, E. J. Creyghton, P. J. Kunkeler, K. Tan, H. Van Bekkum, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 261–268. (b) A. Corma, M. E. Domine, L. Nemeth, S. Valencia, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3194–3195.

⁸⁰ a) I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, M. Wallau, U. Schuchardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1144–1163. b) T. Blasco, M. A. Camblor, A. Corma, P. Esteve, J. M. Guil, A. Martinez, J. A. Perdigon-Melon, S. Valencia, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 75–88. c) A. Corma, L. T. Nemeth, M. Renz, S. Valencia, *Nature* **2001**, *412*, 423–425.

Quelques années plus tard, Corma et *al.* ont utilisé une zéolithe avec de l'étain incorporé dans la structure.^{79b} Cette zéolithe, Sn-Beta, s'est avérée plus efficace dans les réductions de MPV que la zéolithe Ti-Beta. Pour expliquer ce résultat, Corma et *al.* ont supposé que l'étain qui est plus électronégatif que le titane, va se coordonner davantage aux réactifs et ainsi favoriser la réaction.

Pendant la même période que les travaux du groupe de van Bekkum, Corma et *al.* se sont aussi intéressés aux zéolithes avec du titane incorporé dans la structure, mais cette fois-ci pour réaliser des oxydations. Ils ont notamment préparé une zéolithe Ti-Beta pour réaliser des époxydations d'alcènes.^{80b}

Les oxydations de Bayer-Villiger sont des réactions très utilisées dans le domaine industriel. Elles nécessitent dans la plupart des cas l'utilisation de peracides comme l'acide peracétique ou le *m*-CPBA. Ces derniers étant potentiellement explosifs, il est indispensable de prendre des précautions particulières pour réaliser des oxydations de Bayer-Villiger à grande échelle. L'utilisation d'eau oxygénée est moins dangereuse et moins polluante. Elle est donc privilégiée dans l'industrie chimique. En plus de l'oxydant, une source d'acide est nécessaire pour réaliser cette oxydation.

Corma et *al.* ont aussi utilisé les zéolithes Sn-Beta, qu'ils ont développées pour les réductions de MPV, dans des réactions d'oxydations de Bayer-Villiger.^{80c} Ils ont par exemple synthétisé la lactone **I-86** à partir d'adamantanone **I-85** en utilisant comme oxydant l'eau oxygénée et comme acide la zéolithe Sn-Beta (Schéma 29). Le rendement de cette réaction est excellent (94%) et la sélectivité aussi (98%). Du point de vue des principes de la Chimie Verte, l'oxydation de Bayer-Villiger développée par Corma et *al.* est très intéressante car elle utilise de l'eau oxygénée (conseillée en Chimie Verte pour les oxydations) et un catalyseur hétérogène recyclable.

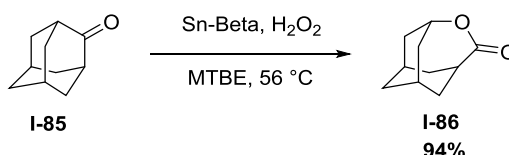


Schéma 29 : Oxydation de Bayer-Villiger catalysée par une zéolithe Sn-Beta par Corma et *al.*

1.3.3.2. Intérêt des zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique et plus particulièrement de la zéolithe USY

Jusqu'à présent, la majorité des applications utilisant des zéolithes dopées avec des métaux exposées précédemment ne faisaient pas référence à de la chimie fine mais il est également possible de les utiliser dans ce domaine. Ce secteur est moins développé que l'utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en pétrochimie mais est très attractif. En effet, nous allons voir quels sont les avantages à utiliser des zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique.

Nous avons vu dans la partie sur la catalyse (Section 1.2.1 et 1.2.2), que les métaux de transition sont utilisés depuis de nombreuses années pour réaliser une grande diversité de réactions. Ils sont particulièrement intéressants car on peut les utiliser souvent en quantité catalytique. De plus, les métaux de transition permettent de réaliser des réactions régiosélectives ou chimiosélectives. Le principal inconvénient de l'utilisation de métaux de transition en synthèse organique est la non récupération des catalyseurs.

D'un autre côté, les zéolithes comme nous l'avons déjà dit précédemment sont très stables chimiquement et thermiquement. Elles sont recyclables et leur microporosité induit une grande surface de réaction. Enfin les pores peuvent induire une catalyse due à la sélectivité de forme. En préparant une zéolithe dopée avec un métal, il semble donc possible d'allier les avantages des métaux de transition avec ceux des zéolithes. Il est ainsi possible d'obtenir un catalyseur hétérogène robuste qui pourra être utilisé en synthèse organique (Figure 8).

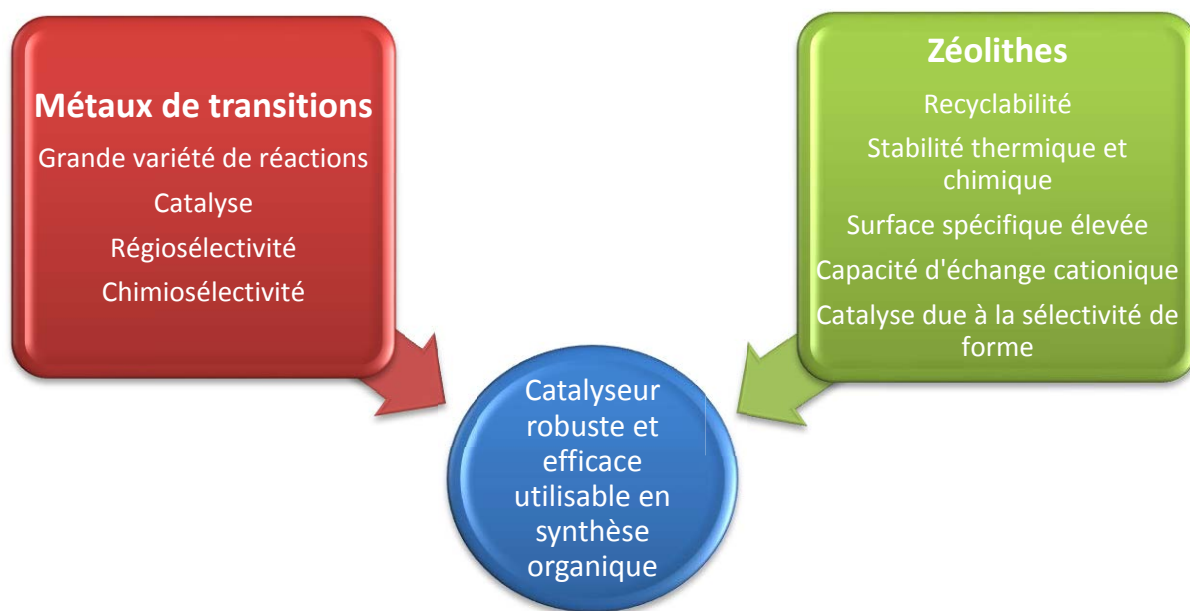


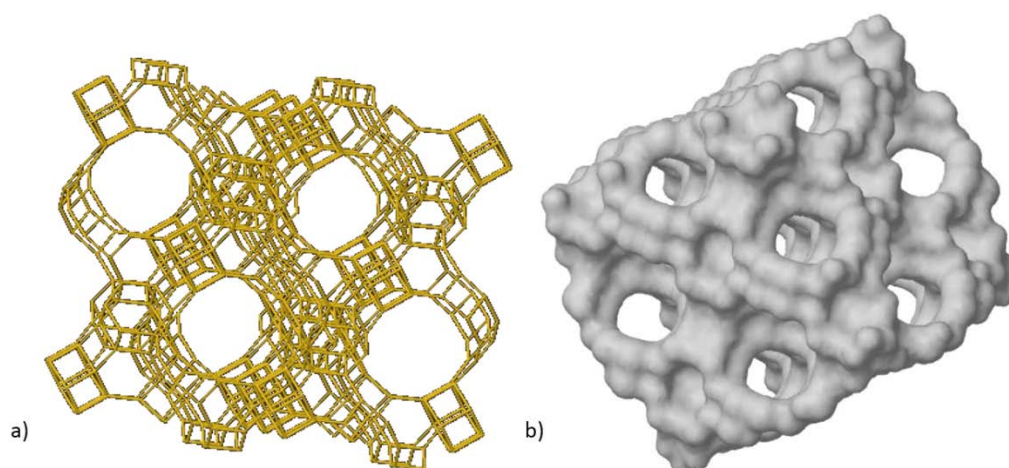
Figure 8 : Intérêt de préparer des zéolithes dopées avec des métaux

Parmi les zéolithes disponibles commercialement, la zéolithe USY est particulièrement intéressante en vue d'effectuer des synthèses organiques. En effet, elle possède de larges pores (7 Å) et cavités (12 Å) ainsi que des mésopores d'environ 40 Å ; le volume mésoporeux représente un tiers du volume poreux de la zéolithe USY, le reste étant le volume microporeux (Tableau 3). Cette structure induit donc la possibilité à des molécules de taille plus importante de diffuser sans problème dans la zéolithe (Figure 9).⁸¹ On peut ainsi potentiellement effectuer des réactions organiques à l'intérieur de la zéolithe. Cette zéolithe semble donc particulièrement attractive pour être dopée et ensuite être utilisée en synthèse organique.

Tableau 3 : Caractéristiques de la zéolithe USY

	Taille des pores	Taille des cavités	Taille moyenne des mésopores	Rapport Si/Al	Surface spécifique	Volume microporeux	Volume mésoporeux
USY	7 Å	12 Å	40 Å	2,9	600 m ² .g ⁻¹	0,2347 cm ³ .g ⁻¹	0,0997 cm ³ .g ⁻¹

⁸¹ A. Hennico, A. Billon, P.-H. Bigeard, *Hydrocarbon Technol. Int.* **1992**, 19



a) Réseau de la zéolithe USY. b) Surface moléculaire de la zéolithe USY

Figure 9 : Différentes représentations de la zéolithe USY

De plus, la zéolithe USY a un rapport Si/Al plutôt faible (Tableau 3) ce qui implique une quantité importante d'aluminium, plus de charges négatives et donc davantage de sites d'échanges. La zéolithe USY semble donc intéressante car il est possible de moduler le ratio entre les sites acides, la quantité de métal dans la zéolithe et d'avoir une quantité élevée de métal. A titre d'exemple, en version acide, la zéolithe H-USY possède une concentration de protons de $3,8 \text{ mmol.g}^{-1}$ de zéolithe alors que celle de la zéolithe H-ZSM-5 est de $0,86 \text{ mmol.g}^{-1}$. On voit donc que selon la zéolithe utilisée la quantité de métal dans la zéolithe peut varier grandement si tous les protons sont échangés.

La zéolithe USY est de type Faujasite (FAU). Elle est préparée à partir de la zéolithe Na-Y. Cette dernière est tout d'abord engagée dans un échange cationique afin de former la zéolithe $\text{NH}_4\text{-Y}$ (Schéma 30 a). Un traitement avec de la vapeur d'eau est ensuite effectué autour de 500 °C (Schéma 30 b). Lors de cette étape, une déalumination a lieu. Ceci a pour conséquence la migration d'aluminium qui se rassemble sous forme d'EFAL et la création de mésopores.⁸² Comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'EFAL augmente l'acidité de Lewis de la zéolithe. Lors de ce traitement la morphologie de type FAU de la zéolithe est peu impactée et la cristallinité est conservée.

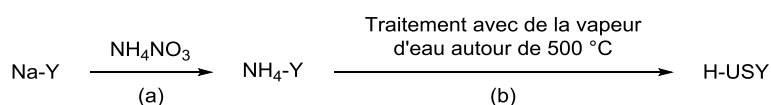


Schéma 30 : Préparation de H-USY

Dans la suite, divers exemples de réactions effectuées avec des zéolithes dopées avec des métaux (Cu, Ag, Sc, Pd) seront développés.

1.3.3.3. Zéolithes dopées au cuivre

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, les zéolithes dopées au cuivre ont tout d'abord été développées pour des applications en dépollution, notamment dans la réduction des NOx. Cependant, il pourrait être intéressant de les utiliser en synthèse organique. En effet, le cuivre est un métal de transition employé dans de nombreuses réactions, notamment lors du couplage de Ullmann-Goldberg

⁸² R. Szostak, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2001**, 137, 261–297.

(cette réaction sera développée dans le chapitre II.1.).⁸³ De telles zéolithes dopées avec des cations cuivre pourraient permettre de réaliser des réactions plus en accord avec les principes de la Chimie Verte.

La première application des zéolithes dopées au cuivre en synthèse organique a eu lieu en 1986.⁸⁴ Ipaktschi a réalisé des réactions de Diels-Alder en utilisant une zéolithe Cu^I-Y comme catalyseur. Lorsqu'il a fait la réaction entre la méthylvinylcétone **I-88** comme diénophile et le furane **I-87** en tant que diène catalysée par la zéolithe Cu^I-Y, il a obtenu les produits **I-89** et **I-90** avec un rendement de 73% (Schéma 31). Les réactions de Diels-Alder sont souvent délicates avec les furanes car ils sont sensibles aux ouvertures en milieu aqueux acide. L'utilisation de la zéolithe Cu^I-Y est une bonne alternative car elle permet d'améliorer le rendement de 30% par rapport aux conditions standards.⁸⁵ De plus, la zéolithe Cu^I-Y induit une sélectivité entre le composé *exo* et *endo* (respectivement 2,5/1) qui n'a pas lieu habituellement ; en condition homogène, cette réaction est réalisée à température ambiante sous 15 kbar et le ratio *exo/endo* est de 1/1.

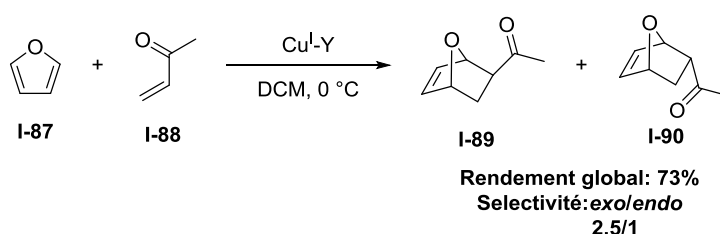


Schéma 31 : Réaction de Diels-Alder catalysée par la zéolithe Cu^I-Y par Ipaktschi

En 1999, Hutchings et *al.* se sont intéressés à la formation d'aziridines à partir d'alcènes catalysée au cuivre. Ces réactions ont été développées précédemment par le groupe d'Evans en utilisant du triflate de cuivre.⁸⁶ Hutchings et *al.* ont étudié la possibilité de réaliser cette réaction en condition hétérogène. Ils ont choisi de réaliser la réaction avec de la zéolithe Cu^I-Y et comme source d'azote du [*N*-(*p*-tolylsulfonyl)imino]phenyliodine (PhI=NTs). Dans ces conditions, ils sont parvenus à préparer des aziridines **I-91** à partir d'alcènes **I-2** (Schéma 32).⁸⁷ En ajoutant une bis(oxazoline), ils sont parvenus à induire de l'énantiosélectivité ; cependant, ils sont revenus sur ces résultats dans une publication parue récemment.⁸⁸

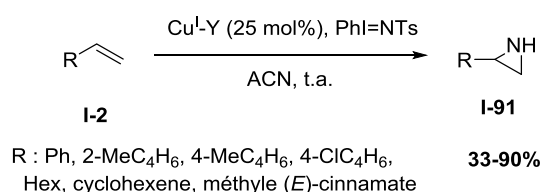


Schéma 32 : Préparation d'aziridines à partir d'alcènes catalysée par la zéolithe Cu^I-Y par Hutchings et *al.*

⁸³ (a) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131. (b) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971.

⁸⁴ J. Ipaktschi, *Z. Naturforsch. B* **1986**, *41*, 496–498.

⁸⁵ W. G. Dauben, H. O. Krabbenhoft, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1992–1993.

⁸⁶ D. A. Evans, M. T. Bilodeau, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753.

⁸⁷ C. Langham, S. Taylor, D. Bethell, P. McMorn, P. C. B. Page, D. J. Willock, C. Sly, F. E. Hancock, F. King, G. J. Hutchings, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1999**, 1043–1050.

⁸⁸ L. Jeffs, D. Arquier, B. Kariuki, D. Bethell, P. C. B. Page, G. J. Hutchings, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1079–1084

Ce même groupe a aussi étudié les réactions de carbonylène et imino-ène afin de former des α -hydroxycarbonyles et des α -aminocarbonyles.⁸⁹ Dans ce cas, ils ont aussi utilisé une zéolithe Y dopée au cuivre comme catalyseur et une bis(oxazoline) comme ligand afin d'induire de l'énantiosélectivité. La réaction fonctionne correctement. Ils ont ainsi pu préparer différents α -hydroxy et α -amino carbonyles **I-94** à partir d'un alcène **I-92** et d'un dérivé d'imines ou de glyoxylate d'éthyle **I-93** (Schéma 33). L'ajout du ligand chiral est efficace, puisque les réactions sont énantiosélectives. Dans la plupart des cas, les résultats sont comparables entre les conditions hétérogènes et homogènes (utilisation de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ comme catalyseur). Cependant, dans un cas l'excès énantiomérique obtenu avec la zéolithe est meilleur qu'avec le catalyseur homogène, ceci peut s'expliquer par la microporosité de la zéolithe.

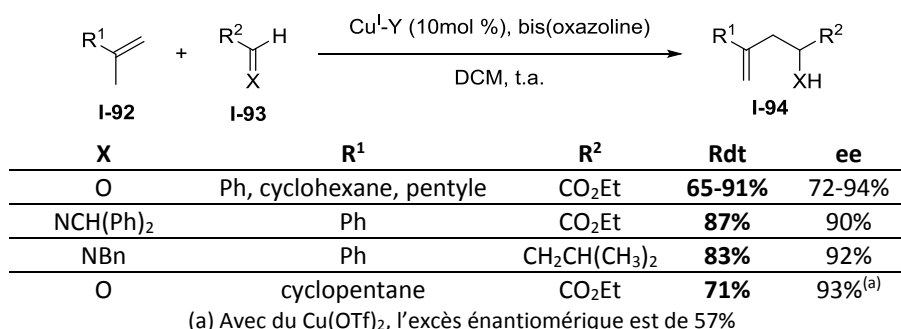


Schéma 33 : Synthèse d' α -hydroxy et α -amino carbonyles catalysée par la zéolithe $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-Y}$ par Hutchings et al.

Les cycloadditions de Huisgen⁹⁰ sont revenues au goût du jour au début des années 2000 avec les travaux de Sharpless et al.⁹¹ et Meldal et al.⁹² En effet, les deux groupes ont mis au point des conditions catalytiques au cuivre pour réaliser ces cycloadditions de manière régiosélective

Dans le but d'effectuer des réactions en accord avec les principes de la Chimie Verte, notre laboratoire a cherché à réaliser des cycloadditions de Huisgen avec un catalyseur hétérogène en évaluant l'utilisation de zéolithes dopées au cuivre dans ce type de réaction.⁹³ Différents types de zéolithes ont été étudiés (USY, ZSM-5, Beta, MOR) et la plus efficace est la zéolithe $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-H-USY}$. Avec ce catalyseur la réaction peut être réalisée avec divers azotures **I-95** et divers alcynes **I-36** et conduit à un seul régioisomère le triazole **I-97** (Schéma 34). La réaction s'est avérée compatible avec des alcynes fonctionnalisés par des aryles, des alkyles, des alcools, des cétones et des esters. La zéolithe peut être recyclée entre trois et cinq fois sans perte de rendement.

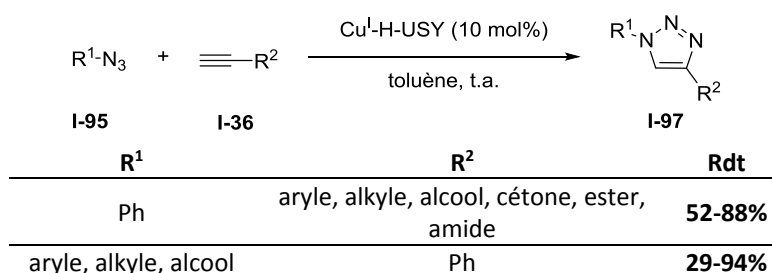


Schéma 34 : Cycloaddition de Huisgen catalysée par la zéolithe $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-H-USY}$ par Pale et al.

⁸⁹ N. A. Caplan, F. E. Hancock, P. C. Bulman Page, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1685–1688.

⁹⁰ R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507.

⁹¹ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.

⁹² C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.

⁹³ (a) S. Chassaing, M. Kumarraja, A. Sani Souna Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883–886. (b) S. Chassaing, A. Sani Souna Sido, A. Alix, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 6713–6721

Cette méthode a été étendue à la chimie des sucres. En effet, ces cycloadditions ont été réalisées afin de fonctionnaliser des sucres avec des triazoles⁹⁴, mais aussi de former des mimes d'oligosaccharides ou de glycopeptides.

La cycloaddition de Huisgen catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY a été améliorée en 2010.⁹⁵ En effet, il a été montré qu'il était possible de former *in situ* l'azoture puis de faire la cycloaddition. On peut ainsi réaliser en une étape deux réactions. La synthèse de triazole **I-97** est effectuée à partir d'un composé halogéné **I-1** (aryle, alkyle, cétone), d'un alcyne **I-36** (aryle, alcool propargylique, alkyle), de la zéolithe Cu^I-H-USY et de NaN₃ (Schéma 35). Cette réaction est très intéressante d'un point de vue de la Chimie Verte car la réaction s'effectue avec un catalyseur hétérogène, l'économie d'atomes est très satisfaisante et on économise l'étape de préparation d'un des réactifs.

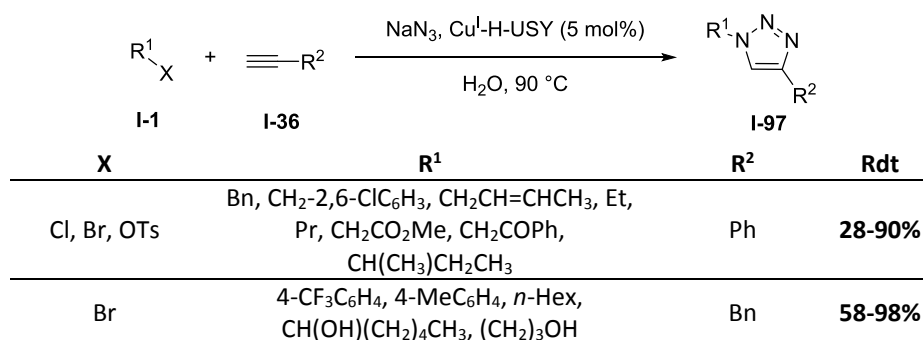


Schéma 35 : Synthèse de triazoles avec formation *in situ* de l'azoture catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY par Pale et al.

Une réaction similaire à la précédente a aussi été développée au laboratoire à partir d'époxydes. Dans cette réaction en cascade, l'azoture est formé *in situ* par ouverture d'un époxyde.⁹⁶ L'époxyde **I-98** réagit dans un premier temps avec NaN₃ puis l'azoture formé *in situ* réagit avec l'alcyne **I-36** afin de former les triazoles **I-99** et **I-100** en présence de la zéolithe Cu^I-H-USY (Schéma 36). Le ratio entre les isomères **I-99** et **I-100** est de 95/5 en moyenne. Dans cette réaction, la zéolithe a pu être recyclée cinq fois sans perte de rendement significatif. De plus, il a été montré que la zéolithe Cu^I-H-USY ne catalysait pas uniquement la cycloaddition mais favorisait aussi l'ouverture de l'époxyde.

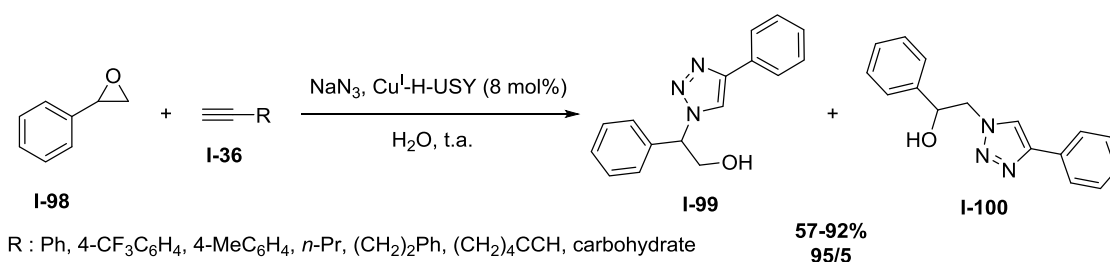


Schéma 36 : Formation de triazoles via la génération *in situ* d'azotures à partir d'époxyde par Pale et al.

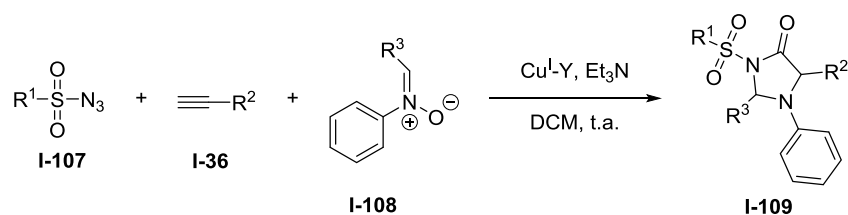
A la suite des cycloadditions de Huisgen, d'autres cycloadditions ont été envisagées avec des zéolithes dopées au cuivre au sein du laboratoire, notamment la cycloaddition de Dorn⁹⁷ qui permet de synthétiser des pyrazolidinones à partir d'imines azométhines. Les conditions initiales de cette réaction

⁹⁴ A. Alix, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8922–8929.

⁹⁵ V. Bénétteau, A. Olmos, T. Boningari, J. Sommer, P. Pale, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3673–3677.

⁹⁶ T. Boningari, A. Olmos, B. M. Reddy, J. Sommer, P. Pale, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6338–6347.

⁹⁷ (a) H. Dorn, A. Otto, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3287–3301. (b) H. Dorn, A. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 214–215.



R ¹	R ²	R ³	Rdt
Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 2-naphthyle	Ph	4-ClC ₆ H ₄	76-91%
4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄ , 1-cyclohexenyle	4-ClC ₆ H ₄	83-85%
4-MeC ₆ H ₄	Ph	3,4-ClC ₆ H ₄ , Ph, 4-OMeC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 2-FC ₆ H ₄ , 5-mefurfuryle, 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NMe ₂ C ₆ H ₄	73-92%

Schéma 39 : Synthèse d'imidazolidinones via une réaction multicomposant catalysée par la zéolithe Cu^I-Y par Pitchumani et al.

Le groupe de Pitchumani a étendu cette méthodologie à la synthèse d'autres hétérocycles : des pyrido[1,2-*a*]pyrimidines¹⁰² **I-110**, des pyrrolidines hautement fonctionnalisées¹⁰³ **I-111** et des pyrimido[1,6-*a*]quinolines¹⁰⁴ **I-112** (Schéma 40). Toutes les réactions ont été réalisées à partir d'un alcyne, d'un azoture de sulfonyle et d'une imine ou de 2-(phénylamino)maléate de diméthyle ou encore d'une quinoline, et sont catalysées par la zéolithe Cu^I-Y en présence d'une base. Dans toutes les réactions exposées dans ces publications, le rendement entre hétérogène et homogène est comparable et la zéolithe peut être recyclée.

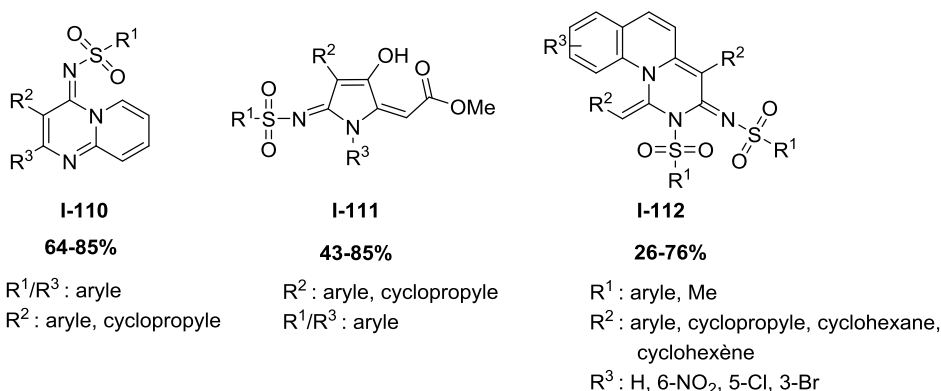


Schéma 40 : Préparation d'hétérocycles fonctionnalisés via une réaction multicomposant en présence de la zéolithe Cu^I-Y par Pitchumani et al.

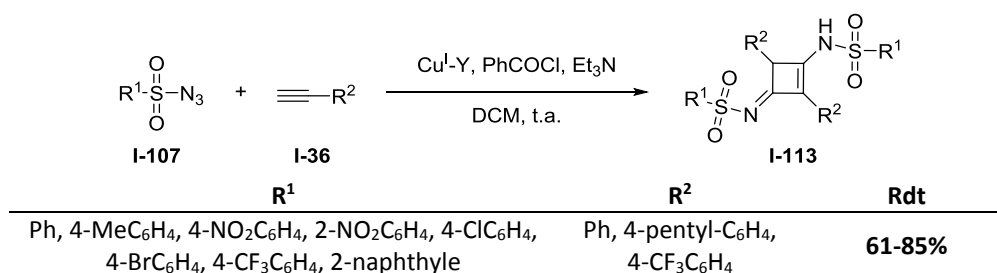
Pitchumani et al. sont aussi parvenus à préparer des bis-*N*-sulfonylcyclobutènes **I-113** à partir d'un alcyne terminal **I-36** et d'un azoture de sulfonyle **I-107** (Schéma 41).¹⁰⁵ Cette réaction est catalysée par la zéolithe Cu^I-Y en présence d'une base. Elle permet d'effectuer une réaction en cascade qui mène aux bis-*N*-sulfonylcyclobutènes. Ces composés possèdent la particularité d'être des luminophores qui présentent une photoémission beaucoup plus importante lorsqu'ils sont solides que lorsqu'ils sont en solution. Ce phénomène est appelé « aggregation-induced emission enhancement ».

¹⁰² K. Namitharan, K. Pitchumani, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 93–98.

¹⁰³ D. Ramanathan, K. Pitchumani, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 463–467.

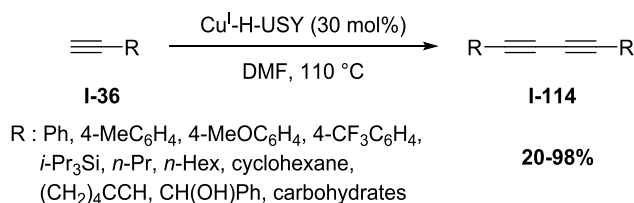
¹⁰⁴ D. Ramanathan, K. Pitchumani, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10299–10308.

¹⁰⁵ K. Namitharan, K. Pitchumani, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2937–2941.

Schéma 41 : Synthèse de bis-N-sulfonylcybutènes catalysée par la zéolithe Cu^I-Y par Pitchumani et al.

Les couplages de Glaser sont des réactions qui permettent de former des diynes à partir d'alcynes terminaux. Ce couplage fût dans un premier temps non catalytique¹⁰⁶, puis en 1962, Hay a développé une version catalytique avec un complexe de CuCl-TMEDA.¹⁰⁷

Les zéolithes dopées au cuivre étant de bons catalyseurs hétérogènes pour de nombreuses réactions catalysées par le cuivre, elles ont été engagées en tant que catalyseur hétérogène dans les couplages de Glaser.¹⁰⁸ Les diynes **I-114** ont pu être isolées avec succès avec des rendements de modérés à excellents à partir des alcynes vrais correspondant **I-36** (Schéma 42). Le couplage nécessite du dioxygène mais la réaction est réalisée à pression atmosphérique. Ce couplage est compatible avec des substituants variés et notamment des sucres.

Schéma 42: Couplage de Glaser en présence de la zéolithe Cu^I-H-USY par Pale et al.

Dans l'introduction des zéolithes au cuivre, une réaction catalysée au cuivre a été citée : le couplage d'Ullmann-Goldberg.¹⁰⁹ Ce couplage est très intéressant car il permet de former des liaisons C-C, C-N et C-O. C'est une alternative aux métaux classiques pour réaliser des couplages (Pd, Ni, ...). Ce couplage a été peu utilisé au 20^{ème} siècle, son essor est arrivé au début des années 2000 grâce aux groupes de Buchwald¹¹⁰ et de Taillefer¹¹¹ qui ont réalisé ces couplages de manière catalytique.

Une version zéolithique de ce couplage a été développée par Chassaing et al.¹¹² Ils ont préparé des diaryles éthers **I-117** à partir d'un phénol **I-115** et d'un aromatique halogéné **I-116** (Schéma 43). La réaction est catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY et la zéolithe peut être recyclée cinq fois sans

¹⁰⁶ C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422–424.

¹⁰⁷ A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320–3321.

¹⁰⁸ (a) P. Kuhn, A. Alix, M. Kumarraja, B. Louis, P. Pale, J. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 423–429. (b) P. Kuhn, P. Pale, J. Sommer, B. Louis, *J. Phys. Chem. C* **2009**, 113, 2903–2910.

¹⁰⁹ (a) F. Ullmann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382–2384. (b) F. Ullmann, P. Sponagel, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2211–2212. (c) I. Goldberg, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691–1692.

¹¹⁰ (a) A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727–7729. (b) A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421–7428. (c) L. Buchwald, A. Klapars, J. C. Antilla, G. E. Job, M. Wolter, F. Y. Kwong, G. Nordmann, E. J. Hennessy Copper-Catalyzed Formation of Carbon-Heteroatom and Carbon-Carbon Bonds, *US* 6759554, **2004**.

¹¹¹ (a) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler Relatively low-temperature catalytic procedure for arylation or vinylation of nitrogen-containing nucleophilic compounds FR 2833947 A1 **2003** (b) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler Process for arylation, vinylation or alkynylation of nucleophilic compounds, in particular nitrogen-containing nucleophiles, FR 2840303 A1, **2001**.

¹¹² V. Magné, T. Garnier, M. Danel, P. Pale, S. Chassaing, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4494–4497.

diminution du rendement. Il est à noter que le couplage est réalisé sans ligand autre que la charpente zéolithique.

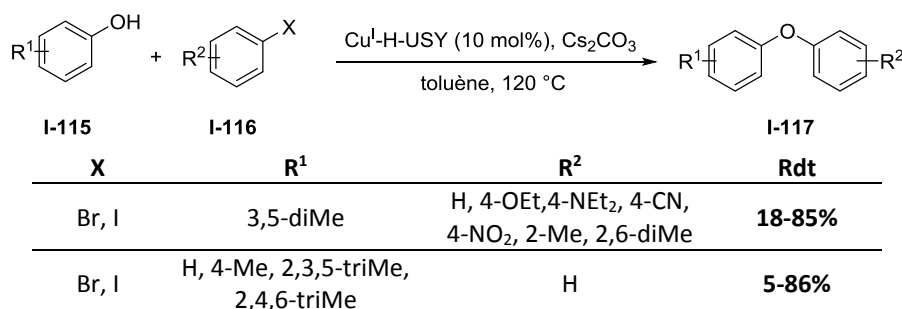


Schéma 43: Couplage d'Ullmann-Goldberg pour former des diaryles éthers en présence de la zéolithe Cu^I-USY par Chassaing et al.

L'année précédente, un autre couplage d'Ullmann-Goldberg a été développé dans notre groupe afin de former des ynamides. Hsung et al. ont été les précurseurs dans la préparation des ynamides catalysée au cuivre.¹¹³ En s'inspirant de leurs conditions, le couplage a été réalisé avec succès avec la zéolithe Cu^I-H-USY.¹¹⁴ Cette réaction a lieu entre un alcyne bromé **I-118** et une amine portant un groupement électroattracteur (GEA) **I-119** en présence d'un ligand, d'une base et de la zéolithe Cu^I-H-USY. On peut ainsi former des ynamides **I-120** avec différents substituants (Schéma 44). Cette réaction sera étudiée plus en détails dans le chapitre II.1..

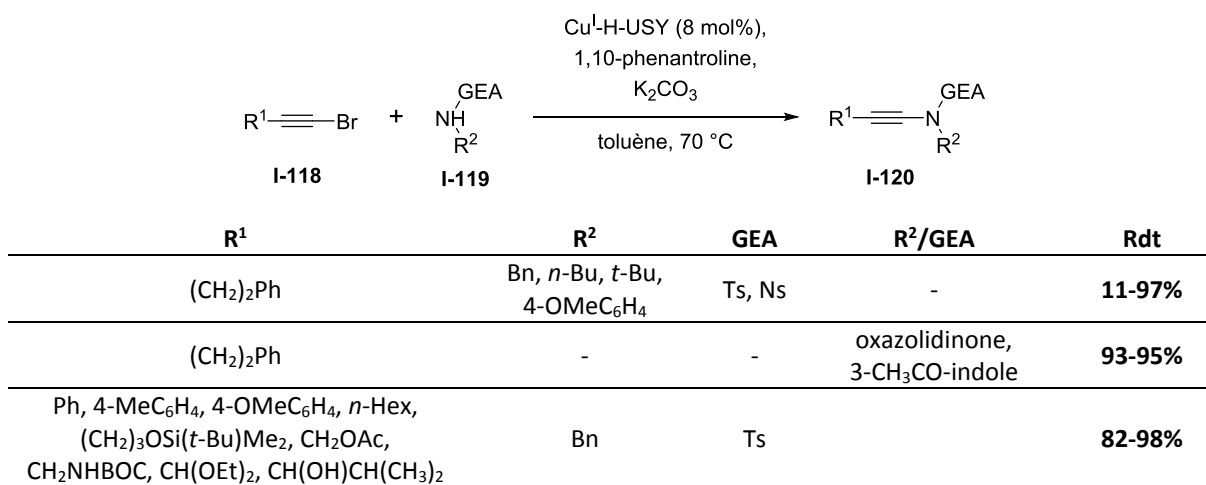


Schéma 44 : Synthèse d'ynamides avec différents substituants en présence de la zéolithe Cu^I-H-USY par Pale et al.

Récemment, Kwak et al. ont réalisé des insertions de N-H et S-H dans des α -diazooesters en utilisant des zéolithes dopées au cuivre.¹¹⁵ Ils sont parvenus à préparer les amines **I-123** et les thioéthers **I-125** à partir d' α -diazooesters **I-122** et d'anilines **I-121** ou de thiols **I-124** (Schéma 45). Parmi les différentes zéolithes qu'ils ont utilisées, la zéolithe Cu^I-USY s'est avérée la plus efficace. Des tests de recyclage ont été réalisés, la zéolithe dopée au cuivre peut être recyclée quatre fois sans baisse importante du rendement. De plus, Kwak et al. n'ont pas observé la formation de produits de double alkylation dans

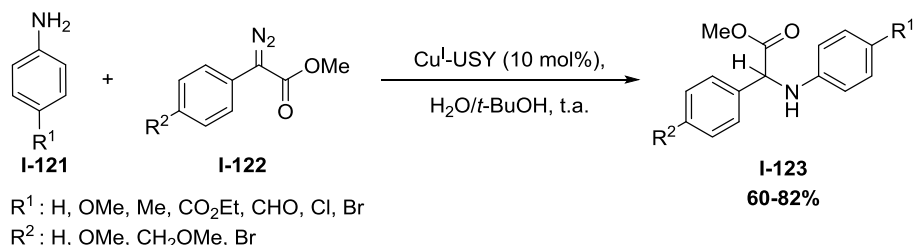
¹¹³ (a) M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2368–2369. (b) Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151–1154.

¹¹⁴ H. Harkat, S. Borghèse, M. D. Nigris, S. Kiselev, V. Bénétteau, P. Pale, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3842–3848.

¹¹⁵ P. Saha, H. Jeon, P. K. Mishra, H.-W. Rhee, J. H. Kwak, *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2016**, 417, 10–18.

le cas des N-H insertions alors qu'en condition homogène ces derniers sont présents.¹¹⁶ Pour expliquer cette observation, ils ont avancé l'idée que lorsque les produits d'alkylations sont formés, aucune autre molécule ne peut être en même temps dans les pores, les produits de doubles alkylations ne peuvent donc pas se former. Il est à noter que la réaction est réalisée dans l'eau et à température ambiante ce qui est positif vis-à-vis de la Chimie Verte.

N-H insertion :



S-H insertion :

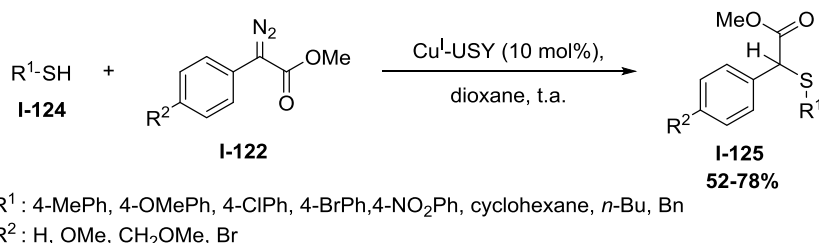


Schéma 45 : N-H et S-H insertions catalysées par la zéolithe Cu^I-USY par Kwak et al.

Dans la plupart des études de notre laboratoire impliquant des zéolithes dopées au cuivre, différents types de zéolithes et donc de morphologies, ont été engagées dans les réactions. Dans la majeure partie des cas, la zéolithe qui s'est avérée la plus efficace est la zéolithe de type USY. Ceci confirme ce qui avait été exposé précédemment : la zéolithe USY semble la plus adaptée pour faire de la synthèse organique.

I.3.3.4. Zéolithes dopées à l'argent

L'argent est un métal de transition qui permet de réaliser de nombreuses réactions et ainsi d'accéder à de nombreuses molécules.¹¹⁷ Il est donc logique que des équipes aient travaillé sur l'utilisation de zéolithes dopées à l'argent. Ces dernières sont bien connues en chimie, elles sont, par exemple, utilisées dans l'oxydation de l'ammoniaque, mais pas pour une utilisation en synthèse organique.

Le premier emploi de zéolithes dopées à l'argent en tant que catalyseur hétérogène en synthèse organique, a été effectué par Maggi et al.¹¹⁸ Ils ont synthétisé des amines propargyliques **I-106** via une réaction multicomposant catalysée par la zéolithe Ag-Na-Y (Schéma 46). La réaction est réalisée à partir d'un aldéhyde **I-105**, d'un alcyne **I-36** et d'une amine **I-104**. La zéolithe dopée à l'argent a pu être récupérée en fin de réaction puis recyclée quatre fois sans perte de rendement.

¹¹⁶ K. Tishinov, N. Fei, D. Gillingham, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4401–4406.

¹¹⁷ (a) J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149–3173. (b) M. Harmata (2010) *Silver in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. (c) G. Fang, X. Bi, *Chem Soc Rev* **2015**, *44*, 8124–8173.

¹¹⁸ R. Maggi, A. Bello, C. Oro, G. Sartori, L. Soldi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1435–1439.

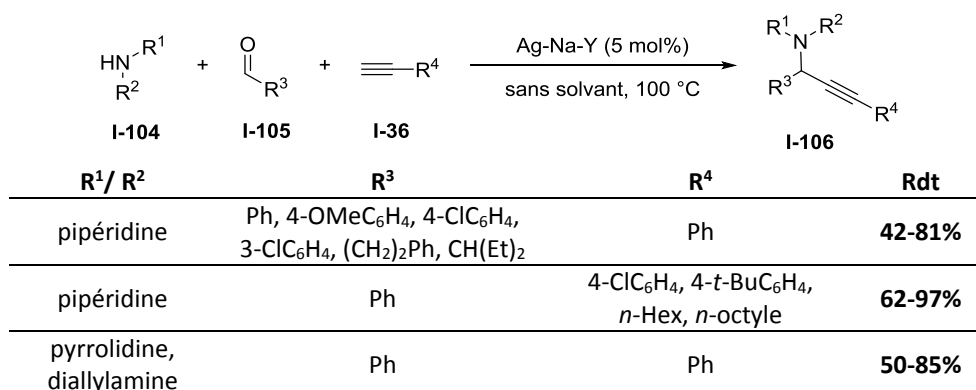


Schéma 46 : Synthèse d'amines propargyliques via une réaction multicomposant catalysée par de la zéolithe Ag-Na-Y par Maggi *et al.*

Notre groupe a aussi travaillé sur les zéolithes dopées à l'argent. En 2013, des travaux sont parus sur l'utilisation de la zéolithe Ag⁰/H-USY en tant que catalyseur hétérogène pour réaliser des cétylisations à partir d'alcyndols.¹¹⁹ Cette méthodologie a été étendue aux spirocétylisations à partir d'alcyndiols. Ces réactions sont intéressantes car on retrouve des spirocétyls dans de nombreuses molécules naturelles.¹²⁰ Qui plus est, la réaction peut être réalisée sans solvant, ce qui correspond parfaitement aux principes de la Chimie Verte. Par exemple, la double cyclisation de l'alcyndiol **I-126** est significative ; elle permet d'obtenir le spirocétyl **I-127** avec de bons rendements (Schéma 47, Exemple 1). Dans cette réaction comme dans celle de Maggi *et al.*, il est possible de recycler la zéolithe métallée. De plus, la zéolithe Ag⁰/H-USY induit une stéréosélectivité différente par rapport aux conditions homogènes. Par exemple, lors de l'utilisation de l'alcyndiol dissymétrique **I-128**, le ratio entre les spirocétyls **I-129** et **I-130** est de 17/83 alors qu'en condition homogène avec un catalyseur à l'iridium le ratio est de 50/50 (Schéma 47, Exemple 2).¹²¹ Il est à noter que cette spirocétylisation n'avait jamais été décrite avec un catalyseur à l'argent même en version homogène ; néanmoins, elle avait été réalisée auparavant avec d'autres métaux (Pd¹²², Ir¹²³, Rh¹²⁴, Hg¹²⁵ et Au¹²⁶) toujours en version homogène.

¹¹⁹ S. Borghèse, P. Drouhin, V. Bénèteau, B. Louis, P. Pale, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1496–1500.

¹²⁰ (a) J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406–4440. (b) O. Barun, K. Kumar, S. Sommer, A. Langerak, T. U. Mayer, O. Müller, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4773–4788. (c) L.-G. Milroy, G. Zinzalla, F. Loiseau, Z. Qian, G. Prencipe, C. Pepper, C. Fegan, S. V. Ley, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1922–1935. (d) J. Sperry, Z. E. Wilson, D. C. K. Rathwell, M. A. Brimble, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1117–1137.

¹²¹ B. A. Messerle, K. Q. Vuong, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 385–390.

¹²² K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.*, 1983, *55*, 1845–1852.

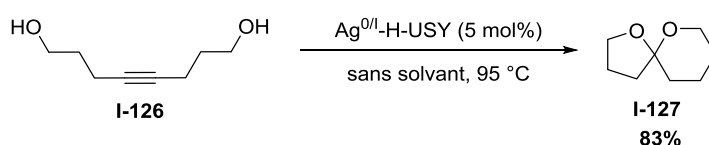
¹²³ B. A. Messerle, K. Q. Vuong, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 385–390.

¹²⁴ B. A. Messerle, K. Q. Vuong, *Organometallics* **2007**, *26*, 3031–3040.

¹²⁵ K. Ravindar, M. Sridhar Reddy, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3178–3181.

¹²⁶ B. Liu, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907–4910.

Exemple 1:



Exemple 2:

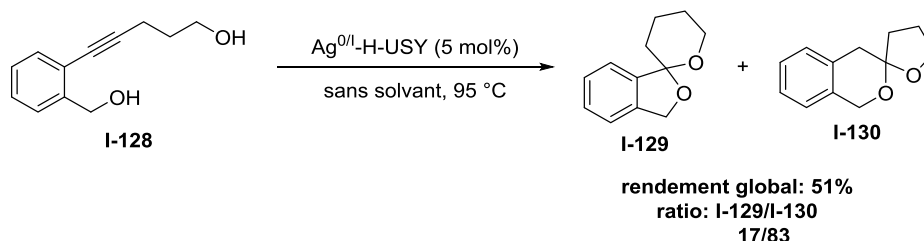


Schéma 47 : Exemples de spirocétales préparés à partir d'alcynediols en présence de la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ par Pale et al.

En 2008, Harmata et al. ont réalisé le réarrangement sigmatropique [2,3] d'un sulfinate propargylique en sulfone allénique.¹²⁷ Ce réarrangement, découvert par deux groupes distincts en 1967,¹²⁸ a été catalysé par un sel d'argent (I). En vue de réaliser une synthèse de sulfones alléniques plus verte, ils ont envisagé l'utilisation de la zéolithe Ag-USY.¹²⁹ Lorsqu'ils ont employé ce catalyseur hétérogène, ils ont pu isoler l'allène sulfonique **I-132** désiré (Schéma 48). Le rendement obtenu lors de cette réaction est similaire à celui obtenu avec un sel d'argent (I), cependant la réaction est beaucoup plus lente en condition hétérogène.

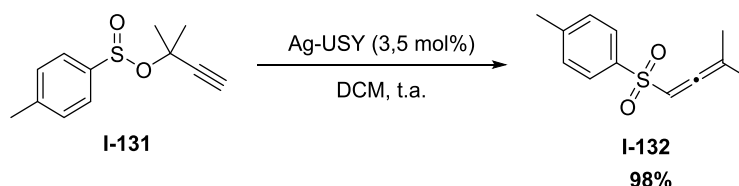


Schéma 48 : Réarrangement sigmatropique [2,3] d'un sulfinate propargylique en sulfone allénique en présence de la zéolithe Ag-USY par Harmata et al.

I.3.3.5. Zéolithes dopées au scandium

Le scandium est un métal de transition qui fait partie des terres rares. Il est utilisé en synthèse organique pour ses propriétés d'acide de Lewis. On peut l'utiliser dans diverses réactions comme des aldolisations, des réactions de Michael, de Mannich, de Friedel-Crafts ou de Diels-Alder.¹³⁰

Suite aux travaux réalisés avec les zéolithes dopées au cuivre, notre laboratoire s'est intéressé aux zéolithes dopées au scandium. Le développement de ce catalyseur est attractif dans la cadre de la Chimie Verte car le scandium est un métal rare. De plus, un grand nombre de réactions peut être envisagé avec ce type de catalyseur hétérogène. Des études ont donc été effectuées afin de préparer une zéolithe de type USY dopée au scandium.

¹²⁷ M. Harmata, C. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 972–974.

¹²⁸ (a) S. Braverman, H. Mechoulam, *Isr. J. Chem.* **1967**, 5, 71–74. (b) C. J. M. Stirling, *Chem. Commun. (London)* **1967**, 131–131.

¹²⁹ C. S. Hampton, M. Harmata, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 549–552.

¹³⁰ (a) M. Sugiura, S. Kobayashi, T. Ollevier (2015). Scandium Trifluoromethanesulfonate, dans *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 1–10. (b) Y. Ma, L. Wang, J. Shao, H. Tian, *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 559–576.

Après avoir préparé et caractérisé la zéolithe Sc^{III}-H-USY,¹³¹ cette dernière a été engagée dans des aldolisations de Mukaiyama.¹³² La zéolithe Sc^{III}-H-USY s'est avérée efficace dans cette réaction. En effet, les aldols silylés **I-134** ont été obtenus avec des rendements de modérés à excellents à partir des éthers d'énoles silylés **I-133** et des aldéhydes **I-105** (Schéma 49).¹³³ Lors de cette réaction, on observe majoritairement la formation du composé *anti* (en moyenne le ratio *syn/anti* est de 30/70) alors qu'avec du triflate de scandium le ratio est inversé.¹³⁴ Il semble que les pores de la zéolithe stabilisent l'état de transition qui conduit au produit *anti*. Après réaction, la zéolithe dopée au scandium a été engagée dans des tests de recyclage. Ces derniers sont satisfaisants, après trois cycles le rendement ne diminue pas ; cependant, à partir du quatrième, il commence à décroître. Il est à noter que ces réactions fonctionnent avec une faible quantité de scandium (III) (1 mol%). Les zéolithes dopées au scandium utilisées dans ces réactions, ont une charge en scandium faible de 0,31 mmol.g⁻¹ (à titre de comparaison, la zéolithe acide H-USY possède une densité de protons de 3,8 mmol.g⁻¹).

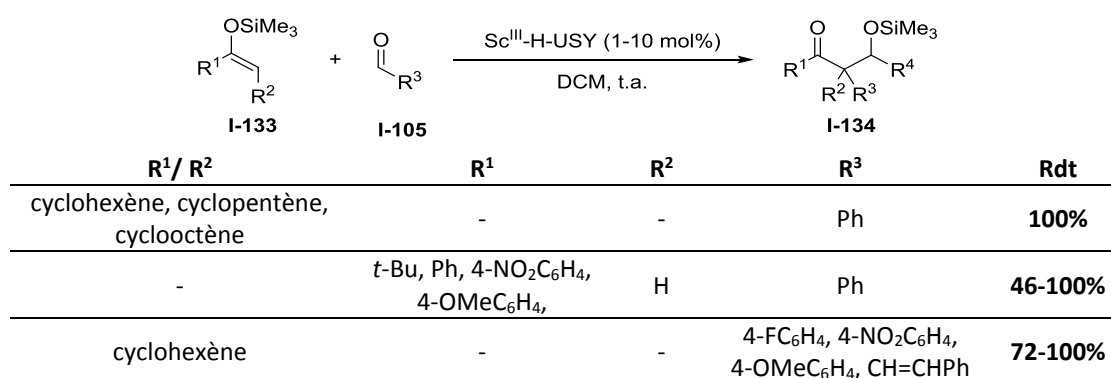


Schéma 49 : Aldolisation de Mukaiyama catalysée par la zéolithe Sc^{III}-H-USY par Pale et al.

Au sein du laboratoire, d'autres études ont été menées en utilisant la zéolithe dopée au scandium, notamment sur les réactions d'hétéro Diels-Alder.

Des hydroquinolinones **I-138** ont ainsi été obtenues en utilisant la zéolithe Sc^{III}-H-USY via une cycloaddition [4+2].¹³⁵ La réaction est effectuée à partir des anilines **I-135** et des aldéhydes **I-105** (Schéma 50). Une imine aromatique **I-136** est alors générée *in situ* (elle joue le rôle de diène) et réagit avec un alcène **I-137** en présence de la zéolithe Sc^{III}-H-USY. Le produit majoritaire obtenu est le produit *cis*, comme pour les aldolisations de Mukaiyama catalysées par la zéolithe Sc^{III}-H-USY décrites précédemment, ceci peut s'expliquer par la stabilisation de l'état de transition *cis* dans les pores.

¹³¹ A. Olmos, S. Rigolet, B. Louis, P. Pale, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 13661–13670.

¹³² T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 75-03–7509.

¹³³ A. Olmos, A. Alix, J. Sommer, P. Pale, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 11229–11234.

¹³⁴ S. Kobayashi, I. Hachiya, H. Ishitani, M. Araki, *Synlett* **1993**, *7*, 472–474.

¹³⁵ A. Olmos, J. Sommer, P. Pale, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 1907–1914.

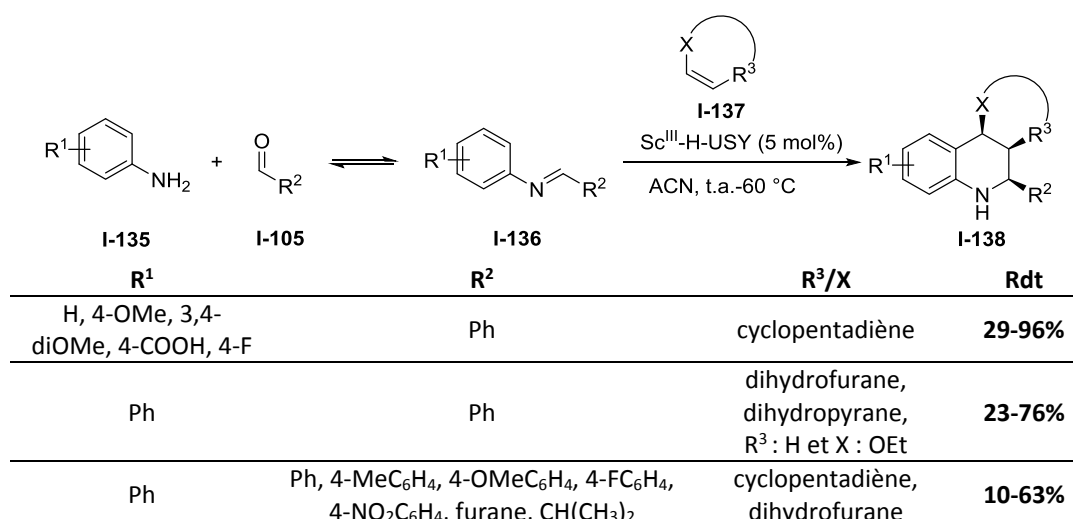


Schéma 50 : Exemples de réactions d'aza Diels-Alder en présence de la zéolithe Sc^{III}-H-USY par Pale et al.

Une réaction d'aza Diels-Alder similaire a été étudiée mais dans ce cas-là, l'imine joue le rôle de diénophile et non de diène.¹³⁶ L'imine **I-140** est toujours générée *in situ* à partir d'une amine **I-139** et d'un aldéhyde **I-105**. En présence d'une quantité catalytique de scandium (III), elle réagit avec l'alcène **I-141** pour former une déhydropipéridinone **I-142** (Schéma 51). Cette réaction fonctionne avec divers aldéhydes et amines, mais par contre il est nécessaire d'utiliser un diène riche en électron comme le diène de Danishefsky **I-141**. La zéolithe dopée au scandium dans cette réaction d'aza Diels-Alder est particulièrement stable car il est possible de la recycler dix fois sans perte de rendement. Cette méthodologie a été étendue aux aminoacides énantiomériquement purs afin d'accéder à des alcaloïdes naturels contenant des pipéridines.

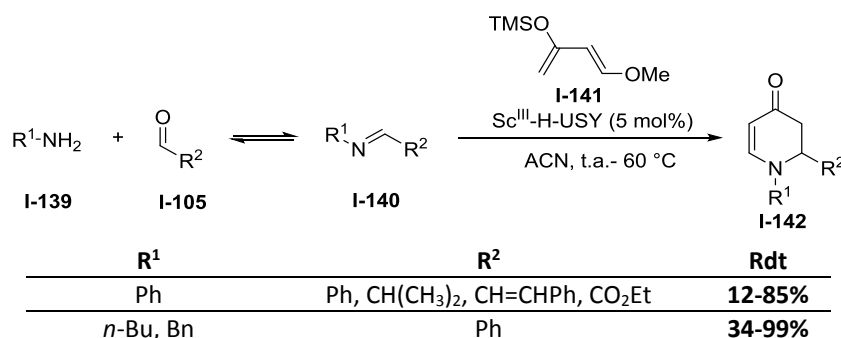


Schéma 51 : Synthèse de déhydropipéridinones catalysée par la zéolithe Sc^{III}-H-USY par Pale et al.

1.3.3.6. Zéolithes dopées au palladium

Le palladium est devenu un métal incontournable en chimie organique comme nous l'avons vu précédemment. L'intérêt pour ce métal étant élevé, des versions hétérogènes de catalyse au palladium ont été développées notamment avec des zéolithes.

Les zéolithes dopées au palladium ont été utilisées initialement pour divers procédés industriels comme les oxydations de Wacker. Cette oxydation permet de préparer des aldéhydes ou des cétones

¹³⁶ A. Olmos, B. Louis, P. Pale, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 4894–4901.

à partir d'alcènes. Dans ce procédé, du cuivre a été ajouté aux zéolithes dopées avec du palladium afin de réduire ce dernier après réaction.¹³⁷

La première utilisation de zéolithes dopées au palladium en synthèse organique a été réalisée par Djakovitch et Koehler dans un couplage de Heck.¹³⁸ Ce couplage permet de former une liaison C-C à partir d'un alcène et d'un dérivé halogéné. Ils ont préparé la zéolithe dopée au palladium par échange cationique en solution aqueuse et ils ont ensuite réalisé le couplage entre le styrène **I-144** et l'aromatique halogéné **I-143** (Schéma 52). Comme en catalyse homogène, la réaction a lieu en présence de base et en chauffant ; elle conduit majoritairement aux dérivés de *trans*-stilbène **I-145**. Comme cette réaction est bien connue pour être catalysée par du Pd(0) alors que la zéolithe est dopée avec du Pd(II), les auteurs ont supposé que les hydroxyles de la zéolithe réduisaient le palladium. La zéolithe dopée au palladium a été engagée dans des tests de recyclage, elle peut être recyclée deux fois avec le même rendement. De plus, des tests de lessivage du palladium ont été réalisés et se sont avérés négatifs.

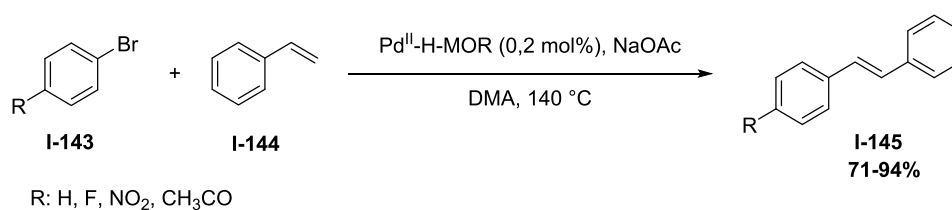


Schéma 52 : Couplage de Heck catalysé par une zéolithe dopée au palladium par Djakovitch et Koehler

Jacobs et *al.* ont montré qu'il était possible d'utiliser des zéolithes dopées au palladium dans des couplages de Heck en chimie en continu.¹³⁹

Corma et *al.* ont développé une zéolithe basique dopée au palladium afin de réaliser le couplage de Heck sans ajout de base.¹⁴⁰ Pour obtenir une zéolithe basique, ils ont tout d'abord effectué un échange cationique en solution aqueuse afin de remplacer les cations sodium par des ions potassium ou césium, qui rendent la zéolithe plus basique, puis ils ont réalisé le dopage au palladium. Après avoir préparé cette zéolithe modifiée, elle a été engagée dans un couplage de Heck. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la zéolithe dopée au palladium et au césium. Corma et *al.* ont ainsi pu obtenir une conversion totale lorsqu'ils ont effectué la réaction entre un phényle halogéné **I-146** et l'acrylate de méthyle **I-147** catalysée par PdCl₂-Cs-X (Schéma 53). Ils ont obtenu le produit de couplage **I-148** et le produit de double couplage **I-149**. La zéolithe est stable, il est possible de la recycler mais il est nécessaire de la réactiver avant de l'engager dans une nouvelle réaction. Cette réaction est intéressante, car elle met en jeu un catalyseur hétérogène bifonctionnel.

¹³⁷ (a) B. Elleuch, C. Naccache, Y. Ben Taarit, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1984**, *19*, 139–145. (b) P. H. Espeel, G. De Peuter, M. C. Tielen, P. A. Jacobs, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11588–11596.

¹³⁸ (a) L. Djakovitch, K. Koehler, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *142*, 275–284. (b) L. Djakovitch, K. Koehler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5990–5999.

¹³⁹ M. Dams, L. Drijkoningen, B. Pauwels, G. Van Tendeloo, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *J. Catal.* **2002**, *209*, 225–236.

¹⁴⁰ A. Corma, H. García, A. Leyva, A. Primo, *Appl. Catal., A* **2003**, *247*, 41–49.

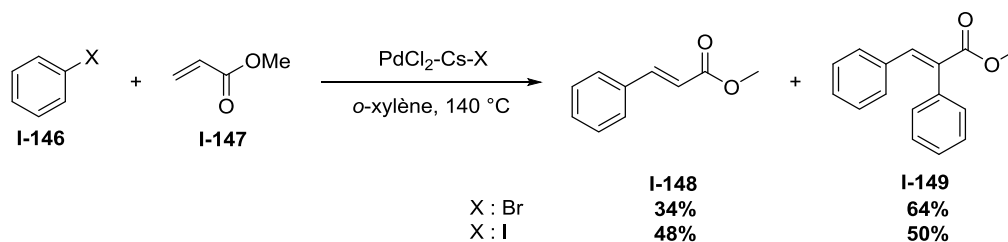


Schéma 53 : Couplage de Heck avec une zéolithe basique dopée au palladium sans ajout de base par Corma et al.

L'année précédente, Corma et al. avaient déjà utilisé une zéolithe basique dopée au palladium dans un couplage de Suzuki.¹⁴¹ Dans cette réaction, la zéolithe qui s'est avérée la plus efficace est une zéolithe Y dopée avec du palladium et du potassium. Ils sont parvenus à isoler le biaryl **I-152** à partir de bromobenzène **I-150** et de l'acide phénylboronique **I-151** (Schéma 54). Dans les couplages de Suzuki, le pH de la base est important afin d'obtenir un bon rendement. Lorsque Corma et al. ont réalisé la réaction avec d'autres cations alcalins dans la zéolithe comme le sodium ou le césium, le rendement a fortement diminué. Ces zéolithes bifonctionnelles sont particulièrement intéressantes car elles sont modulables. Il est donc possible de les préparer en fonction des réactions que l'on désire effectuer.

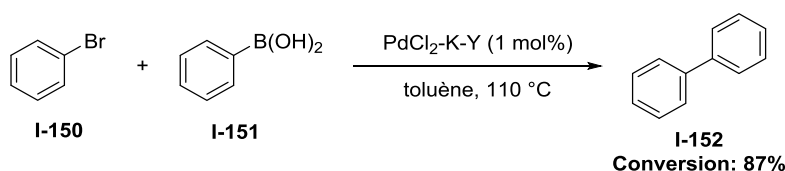


Schéma 54 : Exemple de couplage de Suzuki catalysé par une zéolithe bifonctionnelle (Pd et cation alcalin) par Corma et al.

En 2002, Artok et al. ont également réalisé un couplage de Suzuki catalysé avec une zéolithe dopée au palladium.¹⁴² Cependant dans ce cas, une base externe a été employée pour effectuer le couplage.

Dans le même ordre d'idées, Djakovitch et Rollet se sont intéressés aux réactions de Sonogashira.¹⁴³ Ils ont effectué le couplage entre l'aromatique halogéné **I-116** et le phenylacétylène **I-153** en présence d'une zéolithe dopée au palladium et d'une base et ils ont obtenu différents alcynes **I-154** avec des rendements variables, de faibles à excellents (Schéma 55). Cette réaction est habituellement réalisée avec du cuivre en quantité catalytique mais dans ce cas, ce dernier n'est pas nécessaire. Ceci est plutôt avantageux.

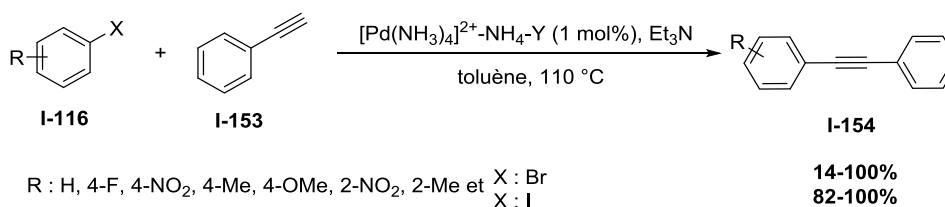


Schéma 55 : Couplage de Sonogashira en présence d'une zéolithe dopée au palladium par Djakovitch et Rollet.

¹⁴¹ A. Corma, H. García, A. Leyva, *Appl. Catal. Gen.* **2002**, 236, 179–185.

¹⁴² H. Bulut, L. Artok, S. Yilmazu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 289–291.

¹⁴³ (a) L. Djakovitch, P. Rollet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1367–1370. (b) L. Djakovitch, P. Rollet, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1782–1792.

Djakovitch et *al.* se sont intéressés à différents couplages catalysés avec des zéolithes dopées au palladium comme nous venons de le voir. Ils ont également étudié la formation de liaisons C-N lors d'aminations d'aromatiques halogénés avec des amines secondaires.¹⁴⁴ En utilisant une zéolithe dopée au palladium, ils sont parvenus à préparer les amines aromatiques **I-156** à partir des aromatiques bromés **I-143** et des amines secondaires **I-155** (Schéma 56). Les rendements obtenus lors de ces réactions sont un peu plus faibles qu'en conditions homogènes mais restent tout à fait satisfaisants.

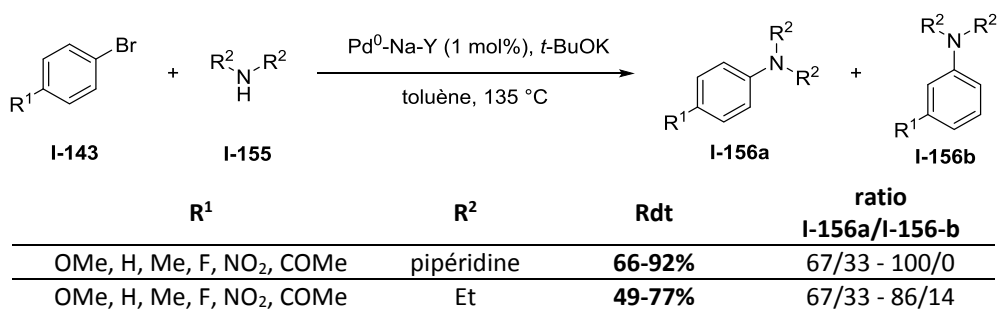


Schéma 56 : Amination d'aromatiques halogénés avec des amines secondaires catalysée par une zéolithe dopée au palladium par Djakovitch et *al.*

Suite à leurs travaux sur les aminations d'aromatiques halogénés, Djakovitch et *al.* ont développé une réaction similaire : l' α -arylation du malonate de diéthyle.¹⁴⁵ Le couplage est réalisé entre un bromo aryle substitué en *para* **I-143** et le malonate de diéthyle **I-157** en présence d'une zéolithe Y dopée avec du palladium (Schéma 57). Après réaction, Djakovitch et *al.* ont isolé le produit d' α -arylation **I-158** avec des rendements de moyens à bons. Comme précédemment, les rendements sont satisfaisants mais un peu inférieurs à ceux obtenus dans les conditions développées en milieu homogène. Cependant la zéolithe est recyclable et la réaction est efficace avec une faible charge catalytique en palladium.

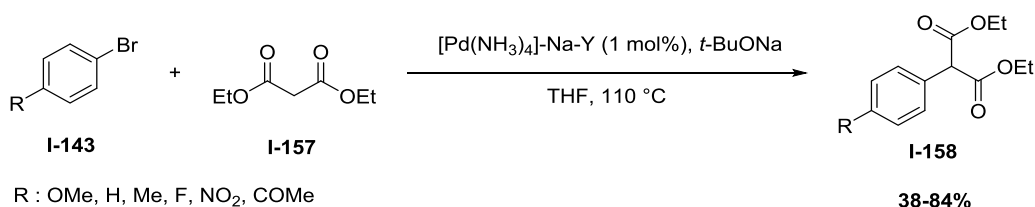


Schéma 57 : α -arylation du malonate de diéthyle catalysée par une zéolithe dopée au palladium par Djakovitch et *al.*

En 2009, Ryoo et *al.* ont étudié en détail le mécanisme d'action du palladium dans les zéolithes dopées.¹⁴⁶ Ils ont préparé des zéolithes dopées au palladium (II) possédant de la mésoporosité et ils les ont engagées dans des couplages de Heck, Sonogashira et Suzuki. Dans tous les cas, ils ont obtenu de très bons rendements. Ils ont proposé une explication pour l'efficacité de leur catalyseur. Ils ont montré que le palladium (II) était stabilisé dans la zéolithe et qu'il ne subissait pas de lessivage. Au contraire, le palladium (0) n'est pas stable, il peut s'agglomérer pour former de grosses nanoparticules inactives et il subit le lessivage. Lors de la réaction, le palladium (II) est réduit *in situ* dans la zéolithe en palladium (0)¹⁴⁷ qui est l'espèce active pour réaliser le couplage et il est directement oxydé en palladium (II) après réaction. Cette étape rapide est très importante car elle limite la formation d'espèces agglomérées de palladium (0) qui peut nuire à l'efficacité du catalyseur.

¹⁴⁴ L. Djakovitch, M. Wagner, K. Köhler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 592, 225–234.

¹⁴⁵ L. Djakovitch, K. Köhler, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 101–107.

¹⁴⁶ M. Choi, D.-H. Lee, K. Na, B.-W. Yu, R. Ryoo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3673–3676.

¹⁴⁷ J. G. de Vries, *Dalton Trans* **2006**, 421–429.

Corma et *al.* ont également étudié l'influence du dopage dans les zéolithes dopées au palladium. Dans une étude sur la solubilité des sels de métaux précieux chlorés (PtCl_2 , PdCl_2 , AuCl_3 , RhCl_3) qui sont utilisés dans de nombreuses réactions, ils ont montré qu'une faible quantité de ces sels était dissoute en solution et donc active.¹⁴⁸ Il est donc nécessaire d'utiliser un excès de sels chlorés lors des réactions. Afin d'éviter l'utilisation excessive de ces sels, ils ont préparé des zéolithes dopées avec du palladium et du platine où ces deux métaux sont répartis dans la zéolithe de manière homogène. Ces zéolithes présentent une efficacité supérieure aux sels de métaux chlorés dans des réactions d'hydroaddition afin de former des hétérocycles. Par exemple, ils ont préparé quasi-quantitativement le benzofurane **I-160** à partir de l'alcyne **I-159** en utilisant une zéolithe Pd^{II} -H-Y (Schéma 58).

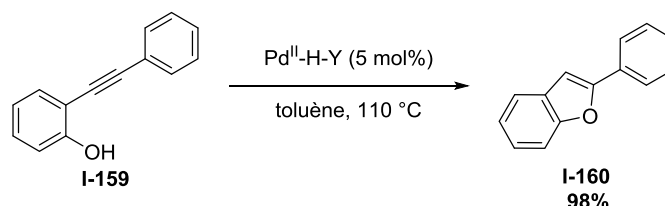


Schéma 58 : Synthèse de benzofurane en présence d'une zéolithe dopée au palladium par Corma et *al.*

A travers les différents exemples d'utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique, nous avons vu que ces derniers étaient des catalyseurs hétérogènes très intéressants dans le cadre de la Chimie Verte. En effet, leur efficacité est proche de celle obtenue en catalyse homogène, les catalyseurs sont stables et recyclables. De plus, la microporosité des zéolithes peut induire dans certains cas des réactivités ou des stéréosélectivités différentes. Dans tous les exemples exposés, les zéolithes dopées avec des métaux ont été employées pour faire des synthèses peu complexes. Cependant, il serait intéressant d'étudier l'utilisation de zéolithes dopées avec des métaux dans des synthèses multi-étapes où plusieurs étapes seraient réalisées avec ces dernières.

I.4. Objectif de thèse : application des zéolithes dopées avec des métaux en synthèse totale

En vue d'étudier l'utilisation des zéolithes dopées avec des métaux dans une synthèse totale, nous avons décidé de nous intéresser à la famille de l'acortatarine.

Cette famille est relativement récente (cf. ci-après) et les molécules de la famille de l'acortatarine sont toutes caractérisées par un motif unique, jamais rencontré dans d'autres molécules naturelles. Elles possèdent toutes un tricycle composé d'un dérivé de sucre de cinq à six carbones (cycle A) lié par un spirocétal à une morpholine (cycle B) elle-même accolée au 2-formylpyrrole (cycle C) (Figure 10).

¹⁴⁸ P. Rubio-Marqués, M. A. Rivero-Crespo, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11832–11837

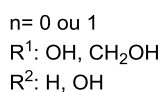
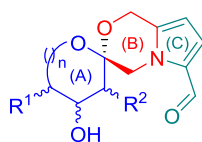


Figure 10 : Squelette de la famille de l'acortatarine

I.4.1. Découverte de la famille de l'acortatarine A et propriétés biologiques

Les premières molécules de la famille de l'acortatarine ont été découvertes en 2010. Cette année-là, trois groupes différents ont isolé des molécules de la famille dans différentes plantes.

Cheng et *al.* ont isolé l'acortatarine A **I-161** (la stéréochimie a été révisée lors de la première synthèse totale de l'acortatarine A réalisée par Sudhakar et *al.* ;¹⁴⁹ avant la structure proposée était **I-162**) et l'acortatarine B **I-163** dans le rhizome de l'*Acorus tatarinowii* (Schéma 59).¹⁵⁰ Les racines de l'*Acorus tatarinowii* sont utilisées en médecine chinoise pour traiter les dysfonctionnements du système nerveux.

En analysant le pollen de la fleur du *Brassica campestris* récolté par les abeilles, Zhang et *al.* ont isolé deux autres molécules de la famille de l'acortatarine : le pollenopyrroside A **I-166** et le pollenopyrroside B **I-161** qui s'est avéré être similaire à l'acortatarine A.¹⁵¹ Le pollen de cette plante récoltée par les abeilles est également utilisé en médecine traditionnelle chinoise afin de renforcer le corps contre les maladies. Il a été montré qu'il possédait des propriétés antioxydantes et antitumorales, qu'il régulaient le taux de lipides dans le sang et qu'il était efficace dans les traitements de la prostate.

Un troisième groupe a identifié deux autres molécules de la famille de l'acortatarine en 2010 : la capparisine A **I-162** et la capparisine B **I-168**.¹⁵² Ces dernières ont été isolées dans les fruits du câprier *Capparis spinosa*. Les câpres sont utilisées depuis de nombreuses années en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les rhumatismes.

En 2013, Peterson et Jiang ont étudié l'origine de l'amertume du pain complet. Ils ont identifié un certain nombre de molécules qui sont responsables de l'amertume dans la croûte du pain dont l'acortatarine A **I-161**.¹⁵³ Ils ont supposé que les molécules se forment via une réaction de Maillard lors de la cuisson.

Récemment, une autre étude a identifié des molécules de la famille de l'acortatarine dans la nourriture. En effet, Hofmann et *al.* ont identifié quatre molécules de la famille de l'acortatarine (l'acortatarine A **I-161**, le xylapyrroside A **I-167**, le xylapyrroside B **I-164** et le pollenopyrroside A **I-166**) dans l'ail rôti.¹⁵⁴ Ces quatre molécules amènent de l'amertume à l'ail rôti. Comme précédemment, une réaction de Maillard lors de la cuisson serait à l'origine des molécules.

Le xylapyrroside A **I-167** et le xylapyrroside B **I-164**, cités précédemment, ont été isolés en 2015 par Hu et *al.* dans un médicament de la médecine traditionnelle chinoise (capsule de Wuling).¹⁵⁵ Ce

¹⁴⁹ G. Sudhakar, V. D. Kadam, S. Bayya, G. Pranitha, B. Jagadeesh, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5452–5455.

¹⁵⁰ X.-G. Tong, L.-L. Zhou, Y.-H. Wang, C. Xia, Y. Wang, M. Liang, F.-F. Hou, Y.-X. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1844–1847.

¹⁵¹ J.-L. Guo, Z.-M. Feng, Y.-J. Yang, Z.-W. Zhang, P.-C. Zhang, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2010**, *58*, 983–985.

¹⁵² T. Yang, C. Wang, G. Chou, T. Wu, X. Cheng, Z. Wang, *Food Chem.* **2010**, *123*, 705–710.

¹⁵³ D. Jiang, D. G. Peterson, *Food Chem.* **2013**, *141*, 1345–1353.

¹⁵⁴ J. Wakamatsu, T. D. Stark, T. Hofmann, *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 5845–5854.

¹⁵⁵ M. Li, J. Xiong, Y. Huang, L.-J. Wang, Y. Tang, G.-X. Yang, X.-H. Liu, B.-G. Wei, H. Fan, Y. Zhao, W.-Z. Zhai, J.-F. Hu *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5285–5295.

médicament est préparé à partir de mycéliums séchés de *Xylaria nigripes*. En médecine chinoise traditionnelle, cette préparation est utilisée pour traiter les dépressions et l'anxiété. Hu et *al.* ont également isolé l'acortatarine A **I-161** et le pollenopyrroside A **I-166** dans la capsule de Wuling. Le xylapyrroside A **I-167** et le xylapyrroside B **I-164** sont les épimères du pollenopyrroside A **I-166** et de l'acortatarine A **I-161** respectivement.

Dans une dernière étude publiée en 2015, Yao et *al.* ont isolé quatre molécules de la famille de l'acortatarine qu'ils ont appelé shensongine A **I-167** (= xylapyrroside A), shensongine B **I-164** (= xylapyrroside B), shensongine C **I-165** et l'acortatarine A **I-161**.¹⁵⁶ Ils les ont isolées dans un médicament (Shensong Yangxin capsule) de la médecine traditionnelle chinoise qui est un antiarythmique. Ce médicament est préparé à base de diverses plantes.

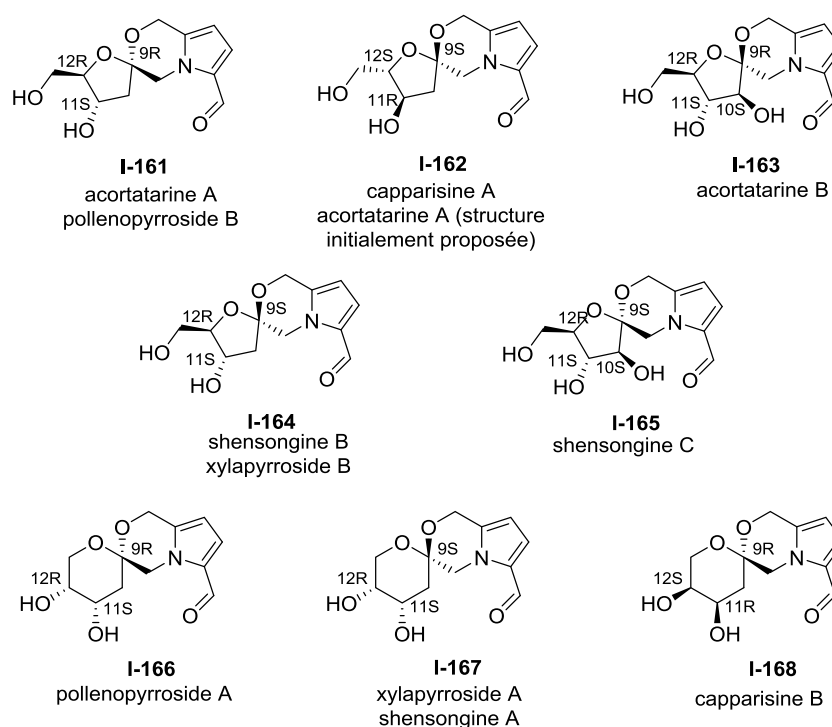


Schéma 59 : Molécules de la famille de l'acortatarine

Dans les différentes études où des molécules de la famille de l'acortatarine ont été isolées, des propriétés biologiques ont été avancées. Cependant, celles-ci se réfèrent généralement à une plante et non à une molécule précise. Des études ont donc été menées par différents groupes sur certaines molécules de la famille de l'acortatarine.

Lorsque Cheng et *al.* ont isolé l'acortatarine A **I-161** et l'acortatarine B **I-163**, ils ont eu suffisamment de produits pour réaliser des tests biologiques.¹⁵⁰ Ils ont évalué la capacité d'inhibition de ces deux molécules sur les espèces réactives oxygénées (ROS). La surproduction de ROS dans les cellules rénales lors d'une hyperglycémie est l'une des origines proposée pour la néphropathie diabétique qui est une complication du diabète.¹⁵⁷ L'acortatarine A s'est avérée efficace dans l'inhibition des ROS. Elle semble donc être un traitement potentiel pour la néphropathie diabétique. D'après les travaux de Cheng et *al.*, il semblerait que ce ne soit pas les propriétés antioxydantes de l'acortatarine A qui soient

¹⁵⁶ B. Ding, Y. Dai, Y.-L. Hou, X.-S. Yao, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17*, 559–566.

¹⁵⁷ K. O. Alsaad, A. M. Herzenberg, *J. Clin. Pathol.* **2007**, *60*, 18–26.

responsables de l'inhibition des ROS mais un autre mécanisme. Ceci a été confirmé par des mesures de voltampérométrie cyclique réalisées par Borrero et Aponick lors d'une synthèse totale de l'acortatarine A.¹⁵⁸ Nie et *al.* ont effectué des recherches plus poussées sur le mécanisme d'action de l'acortatarine A dans l'inhibition des ROS.¹⁵⁹ Ils ont montré que l'acortatarine A bloquait l'activation de la NADPH oxydase, ce qui a pour effet de limiter la production de ROS.

Les ROS sont aussi responsables de problèmes cardiovasculaires. En effet, ces derniers provoquent un stress oxydant qui peut conduire à l'apoptose des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Zhao et *al.* ont évalué l'inhibition des ROS chez le rat dans ce type de cellule.¹⁵⁵ L'acortatarine A **I-161** et le xylapyrroside A **I-167** se sont avérés efficaces. En effet, après injection de ces molécules, l'apoptose a diminué.

Après avoir isolé quatre molécules de la famille de l'acortatarine A dans un médicament antiarythmique, Yao et *al.* ont étudié ces molécules afin de savoir si elles étaient responsables de ces effets antiarythmiques.¹⁵⁶ Ils les ont donc testées dans des cellules du myocarde du rat. Après injection, le potentiel d'action cardiaque a diminué avec la shensongine A **I-167** et la shensongine C **I-165**. Ces molécules semblent donc bien avoir des propriétés antiarythmiques.

I.4.2. Précédentes synthèses totales de l'acortatarine A

Au vu de l'intérêt potentiel des molécules de la famille de l'acortatarine en tant que médicament, celles-ci ont généré un grand attrait pour les chimistes. En effet, ils peuvent développer des stratégies de synthèses efficaces qui sont des alternatives aux extractions de plantes. De plus, la synthèse du motif peu commun tricyclique des molécules de la famille de l'acortatarine est un défi synthétique pour la chimie organique. Ces aspects ont ainsi suscité quelques synthèses totales de molécules de la famille de l'acortatarine (Tableau 4).

Tableau 4 : Synthèses totales déjà réalisées des molécules de la famille de l'acortatarine

N° molécule	Nom de la molécule	Groupes
I-161	acortatarine A	Sudhakar et <i>al.</i> (2011), ¹⁴⁹ Brimble et <i>al.</i> (2012), ^{160a,d} Tan et <i>al.</i> (2012), ^{160b} Aponick et <i>al.</i> (2012), ¹⁵⁸ Kuwahara et <i>al.</i> (2013), ^{160c} Hu et <i>al.</i> (2015) ¹⁵⁵
I-162	capparisine A	-
I-163	acortatarine B	Sudhakar et <i>al.</i> (2011), ¹⁴⁹ Tan et <i>al.</i> (2012) ^{160b}
I-164	xylapyrroside B	Hu et <i>al.</i> (2015) ¹⁵⁵
I-165	shensongine C	-
I-166	pollenopyrroside A	Zhao et <i>al.</i> (2015), ¹⁶¹ Brimble et <i>al.</i> (2016) ¹⁶²
I-167	xylapyrroside A	Hu et <i>al.</i> (2015), ¹⁵⁵ Brimble et <i>al.</i> (2016) ¹⁶²
I-168	capparisine B	Zhao et <i>al.</i> (2015) ¹⁶¹

Dans la suite, nous allons nous focaliser sur la synthèse totale de l'acortatarine A.

¹⁵⁸ N. V. Borrero, A. Aponick, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8410–8416.

¹⁵⁹ Z.-F. Zhao, L.-L. Zhou, X. Chen, Y.-X. Cheng, F.-F. Hou, J. Nie, *Chin Med. J.* **2013**, *126*, 1230.

¹⁶⁰ (a) H. M. Geng, J. L.-Y. Chen, D. P. Furkert, S. Jiang, M. A. Brimble, *Synlett* **2012**, *23*, 855–858. (b) J. M. Wurst, A. L. Verano, D. S. Tan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4442–4445. (c) T. Teranish, M. Kageyama, S. Kuwahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2013**, *77*, 676–678. (d) H. M. Geng, L. A. Stubbing, J. Li-yang Chen, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6227–6241.

¹⁶¹ Z. Cao, Y. Li, S. Wang, X. Guo, L. Wang, W. Zhao, *Synlett* **2015**, *26*, 921–926.

¹⁶² J. M. Wood, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7659–7664.

Lors des synthèses totales de l'acortatarine A, différentes stratégies ont été employées pour former le spirocétal. Quatre synthèses totales ont été réalisées par spirocétalisation d'un céto-diol en milieu acide,^{149, 155, 160a, 160c-d} une autre a été effectuée par spirocétalisation d'un glycal en présence d'un sel de mercure^{160b} et la dernière par spirocétalisation d'un céto-alcène catalysée au palladium.¹⁵⁸

Comme nous l'avons vu précédemment, la première synthèse totale de l'acortatarine A **I-161** a été réalisée en 2011 par Sudhakar et *al.*¹⁴⁹ L'étape clé de la synthèse totale est la spirocétalisation en milieu acide du céto-diol obtenu après déprotection du produit **I-169** (Schéma 60). La cétone protégée **I-169** est obtenue par ouverture de l'époxyde **I-171** par le pyrrole disubstitué **I-170** en présence d'une base forte puis oxydation de l'alcool intermédiaire obtenu. L'époxyde **I-171** a été préparé à partir du 2-desoxy-D-ribose **I-173**. C'est ce sucre qui va apporter la stéréochimie de deux des trois carbones asymétriques de l'acortatarine A. Le pyrrole disubstitué **I-170** a pour sa part été synthétisé à partir du pyrrole commercial **I-172**. Ce substrat **I-170** est difficile à préparer à cause de l'instabilité des pyrroles disubstitués. Sudhakar et *al.* ont donc obtenu l'acortatarine A **I-161** en onze étapes avec un rendement global de 6,4%. Lors de l'étape de spirocétalisation, le ratio entre le diastéréoisomère menant à l'acortatarine A et l'autre diastéréoisomère est de 58/42. Il est à noter que lors de cette synthèse totale, Sudhakar et *al.* ont corrigé la stéréochimie de l'acortatarine A **I-161** qui avait été mal attribuée lors de l'isolation de la molécule.

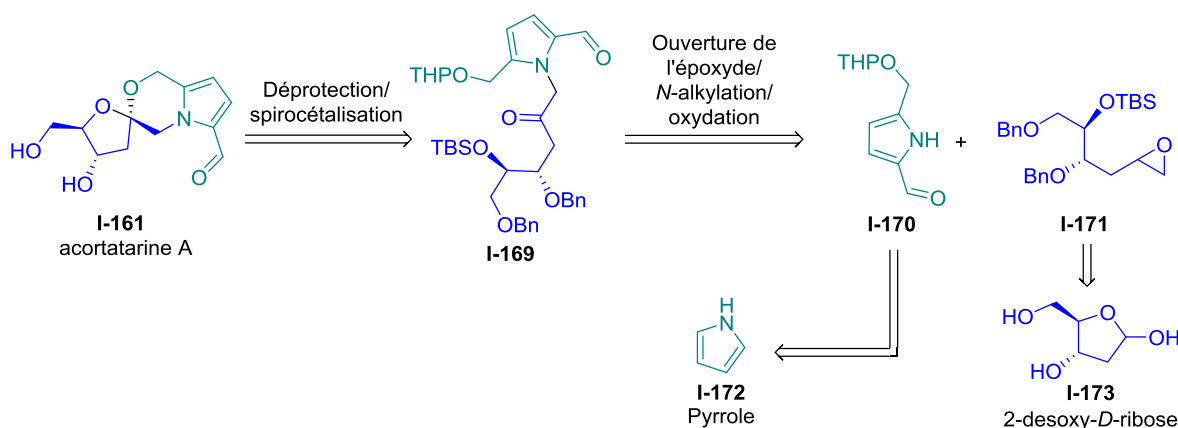


Schéma 60 : Rétrosynthèse de l'acortatarine A proposée par Sudhakar et *al.*

Brimble et *al.* ont également publié une synthèse totale de l'acortatarine A **I-161** basée sur une spirocétalisation en milieu acide du céto-diol obtenu après déprotection de **I-174** (Schéma 61).^{160a,d} La cétone protégée **I-174** est obtenue par condensation de Maillard¹⁶³ à partir d'une dihydropyranone **I-175** et de l'aminoalcool **I-176** en présence d'une base, suivie d'une oxydation. La dihydropyranone **I-175** est obtenue par extension de cycle d'Achmatowicz¹⁶⁴ à partir du furane disubstitué **I-177** lui-même préparé à partir de l'alcool furfurylique **I-178**. L'aminoalcool **I-176** est quant à lui préparé en sept étapes à partir du D-mannitol **I-180** via une étape clé où le glycéraldéhyde **I-179** est allylé diastéréosélectivement. La stratégie développée par Brimble et *al.* est intéressante car elle évite l'utilisation de pyrrole sensible à la polymérisation. L'acortatarine A a ainsi pu être synthétisée en treize étapes à partir du glycéraldéhyde **I-179** avec un rendement global de 1,7% et une diastéréosélectivité de 60/40 en faveur de l'acortatarine A lors de la spirocétalisation.

¹⁶³ (a) I. Maeba, T. Takeuchi, T. Iijima, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1401–1405. (b) F. Ledl, E. Schleicher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 565–706.

¹⁶⁴ O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973–1996.

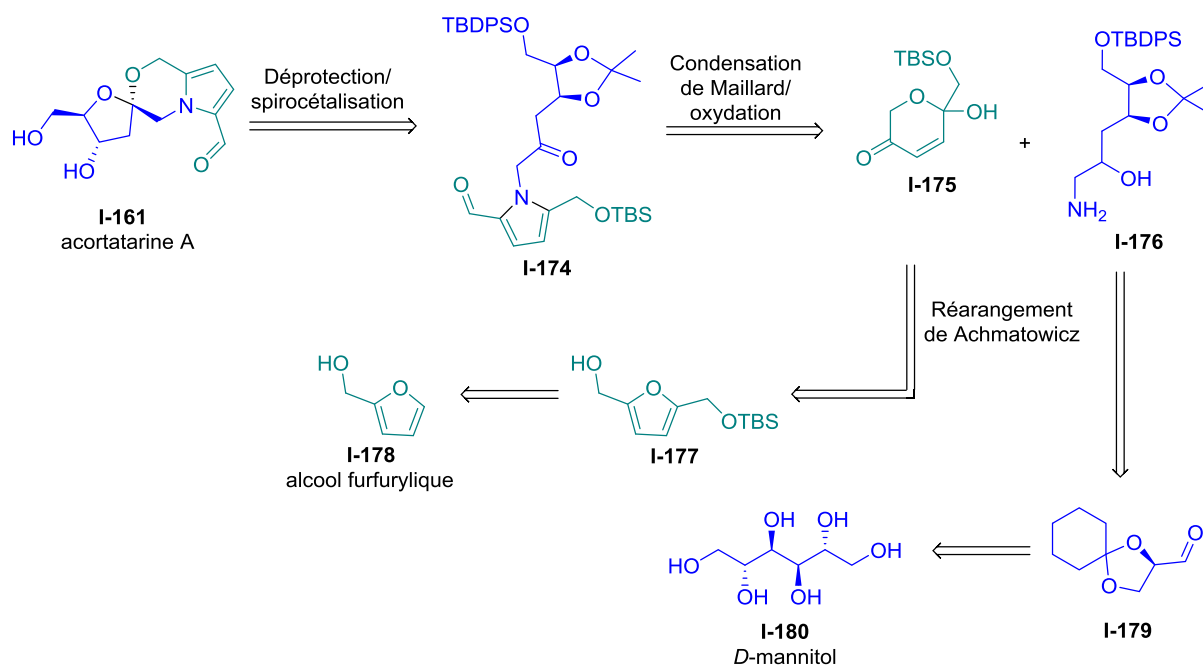


Schéma 61 : Rétrosynthèse de l'acortatarine A proposée par Brimble et al.

Kuwahara et *al.* ont aussi réalisé la synthèse totale de l'acortatarine A **I-161** en se basant sur une spirocéatalisation en milieu acide du céto-diol issu de la déprotection de **I-181** (Schéma 62).^{160c} Lors de cette étape, ils ont isolé le diastéréoisomère menant à l'acortatarine A et son épimère mais aussi le spirocétal [6,6]. Le ratio entre les trois composés est de 55/28/17 respectivement. Dans cette synthèse, le céto-diol protégé **I-181** a été obtenu par *N*-alkylation du pyrrole **I-170** décrit par Sudhakar et *al.* avec l' α -bromocétone **I-182**. Cette dernière est obtenue à partir de l'alcène **I-183** via une oxydation de Wacker suivie d'une bromation en α du carbone benzylique. Kuwahara et *al.* ont donc réalisé la synthèse totale de manière efficace (six étapes avec un rendement de global de 14%). Cependant ce bon résultat est à nuancer car ils ont commencé la synthèse à partir d'un intermédiaire déjà avancé.

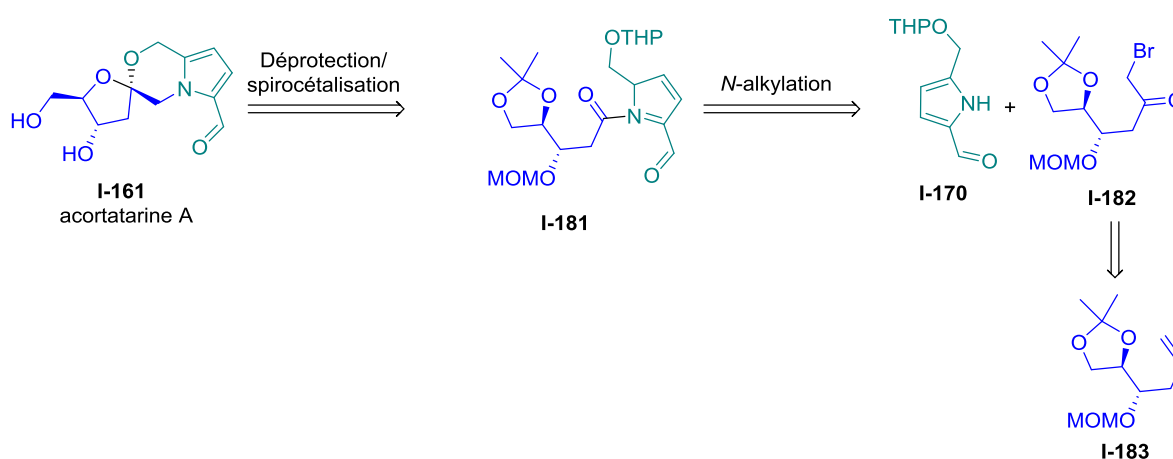


Schéma 62 : Rétrosynthèse de l'acortatarine A proposée par Kuwahara et al.

Récemment, Hu et *al.* ont développé une voie de synthèse pour obtenir l'acortatarine A en mélangeant les stratégies de Sudhakar et *al.*¹⁴⁹ et Kuwahara et *al.*^{160c} Ils ont réalisé la *N*-alkylation du pyrrole **I-170** avec l' α -iodocétone **I-184** afin de former le céto-diol **I-169** (Schéma 63).¹⁵⁵ L' α -iodocétone **I-184** est

obtenue via l'intermédiaire **I-171** utilisé dans la synthèse de Sudhakar et *al.* Cependant cet époxyde **I-171** est préparé à partir du composé commercial **I-185** et non du 2-desoxy-*D*-ribose **I-173**.

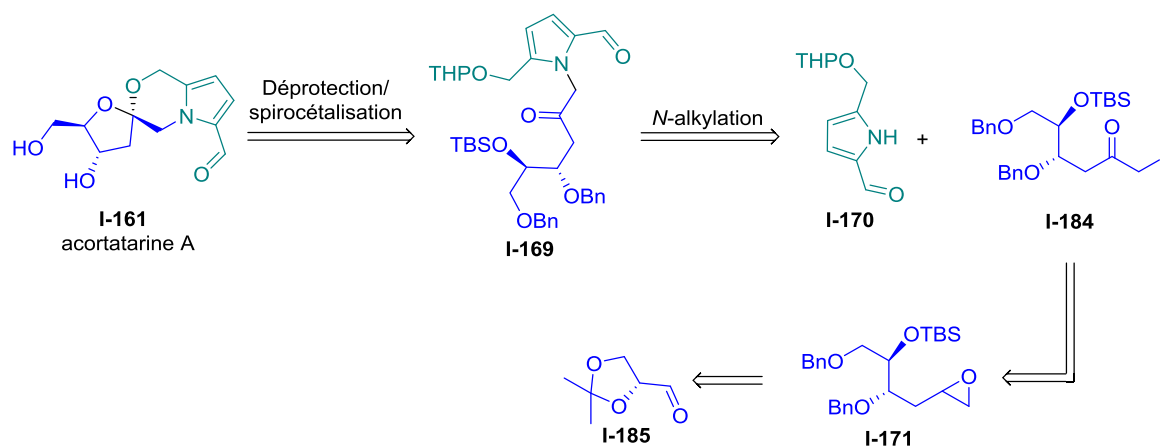


Schéma 63 : Rétrosynthèse de l'acortatarine A proposée par Hu et *al.*

Tan et *al.* ont étudié une autre stratégie pour accéder à l'acortatarine A **I-161** basée sur les spirocétalisations de glycols qu'ils ont développées.¹⁶⁵ L'acortatarine A **I-161** a été obtenue par spirocétalisation du glycol **I-186** en présence d'un sel de mercure (Schéma 64).^{160b} La diastéréosélectivité de cette réaction est très bonne (90/10 entre le diastéréoisomère menant à l'acortatarine A et son épimère). Le glycol **I-186** a été préparé par *N*-alkylation du 2,5-diformylpyrrole **I-187** avec le dérivé de ribal **I-188**. Le pyrrole disubstitué **I-187** a été obtenu à partir du pyrrole-2-carbaldéhyde commercial **I-189** et le ribal **I-188** a été synthétisé à partir de *D*-thymidine **I-190** via une élimination de la base azotée.¹⁶⁶ La synthèse totale de Tan et *al.* est plutôt satisfaisante car ils ont obtenu un rendement global de 30% en neuf étapes et une diastéréosélectivité élevée. Cependant cette synthèse nécessite l'emploi de sels de mercure en quantité stœchiométrique ce qui est néfaste vu la toxicité du mercure.

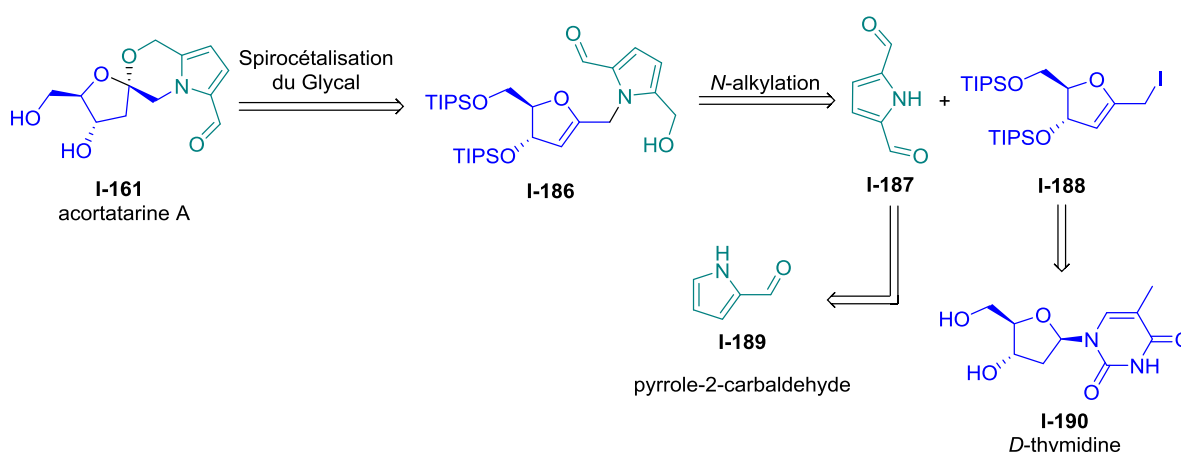


Schéma 64 : Rétrosynthèse de l'acortatarine A proposée par Tan et *al.*

Basés sur leurs travaux sur la formation de spirocétals catalysée au palladium, Borrero et Aponick ont utilisé cette méthode afin de réaliser la synthèse totale de l'acortatarine A **I-161**.¹⁵⁸ Cette dernière est préparée à partir du spirocétal **I-191** après avoir réalisé une oxydation du vinyle suivie de la réduction

¹⁶⁵ J. M. Wurst, G. Liu, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7916–7925.

¹⁶⁶ M. A. Cameron, S. B. Cush, R. P. Hammer, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9065–9069.

de l'aldéhyde résultant et de l'amide de Weinreb (Schéma 65). Le spirocétal **I-191** a été formé à partir du céto-alcène **I-192** via une catalyse au palladium. Cette étape est la clé de la synthèse de l'acortatarine A, c'est dans cette dernière que la stéréochimie est fixée. Le céto-alcène **I-192** est formé par *N*-alkylation du pyrrole disubstitué **I-194** avec la bromocétone **I-193**. Le pyrrole disubstitué **I-194** est synthétisé à partir du pyrrole commercial **I-172** en deux étapes. La bromocétone **I-193** est pour sa part préparée à partir du δ -hydroxy ester **I-195** en sept étapes. L'acortatarine A a pu donc être synthétisée avec un rendement global de 2,5% sur treize étapes et la diastéréosélectivité lors de la spirocétalisation (50/50) est moins bonne que dans les autres synthèses totales présentées.

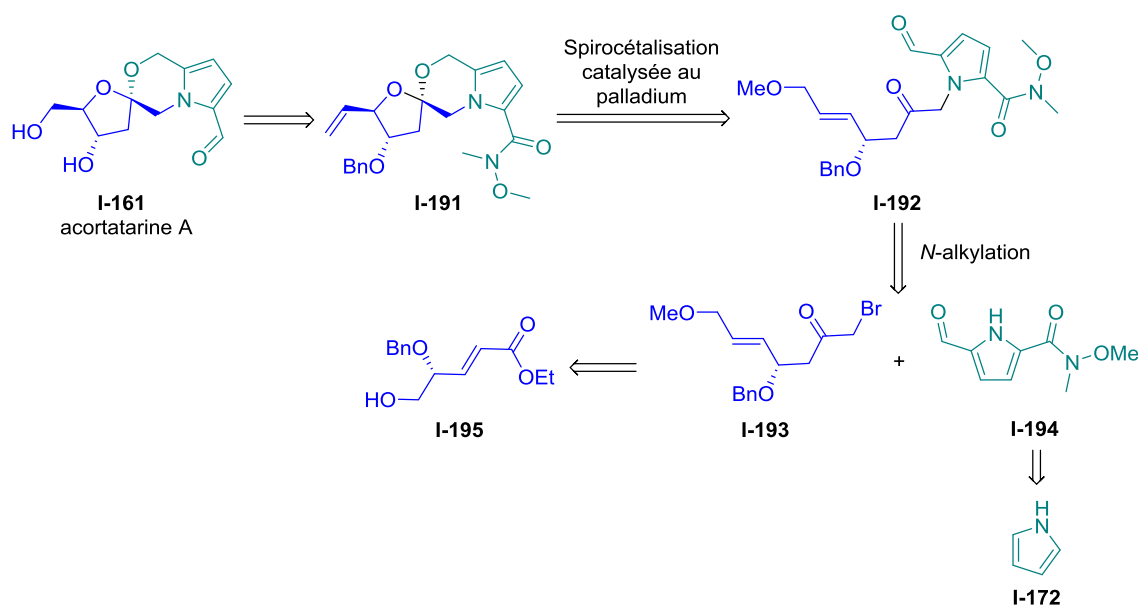


Schéma 65 : Rétrosynthèse de l'acortatarine A proposée par Aponick et Borrero

Les résultats des différentes synthèses totales sont regroupés dans le Tableau 5 afin de faire un bilan.

Tableau 5 : Récapitulatif des synthèses totales de l'acortatarine A déjà réalisées

Groupes	Nombre d'étapes	Rdt	dr
Sudhakar et al.	11	6,4%	58/42
Brimble et al.	13	1,7%	60/40
Tan et al.	9	30%	90/10
Aponick et al.	13	2,5%	10/10
Kuwahara et al.	6	14%	60/40
Hu et al.	10	15%	60/40

I.4.3. Objectif de thèse : utilisation de zéolithes dopées avec des métaux pour la synthèse totale de l'acortatarine A

L'objectif de cette thèse est d'étudier la possibilité d'utiliser des zéolithes dopées avec des métaux dans la synthèse de l'acortatarine A. Cet objectif est très attractif car à ce jour aucune synthèse totale n'a été réalisée en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux. De plus, du point de vue de la Chimie Verte, cette synthèse serait très intéressante car les zéolithes sont des catalyseurs hétérogènes

recyclables. Le succès d'une telle synthèse pourrait ouvrir la porte à l'utilisation des zéolithes dopées avec des métaux de manière plus générale en synthèse organique.

Ce projet a été initié par le Dr. Sophie Borghèse lors d'une précédente thèse. Lorsqu'il a été envisagé de réaliser la synthèse totale de l'acortatarine A, celle-ci n'avait encore été réalisée par aucun groupe. Le but de cette synthèse de l'acortatarine A est d'utiliser des zéolithes dopées avec des métaux ou des zéolithes acides dans un maximum d'étapes. En se basant sur les travaux du laboratoire sur les spirocétalisations catalysées par la zéolithe $\text{Ag}^{0/I}$ -H-USY, l'acortatarine A **I-161** pourrait être obtenue à partir du pyrroloalcynediol **I-196** (Schéma 66).¹¹⁹ Ce dernier semblable à un ynamide, pourrait être préparé par couplage C-N entre le pyrrole disubstitué **I-198** et l'alcyne bromé **I-197** en présence d'une zéolithe dopée au cuivre.¹¹⁴ Le pyrrole disubstitué **I-198** pourrait être synthétisé en deux étapes à partir du pyrrole-2-carboxylate d'éthyle **I-199**. L'alcyne bromé **I-197** pourrait quant à lui être préparé à partir de 2-désoxy-D-ribose **I-173** en utilisant des zéolithes acides dans certaines étapes.

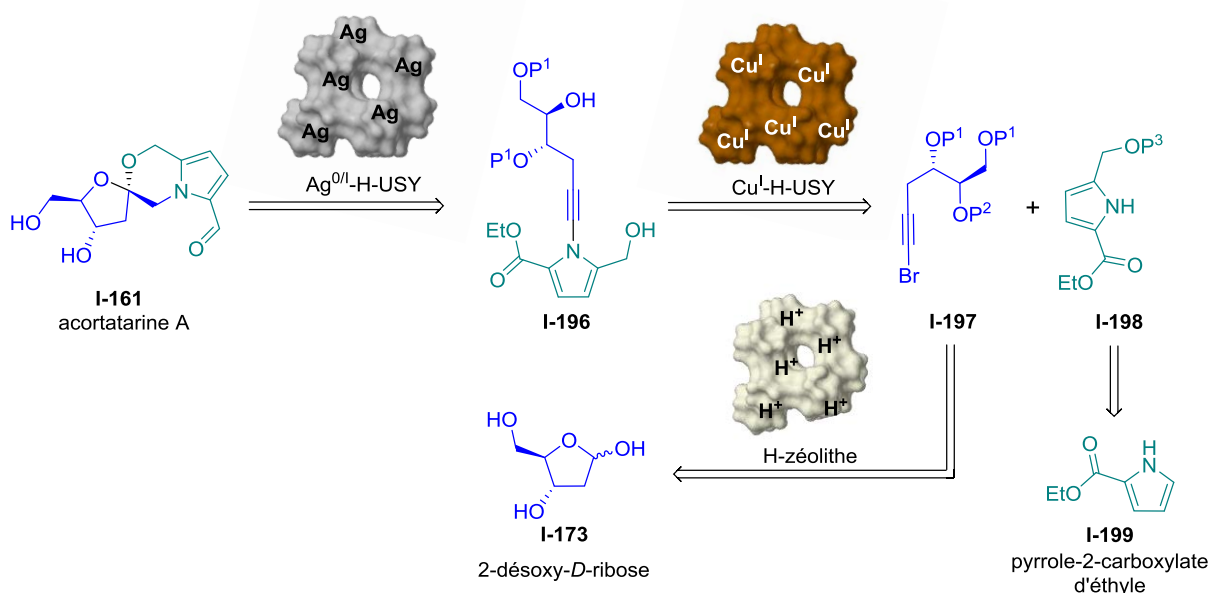


Schéma 66 : Rétrosynthèse proposée de l'acortatarine A en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux et des zéolithes acides

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la méthodologie liée aux étapes de la synthèse de l'acortatarine A avec des zéolithes dopées avec des métaux et dans un second temps nous étudierons l'application de ces méthodologies dans la synthèse totale de l'acortatarine A.

**Chapitre 2 : Etude des réactions clés
pour la synthèse totale de
l'acortatarine A**

II. Etude des réactions clés pour la synthèse totale de l'acortatarine A

II.1. Synthèse de *N*-alcynylpyrroles en utilisant des zéolithes dopées au cuivre

Comme nous l'avons vu dans le chapitre introductif (Section I.4.), les molécules de la famille de l'acortatarine possèdent un squelette particulier qui pourrait être obtenu via des *N*-alcynylpyrroles selon la rétrosynthèse que nous proposons (Figure 11).

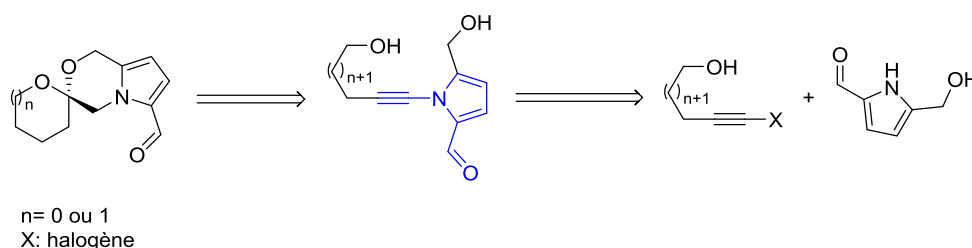


Figure 11 : Rétrosynthèse proposée pour les molécules de la famille de l'acortatarine

Les *N*-alcynylpyrroles sont des molécules très peu décrites dans la littérature. Ces composés dérivés d'alcynes peuvent être considérés comme des ynamides, spécialement si un groupement électroattracteur est présent sur le pyrrole.

II.1.1. Emergence des ynamides : un groupement polyvalent

Les alcynes constituent une large famille de composés offrant diverses réactivités. Dans cette famille, les alcynes fonctionnalisés en α sont les plus réactifs. Parmi ceux-ci, les alcynes substitués en α par un atome d'azote, appelés ynamines, présentent une réactivité particulière.¹⁶⁷ L'azote possédant un doublet non liant, la triple liaison est fortement polarisée et de ce fait, les ynamines réagissent donc facilement avec des nucléophiles et des électrophiles avec une régiosélectivité marquée (Schéma 67a). Cette réactivité les rend particulièrement intéressantes pour accéder à de nombreuses molécules mais les rend aussi instables.

De nombreuses études ont donc été réalisées afin de stabiliser les ynamines. Dès les années 70, Viehe et *al.* ont synthétisé une ynamine où l'azote est substitué par un groupement électroattracteur (GEA).¹⁶⁸ La substitution de l'azote par un groupement électroattracteur améliore la stabilité de l'ynamine et diminue légèrement la polarisation de la triple liaison, ce qui a pour conséquence de diminuer la réactivité de cette dernière. En effet, le doublet non liant de l'azote n'est plus uniquement délocalisé vers la triple liaison comme pour les ynamines, mais il est partagé entre la triple liaison et le groupement adjacent, souvent un carbonyle (Schéma 67b). Le groupement électroattracteur peut être un amide, un sulfonamide, une imidazolidinone, une oxazolidinone ou un lactame par exemple. Ces ynamines particulières sont appelées ynamides.

¹⁶⁷ (a) K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106. (b) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859. (c) X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560–578.

¹⁶⁸ Z. Janousek, J. Collard, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 917–918.

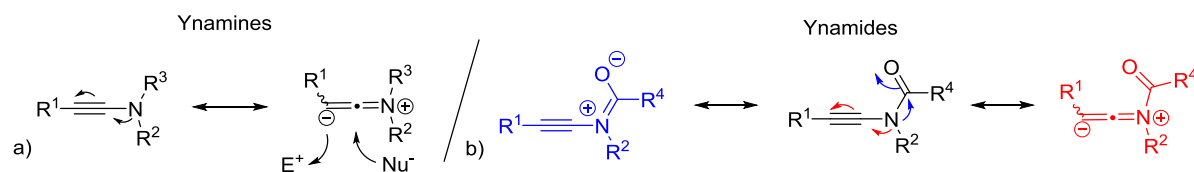


Schéma 67: Différence de réactivité entre les ynamines et les ynamides

De plus, le groupement électroattracteur peut aussi jouer un rôle clé lors de l'utilisation d'ynamides comme réactifs. Il peut jouer le rôle de nucléophile interne ou de copule chirale (Schéma 68). Les ynamides sont donc un bon compromis entre réactivité et stabilité. Seuls ces derniers seront discutés par la suite.

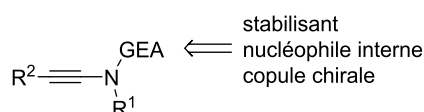


Schéma 68: Rôle du groupement électroattracteur dans les ynamides

II.1.1.1. Synthèse des ynamides

Avant les années 2000, différentes méthodes d'accès à des ynamides ont été développées notamment par isomérisation d'amides propargyliques,¹⁶⁹ via des sels iodonium d'alcynyles¹⁷⁰ ou par élimination.^{168,171} Cette dernière méthode était la plus répandue.

Par exemple, Brückner a mis en évidence que les *N*-tosyl-2,2-dichloroéthène-1-amines (β,β -dichloroènamides) pouvaient permettre d'accéder aux ynamides par élimination.^{171b} Ces β,β -dichloroènamides **II-2** sont obtenus par réaction entre la triphénylphosphine (PPh₃) et le tétrachlorométhane (CCl₄) sur les *N*-tosylformamides **II-1**. En utilisant un excès de *n*-butyllithium (*n*-BuLi), Brückner a ainsi pu synthétiser des ynamides terminaux **II-3**. En ajoutant un électrophile avant l'arrêt de la réaction, il est possible de préparer des ynamides substitués **II-4**.¹⁷² Enfin un couplage de Negishi¹⁷³ ou de Suzuki¹⁷⁴ peut être réalisé à partir des β,β -dichloroènamides avant ou après l'élimination afin de former des ynamides substitués par un groupement aryle **II-5** (Schéma 69).

¹⁶⁹ J. Huang, H. Xiong, R. P. Hsung, C. Rameshkumar, J. A. Mulder, T. P. Grebe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417–2420.

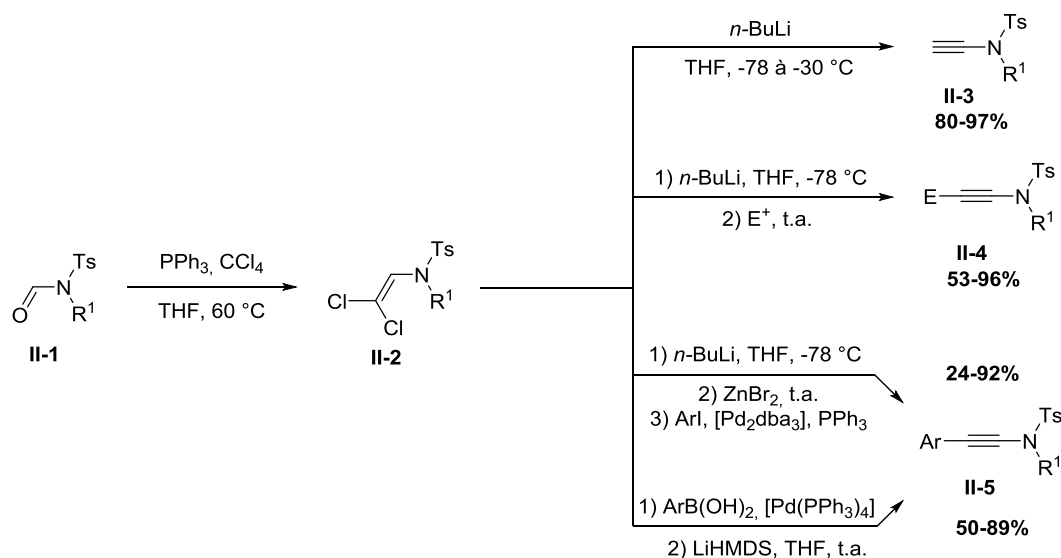
¹⁷⁰ (a) K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildknecht, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440–5442. (b) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489–492.

¹⁷¹ (a) L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zifcsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459–466. (b) D. Brückner, *Synlett* **2000**, *10*, 1402–1404. (c) S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem Commun* **2015**, *51*, 3316–3319.

¹⁷² D. Rodriguez, M. F. Martinez-Esperon, L. Castedo, C. Saa, *Synlett* **2007**, *12*, 1963–1965.

¹⁷³ D. Rodriguez, L. Castedo, C. Saa, *Synlett* **2004**, *5*, 783–786.

¹⁷⁴ S. Couty, M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett* **2005**, *6*, 905–910.

Schéma 69: Formation d'ynamides à partir de β,β -dichloroénamides par élimination

Malgré l'existence de ces diverses méthodes pour préparer des ynamides, ces derniers restaient peu utilisés. En effet, les ynamides sont stables mais leur préparation n'était pas générale et il n'existait pas de méthode douce pour les préparer.

Au début des années 2000, la catalyse au cuivre a connu un regain d'intérêt.¹⁷⁵ Comme nous l'avons vu dans le chapitre d'introduction (Section I.3.3.4), les réactions développées par Ullmann^{109a-b} (Schéma 70) et Goldberg^{109c} (Schéma 70) sont redevenues d'actualité, notamment avec les travaux des laboratoires de Buchwald¹¹⁰ et de Taillefer.¹¹¹ Inspiré par ces travaux, Hsung *et al.* ont apporté, en 2003, une nouvelle méthode qui a révolutionné la préparation des ynamides.^{113a}

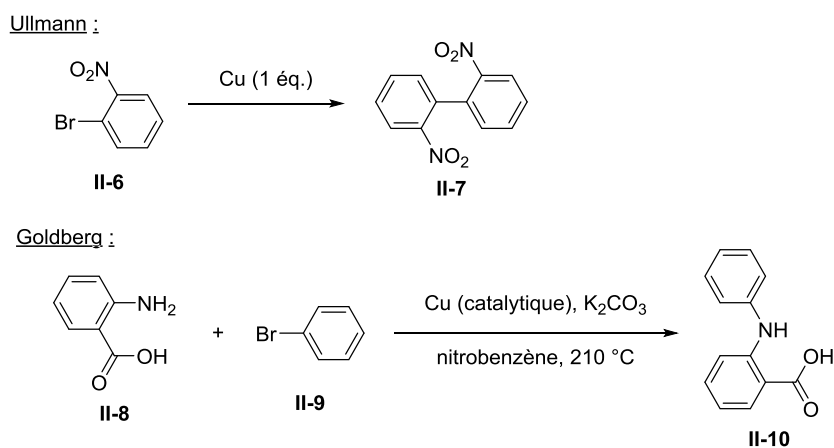


Schéma 70 : Couplages d'Ullmann et de Goldberg

Cependant, Hsung *et al.* ne furent pas les premiers à préparer un ynamide en utilisant du cuivre. Balsamo et Domiano avaient déjà préparé un ynamide en 1985 mais avec une quantité stœchiométrique de cuivre (I) (Schéma 71).¹⁷⁶ Initialement, ils voulaient effectuer une substitution du β -lactame iodé II-11 par l'ester acétylénique II-12 afin de préparer de nouveaux β -lactames. Cependant, ils ont obtenu l'ynamide II-13, à la place du β -lactame attendu.

¹⁷⁵ K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett* **2003**, 15, 2428–2439.

¹⁷⁶ A. Balsamo, B. Macchia, F. Macchia, A. Rossello, P. Domiano, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4141–4144.

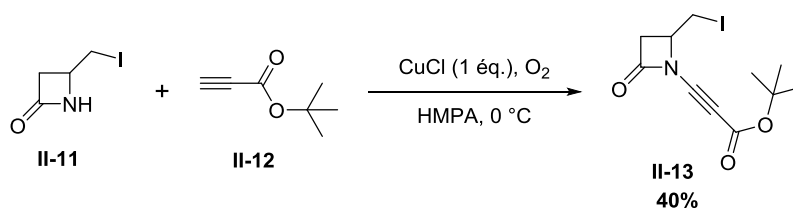
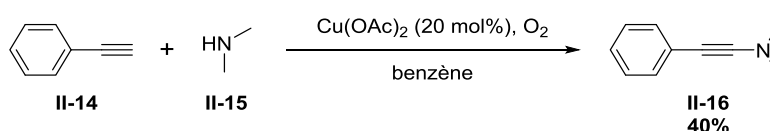


Schéma 71: Préparation d'un ynamide avec du cuivre (I) par Balsamo et Domiano

Avant eux, en 1968, Peterson et *al.* avaient préparé une ynamine en utilisant une quantité catalytique de cuivre (II) (Schéma 72).¹⁷⁷ Pour cela, ils avaient fait réagir du phenylacétylène **II-14** avec de la *N,N*-diméthylamine **II-15** en présence d'acétate de cuivre (II) et d'oxygène afin de former l'ynamine **II-16**.

Schéma 72: Synthèse d'ynamine avec du cuivre (II) par Peterson et *al.*

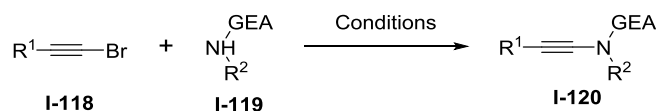
Contrairement à ces réactions, la méthode développée par le groupe de Hsung pour préparer des ynamides est plus douce.^{113a} Elle est basée sur un couplage de type Ullmann entre un alcyne bromé **I-118** et un amide **I-119** en présence de cuivre, d'une base et d'un ligand. Un examen des conditions a montré qu'un mélange de cyanure de cuivre (I) (5 mol%), phosphate de potassium (K_3PO_4) (2 équ.) et DMEDA (10 mol%) donnait les meilleurs résultats (Schéma 73, Entrée 1). Ces conditions de couplage fonctionnent avec des oxazolidinones et des lactames mais sont peu efficaces avec des amides et ne fonctionnent pas avec des sulfonamides. Hsung et *al.* ont supposé que le mécanisme de formation de l'ynamide était similaire à celui décrit par Buchwald dans les *N*-arylations d'amides.^{110b}

La même année, Danheiser a développé une autre méthode avec cette fois-ci de l'iodure de cuivre (I) mais en quantité stœchiométrique (Schéma 73, Entrée 2).¹⁷⁸ Cette méthode est plus générale car elle permet d'effectuer le couplage avec des carbamates, des sulfonamides, des oxazolidinones et des imidazolidinones. De plus, la réaction peut être réalisée à température ambiante. En revanche, une base forte est nécessaire afin d'obtenir l'ynamide **I-120** et il est nécessaire d'utiliser le cuivre en quantité stœchiométrique.

Le groupe de Hsung a amélioré, en 2004, sa méthode après avoir effectué des tests de couplage en faisant varier le sel de cuivre et le ligand.^{113b} À l'issue de ces tests, un mélange de sulfate de cuivre (II) ($\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (5-20%), 1,10-phénantroline (10-40%) et phosphate de potassium (K_3PO_4) s'est avéré être les meilleures conditions pour obtenir des ynamides **I-120** (Schéma 73, Entrée 3). La réaction peut être réalisée avec des amides, des carbamates, des sulfonamides, des oxazolidinones et des imidazolidinones. Ces conditions de couplage sont particulièrement intéressantes car elles sont douces (température de réaction peu élevée et base faible).

¹⁷⁷ L. I. Peterson, E. C. Britton, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 5357–5360.

¹⁷⁸ J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4011–4014.

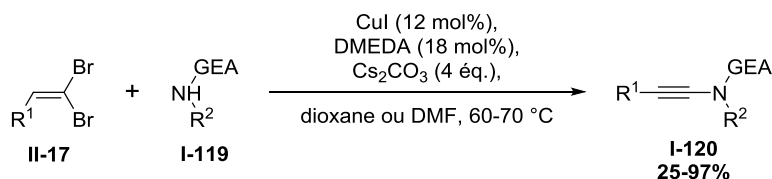


Entrée	Groupe	R ¹ I-118	Amides I-119	Conditions	Rdt
1	Hsung (2003)	alkyle, phényle, silyle, (CH ₂) _n OTBS	oxazolidinones, lactames	CuCN (5 mol%), DMEDA (10 mol%), K ₃ PO ₄ (2 éq.), toluène, 110 °C	10-85%
2	Danheiser (2003)	alkyle, phényle, silyle, alcènes, alcynes	oxazolidinones, carbamates, sulfonamides, imidazolidinones	CuI (1 éq.), KHMDS, pyridine, t.a.	40-78%
3	Hsung (2004)	alkyle, aryle, silyle, (CH ₂) _n OTBS	amides, oxazolidinones, carbamates, sulfonamides, imidazolidinones	CuSO ₄ .5H ₂ O (5-20%), phen (10-40 mol%), K ₃ PO ₄ (2 éq.), toluène, 65-95 °C	37-98%

Schéma 73: Evolution des méthodes de préparation des ynamides au départ d'alcynes bromés

Les conditions développées par Hsung fonctionnent avec de nombreux substrats mais généralement, il est nécessaire de tester différents catalyseurs, bases ou ligands afin d'obtenir un rendement optimal.¹⁷⁹ De plus, la reproductibilité n'est pas toujours bonne. Skrydstrup et *al.* ont montré que la pureté de la base (K₃PO₄) avait une importance majeure dans l'obtention d'un bon rendement.¹⁸⁰

Evano et *al.* ont développé une alternative à l'utilisation d'alcynes bromés dans le couplage de Hsung et *al.*¹⁸¹ Les ynamides **I-120** sont formés à partir d'un amide **I-119** et d'un vinyldibromé **II-17** (Schéma 74). Le vinyldibromé **II-17** peut être obtenu assez facilement à partir de l'aldéhyde correspondant en utilisant un sel de phosphonium dibromé¹⁸² ou en générant ce sel *in situ* lors d'une réaction de Corey-Fuchs.¹⁸³ Pour réaliser ce couplage, les conditions combinant de l'iodure de cuivre (I) (12 mol%), DMEDA (18 mol%) et carbonate de césium (Cs₂CO₃) (4 éq.) se sont avérées les plus efficaces. Cette méthode s'avère plutôt générale. Les dérivés d'urée et les amides secondaires acycliques réagissent en revanche mal dans ces conditions.



R¹: aryle, furane, thiophène, pyridine, alkyle
R²/GEA: oxazolidinone, carbamate, sulfonamide, lactame

Schéma 74: Préparation d'ynamides à partir de vinyldibromés par Evano et *al.*

¹⁷⁹ (a) N. Riddell, K. Villeneuve, W. Tam, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3681–3684. (b) S. Hirano, Y. Fukudome, R. Tanaka, F. Sato, H. Urabe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3896–3916. (c) C. Laroche, J. Li, M. W. Freyer, S. M. Kerwin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6462–6465.

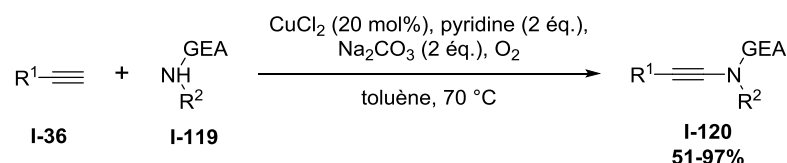
¹⁸⁰ K. Dooleweerd, H. Birkedal, T. Ruhlmann, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450.

¹⁸¹ A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381–4385.

¹⁸² (a) N. B. Desai, N. McKelvie, F. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745–1747. (b) P. Michel, D. Gennet, A. Rassat, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575–8578.

¹⁸³ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769–3772.

En 2008, Stahl et *al.* ont mis au point une autre alternative pour former des ynamides en employant non plus des composés halogénés mais simplement des alcynes terminaux.¹⁸⁴ La réaction s'effectue donc à partir d'un alcyne terminal **I-36** et d'un amide **I-119** pour former l'ynamide correspondant **I-120** en utilisant du chlorure de cuivre (II) comme catalyseur, de la pyridine comme ligand, du carbonate de sodium comme base et de l'oxygène (Schéma 75). La méthode est plutôt générale et les ynamides sont obtenus avec de bon rendements. Cependant, elle présente le défaut de nécessiter l'utilisation de cinq équivalents d'amide, afin d'éviter l'homocouplage de l'alcyne terminal.



R¹ : aryle, alkyle, silyle, (CH₂)_nOTBS

R²/GEA : oxazolidinone, indole électrodéficient, sulfonamide, lactame, imidazolidinone

Schéma 75: Synthèse d'ynamides à partir d'alcynes terminaux par Stahl et *al.*

Mizumo et *al.* ont développé une version hétérogène de la méthode décrite par Stahl et *al.* afin de former des ynamides.¹⁸⁵ Ils ont utilisé de l'hydroxyde de cuivre (II) comme source de cuivre hétérogène. En plus d'être hétérogène, leur méthode permet de réduire le nombre d'équivalents d'amide à trois. De plus, Stahl et *al.* avaient besoin de pré-mélanger l'amide et le cuivre puis d'ajouter l'alcyne terminal lentement pour faire la réaction, ce qui n'est plus le cas avec la procédure de Mizumo et *al.*

Il est à noter qu'un MOF au cuivre a également été utilisé par Arai et *al.* comme catalyseur recyclable dans un exemple de synthèse d'un ynamide.¹⁸⁶ La recyclabilité n'est cependant pas très bonne car le rendement baisse à chaque nouvelle utilisation du catalyseur.

Ces dernières années, d'autres méthodes utilisant des conditions plus douces ont été développées. Elles sont pour la plupart basées sur des amidations en conditions oxydantes catalysées au cuivre afin de former des ynamides. Par exemple, le groupe d'Evano a réalisé des synthèses d'ynamides **I-120** en utilisant des alcynyltrifluoroborates de potassium **II-18** sans base à température ambiante (Schéma 76).¹⁸⁷ Néanmoins, les alcynyltrifluoroborates de potassium doivent être préparés à partir des alcynes correspondants. Le couplage est compatible avec des oxazolidinones, des sulfonamides et des imidazolidinones. Les lactames fonctionnent moins bien dans ces conditions. Cette procédure est pratique pour la synthèse des ynamides sensibles car le couplage est réalisé à température ambiante. De plus, il est possible d'effectuer le couplage en présence d'halogènes ou de fonctions alcools.

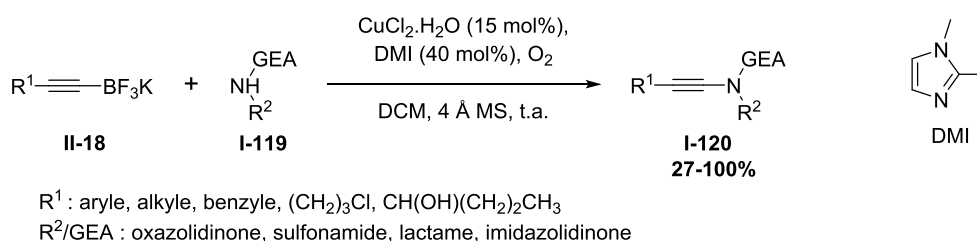


Schéma 76 : Préparation d'ynamides en utilisant des alcynyltrifluoroborates de potassium par Evano et *al.*

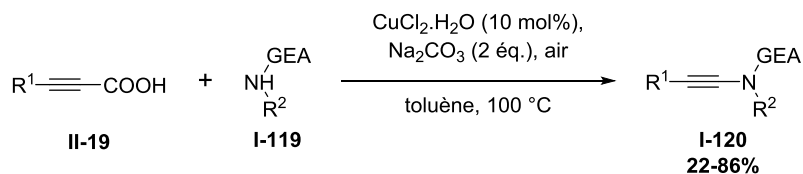
¹⁸⁴ T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.

¹⁸⁵ X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4974–4976.

¹⁸⁶ T. Arai, N. Kawasaki, H. Kanoh, *Synlett* **2012**, *23*, 1549–1553.

¹⁸⁷ K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272–3275.

Jia et Jiao ont également préparé des ynamides en réalisant une amidation en conditions oxydantes. Ils ont, pour leur part, utilisé des dérivés d'acides propioliques **II-19** afin de former les ynamides **I-120** (Schéma 77).¹⁸⁸ Les rendements obtenus sont de modérés à bons et les conditions réactionnelles sont plutôt générales. De plus, cette méthode a l'avantage de ne pas utiliser de ligand.



R¹ : aryle, alkyle, furane, alcène

R²/GEA : oxazolidinone, sulfonamide, lactame, imidazolidinone, indole

Schéma 77 : Synthèse d'ynamides à partir d'acides propioliques par Jia et Jiao

Evano et *al.* ont récemment publié une méthode pratique et robuste de préparation des ynamides à partir d'alcyne-cuivrés.¹⁸⁹ Ces derniers sont facilement préparés à partir d'alcyne terminaux, cependant le couplage est limité aux oxazolidinones et aux lactames peu encombrés.

Une revue parue en 2013 regroupe un grand nombre de méthodes de préparation des ynamides.¹⁹⁰ En 2015, une revue spécifique à la préparation des ynamides terminaux est parue.¹⁹¹

II.1.1.2. Utilisation des ynamides en synthèse totale

Les ynamides sont devenus des molécules importantes en synthèse organique. Depuis le début des années 2000 et la simplification des méthodes de préparation des ynamides, leur utilisation s'est fortement amplifiée.¹⁶⁷ Ils permettent de réaliser des réactions variées comme des additions, des réductions, des oxydations, des cycloadditions et même des métathèses. Ils peuvent donc jouer le rôle d'intermédiaire clé dans des synthèses totales.

En 2005, le groupe de Hsung a été le premier à utiliser un ynamide comme intermédiaire lors de synthèses totales. Ce groupe a réalisé la synthèse d'alkaloïdes indoliques, la 10-desbromoarborescidine A **II-24** et la 11-desbromoarborescidine C **II-25** (Schéma 78).¹⁹² Dans cette synthèse, l'arène-ynamide **II-22** est obtenu dans les conditions classiques de couplage de Hsung à partir de l'alcyne bromé **II-21** et de l'indole **II-20**. L'arène-ynamide est ensuite activé par l'acide *para*-nitrobenzènesulfonique (NsOH) pour former le cétène-iminium qui se cyclise *in situ* pour former le tricycle **II-23** via un réarrangement de Pictet-Spengler. Les synthèses ont ensuite été poursuivies afin de former les molécules naturelles **II-24** et **II-25**.

¹⁸⁸ W. Jia, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000–2003.

¹⁸⁹ a) K. Jouvin, J. Heimburger, G. Evano, *Chem Sci* **2012**, *3*, 756–760. (b) C. Theunissen, M. Lecomte, K. Jouvin, A. Laouiti, C. Guissart, J. Heimburger, E. Loire, G. Evano, *Synthesis* **2014**, *46*, 1157–1166.

¹⁹⁰ G. Evano, K. Jouvin, A. Coste, *Synthesis* **2013**, *45*, 17–26.

¹⁹¹ A. M. Cook, C. Wolf, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2377–2392.

¹⁹² Y. Zhang, R. P. Hsung, X. Zhang, J. Huang, B. W. Slafer, A. Davis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1047–1050.

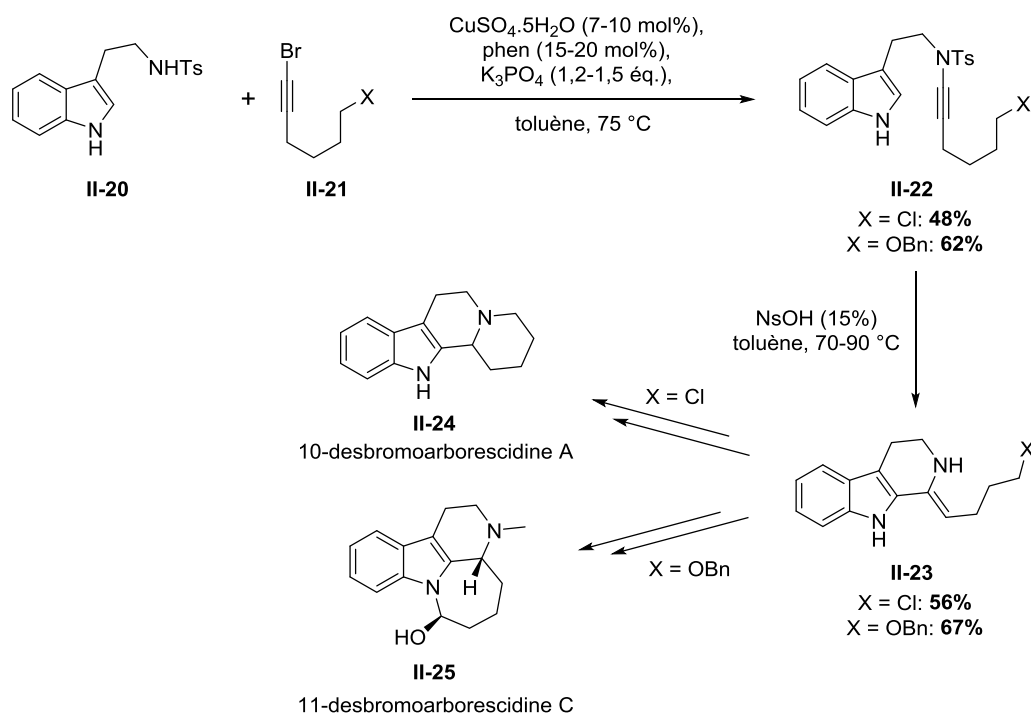


Schéma 78: Synthèses totales incluant un ynamide comme intermédiaire clé par Hsung et al.

D'autres synthèses totales ont été réalisées en utilisant des ynamides comme intermédiaires, préparés en utilisant du cuivre. Par exemple, Sato et *al.* ont synthétisé l'herbindole A **II-29** via une cycloaddition [2+2+2] de l'ynamide **II-28** (Tableau 6, Entrée 1).¹⁹³ Takasu et *al.* ont également réalisé une synthèse totale de aplidiopsamine A **II-32'** via une cyclisation de l'ynamide **II-32** (Tableau 6, Entrée 2).¹⁹⁴ Une réaction de Diels-Alder à partir de l'ynamide **II-35** a été employée par Beaudry et *al.* lors de la synthèse totale de l'arundarine **II-36** (Tableau 6, Entrée 3).¹⁹⁵ Enfin, Danheiser et *al.* ont réalisé la synthèse formelle de la (+)-FR900482 **II-40** en effectuant une benzannélation de l'ynamide **II-39** (Tableau 6, Entrée 4).¹⁹⁶

¹⁹³ N. Saito, T. Ichimaru, Y. Sato, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1914–1917.

¹⁹⁴ Y. Yamaoka, T. Yoshida, M. Shinozaki, K. Yamada, K. Takasu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957–964.

¹⁹⁵ J. Chen, A. J. Ferreira, C. M. Beaudry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11931–11934.

¹⁹⁶ X. Y. Mak, A. L. Crombie, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1852–1873.

Tableau 6 : Synthèses totales avec un ynamide comme intermédiaire de synthèse

Entrée	Synthèse de l'ynamide intermédiaire	Molécule naturelle	Groupe
1		 herbindole A II-29	Sato et al. ¹⁹³
2		 aplidiopsamine A II-32'	Takasu et al. ¹⁹⁴
3		 arundarine II-36	Beudry et al. ¹⁹⁵
4		 (+)-FR900482 II-40	Danheiser et al. ¹⁹⁶

II.1.1.3. Etude du mécanisme de couplage catalysé au cuivre pour former un ynamide

Le mécanisme de formation des ynamides par couplage de type Hsung catalysé au cuivre est à l'heure actuelle toujours inconnu. Hsung et *al.*, dans leur première publication en 2003,^{113a} ont suggéré que le mécanisme était similaire à celui proposé par Buchwald dans le couplage d'Ullmann-Goldberg pour former des liaisons C-N.^{110b}

Le mécanisme de formation des liaisons C-N catalysée au cuivre à partir d'un aryle halogéné et d'une amine a été étudié et reste étudié par de nombreux groupes qui cherchent à le comprendre. Parmi les différents mécanismes proposés,¹⁹⁷ deux sont les plus répandus dans la communauté scientifique.

Un premier mécanisme a été proposé par les groupes de Buchwald et Hartwig (Schéma 79, voie A). Ces derniers ont pensé que la première étape du mécanisme pourrait être la coordination de l'amine sur le cuivre afin de former un complexe $LCu^I NR_2$ (où L correspond à un ligand bidentate ou tridentate). Une étape d'addition oxydante de l'aryle halogéné et enfin une élimination réductrice permettraient de former la liaison C-N.¹⁹⁸ Ces travaux sont basés sur la caractérisation et la réactivité du complexe de

¹⁹⁷ A. Casitas, X. Ribas, (2013) Insights into the Mechanism of Modern Ullmann–Goldberg Coupling Reactions, in Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions (eds G. Evans and N. Blanchard), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.

¹⁹⁸ (a) E. R. Strieter, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78–88. (b) R. Giri, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15860–15863.

cuivre (I) ligandé par une amine. L'étape d'addition oxydante pourrait être l'étape limitante. Ce mécanisme fait intervenir une espèce de cuivre (III).

Dans le second mécanisme, il a été supposé que le complexe $\text{LCu}^{\text{III}}\text{ArX}$ pourrait être formé dans un premier temps par addition oxydante de l'aryle halogéné. Une substitution nucléophile avec l'amine pourrait ensuite avoir lieu et enfin une élimination réductrice pourrait être effectuée afin de former la liaison C-N (Schéma 79, voie B). Les groupes de Taillefer, Stahl et Ribas sont favorables à ce mécanisme.¹⁹⁹ Pour avancer cela, les groupes de Stahl et Ribas ont préparé des complexes de cuivre (III) avec des aryles halogénés et ont étudié leur réactivité. L'addition oxydante étant réversible et rapide, ils ont supposé qu'elle avait lieu en premier afin de former le complexe $\text{LCu}^{\text{III}}\text{-ArX}$. Taillefer et *al.* ont pour leur part, réalisé une étude sur l'influence du ligand (pyridine et/ou imine) lors d'arylations de phénols pour proposer ce mécanisme.

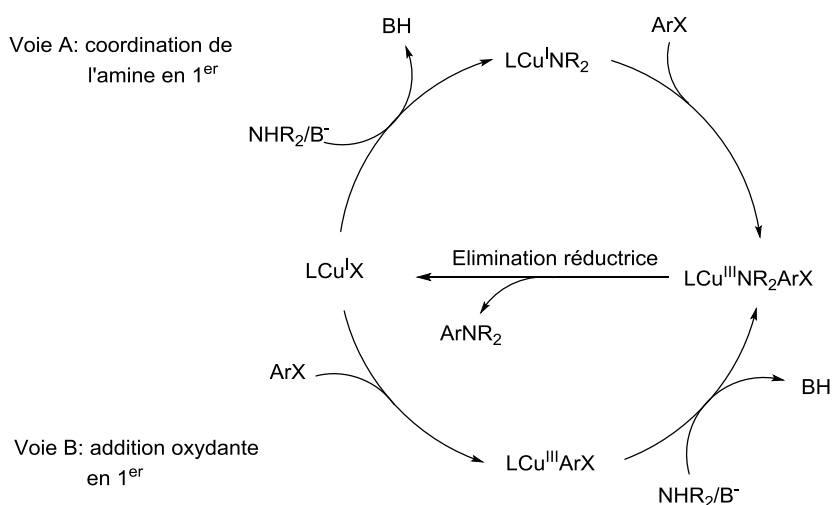


Schéma 79 : Mécanismes supposés pour le couplage d'Ullmann

Hsung et *al.*^{113a} ont proposé un mécanisme similaire à ceux de Buchwald et *al.* et Hartwig et *al.* (Schéma 79, voie A) dans lequel la première étape pourrait être la coordination de l'amide sur le cuivre.

Nous pouvons donc proposer un mécanisme en accord avec Hsung et *al.* pour la formation des ynamides (Schéma 80).

L'amide **I-119** pourrait se coordonner dans un premier temps au complexe de cuivre (I) **II-41**. Le pKa de l'amide ayant baissé, la base pourrait arracher le proton et ainsi former l'espèce de cuivre **II-43**. L'addition oxydante de l'alcyne bromé **I-118** pourrait ensuite avoir lieu pour former le complexe de cuivre (III) **II-44** et une élimination réductrice formerait l'ynamide **I-120** et un complexe de cuivre (I) **II-41** qui pourrait de nouveau participer au cycle catalytique.

¹⁹⁹ (a) H. Kaddouri, V. Vicente, A. Ouali, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 333–336. (b) A. Casitas, A. E. King, T. Parella, M. Costas, S. S. Stahl, X. Ribas, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 326.

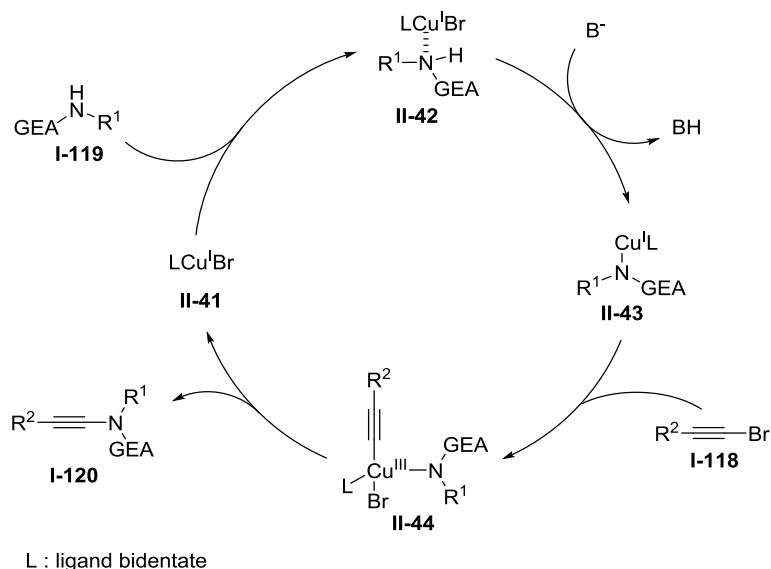


Schéma 80 : Mécanisme supposé pour la formation d'ynamide catalysée au cuivre

Dans les différentes conditions de couplage utilisées pour former des ynamides, des catalyseurs de cuivre au degré +I ou +II ont été utilisés avec des résultats similaires. Or, de nombreux groupes ont décrit un mécanisme faisant intervenir un complexe de cuivre (I). Jutand et *al.* ont apporté une explication, le cuivre (II) ligandé par de la 1,10-phénantroline peut être réduit *in situ* par l'amine en présence de base.²⁰⁰

La concentration en ligand joue un rôle clé dans le couplage d'Ullmann-Goldberg. En effet, Buchwald et *al.* ont mis en évidence un complexe de cuivre beaucoup moins réactif **II-46**, issu d'une double coordination de l'amine **I-119** (Schéma 81). A l'issue d'une étude cinétique, ils ont montré que ce complexe inactivé **II-46** se formait lorsque la concentration en ligand était trop faible. Par contre, lorsque la concentration en ligand était élevée, l'espèce inactive était beaucoup moins présente et le complexe activé **II-49** était largement majoritaire.²⁰¹

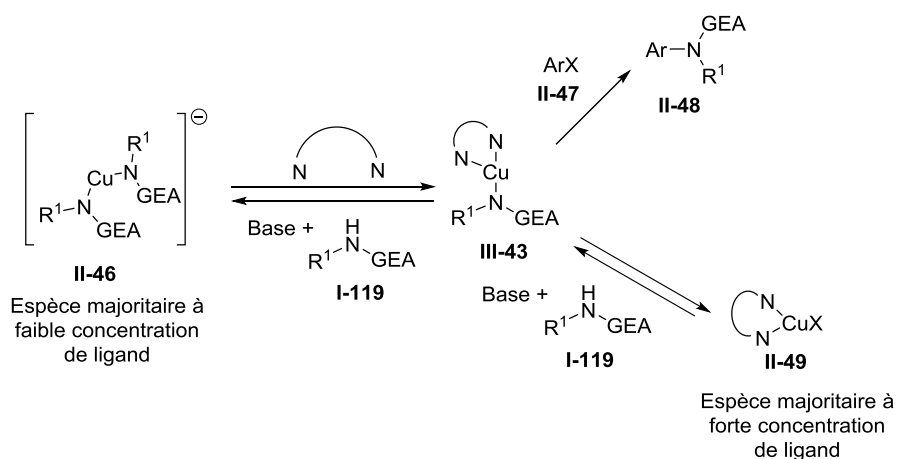


Schéma 81: Influence de la concentration du ligand sur l'espèce de cuivre présente en solution

²⁰⁰ G. Franc, A. Jutand, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7873–7875.

²⁰¹ E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4120–4121.

Taillefer et *al.* ont, pour leur part, mis en évidence un complexe dimérique de cuivre (I) **II-50** qui est insoluble (Schéma 82).²⁰² Ils postulent que ce complexe peut être en équilibre avec une faible quantité de complexe monomérique **II-51** qui sert de précurseur dans le cycle catalytique du couplage. Le complexe dimérique de cuivre (I) **II-50** pourrait donc être une sorte de réservoir pour le cuivre.

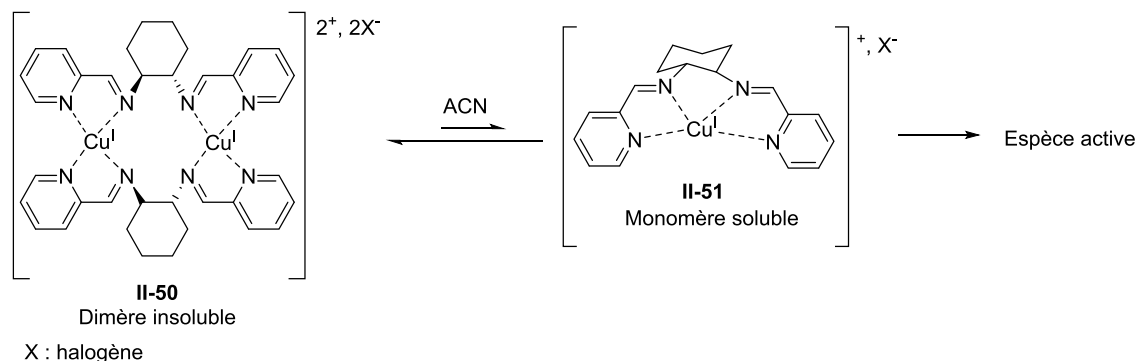


Schéma 82 : Mise en évidence d'un dimère de cuivre insoluble lors de l'utilisation de ligand tétradentate pyridine-imine dans l'acétonitrile par Taillefer et *al.*

II.1.1.4. Synthèse d'ynamides catalysée par des zéolithes dopées au cuivre

Au sein de notre laboratoire, nous effectuons des recherches sur l'utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en chimie organique. Différentes publications sont déjà parues sur ce sujet (Chapitre I) notamment une publication qui traite de la formation d'ynamides catalysée par une zéolithe dopée au cuivre.¹¹⁴ Comme nous l'avons vu dans le chapitre I d'introduction, la zéolithe qui semble la plus appropriée pour effectuer des synthèses organiques est la zéolithe USY.

II.1.1.4.1. Caractérisation de la zéolithe Cu^I-H-USY^{108c}

Le dopage de la zéolithe est réalisé en effectuant un échange cationique solide-solide (Schéma 83). La zéolithe NH₄-USY est tout d'abord calcinée à 550 °C afin de former la zéolithe acide H-USY. Cette dernière est ensuite mélangée avec du chlorure de cuivre et placée dans un réacteur à 350 °C pendant 72 h sous flux d'azote. Durant le chauffage, une partie des protons est remplacée par du cuivre et on obtient ainsi la Cu^I-H-USY.

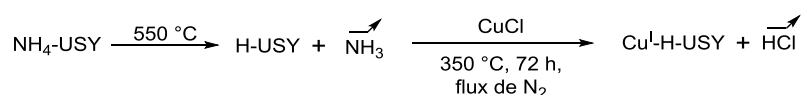


Schéma 83: Dopage au cuivre de la zéolithe USY par échange cationique solide-solide

Une caractérisation de la zéolithe USY après l'échange cationique a été réalisée afin de connaître l'impact du dopage sur la structure de la zéolithe. Une analyse par diffraction des rayons X sur poudre a été réalisée et a montré que le dopage a peu impacté la structure de la zéolithe (Figure 12). En effet, les raies de diffractions sont quasiment similaires entre H-USY et Cu^I-H-USY.

²⁰² A. Ouali, M. Taillefer, J.-F. Spindler, A. Jutand, *Organometallics* **2007**, 26, 65–74.

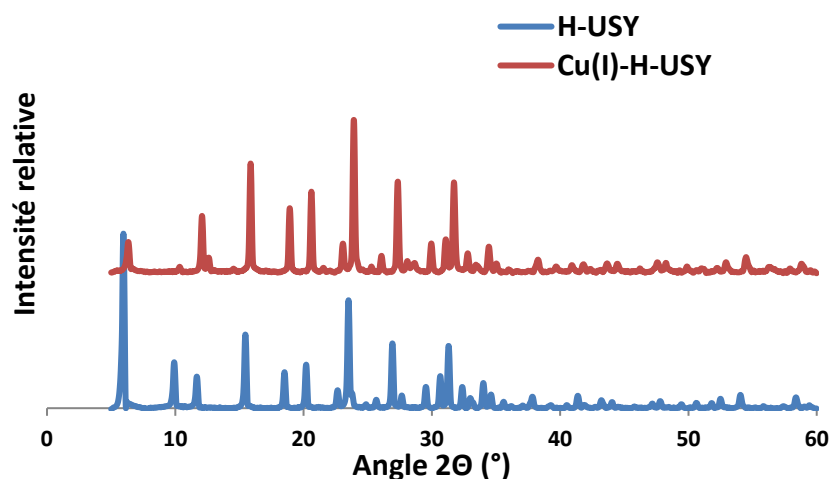


Figure 12 : Diffractogrammes de H-USY et Cu^I-H-USY

Une étude BET (méthode Brunauer, Emmett et Teller) a montré que la surface spécifique diminuait presque de moitié après le dopage (Tableau 7). Ceci peut s'expliquer par la présence d'EFAL ou par du chlorure de cuivre résiduel. La présence d'EFAL a été mise en évidence par RMN MAS ²⁷Al. Lors de l'échange, de l'acide chlorhydrique est dégagé, ce dernier peut réagir avec l'aluminium du réseau de la zéolithe et ainsi former de l'EFAL mais peut aussi vraisemblablement former de l'hypochlorite d'aluminium AlOCl.²⁰³ En effet, la présence de chlore a été détectée lors d'analyse par spectrométrie de fluorescence des rayons X (SFX).

Le taux d'échange a été déterminé en quantifiant les sites acides de la zéolithe avant et après échange. Ces valeurs ont été déterminées par titration du deutérium après avoir réalisé un échange H/D. La zéolithe H-USY possède une densité de proton de 3,8 mmol.g⁻¹. Après le dopage au cuivre, cette dernière est de 0,9 mmol.g⁻¹ (Tableau 7).

Une analyse de spectrométrie à plasma à couplage inductif-spectrométrie d'émission atomique (ICP-AES) a permis de quantifier le cuivre dans la zéolithe. Sa concentration est de 2,5 ± 0,2 mmol.g⁻¹ (Tableau 7). Une analyse par spectrométrie de photoélectrons induits par rayons-X (XPS) a également été réalisée et a mis en évidence la présence de cuivre au degré d'oxydation +I.

Tableau 7 : Propriétés de H-USY et de Cu^I-H-USY

	Concentration H ⁺ (mmol/g)	Concentration Cu ^I (mmol/g)	Surface spécifique (m ² /g)
H-USY	3,8	-	660
Cu ^I -H-USY	0,9	2,5	367

Récemment, des clichés avec un microscope électronique à transmission (MET) ont été réalisés. Ils ont permis de mettre en évidence la présence de nanoparticules en surface des cristaux (Figure 13). La nature de ces nanoparticules est pour l'instant indéterminée mais sachant que le degré d'oxydation du cuivre est +I, on peut envisager qu'une partie des nanoparticules soit de l'oxyde de cuivre (I) ou du chlorure de cuivre (I).

²⁰³ Z. Li, K. Xie, R. C. Slade, *Appl. Catal. Gen.* **2001**, 209, 107–115.

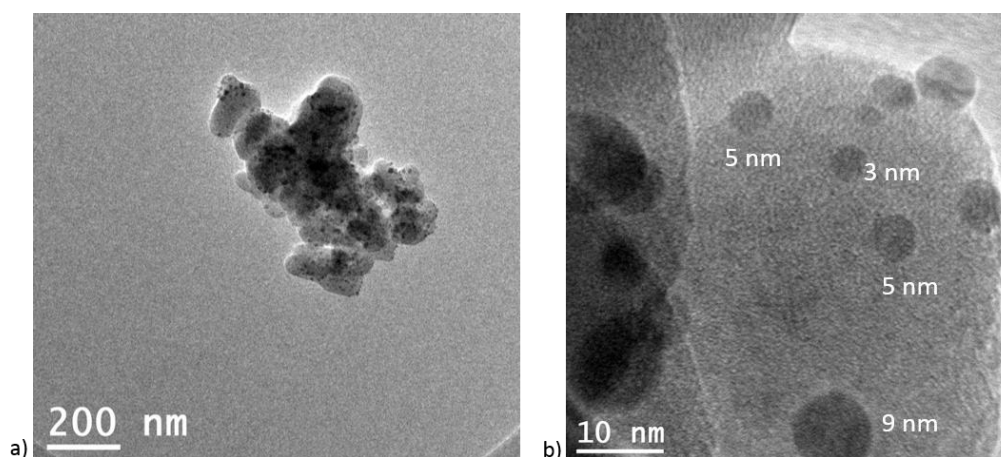


Figure 13 : Clichés MET de Cu^I-H-USY à deux échelles différentes (a) et (b)

II.1.1.4.2. Utilisation de la zéolithe Cu^I-H-USY dans les couplages de type Hsung

Dans les différentes méthodes décrites précédemment pour préparer des ynamides, un sel de cuivre est toujours utilisé. Ce dernier peut être remplacé par une zéolithe dopée au cuivre afin d'obtenir un catalyseur recyclable et limiter la présence de cuivre dans les produits de réactions.

Une étude a donc été réalisée au sein du laboratoire en remplaçant le sel de cuivre par la zéolithe Cu^I-H-USY, en utilisant les conditions catalytiques développées par Hsung. L'ynamide **II-54** a ainsi pu être isolé à partir du 1-bromo-4-phénylbut-1-yne **II-52** et de *N*-benzyl-4-méthylbenzenesulfonamide **II-53** (Schéma 84). En remplaçant la base classiquement utilisée (K₃PO₄) par du carbonate de potassium, le rendement a pu être amélioré de 56%. Finalement, après optimisation, les meilleures conditions se sont avérées être les suivantes : Cu^I-H-USY (8 mol%), 1,10-phénantroline (20 mol%) et carbonate de potassium (2 éq.).

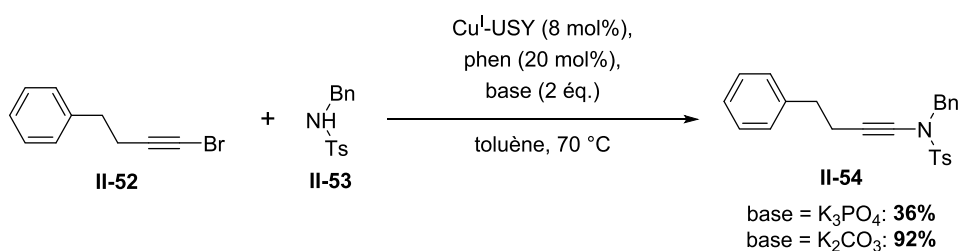


Schéma 84: Utilisation de la zéolithe Cu^I-H-USY pour synthétiser un ynamide par Pale et al.

Ces conditions ont ensuite été appliquées à divers alcynes bromés et amides, les ynamides correspondants ont pu être isolés avec généralement de bons rendements (Schéma 85).

pas fonctionné car l'ynamide n'a pas été isolé. A l'issue de ce test, il semble donc que le ligand seul ne permette pas d'extraire le cuivre de la zéolithe.

Lors du second test, le couplage a été réalisé dans les conditions du Schéma 84. Après réaction, les insolubles ont été filtrés à froid (condition habituelle) et lavé uniquement avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a ensuite été évaporé puis la quantité de cuivre dans le résidu a été déterminée par ICP-AES. Cette dernière est de 89 ppm ce qui correspond à 1% de la quantité de cuivre initiale engagée avec la zéolithe. Si cette quantité de cuivre lessivée a été la seule à catalyser la réaction, cela équivaldrait à pouvoir faire fonctionner le couplage avec une charge catalytique de 0,007 mol% de cuivre par rapport au réactif limitant. Il apparait en tout cas que la très grande majorité du cuivre se retrouve sur le support zéolitique à l'issue de la réaction.

Un test de Sheldon²⁰⁴ a enfin été réalisé afin de déterminer si la catalyse est effectuée par des espèces solubles de cuivre. Après 33% de conversion, la réaction test (Schéma 84) a été interrompue, les insolubles dont la zéolithe Cu^I-H-USY ont été filtrés à chaud. Le filtrat a ensuite été remis en réaction avec de la base. La conversion obtenue après 20h est de 74% au lieu de 100%. La réaction a donc continué sans la zéolithe Cu^I-H-USY ce qui prouve la présence de cuivre (I) en solution. Une partie du cuivre (I) a donc été lessivée mais cependant pas une quantité nécessaire pour avoir une conversion complète.

Il semble donc qu'à la température du couplage, le cuivre soit extrait en partie de la zéolithe, par les réactifs et le ligand. Néanmoins, la majorité du cuivre serait réadsorbée par la zéolithe lors du retour à température ambiante. Afin d'expliquer ce phénomène, un mécanisme de désorption et d'adsorption du cuivre pendant la réaction peut être proposé, aussi appelé « release and catch ». La zéolithe serait alors un réservoir de cuivre. Le « release and catch » a été notamment observé lors de l'utilisation de polymères supportés avec des métaux.²⁰⁵

Au vu de ces expériences, il semble qu'une partie de la catalyse soit réalisée à l'extérieur de la zéolithe. Il parait probable que la réaction s'effectue en partie en solution, à la surface de la zéolithe et dans les mésopores.

Même si la réaction est réalisée en partie en dehors des pores mêmes de la zéolithe, cette dernière reste très intéressante car elle est recyclable. La zéolithe Cu^I-H-USY est donc un bon catalyseur du point de vue de la Chimie Verte.

II.1.2. Synthèses de *N*-alcynylpyrroles

Au sein du laboratoire, nous sommes parvenus à préparer des ynamides en utilisant une zéolithe dopée avec du cuivre. Dans la rétrosynthèse de l'acortatarine A que nous avons envisagée, la première étape clé est un couplage catalysé par la zéolithe Cu^I-H-USY permettant de synthétiser le *N*-alcynylpyrrole **II-64**, un ynamide particulier (Schéma 86). En se basant sur la méthodologie développée au laboratoire, nous allons étudier la préparation de *N*-alcynylpyrroles catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY.

²⁰⁴ H. E. B. Lempers, R. A. Sheldon, *J. Catal.* **1998**, *175*, 62–69.

²⁰⁵ M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2608–2618.

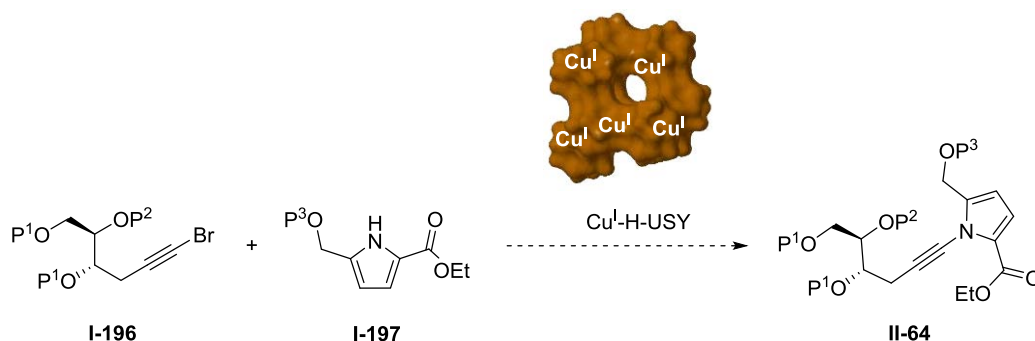


Schéma 86 : Première étape clé envisagée avec une zéolithe dopée au cuivre dans la synthèse de l'acortatarine A

II.1.2.1. Synthèses connues de *N*-alcynylpyrroles

Peu représentés dans la littérature, les *N*-alcynylpyrroles n'ont suscité que quelques travaux. Le premier *N*-alcynylpyrrole **II-68** a été préparé par Paley et *al.* en 1992 (Schéma 87).²⁰⁶ Il a été synthétisé à partir du β,β -dichloroénamide **II-67** en utilisant du méthyllithium. L'éthynylpyrrole **II-68** a été utilisé dans des polymérisations.

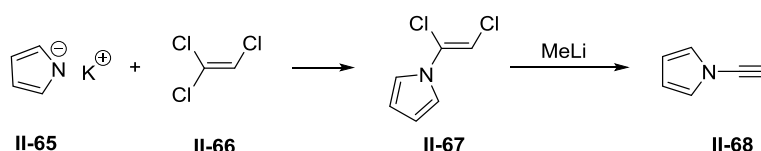


Schéma 87 : Synthèse du premier *N*-alcynylpyrrole par Paley et *al.*

Récemment, Yamamoto et *al.* ont également utilisé des *N*-alcynylpyrroles en tant que monomères afin de préparer des copolymères.²⁰⁷ Les polypyrroles sont en effet connus pour avoir de bonnes propriétés conductrices. Les monomères ont été synthétisés en utilisant les conditions de Hsung.

Quelques années après Paley et *al.*, Katritzky et *al.* ont aussi synthétisé un *N*-alcynylpyrrole avec un pyrrole non substitué.²⁰⁸ La réaction a été effectuée à partir d'un dérivé de benzotriazole substitué par un pyrrole **II-69** (Schéma 88). Ce dernier a réagi avec un ester **II-70** en présence de *n*-BuLi pour donner la cétone **II-71** qui au contact de (*p*-toluènesulfonyl)hydrazine a formé l'hydrazone correspondante **II-72**. En présence d'un excès de *n*-BuLi, le *N*-alcynylpyrrole **II-73** a ensuite été obtenu avec un rendement modéré.

²⁰⁶ M. S. Paley, D. O. Frazier, H. Abeledeyem, S. P. McManus, S. E. Zutaut, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3247–3251.

²⁰⁷ T. Yamamoto, Y. Yamagata, R. Yamashita, M. Abla, H. Fukumoto, T. Koizumi, *Synth. Met.* **2012**, *162*, 2406–2413.

²⁰⁸ A. R. Katritzky, J. Wang, N. Karodia, J. Li, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4142–4147.

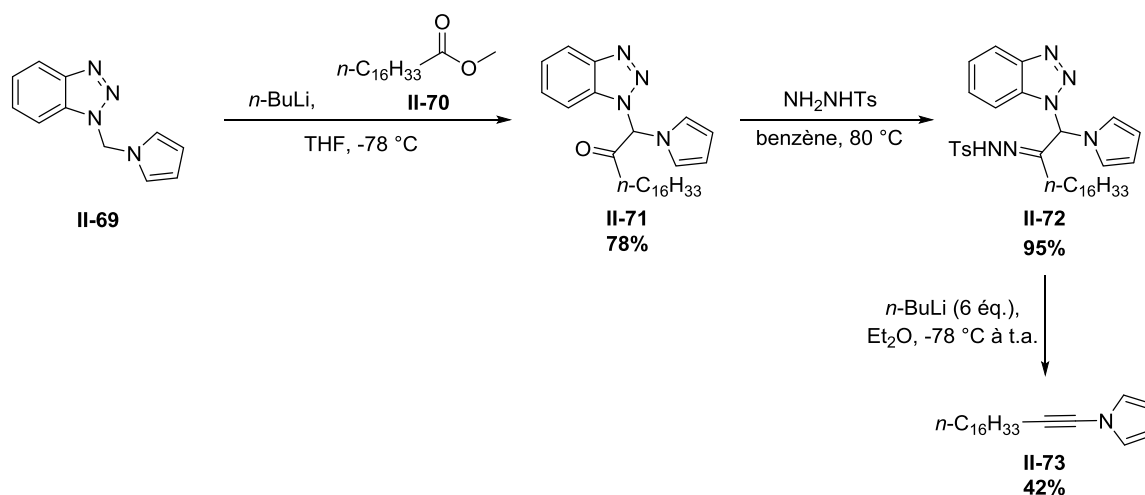


Schéma 88: Préparation d'un N-alcynylpyrrole par Katritzky et al.

Lorsque le groupe de Hsung a amélioré les conditions de couplage en 2004, trois N-alcynylpyrroles ont pu être préparés **II-78**, **II-79** et **II-80** en présence de sulfate de cuivre (II) (10 mol%), 1,10-phénantroline (20 mol%) et de phosphate de potassium (2 éq.) à partir de l'alcyne bromé **II-74** et du pyrrole correspondant (**II-75**, **II-76** et **II-77** respectivement) (Schéma 89).^{113b}

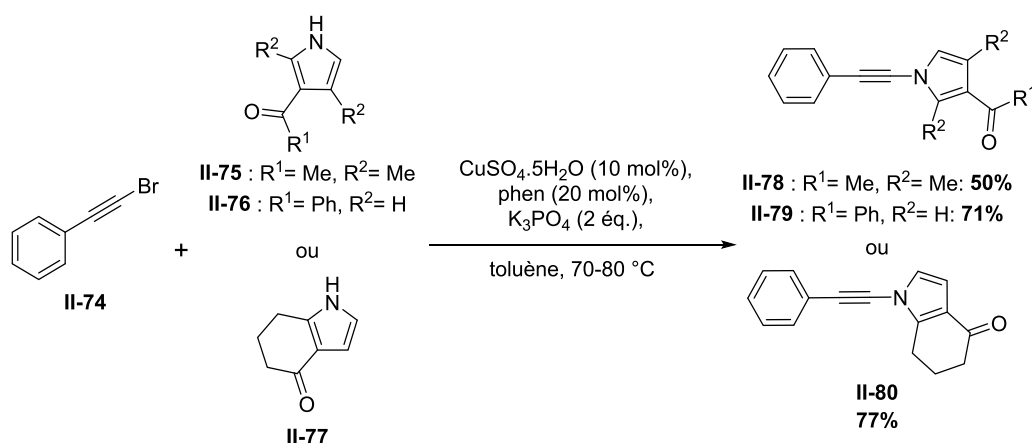
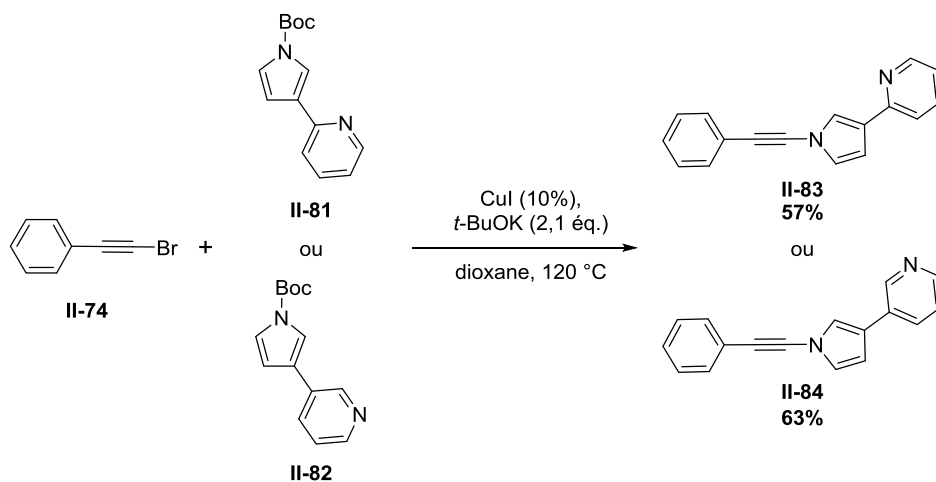


Schéma 89: N-alcynylpyrroles préparés par Hsung et al.

Au cours de leur étude sur la formation de N-alcynylindoles à partir d'indoles protégés par un groupement Boc, Shi et Wu ont aussi préparé deux N-alcynylpyrroles **II-83** et **II-84**.²⁰⁹ La méthode de préparation est basée sur la déprotection *in situ* du groupement Boc protégeant le pyrrole (**II-81** et **II-82**) suivie d'un couplage au cuivre afin de former le N-alcynylpyrrole correspondant (Schéma 90). Il est à noter que la réaction s'effectue sans ligand contrairement aux conditions classiques de couplage au cuivre pour former des ynamides. La fonction pyridine sur les réactifs peut probablement servir de ligand.

²⁰⁹ J. Song, Q. Wang, H. Fu, S. Fu, S. Li, F. Shi, C. Wu, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 877–881.

Schéma 90: Synthèse de *N*-alcynylpyrroles à partir de pyrroles protégés par Shi et Wu

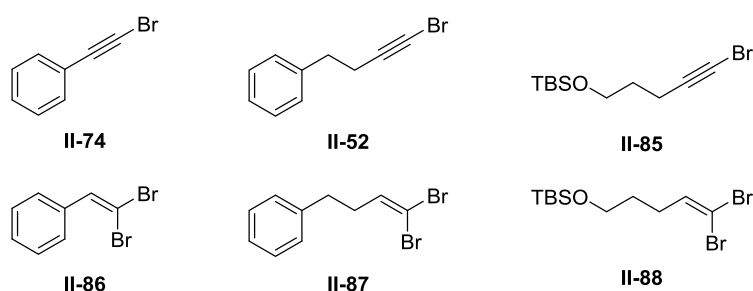
II.1.2.2. Préparation de *N*-alcynylpyrroles catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY

Le premier intermédiaire clé dans la stratégie de synthèse de l'acortatarine A étant un *N*-alcynylpyrrole, nous avons étudié de manière générale la préparation de ces composés en se basant sur les travaux réalisés sur la formation d'ynamides catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY (Section I.1.1.4.2)

Nous avons étudié l'influence de la substitution du pyrrole et du composé bromé pour former des *N*-alcynylpyrroles, en s'inspirant des travaux de Hsung et *al.* à partir d'un alcyne bromé. De plus, des conditions similaires à celles développées par le groupe d'Evano¹⁸¹ (à partir d'un vinyldibromé) ont été étudiées.

II.1.2.2.1. Préparation des substrats pour réaliser l'étude

Dans le cadre de cette étude, nous avons choisi d'effectuer les tests avec trois alcynes bromés **II-74**, **II-52** et **II-85** et trois vinyldibromés **II-86**, **II-87** et **II-88** qui possèdent la même substitution (Figure 15).

Figure 15 : Dérivés bromés utilisés dans l'étude de la formation de *N*-alcynylpyrroles

En ce qui concerne les pyrroles, quatre ont été choisis : un pyrrole monosubstitué avec un ester **I-199**, deux pyrroles disubstitués en positions 2,5 **II-89** et 3,4 **II-90** et un pyrrole tétrasubstitué **II-91**. L'influence de la position de la substitution, du substituant (groupe électro attracteur ou non) et de l'encombrement pourrait être examinée. Les pyrroles **I-199** et **II-89** sont particulièrement intéressants car ce sont potentiellement des intermédiaires dans la synthèse totale de l'acortatarin A.

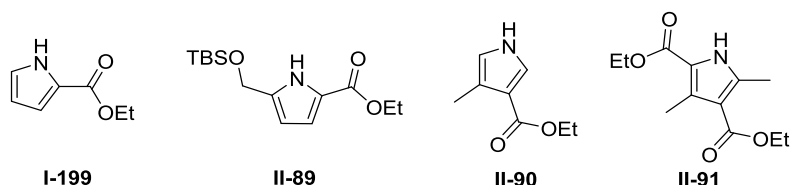
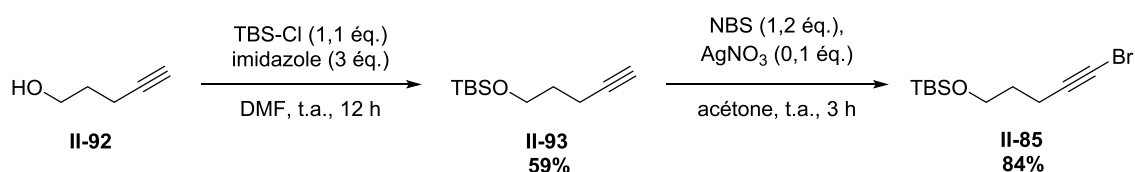


Schéma 91: Pyrroles engagés dans les tests de couplage

Nous avons tout d'abord préparé les composés bromés. Les alcynes bromés **II-74** et **II-52** ont été préparés par bromation de l'alcyne vrai correspondant.²¹⁰

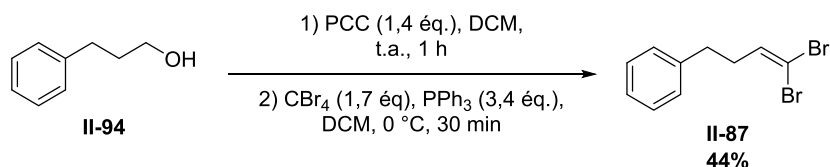
Le troisième alcyne **II-85** bromé a été préparé en deux étapes à partir de pent-4-yn-1-ol **II-92** commercial.²¹¹ Une protection par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) est tout d'abord réalisée dans des conditions classiques.²¹² La bromation du composé ainsi obtenu **II-93** est réalisée dans les conditions de Hofmeister (Schéma 92).²¹³

Schéma 92 : Préparation de l'alcyne bromé **II-85**

Les vinyldibromés, pour leur part, ont tous été préparés à partir de l'aldéhyde correspondant en utilisant les conditions développées par Ramirez et *al.* puis par Rassat et *al.*¹⁸²

Le (2,2-dibromovinyl)benzène **II-86** a été obtenu directement à partir de benzaldéhyde commercial.²¹⁴

En revanche, le vinyldibromé **II-87** a été obtenu par oxydation du 3-phénylpropan-1-ol **II-94** en présence de chlorochromate de pyridinium (PCC) suivie d'une réaction de Wittig dans les conditions de Corey-Fuchs (Schéma 93).²¹⁵

Schéma 93 : Synthèse du vinyldibromé **II-87**

Le dernier vinyldibromé **II-88** a, quant à lui, été obtenu en trois étapes. Un composé similaire mais protégé par un groupement triisopropylsilyle (TIPS) a déjà été préparé.²¹⁶ La même procédure a donc été appliquée pour la préparation du vinyldibromé **II-88**. Une monoprotection du butane-1,4-diol **II-95** a tout d'abord été réalisée (Schéma 94). L'alcool restant **II-96** a ensuite été oxydé dans les conditions de Swern et enfin l'aldéhyde obtenu a réagi avec du tétrabromométhane (CBr₄) et de la triphénylphosphine (PPh₃) afin de former le vinyldibromé **II-88**.

²¹⁰ X. Nie, G. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4734–4741.

²¹¹ G. Sabitha, C. S. Reddy, P. Srihari, J. S. Yadav, *Synthesis* **2003**, 2699–2704.

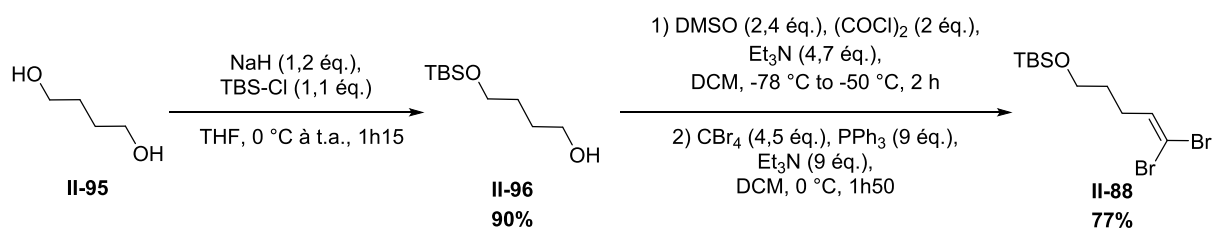
²¹² E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.

²¹³ H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727–729.

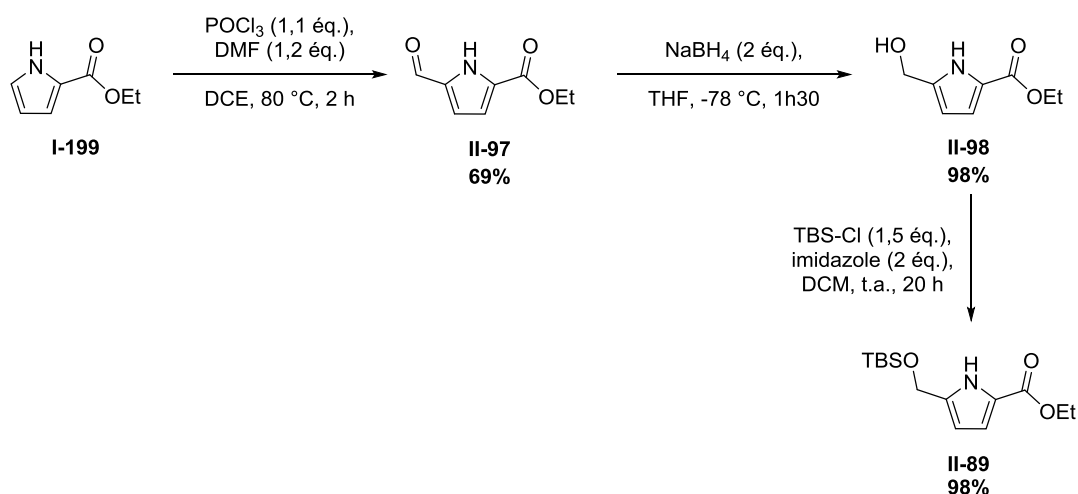
²¹⁴ Q. Sha, Y. Wei, *Synthesis* **2013**, *45*, 413–420.

²¹⁵ M. Yokota, D. Fujita, J. Ichikawa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4639–4642.

²¹⁶ H. Ishiyama, T. Takemura, M. Tsuda, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4583–4594.

Schéma 94: Synthèse du vinyldibromé **II-88** en trois étapes

Trois pyrroles parmi les quatre choisis sont commerciaux **I-199**, **II-90** et **II-91**. Le dernier pyrrole **II-89** a été synthétisé en 3 étapes.²¹⁷ Une réaction de Vilsmeier-Haack a tout d'abord été réalisée afin de formyler le pyrrole-2-carboxylate d'éthyle **I-199**. L'aldéhyde **II-97** obtenu a ensuite été réduit et l'alcool **II-98** a été protégé par un groupement TBS (Schéma 95).

Schéma 95: Préparation du pyrrole substitué en positions 2,5 **II-89**

II.1.2.2.2. Etudes de différents dérivés bromés et pyrroles dans le couplage catalysé par la zéolithe Cu^I-H-USY

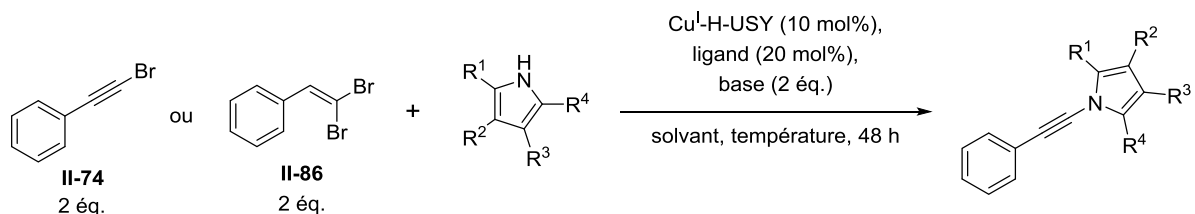
Avec ces divers partenaires, les tests de couplage ont pu être effectués selon deux types de conditions :

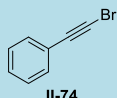
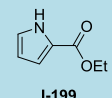
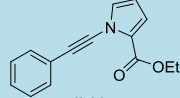
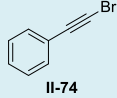
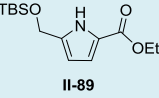
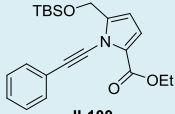
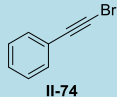
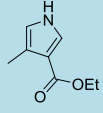
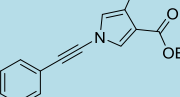
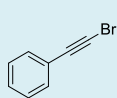
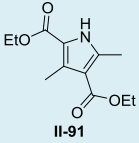
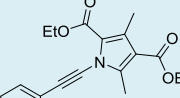
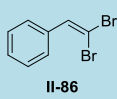
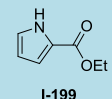
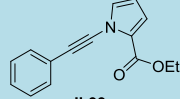
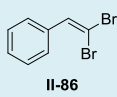
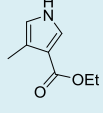
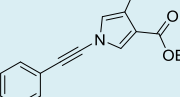
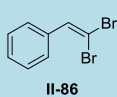
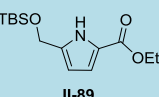
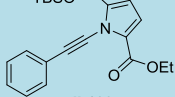
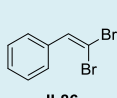
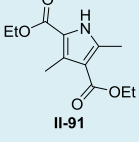
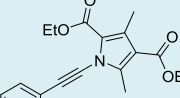
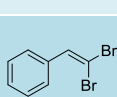
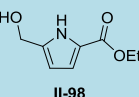
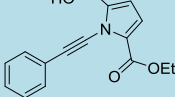
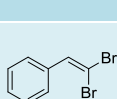
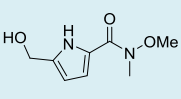
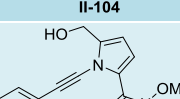
- Pour les alcynes bromés, conditions A : alcyne bromé (2 équ.), pyrrole (1 équ.), Cu^I-H-USY (10 mol%), 1,10-phénantroline (20 mol%), phosphate de potassium (2 équ.) dans le toluène à 110 °C.
- Pour les vinyldibromés, conditions B : vinyldibromé (2 équ.), pyrrole (1 équ.), Cu^I-H-USY (10 mol%), DMEDA (20 mol%), carbonate de césium (2 équ.) dans le dioxane à 100 °C.

L'alcyne bromé **II-74** et le vinyldibromé **II-86** ont tout d'abord été engagés avec les quatre pyrroles (Tableau 8).

²¹⁷ (a) D. M. Wallace, S. H. Leung, M. O. Senge, K. M. Smith, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7245–7257. (b) A. D. Abell, D. C. Martyn, *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 1073–1077.

Tableau 8 : Résultats des couplages entre II-74 ou II-86 et les différents pyrroles



Entrée	Alcyne bromé ou vinyl dibromé	Pyrrole	Conditions	N-alkynylpyrrole	Rendement
1	 II-74	 I-199	A	 II-99	16%
2	 II-74	 II-89	A	 II-100	trace
3	 II-74	 II-90	A	 II-101	4%
4	 II-74	 II-91	A	 II-102	-
5	 II-86	 I-199	B	 II-99	39% (57%) ^(a)
6	 II-86	 II-90	B	 II-101	42%
7	 II-86	 II-89	B	 II-100	24%
8	 II-86	 II-91	B	 II-102	14%
9	 II-86	 II-98	B	 II-104	10% ^(b)
10	 II-86	 II-105	B	 II-106	_(b)

(a) Un produit d'hydratation supposé II-103 a également été isolé à hauteur de 19% (Schéma 96) ; entre parenthèses : rendement cumulé. (b) Conditions de réaction modifiées : $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-H-USY}$ (12 mol%), DMEDA (18 mol%) et Cs_2CO_3 (4 éq.)

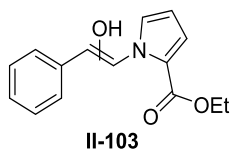


Schéma 96 : Produit d'hydratation possible isolé lors du couplage entre le vinyldibromé II-86 et le pyrrole I-199

Avec l'alcyne bromé II-74, le couplage s'est avéré peu ou pas efficace (Tableau 8, Entrées 1-2-3-4). Seuls les *N*-alcynylpyrroles II-99 et II-101 ont été obtenus avec des rendements de 16% et 4% respectivement.

En revanche, lorsque le vinyldibromé II-86 a été utilisé dans les conditions B avec les quatre pyrroles, les *N*-alcynylpyrroles correspondant ont pu être obtenus (Tableau 8, Entrées 5-6-7-8). Le meilleur rendement a été obtenu pour le *N*-alcynylpyrrole II-99 avec un pyrrole monosubstitué (Tableau 8, Entrée 5). Lors de ce couplage, un produit d'hydratation supposé de II-99 a été isolé avec un rendement de 19%, le rendement cumulé pour le couplage est donc de 57% (Schéma 96). Le pyrrole substitué en positions 3,4 II-90 a permis d'isoler le *N*-alcynylpyrrole II-101 avec un rendement correct (Tableau 8, Entrée 6). En ce qui concerne les deux autres *N*-alcynylpyrroles II-100 et II-102, ils ont été obtenus avec des rendements plus faibles de 24% et 14% respectivement (Tableau 10, Entrées 7-8).

Afin de connaître la compatibilité de la méthode avec la présence d'un alcool libre sur le partenaire azoté, le pyrrole disubstitué en positions 2,5 II-98 a été engagé dans le couplage avec le vinyldibromé II-86. Les conditions réactionnelles dans ce test sont légèrement différentes de celles employées dans les autres couplages. Le *N*-alcynylpyrrole II-104 a pu être isolé avec un rendement faible de 10% (Tableau 8, Entrée 9). Le rendement peu élevé pourrait être expliqué de deux manières : le pyrrole non protégé pourrait oligomériser et/ou le pyrrole pourrait coordonner le cuivre ce qui bloquerait la réaction. Il semble donc nécessaire de protéger l'alcool présent sur le pyrrole pour former le *N*-alcynylpyrrole correspondant.

Un dernier pyrrole, analogue du pyrrole II-98, porteur d'un amide de Weinreb, a été engagé dans un couplage avec le vinyldibromé II-86. Ce pyrrole disubstitué en positions 2,5 II-105 a été préparé en utilisant une méthode décrite par Aponick et Borrero lors de leur synthèse totale de l'acortatarine A.¹⁵⁸ La substitution d'un pyrrole par un amide de Weinreb est intéressante dans le cadre de la synthèse de l'acortatarine A car ce sont des aldéhydes masqués. Le *N*-alcynylpyrrole II-106 n'a cependant pas pu être isolé (Tableau 8, Entrée 10). La réaction ne fonctionne pas du tout avec les amides de Weinreb probablement car ces derniers coordinent davantage le cuivre que les esters, bloquant la réaction.

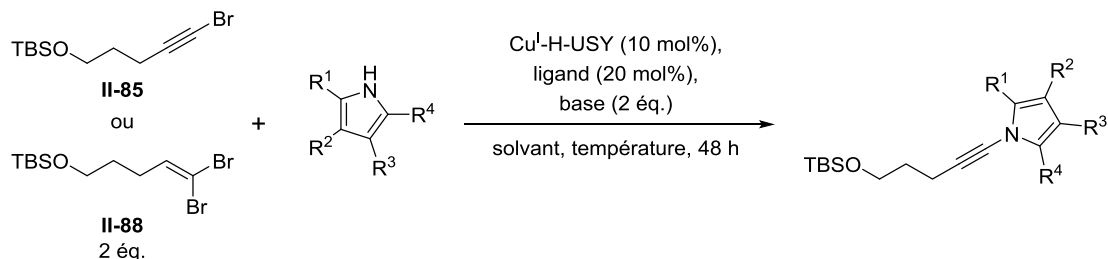
Le vinyldibromé II-86 semble donc être le meilleur partenaire pour le couplage. On peut expliquer cela en comparant la volatilité de l'alcyne bromé II-74 et du vinyldibromé II-86. En effet, la pression de vapeur saturante théorique de l'alcyne bromé II-74 (0,26 mBar à 25 °C) est environ dix fois plus élevée que celle du vinyldibromé II-86 (0,03 mBar à 25 °C).²¹⁸ A une température proche de 100 °C, une partie de l'alcyne bromé II-74 peut donc être sous forme gazeuse, ce qui peut nuire à la réaction. Ceci n'est pas le cas avec le vinyldibromé II-86 qui a une pression de vapeur saturante plus faible.

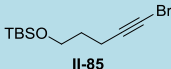
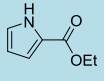
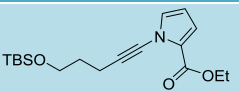
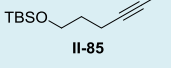
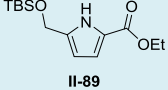
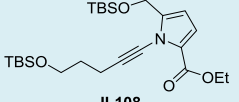
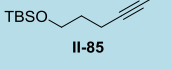
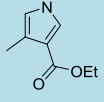
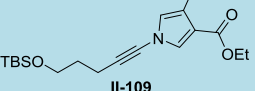
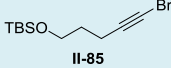
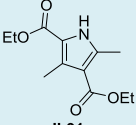
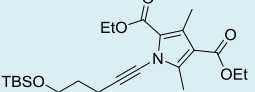
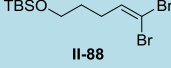
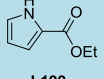
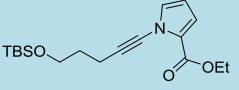

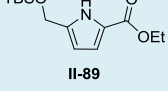
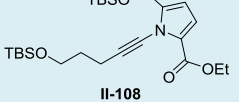

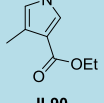
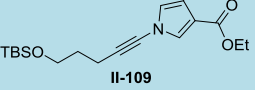
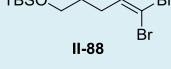
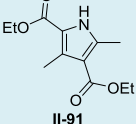
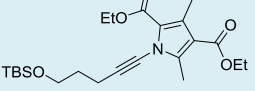
En ce qui concerne les pyrroles, le tétrasubstitué qui est le plus encombré conduit au moins bon rendement et il semble que la substitution en positions 3,4 du pyrrole soit plus favorable qu'en positions 2,5.

²¹⁸ Calculés avec Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02 (© 1994-2016 ACD/Labs)

Les quatre pyrroles ont ensuite été engagés avec l'alcyne bromé **II-85** ou le vinyldibromé **II-88** (Tableau 9).

Tableau 9 : Tests de couplage avec l'alcyne bromé **II-85** ou le vinyldibromé **II-88** et les différents pyrroles



Entrée	Alcyne bromé ou vinyldibromé	Pyrrole	Conditions	N-alkynylpyrrole	Rendement
1	 II-85	 I-199	A	 II-107	33%
2	 II-85	 II-89	A	 II-108	23%
3	 II-85	 II-90	A	 II-109	19%
4	 II-85	 II-91	A	 II-110	3%
5	 II-88	 I-199	B	 II-107	8%
6	 II-88	 II-89	B	 II-108	-
7	 II-88	 II-90	B	 II-109	-
8	 II-88	 II-91	B	 II-110	-

Avec l'alcyne bromé **II-85** et le pyrrole monosubstitué **I-199**, le *N*-alkynylpyrrole **II-107** a pu être isolé avec un rendement modéré de 33% (Tableau 9, Entrée 1). Lorsque les deux pyrroles disubstitués **II-89** et **II-90** ont été engagés avec l'alcyne bromé **II-85**, un rendement proche de 20% a été obtenu (Tableau 9, Entrées 2-3). Le couplage n'a presque pas fonctionné avec le pyrrole tétrasubstitué **II-91** (Tableau 9, Entrée 4).

Avec le vinyldibromé **II-88**, un seul *N*-alcynylpyrrole **II-107** a pu être obtenu avec un rendement faible de 8% (Tableau 9, Entrée 5). Avec les trois autres pyrroles **II-89**, **II-90** et **II-91**, les *N*-alcynylpyrroles n'ont pas été isolés (Tableau 9, Entrées 6-7-8).

Avec ces dérivés bromés, on observe une réactivité inversée par rapport aux résultats précédents (Tableau 8) c'est-à-dire que l'alcyne bromé **II-85** est plus efficace que le vinyldibromé **II-88**.

En ce qui concerne les différents pyrroles, comme précédemment (Tableau 8), le pyrrole monosubstitué par un ester **I-199** est le plus réactif. Dans ce cas-ci, les pyrroles disubstitués en positions 2,5 **II-89** et 3,4 **II-90** ont une réactivité similaire. Enfin, le moins bon rendement est obtenu avec le pyrrole tétrasubstitué **II-91**, ce qui est en accord avec les observations antérieures.

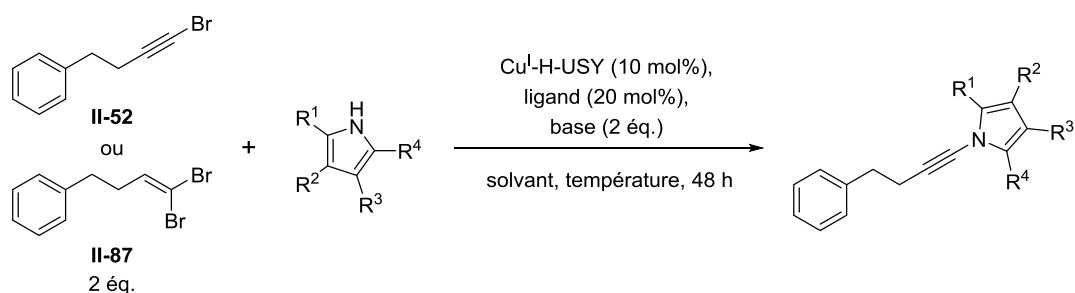
Une dernière série de tests a été réalisée avec les composés bromés **II-52** et **II-87**. Ces derniers ont été engagés avec les pyrroles dans les conditions A et B (Tableau 10).

Le couplage avec le composé vinyldibromé **II-87** s'est avéré inefficace dans tous les cas (Tableau 10, Entrées 1-2-3-4).

En ce qui concerne l'alcyne bromé **II-52**, trois *N*-alcynylpyrroles **II-111**, **II-112** et **II-114** ont pu être isolés avec des rendements faibles voire très faibles respectivement 16% avec le pyrrole monosubstitué **I-199** (Tableau 10, Entrée 5), 7% avec le pyrrole disubstitué en positions 2,5 **II-89** (Tableau 10, Entrée 6) et 4% avec le pyrrole tétrasubstitué **II-91** (Tableau 10, Entrée 7). Le *N*-alcynylpyrrole **II-113** avec le pyrrole disubstitué en positions 3,4 **II-90** n'a pas été isolé (Tableau 10, Entrée 8).

Les résultats obtenus pour ces tests de couplage sont en accord avec les résultats obtenus dans le Tableau 9 mais pas avec ceux du Tableau 8. En effet, le dérivé vinyldibromé **II-87** ne permet plus d'isoler le *N*-alcynylpyrrole alors que l'alcyne bromé **II-52** réagit difficilement.

Tableau 10 : Couplages entre II-52 ou II-87 et les différents pyrroles



Entrée	Alcyne bromé ou vinyldibromé	Pyrrole	Conditions	N-alcynylpyrrole	Rendement
1	<chem>BrC=CCCC1=CC=CC=C1</chem> (II-87)	<chem>CCOC(=O)C1=CN=C1</chem> (I-199)	B	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CCCC1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1</chem> (II-111)	-
2	<chem>BrC=CCCC1=CC=CC=C1</chem> (II-87)	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CC1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1</chem> (II-89)	B	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CCCC1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1</chem> (II-112)	-
3	<chem>BrC=CCCC1=CC=CC=C1</chem> (II-87)	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C)C=C1</chem> (II-90)	B	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CCCC1=CC=CC=C1)C=C1</chem> (II-113)	-
4	<chem>BrC=CCCC1=CC=CC=C1</chem> (II-87)	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C)C(=O)C1=CC=CC=C1</chem> (II-91)	B	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CCCC1=CC=CC=C1)C(=O)C1=CC=CC=C1</chem> (II-114)	-
5	<chem>BrC#CCCC1=CC=CC=C1</chem> (II-52)	<chem>CCOC(=O)C1=CN=C1</chem> (I-199)	A	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CCCC1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1</chem> (II-111)	16%
6	<chem>BrC#CCCC1=CC=CC=C1</chem> (II-52)	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CC1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1</chem> (II-89)	A	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CCCC1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1</chem> (II-112)	7%
7	<chem>BrC#CCCC1=CC=CC=C1</chem> (II-52)	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C)C(=O)C1=CC=CC=C1</chem> (II-91)	A	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CCCC1=CC=CC=C1)C(=O)C1=CC=CC=C1</chem> (II-114)	2%
8	<chem>BrC#CCCC1=CC=CC=C1</chem> (II-52)	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C)C=C1</chem> (II-90)	A	<chem>CCOC(=O)C1=CN(C#CCCC1=CC=CC=C1)C=C1</chem> (II-113)	-

Au travers de ces différents tests, nous avons montré qu'il est donc possible de préparer des N-alcynylpyrroles catalysés par la zéolithe $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-H-USY}$, même si les rendements sont plutôt modérés ou faibles.

A l'issue de cette étude, le pyrrole monosubstitué avec un ester I-199 semble être le meilleur partenaire afin de former des N-alcynylpyrroles. Les pyrroles disubstitués en positions 3,4 II-90 et 2,5 II-89 ont eu un comportement similaire sauf lorsque le dérivé bromé substitué avec un groupement

phényléthyle **II-52** a été employé. Il semblerait donc que la position des substituants sur les pyrroles disubstitués a peu d'importance. Pour sa part, le pyrrole tétrasubstitué **II-90**, qui est le plus encombré, a été le moins bon partenaire de couplage. Il apparaît donc que plus le pyrrole est substitué, moins il est réactif.

Au vu des résultats sur la réactivité des alcynes bromés et des vinyldibromés, il semble difficile de tirer une conclusion sur lequel des deux est le plus réactif. Cependant, d'après les travaux d'Evano et *al.*²¹⁹ et Hsung et *al.*,^{113b} les alcynes bromés semblent être plus réactifs. En effet, Hsung et *al.* ont réussi à préparer deux *N*-alcynylpyrroles à partir d'alcynes bromés alors qu'Evano et *al.* ont remarqué que le couplage entre les vinyldibromés et les pyrroles était difficile.

Ces tests ont également apporté des informations sur l'influence de la nature du groupement électroattracteur sur les pyrroles disubstitués. En effet, le couplage n'a pas fonctionné avec un amide de Weinreb alors qu'il a fonctionné modérément avec un ester (Tableau 8, Entrées 9-10).

Ces résultats sont intéressants dans le cadre du projet de synthèse de l'acortatarine A en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux. En effet, des *N*-alcynylpyrroles peuvent maintenant être préparés en utilisant des zéolithes dopées au cuivre. Si les rendements peuvent paraître modestes ou faibles, il faut rappeler que les *N*-alcynylpyrroles sont des composés très difficiles à obtenir, quelle que soit la méthode utilisée. Il apparaît possible d'obtenir un intermédiaire clé de la synthèse de l'acortatarin A avec la zéolithe Cu^I-H-USY. De plus, il semble préférable d'utiliser un pyrrole substitué avec un ester plutôt qu'avec un amide de Weinreb et le couplage est difficile en présence d'un groupement hydroxyle en position 2 du pyrrole.

²¹⁹ K. Jouvin, A. Coste, A. Bayle, F. Legrand, G. Karthikeyan, K. Tadiparthi, G. Evano, *Organometallics* **2012**, *31*, 7933–7947.

II.2. Spirocétalisation catalysée par des zéolithes dopées avec de l'argent

Après avoir montré que la première étape clé de la synthèse proposée catalysée par une zéolithe dopée au cuivre était envisageable, nous nous sommes intéressés à la deuxième étape clé qui est une spirocétalisation catalysée par une zéolithe dopée à l'argent.

Dans la rétrosynthèse envisagée pour effectuer la synthèse totale de l'acortatarine A **I-161**, le spirocétal pourrait être formé à partir d'un ynamide diol **I-196** en présence d'une zéolithe dopée à l'argent (Schéma 97). Cette réaction a été étudiée au laboratoire et a déjà été publiée, comme nous l'avons vu dans la partie introductive consacrée aux zéolithes dopées à l'argent (Section I.3.3.4.). Dans la suite, nous détaillerons davantage la réaction de spirocétalisation catalysée par Ag-H-USY et notamment, la relation entre la réactivité et la méthode de préparation des zéolithes dopées à l'argent.

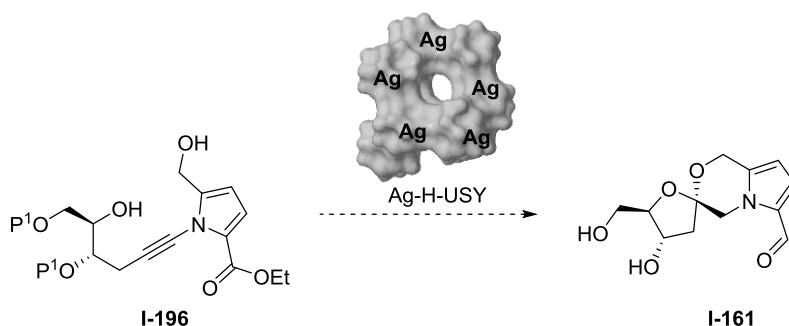


Schéma 97 : Etape de spirocétalisation proposée catalysée par une zéolithe dopée à l'argent

II.2.1. Intérêt des spirocétalisations

Dans le chapitre introductif (Section I.3.3.4), nous avons vu que les spirocétals étaient des fonctions présentes dans de nombreuses molécules naturelles.¹²⁰ Par exemple, la purpuromycine^{120d} **II-115** qui a des propriétés antibiotiques, possède un spirocétal [5,6] et la cynandione B^{120d} **II-116** qui a des propriétés anti-inflammatoires, est composée d'un spirocétal [6,6].

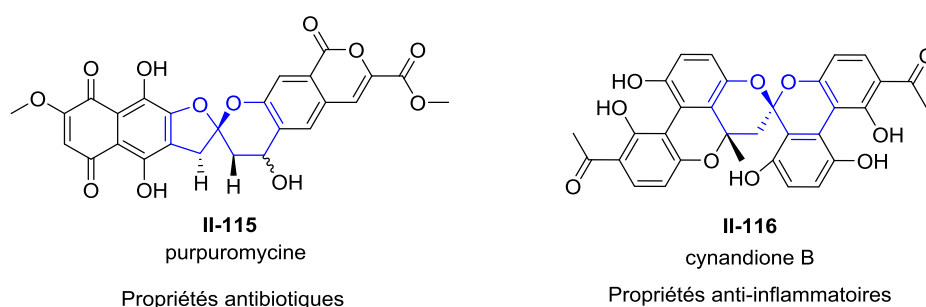


Schéma 98 : Molécules naturelles possédant un spirocétal

La méthode la plus couramment utilisée pour former des spirocétals est l'acétalisation d'une dihydroxycétone en condition acide.

Des méthodes alternatives proposent l'utilisation de métaux de transition en quantité catalytique pour former des spirocétals à partir d'alcynediols.²²⁰

La première stratégie pour préparer des spirocétals à partir d'alcynediols a été développée en 1983 par Utimoto et *al.*¹²² Ils ont utilisé un catalyseur au palladium afin de former le spirocétal **II-118** à partir de l'alcyne diol **II-117** (Schéma 99). Il est à noter qu'ils n'ont pas observé le spirocétal [6,6] **II-119**.

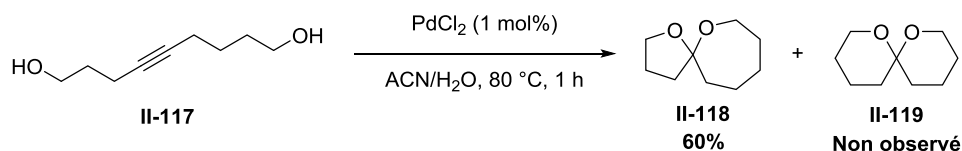
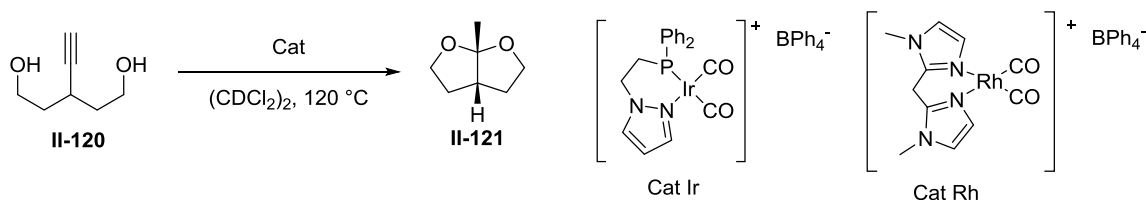


Schéma 99 : Synthèse d'un spirocétal catalysée par du palladium par Utimoto et *al.*

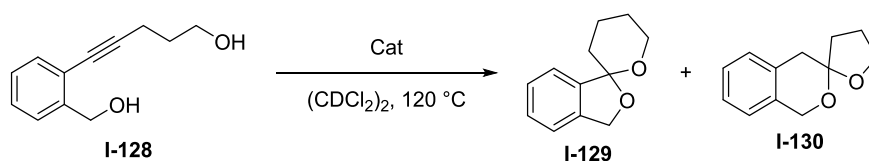
Messerle et *al.* ont pour leur part, étudié la formation de spirocétals en utilisant des catalyseurs à l'iridium ou au rhodium (Schéma 100).¹²⁴ Lors de cette étude, ils ont remarqué que leur catalyseur à l'iridium est plus efficace que celui au rhodium avec les alcynediols aliphatiques (Schéma 100, Exemple 1). En revanche, le catalyseur au rhodium est plus efficace avec les alcynediols aromatiques (Schéma 100, Exemple 2).

Exemple 1 :



Cat	Temps	Conversion
Cat Ir	4 h	98%
Cat Rh	7 h	98%

Exemple 2 :



Cat	Temps	Conversion	Ratio I-129/I-130
Cat Ir	22 h	98%	50/50
Cat Rh	15 h	98%	63/37

Schéma 100 : Exemples de spirocétalisations catalysées avec de l'iridium ou du rhodium par Messerle et *al.*

Récemment, Deslongchamps et *al.* ont montré qu'il était aussi possible d'utiliser un sel de mercure (II) pour former des spirocétals à partir d'alcynediols.¹²⁵ Les conditions qu'ils ont développées sont particulièrement intéressantes car les réactions sont rapides. Par exemple, le spirocétal **II-123** a été

²²⁰ Pour des revues, voir : (a) J. A. Palmes, A. Aponick, *Synthesis* **2012**, 44, 3699–3721. (b) R. Quach, D. F. Chorley, M. A. Brimble, *Org Biomol Chem* **2014**, 12, 7423–7432.

obtenu en 10 minutes avec du triflate de mercure (II) comme catalyseur (Schéma 101). De plus, ils ont montré que les cyclisations 6-*exo-dig* semblaient être favorisées dans leurs conditions.

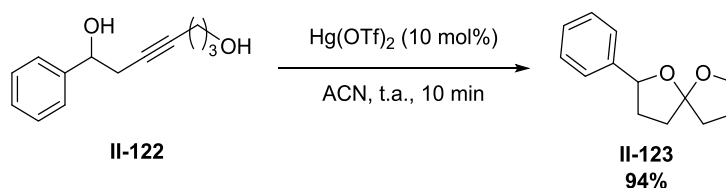


Schéma 101 : Exemple de spirocétal préparé par catalyse avec un sel de mercure (II) par Deslongchamps et al.

En 2014, Ramana et al. ont effectué les synthèses totales des cephalosporolides E **II-126** et F **II-127** avec une étape clé de spirocétalisation catalysée par de l'or.²²¹ Le spirocétal **II-125** a été obtenu à partir de l'alcynediol **II-124** avec un catalyseur à l'or (Schéma 102).

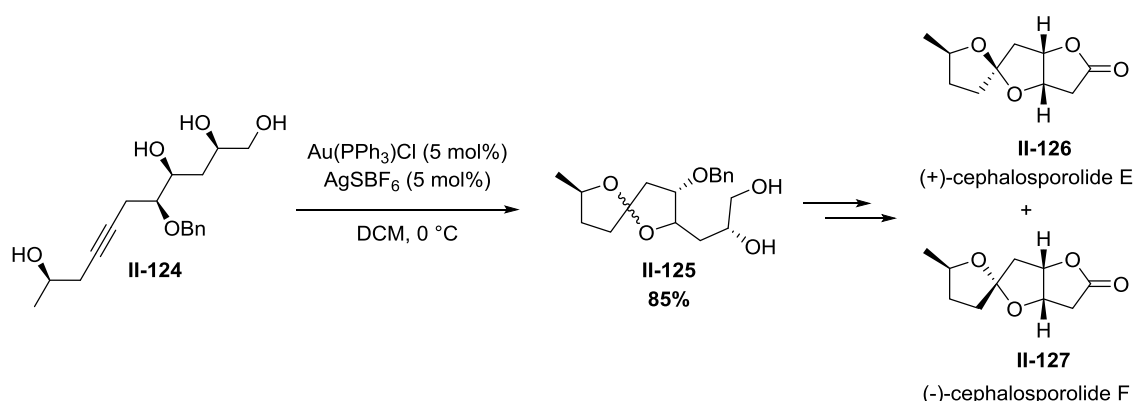


Schéma 102 : Spirocétalisation catalysée à l'or dans les synthèses totales des cephalosporolides E **II-126** et F **II-127** par Ramana et al.

II.2.2. Spirocétalisation catalysée par de l'argent : une méthode peu répandue

II.2.2.1. Travaux préliminaires de spirocétalisations catalysées par l'argent

Les sels d'argent (I) sont utilisés en tant que catalyseurs dans de nombreuses réactions en synthèse organique.¹¹⁷ Cependant, il existe très peu d'exemples où les sels d'argent (I) sont employés dans des spirocétalisations. Li et al. ont mentionné lors de la synthèse du squelette de la rubromycine que le spirocétal **II-129** pouvait être formé à partir de l'alcynediol **II-128** en utilisant uniquement de l'argent (I) et non un catalyseur à l'or avec un sel d'argent (I) en tant que co-catalyseur (Schéma 103).²²² La réaction est cependant beaucoup plus lente et le rendement est inférieur.

²²¹ C. N. Kona, C. V. Ramana, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3653–3656.

²²² Y. Zhang, J. Xue, Z. Xin, Z. Xie, Y. Li, *Synlett* **2008**, *6*, 940–944.

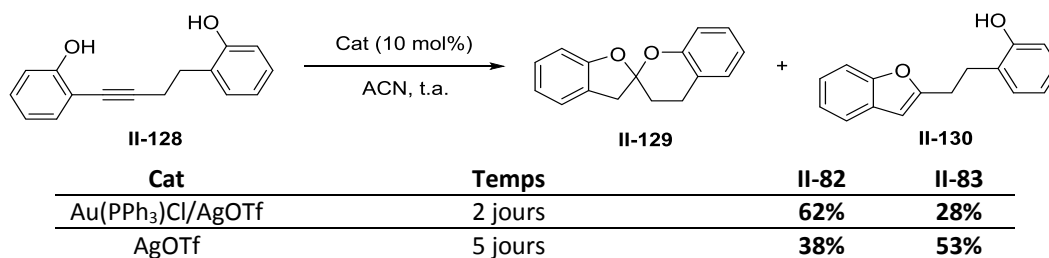


Schéma 103 : Spirocétalisation catalysée par AgOTf par Li et al.

Un autre exemple de spirocétalisation catalysée avec de l'argent (I) a été décrit par Oh et al. Ces auteurs ont réalisé des réactions d'oxycyclisations à partir de diols bis-homopropargyliques **II-131**.²²³ En présence de triflate d'argent (AgOTf), ces derniers sont convertis en cétyls bicycliques pontés **II-132** (Schéma 104). Ce sel d'argent (I) a été préféré car les catalyseurs classiques à l'or, ont conduit à de mauvais rendements.

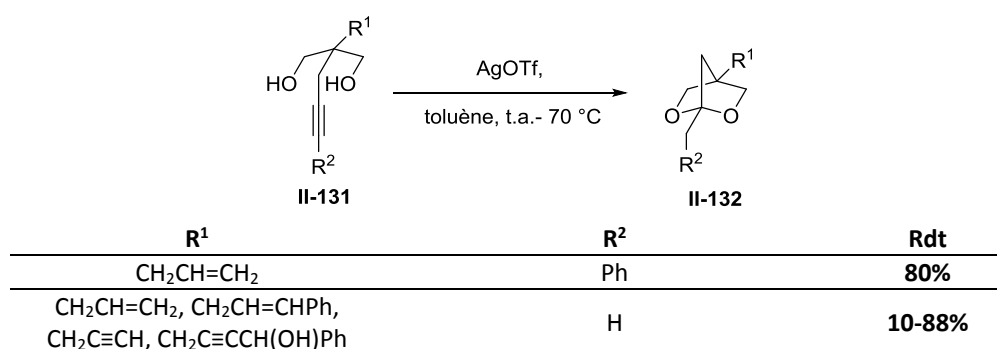
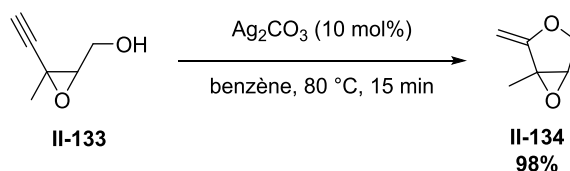


Schéma 104 : Formation de cétyls bicycliques catalysée par AgOTf par Oh et al.

Dans le but de réaliser des spirocétalisations à partir d'alcynediols en accord avec les principes de la chimie verte, une étude a été réalisée au sein du laboratoire afin de préparer un catalyseur hétérogène à base de zéolithe dopée à l'argent (I) pour effectuer ces réactions.¹¹⁹

Pale et al. ont déjà étudié la formation de liaisons C-O catalysée par de l'argent (I).²²⁴ En effet, dès 1987, ils sont parvenus à préparer des 2-méthylène-oxolanes à partir d'alcynols. Ils ont, par exemple, obtenu l'oxolane **II-134** à partir de l'alcynol **II-133** avec une quantité catalytique de carbonate d'argent (I) avec un très bon rendement et un temps de réaction peu élevé (Schéma 105).^{224a}

Schéma 105 : Synthèse du 2-méthylène-oxolane **II-134** par catalyse à l'argent (I) par Pale et al.

Lors de cette étude, il apparaît que l'argent (I) est nécessaire à cette cyclisation. On peut donc envisager le mécanisme suivant pour les cyclisations à partir d'alcynols catalysées par de l'argent (I) (Schéma 106). Dans un premier temps, la triple liaison de l'alcynol **II-135** pourrait être activée par l'argent (I) ce qui favoriserait l'addition de l'hydroxyle de l'alcynol afin de former les produits de

²²³ C. H. Oh, H. J. Yi, J. H. Lee, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 835–837.

²²⁴ (a) P. Pale, J. Chucho, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6447–6448. (b) V. Dalla, P. Pale, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 803–805. (c) P. Pale, J. Chucho, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019–1025.

cyclisation *exo*-dig **II-137** et *endo*-dig **II-138**. Une protodémétallation pourrait alors avoir lieu afin de former les deux cycles **II-139** et **II-140** et régénérer l'espèce catalytique.

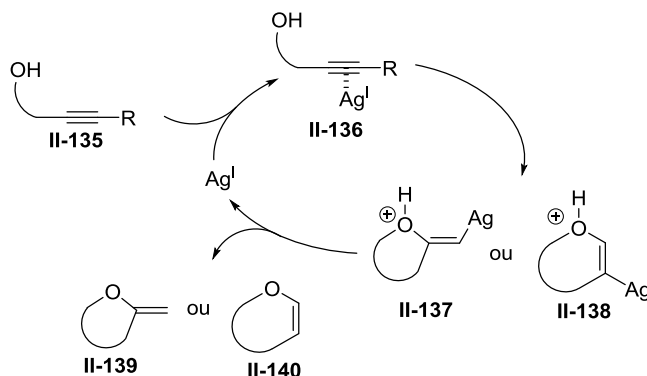


Schéma 106 : Mécanisme envisagé pour la cyclisation d'alcynols catalysée par de l'argent (I)

II.2.2.2. Accès aux spirocétals via une zéolithe dopée à l'argent

II.2.2.2.1. Préparation et caractérisation de la zéolithe Ag-H-USY

Dans un premier temps, la zéolithe dopée à l'argent a été préparée en effectuant un échange cationique en solution aqueuse.²²⁵ Pour ce faire, la zéolithe commerciale NH₄-USY a tout d'abord été mise en suspension dans une solution aqueuse de nitrate d'argent, puis le mélange a été agité pendant 24 h à 80 °C à l'abri de la lumière (Schéma 107). Après filtration et séchage, la zéolithe partiellement échangée Ag-NH₄-USY a été obtenue. Afin d'augmenter la teneur en argent dans la zéolithe, l'échange a été réalisé une deuxième fois. Pour finir, la zéolithe a été calcinée afin de remplacer les cations ammonium par des protons. On obtient ainsi une zéolithe Ag-H-USY.

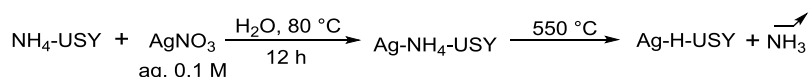


Schéma 107 : Préparation de Ag-H-USY par échange cationique en solution aqueuse

Avant d'engager la zéolithe dopée à l'argent dans des réactions de spirocétalisation, cette dernière a été caractérisée par différentes méthodes analytiques.

La morphologie de la zéolithe a tout d'abord été étudiée en réalisant notamment des clichés de microscopie électronique à balayage (**MEB**). Ces derniers ont montré que la structure de type faujasite était conservée après dopage (Figure 16).

²²⁵ (a) N. Narayana, L. Kevan, *J. Chem. Phys.* **1982**, 76, 3999–4005. (b) N. D. Hutson, B. A. Reisner, R. T. Yang, B. H. Toby, *Chem. Mater.* **2000**, 12, 3020–3031.

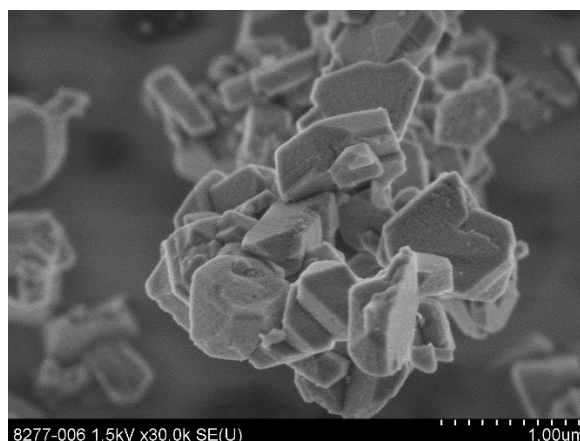


Figure 16 : Cliché MEB de la zéolithe Ag-H-USY

Ces résultats ont été confirmés en réalisant la diffraction des rayons X sur poudre et en comparant les zéolithes H-USY et Ag-H-USY. En effet, les diffractogrammes de H-USY et de Ag-H-USY présentent peu de différences (Figure 17). On retrouve toutes les raies de diffraction qui caractérisent la morphologie faujasite dans le diffractogramme de Ag-H-USY. Il est à noter qu'aucune raie de diffraction pour l'argent métallique n'a été observée ($38,12^\circ$ et $44,28^\circ$). Tout récemment, Góra-Marek et *al.* sont arrivés au même constat lors d'une étude similaire sur la même zéolithe.²²⁶

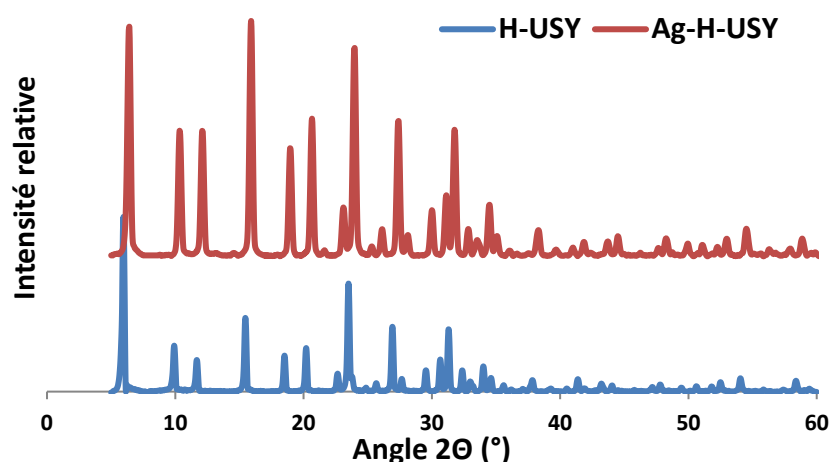


Figure 17 : Diffractogrammes de H-USY et Ag-H-USY

Des analyses élémentaires ont également été effectuées afin de déterminer le ratio Si/Al de la zéolithe Ag-H-USY. Ce dernier n'a pas changé après le dopage ($\text{Si/Al} \approx 2,9$). Cette analyse a aussi permis de déterminer la concentration d'argent dans la zéolithe et elle est de 1.02 mmol.g^{-1} , ce qui représente donc un échange de 26% des protons initialement présents par les ions argent.

Le degré d'oxydation de l'argent dans la zéolithe Ag-H-USY a été déterminé par analyse XPS. Les résultats ont montré que l'argent se trouvait majoritairement au degré d'oxydation 0, vraisemblablement sous la forme de nanoparticules d'argent. De l'argent (I) a également été détecté, ce dernier pourrait être de l'argent cationique ou des clusters d'argent $[\text{Ag}_n]^{x+}$.²²⁷ Lors de leurs travaux

²²⁶ K. Góra-Marek, K. A. Tarach, Z. Piwowarska, M. Łaniecki, L. Chmielarz, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1651–1660.

²²⁷ T. Sun, K. Seff, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 857–870.

sur les zéolithes Ag-Y et Ag-USY, Gora-Marek et *al.* ont aussi observé un mélange d'argent (0) et d'argent (I).²²⁶

Des clichés MET ont aussi été effectués. Ces images ont confirmé la présence de nanoparticules, essentiellement à l'extérieur de la zéolithe et probablement aussi dans les mésopores, comme on peut le voir sur la Figure 18 (points noirs). Leur taille est d'environ 5 nm. Ces clichés ont aussi mis en évidence les mésopores de la zéolithe USY.

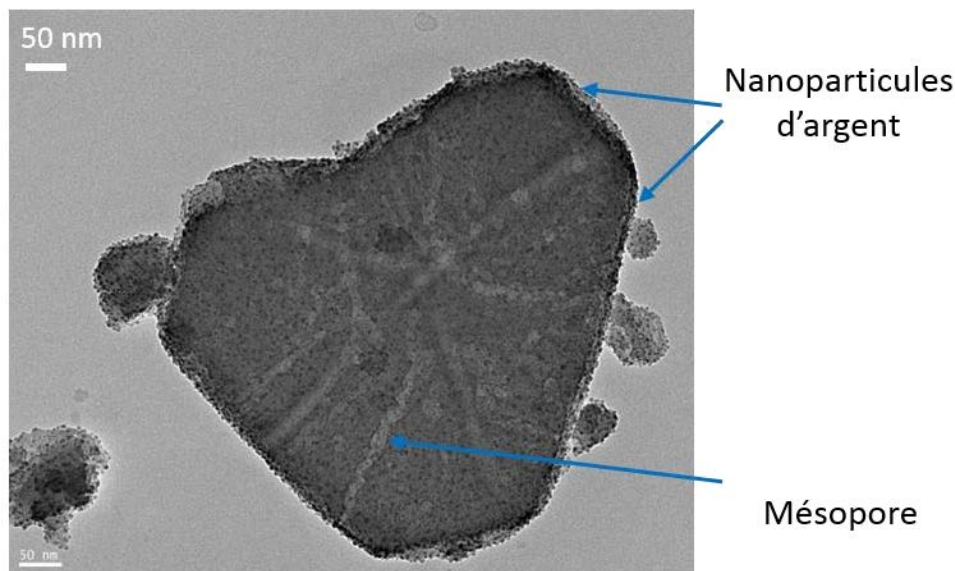
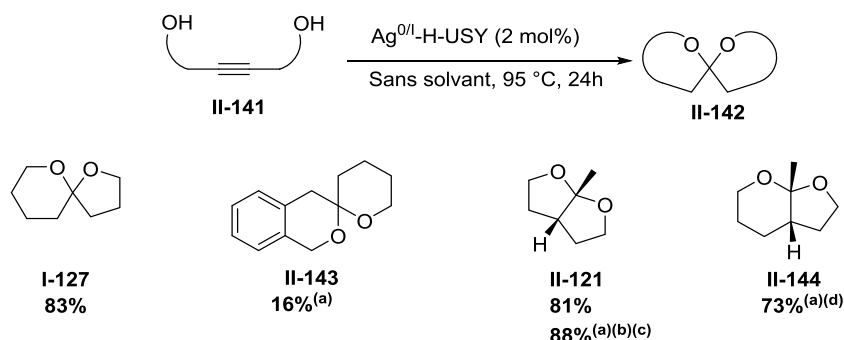


Figure 18 : Cliché MET d'un cristal de Ag-H-USY (Sandra Casale, UMPC)

Suite aux différentes caractérisations effectuées sur la zéolithe dopée à l'argent, on peut conclure d'une part que le dopage de la zéolithe avec de l'argent a peu impacté la structure de cette dernière, et d'autre part que l'argent semble essentiellement sous forme de nanoparticules d'argent (0), mais aussi sous forme d'argent (I). On peut donc parler de zéolithe Ag^{0/I}-H-USY.

II.2.2.2. Utilisation d'une zéolithe dopée à l'argent pour accéder à des spirocétals

La zéolithe USY dopée à l'argent a ensuite été engagée dans des essais de spirocétalisations. Divers spirocétals ont été obtenus en effectuant la réaction à partir d'alcynediols sans solvant, à 95 °C en présence d'une quantité catalytique de zéolithe Ag^{0/I}-H-USY (Schéma 108).¹¹⁹ Les rendements obtenus sont de très bons à moyens, avec une charge catalytique en argent relativement faible (2-5 mol%). Il est à noter que dans un certain cas, la spirocétalisation a été effectuée dans le méthanol ce qui a amélioré très sensiblement le rendement et la durée de réaction (Schéma 108, II-121).



(a) Réaction effectuée avec 5 mol% de $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$. (b) Réaction effectuée dans le MeOH. (c) Temps de réaction : 2 h.
 (d) Temps de réaction : 7 h.

Schéma 108 : Exemples de spirocétals formés en présence d' $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ à partir d'alcyne diols par Pale et al.

Le lessivage de l'argent présent dans la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ a été étudié en effectuant un test de Sheldon.²⁰⁴ La réaction a été effectuée à partir de l'alcyne diol **II-145** (Schéma 109) et a été interrompue à 50% de conversion par filtration des insolubles dont la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$. Le filtrat a de nouveau été chauffé à 95 °C et même après un temps de réaction prolongé, la conversion n'a pas évolué. La zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ semble donc ne pas subir de lessivage.

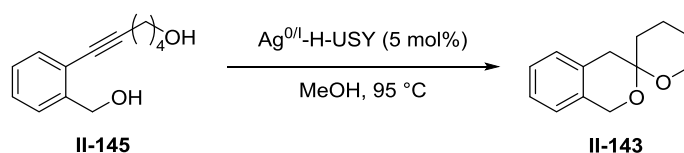


Schéma 109 : Réaction test pour évaluer le lessivage de la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ via un test de Sheldon

Des tests de recyclage ont également été effectués sur la réaction précédente (Schéma 109) afin de savoir s'il était possible d'utiliser la zéolithe plusieurs fois.

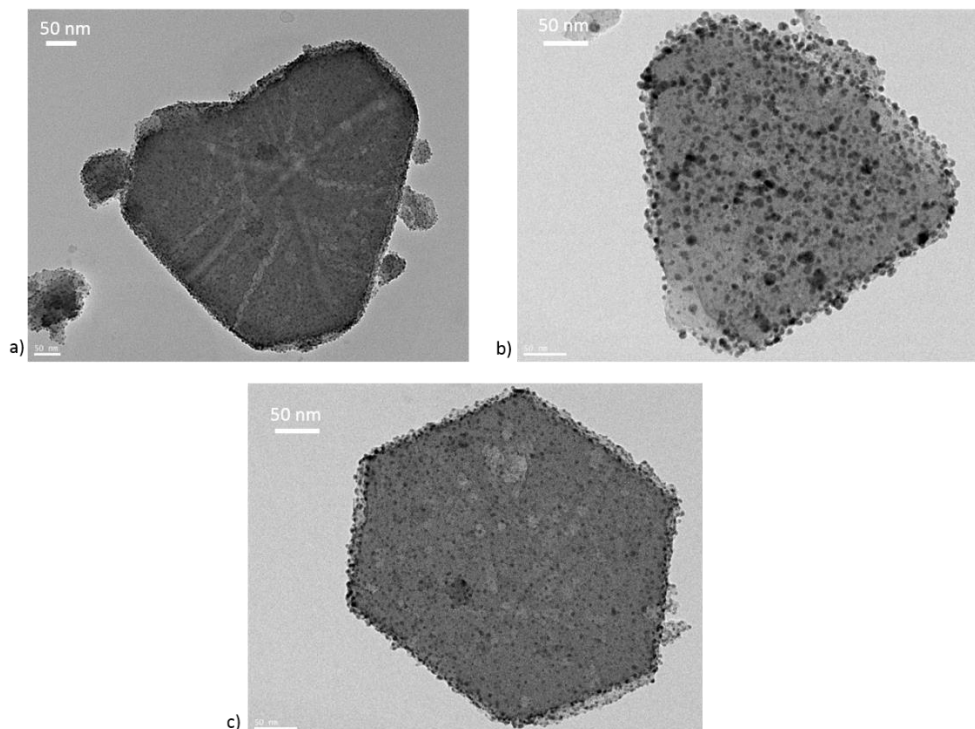
Après réaction, la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ a été récupérée par filtration, lavée avec du méthanol puis séchée à l'étuve à 110 °C pendant 24 h. Cette dernière a été ré-engagée dans une nouvelle spirocétalisation, cependant, le rendement a chuté de manière importante. Une autre méthode a donc été envisagée pour réactiver la zéolithe : après un court séchage, la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ a été calcinée à 550 °C pendant une nuit. Avec ce post-traitement, le recyclage de la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ a été beaucoup plus concluant. En effet, le rendement a commencé à baisser légèrement seulement après quatre recyclages de la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I-H-USY}}$ (Figure 19).



Figure 19 : Tests de recyclage de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY

II.2.2.2.3. Analyse de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY lors du recyclage

Le recyclage de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY est très satisfaisant, cependant, il apparait nécessaire de mener des études afin de comprendre pourquoi il est nécessaire de calciner la zéolithe après réaction. Des clichés MET de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY ont donc été effectués avant réaction, après réaction et après calcination (Figure 20).



a) Ag^{0/I}-H-USY avant réaction. b) Ag^{0/I}-H-USY après réaction, lavage au MeOH et séchage pendant 24 h à 110 °C. c) Ag^{0/I}-H-USY après réaction, lavage au MeOH, séchage rapide à 110 °C et calcination à 550 °C pendant 18 h.

Figure 20 : Clichés MET de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY avant réaction, après réaction et après calcination

Ces clichés ont apporté des informations importantes sur la taille des nanoparticules d'argent. En effet, sur le cliché de la Figure 20a, comme nous l'avons vu précédemment, les nanoparticules d'argent ont une taille homogène et sont également réparties de manière homogène. En revanche, après réaction, lavage au méthanol et séchage pendant 24 h à 110 °C, la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY a beaucoup changé. Les nanoparticules d'argent sont maintenant de tailles très différentes et réparties de manière hétérogène (Figure 20b). Il semble donc qu'une bonne dispersion et une homogénéité des nanoparticules d'argent soient nécessaires pour que le catalyseur soit actif.

Par contre, lorsque la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY a été recalcinée après réaction (après un lavage et un court séchage), les nanoparticules d'argent sont redevenues de tailles homogènes et avec une dispersion régulière (Figure 20c). Ce phénomène est appelé frittage réversible.

La taille des nanoparticules d'argent et leur dispersion semble donc jouer un rôle clé dans l'efficacité catalytique de la zéolithe dopée à l'argent.

II.2.3. Etude de la relation entre la préparation de la zéolithe et son efficacité catalytique

Afin d'essayer de comprendre le lien entre les nanoparticules d'argent et leur efficacité catalytique, plusieurs zéolithes ont été préparées avec différentes méthodes (Tableau 11). Nous avons essayé de maximiser la présence d'argent (I), à priori nécessaire à la réaction, tout en minimisant la formation de nanoparticules. Pour ces dernières, il semble que les hautes températures favorisent leur formation.²²⁷ A titre de comparaisons, deux zéolithes ont été préparées en utilisant la procédure décrite précédemment (Schéma 107) en réalisant une seule imprégnation ou deux (Tableau 11, Entrées 1-2). Une zéolithe Ag^{0/I}-H-USY a été préparée par échange cationique solide-solide comme pour la préparation de la zéolithe Cu^I-H-USY (Schéma 83). L'échange a été effectué à partir de H-USY avec du nitrate d'argent à 450 °C (Tableau 11, Entrée 3). Pour minimiser la formation de nanoparticules, deux zéolithes ont aussi été préparées sans calcination, l'une avec la même méthode que précédemment à partir de NH₄-USY (Tableau 11, Entrée 4) et l'autre à partir de H-USY (Tableau 11, Entrée 5). Enfin une dernière zéolithe a été préparée dans des conditions douces, c'est-à-dire à température ambiante et sans séchage à chaud ni calcination (Tableau 11, Entrée 6). La concentration en argent de ces différentes zéolithes a été mesurée par analyse élémentaire ou par SFX (Tableau 11). Il est à noter que l'échange cationique en solution aqueuse est plus efficace avec la zéolithe NH₄-USY qu'avec la zéolithe H-USY. En effet, malgré trois imprégnations, la zéolithe VB187 (préparée à partir de H-USY, Tableau 11, Entrée 5) a une concentration en argent plus faible que les zéolithes préparées à partir de NH₄-USY.

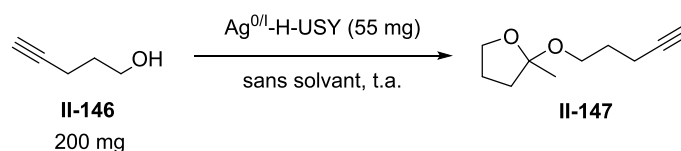
Tableau 11 : Préparation de différentes zéolithes

Entrée	Nom	Zéolithes utilisées pour l'échange	Méthode de préparation	Concentration en Ag (mmol.g ⁻¹)
1	SB1	NH ₄ -USY	1 imprégnation à 80 °C puis étuve et calcination	0,86 ^(a)
2	SB2	NH ₄ -USY	2 imprégnations à 80 °C puis étuve et calcination	1,02 ^(a)
3	SB3	H-USY	Echange solide-solide	0,73 ^(a)
4	VB185	NH ₄ -USY	2 imprégnations à 80 °C puis étuve	1,35 ^(b)
5	VB187	H-USY	3 imprégnations à 80 °C puis étuve	0,79 ^(b)
6	VB191	NH ₄ -USY	2 imprégnations à t.a.	1,25 ^(b)

(a) Déterminé par analyse élémentaire. (b) Déterminé par SFX

Ces zéolithes, diversement dopées à l'argent, ont été engagées dans une réaction test. Cette réaction n'est pas une spirocétalisation à proprement parler, mais l'hydroalkoxylation d'un alcynol. Cette réaction est réalisée à partir de 4-pentyn-1-ol **II-146** commercial en présence de chacune des zéolithes Ag^{0/I}-H-USY, sans solvant pendant 24 h à température ambiante. L'acétal **II-147** a été isolé après réaction, dans chacun des cas mais avec des efficacités fort différentes selon la préparation du catalyseur (Tableau 12). Les réactions sont réalisées à isomasse de catalyseur (55 mg).

Tableau 12 : Etude des différentes zéolithes dans une réaction test



Entrée	Nom	Charge catalytique	Rendement
1	SB1	2 mol%	75%
2	SB2	2 mol%	85%
3	SB3	2 mol%	26%
4	VB185	3 mol%	62%
5	VB187	2 mol%	52%
6	VB191	3 mol%	51%

Tout d'abord, on remarque que le nombre d'imprégnations a influé sur le rendement. En effet, avec la même procédure de préparation mais deux échanges, le rendement est augmenté de 10% (Tableau 12, Entrée 2 vs 1). Il semble donc qu'avec la même méthode de dopage plus la quantité d'argent (I) est élevée plus la zéolithe est efficace.

La zéolithe préparée par échange cationique solide-solide est celle qui est la moins efficace (Tableau 12, Entrée 3). Le rendement est seulement de 26% alors qu'avec la zéolithe préparée par échange cationique en solution aqueuse, il est de 85%. En ce qui concerne les zéolithes préparées sans calcination, elles ont toutes une efficacité similaire, le rendement est entre 51 et 62% (Tableau 12, Entrées 4-5-6).

Afin d'essayer de trouver une explication à ces résultats, des clichés MET ont été réalisés pour chaque zéolithe sauf pour la zéolithe SB1.

La zéolithe SB2 correspond à celle qui a déjà été décrite précédemment lors de la caractérisation de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY. C'est avec cette zéolithe que les meilleurs rendements ont été obtenus. Comme il a déjà été dit, les nanoparticules d'argent sur cette zéolithe sont de taille homogène et réparties de

manière régulière (Figure 21a). En effectuant des clichés MET à plus fort grossissement, on remarque que la taille moyenne des nanoparticules d'argent est inférieure à 5 nm (Figure 21b). Quelques nanoparticules proches de 10 nm peuvent être néanmoins observées.

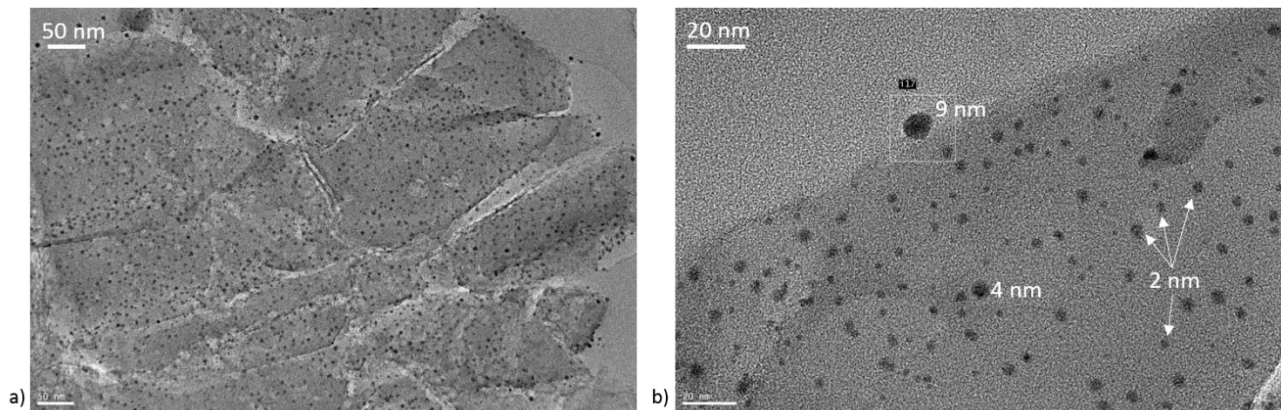


Figure 21 : Clichés MET de la zéolithe SB2

La répartition des nanoparticules d'argent a également été déterminée (Figure 22). Il est très clair que la majorité des nanoparticules a une taille comprise entre 2 et 4 nm.

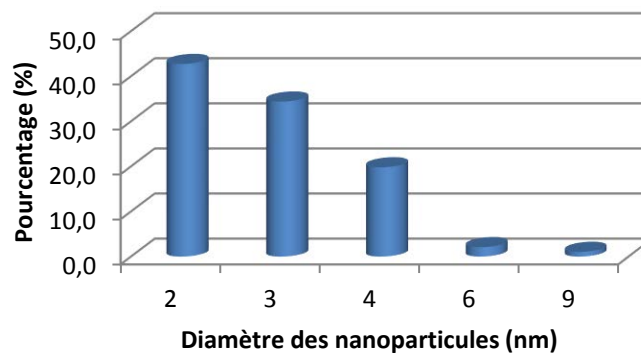


Figure 22 : Répartition de la taille des nanoparticules d'argent de la zéolithe SB2

Les clichés MET de la zéolithe SB3 préparée par échange cationique solide-solide ont montré que les nanoparticules d'argent n'étaient pas dispersées de manière homogène (Figure 23a). De plus, deux tailles de nanoparticules ont été observées ; certaines présentent des diamètres autour de 70 nm et d'autres, des diamètres proches de 10 nm (Figure 23a-b). Aucune nanoparticule de taille inférieure à 5 nm n'a été observée.

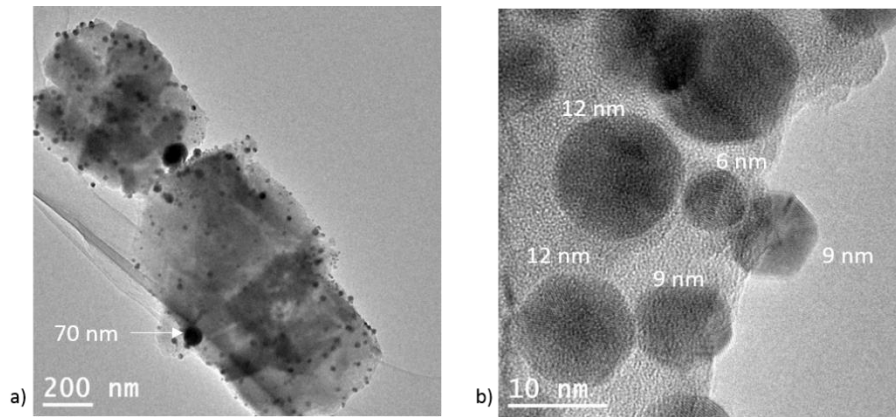


Figure 23 : Clichés MET de la zéolithe SB3

La zéolithe VB185 a été préparée sans calcination afin d'essayer d'éviter de former des nanoparticules d'argent. À la vue des clichés MET réalisés, des nanoparticules sont tout de même présentes (Figure 24a). Leurs tailles varient de quelques nanomètres à presque 20 nm (Figure 24b-c). La répartition de ces dernières sur la zéolithe est plutôt hétérogène (Figure 24a).

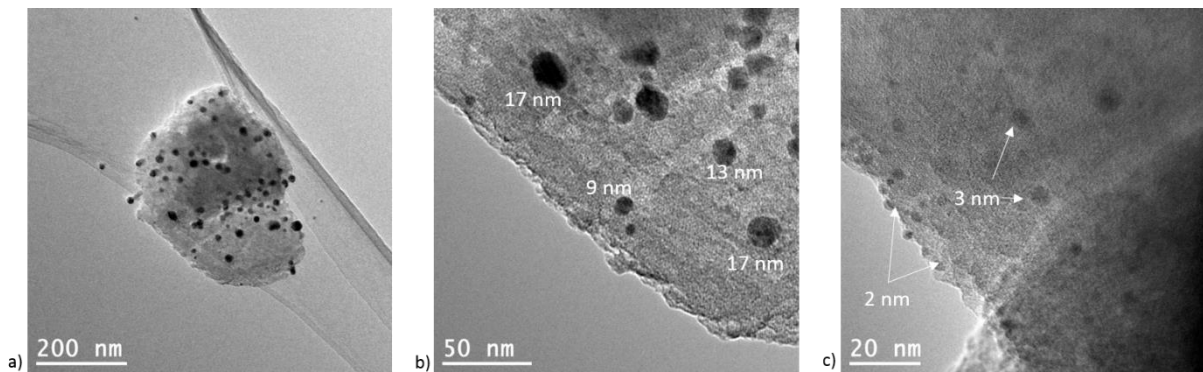


Figure 24 : Clichés MET de la zéolithe VB185

La zéolithe VB187 a été préparée par échange cationique en solution aqueuse à partir de H-USY. Avec cette procédure de préparation, des nanoparticules d'argent ont été observées (Figure 25a). Ces dernières sont réparties de manière homogène et leur taille est proche de 20 nm, ce qui est plus élevé que dans les deux zéolithes précédentes (Figure 25b).

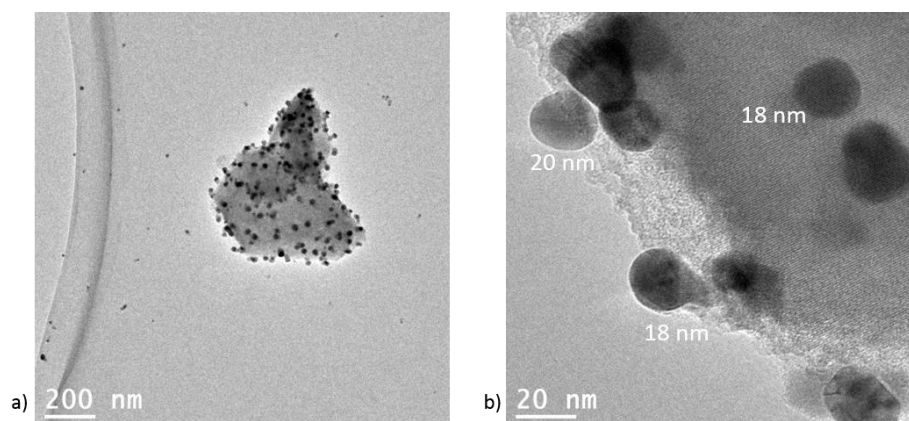


Figure 25 : Clichés MET de la zéolithe VB187

Comme pour la zéolithe SB2, la répartition de la taille des nanoparticules a été déterminée (Figure 26). Ces résultats montrent que la majorité des nanoparticules a une taille oscillant entre 15 et 20 nm. De plus, il y a très peu de nanoparticules d'argent de tailles supérieures à 20 nm par contre on observe une population non négligeable de nanoparticules de taille entre 5 et 10 nm.

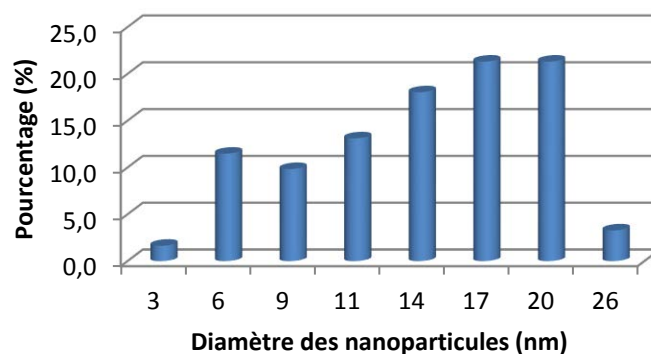


Figure 26 : Répartition de la taille des nanoparticules d'argent de la zéolithe VB187

Enfin, des clichés MET ont été réalisés sur la zéolithe VB191 qui a été préparée à température ambiante. Ces clichés se sont révélés plutôt surprenants car de nombreuses nanoparticules d'argent ont été observées à l'extérieur de la zéolithe (Figure 27a). Les clichés obtenus ont montré qu'il y avait peu de nanoparticules d'argent de tailles supérieures à 10 nm (Figure 27a), en revanche, une forte concentration de nanoparticules de taille inférieure à 5 nm a été observée (Figure 27b). L'origine des nanoparticules d'argent à l'extérieur de la zéolithe n'ayant pas été déterminée, la zéolithe VB191 ne sera pas étudiée ultérieurement.

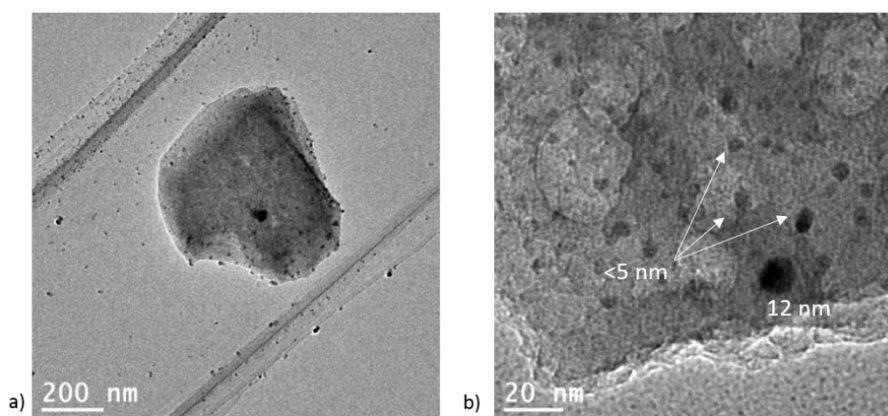


Figure 27 : Clichés MET de la zéolithe VB191

Ces analyses permettent de faire quelques liens entre les nanoparticules d'argent et l'efficacité catalytique de la zéolithe.

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec la zéolithe SB2 qui possède très majoritairement des nanoparticules d'argent de ± 3 nm (Figure 22) et quelques-unes de tailles proches de 10 nm.

La zéolithe SB3, qui fonctionne le moins bien, présente de grosses nanoparticules. La présence de ces dernières ainsi que l'hétérogénéité de leur répartition pourraient expliquer la moins bonne efficacité catalytique.

Les zéolithes VB185 et VB187, préparées sans calcination, ont des nanoparticules d'argent réparties de manière hétérogène. Comme dans le cas précédent, cette répartition pourrait expliquer le

rendement plus faible obtenu avec ces zéolithes comparées à la zéolithe SB2. La présence de nanoparticules d'argent inférieures à 5 nm observée avec la zéolithe VB185 peut expliquer la différence de rendement de 10 % avec la zéolithe VB187.

Il apparaît que la procédure initialement mise au point reste la meilleure en terme de rendement lors de la formation de l'acétal **II-147** (Tableau 12). Au vu de ce résultat, il semble que la calcination ait un effet bénéfique sur l'efficacité de la zéolithe dopée à l'argent. En effet, cette dernière permet une répartition homogène des nanoparticules de tailles inférieures à 5 nm qui semble être nécessaire afin d'avoir une efficacité élevée de la zéolithe dopée à l'argent. Il est possible d'expliquer ces observations en corrélant la surface spécifique et l'efficacité. En effet, plus il y a de petites nanoparticules, plus la surface spécifique sera élevée, meilleure sera l'efficacité si la catalyse s'effectue à la surface des nanoparticules.

Les tentatives de préparation de zéolithes sans nanoparticules, uniquement avec de l'argent cationique sont pour l'instant restées vaines.

Nous avons donc réussi à préparer des spirocétals en utilisant des zéolithes dopées à l'argent. Ce catalyseur est très intéressant dans le cadre de la Chimie Verte car il est stable, recyclable et facilement séparable des produits de réaction.

De plus, ces résultats sont intéressants dans le cadre de notre objectif qui est la synthèse totale de l'acortatarine A car nous avons envisagé dans la rétrosynthèse de former le spirocétal via une catalyse avec la zéolithe $\text{Ag}^{0/1}$ -H-USY à partir d'un ynamide diol.

Chapitre 3 : Synthèse totale de l'acortatarine A en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux

III. Synthèse totale de l'acortatarine A en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux

III.1. Première stratégie envisagée : utilisation d'un pyrrole monosubstitué

III.1.1. Rétrosynthèse proposée

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que les deux étapes clés de la synthèse totale de l'acortatarine A (spirocétalisation catalysée par une zéolithe dopée à l'argent et formation d'un ynamide en présence d'une zéolithe dopée au cuivre) étaient potentiellement envisageables. On peut donc proposer la rétrosynthèse suivante pour préparer l'acortatarine A (Schéma 110).

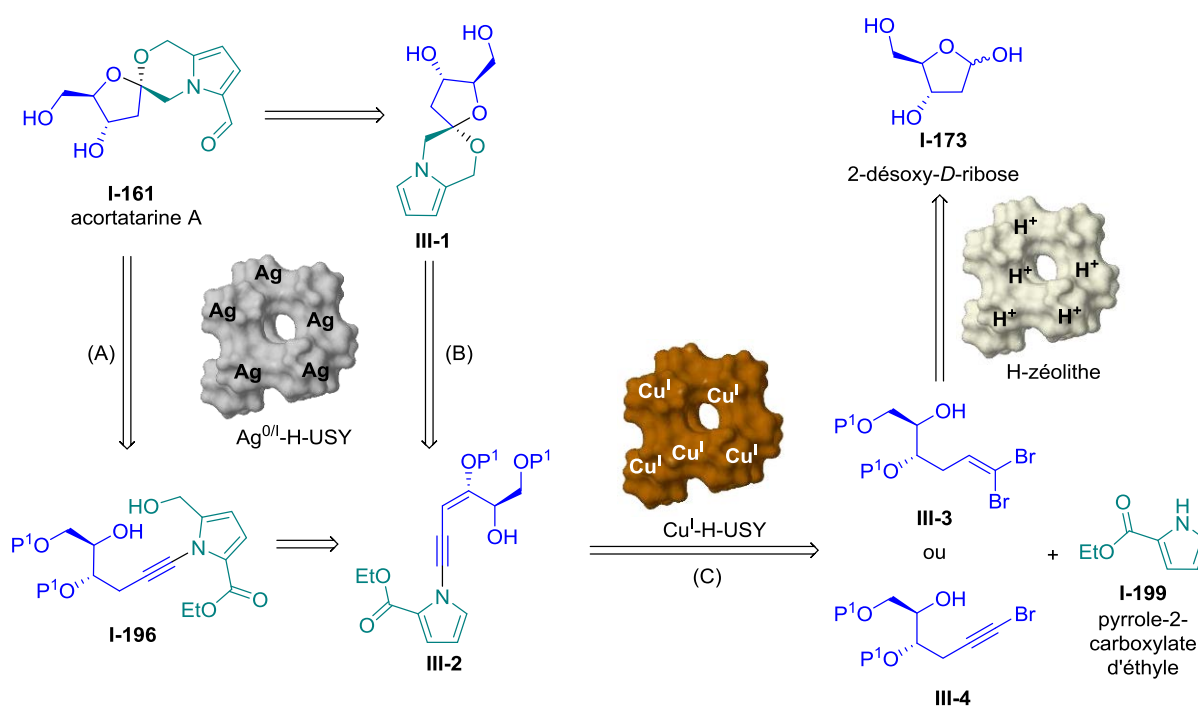


Schéma 110 : Rétrosynthèse de l'acortatarine A basée sur les résultats obtenus lors du développement des méthodologies liées aux zéolithes dopées avec des métaux

La rétrosynthèse proposée diffère légèrement de celle suggérée lors des objectifs de thèse (Section I.4.3.). En effet, la formation des ynamides en présence de la zéolithe Cu^I -H-USY avec des pyrroles disubstitués s'est avérée plus difficile que celle avec les monosubstitués (Section II.1.2.2.2). Après analyse de ces résultats, il semble donc préférable de former l'ynamide **III-2** avec un pyrrole monosubstitué. Ce dernier pourrait être obtenu à partir du pyrrole-2-carboxylate d'éthyle commercial **I-199** et de l'alcyne bromé **III-4** ou du vinyldibromé **III-3** (Schéma 110 C). Ces derniers pourraient être obtenus via différentes étapes avec des zéolithes acides et une réaction de type Wittig à partir du 2-désoxy-D-ribose **I-173**. Ce composé est intéressant car c'est lui qui va apporter et induire une partie de la stéréochimie de l'acortatarine A **I-161** par la suite.

Les résultats issus de la section I.1.2.2.2. sur les *N*-alcynylpyrroles semblent montrer que la réactivité des alcynes bromés et des vinyldibromés est similaire lors de leurs préparations, cependant la préparation des alcynes bromés nécessitent une étape de plus. Les deux types de substrats pourraient

donc être engagés dans le couplage pour former l'ynamide **III-2** avec une préférence pour le vinyldibromé **III-3** qui nécessite une étape de préparation en moins.

En ce qui concerne la suite de la synthèse, deux voies différentes sont envisageables (Schéma 110 A et B). Dans tous les cas, il est nécessaire d'effectuer une post-fonctionnalisation du pyrrole afin qu'il soit disubstitué. L'acortatarine A **I-161** pourrait donc être obtenue à partir de la spirocétalisation de l'ynamide diol **I-196**, en réalisant la réaction avec une zéolithe dopée avec de l'argent (Schéma 110 A). L'ynamide diol **I-196** pourrait être obtenu par formylation de l'ynamide **III-2**.

Dans la deuxième voie, l'acortatarine A **I-161** pourrait être obtenue en effectuant le cheminement inverse que la voie (A) c'est-à-dire qu'elle pourrait être obtenue via la formylation du spirocétal **III-1** lui-même obtenu par une spirocétalisation catalysée par la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY de l'ynamide **III-2** (Schéma 110 B).

Le choix des groupements protecteurs utilisés lors de la synthèse totale de l'acortatarine A est crucial afin d'atteindre l'objectif envisagé. Le groupement protecteur P¹ doit être introduit dès le début de la synthèse et sa coupure doit intervenir lors des dernières étapes. Il apparaît donc que ce groupement protecteur doit être stable vis-à-vis de nombreuses conditions réactionnelles. Nous avons donc envisagé d'utiliser le groupement protecteur benzyle (Bn). Ce choix s'est fait en partie à cause des travaux de Sudhakar et *al.*, qui ont utilisé ce groupement protecteur lors de la première synthèse totale de l'acortatarine A.¹⁴⁹

III.1.2. Synthèse des précurseurs bromés à partir de 2-désoxy-D-ribose

Le pyrrole-2-carboxylate d'éthyle **I-199** étant commercial, nous avons uniquement à préparer le vinyldibromé **III-5** et l'alcyne bromé **III-6** protégés par des groupements benzyles à partir du 2-désoxy-D-ribose **I-173** (Schéma 111). Cette molécule amène deux des stéréocentres de l'acortatarine A **I-161**. De plus, elle possède un aldéhyde masqué, ce qui va permettre de réaliser une réaction de type Wittig afin d'introduire la fonction vinyldibromé.

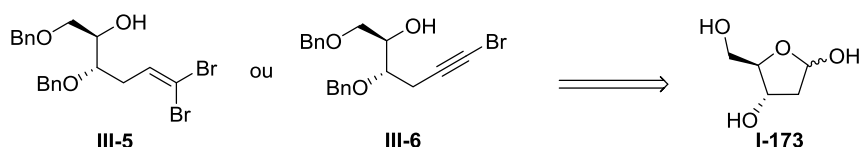


Schéma 111 : Dérivés de ribose bromé cible

La synthèse commence par la protection du 2-désoxy-D-ribose par des groupements benzyle en positions 3 et 5 **III-9** (Schéma 112). Cette étape a déjà été réalisée par Adamo et *al.*²²⁸ De plus, Sudhakar et *al.* ont également préparé ce substrat lors de leur synthèse totale de l'acortatarine A.¹⁴⁹ Le 2-désoxy-D-ribose **I-173** a tout d'abord été protégé en condition acide par un groupement méthoxy afin de former l'acétal **III-7**. Une benzylolation en présence d'hydruure de sodium et de bromure de benzyle a ensuite été réalisée afin d'obtenir le 2-désoxy-D-ribose totalement protégé **III-8**.²²⁹ Ces deux étapes ont été réalisées sans purification intermédiaire. La position anomérique a enfin été déprotégé dans un mélange eau/acide acétique afin de former l'hémiacétal **III-9** désiré.

²²⁸ M. F. A. Adamo, R. Pergoli, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4443–4446.

²²⁹ T. Takahashi, Y. Hirose, H. Iwamoto, T. Doi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5742–5743.

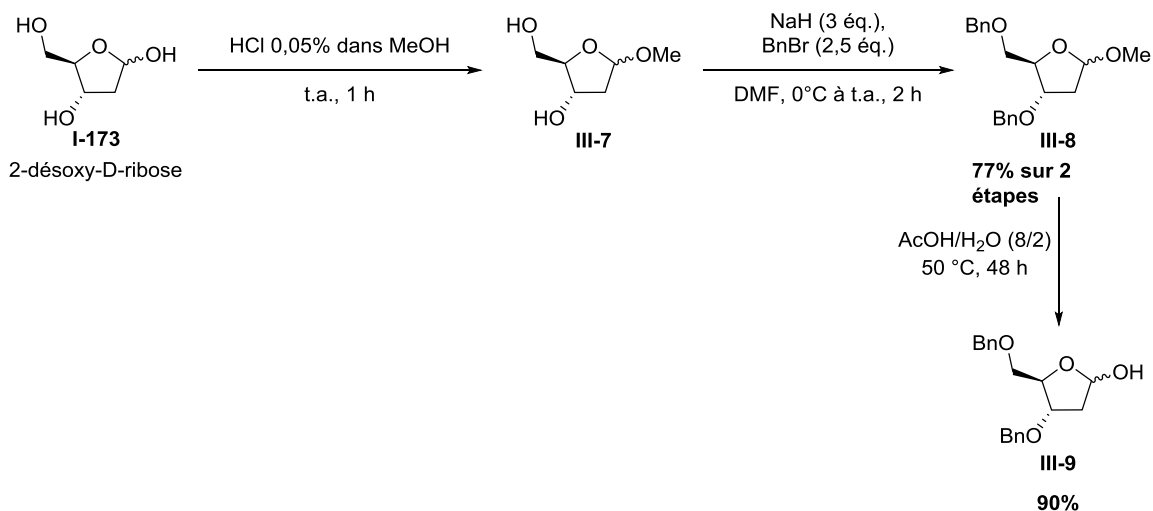
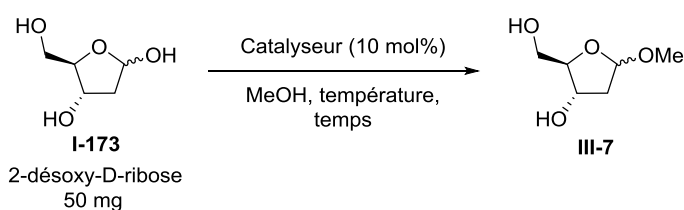


Schéma 112 : Protection du 2-désoxy-D-ribose par des groupements benzyles en positions 3 et 5 III-9

La synthèse du dérivé de ribose protégé III-9 est satisfaisante ; cependant il serait possible qu'elle soit plus en accord avec les principes de la Chimie Verte. En effet, la première et la troisième étapes sont réalisées en condition acide, il serait donc envisageable d'utiliser des zéolithes acides à la place des sources habituelles. De plus, il existe une méthode de benzylation en condition acide,²³⁰ cette dernière pourrait donc être adaptée avec des zéolithes acides.

Corma *et al.* ont montré qu'il était possible d'effectuer des glycosylations de Fischer avec des zéolithes acides.⁷² Nous avons donc engagé le 2-désoxy-D-ribose I-173 avec différentes zéolithes acides dans le méthanol afin d'essayer de former l'acétal III-7. Les différents tests réalisés sont regroupés dans le Tableau 13. Dans toutes les conditions testées, l'acétal III-7 a été obtenu avec une conversion de 100%. Par contre, selon la zéolithe acide utilisée et la température, le temps de réaction a varié de manière importante. En effet, à température ambiante, le temps de réaction pour la zéolithe H-ZSM-5 a été six fois plus court que pour la zéolithe H-USY (Tableau 13, Entrées 1-2). La même tendance est observée à 50 °C (Tableau 13, Entrées 3-4). L'utilisation de la zéolithe H-ZSM-5 à 50 °C s'avère être la méthode la plus efficace car la conversion est complète après seulement 20 min (Tableau 13, Entrée 4). La glycosylation a également été effectuée sur plus grande quantité (5 g) et dans ce cas, la conversion est toujours complète avec un temps de réaction de 1h30 pour une charge catalytique de 5 mol%.

²³⁰ H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1985**, 2247–2250.

Tableau 13 : Formation de l'acétal **III-7** avec des zéolithes acides

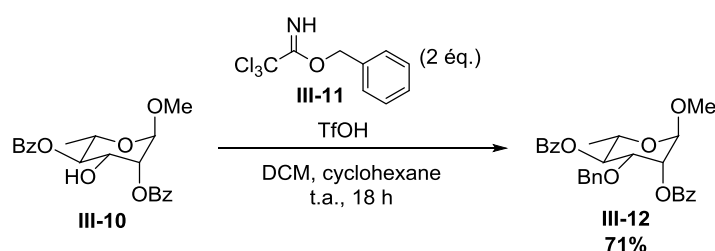
Entrée	Catalyseur	Température	Temps	Conversion	Rdt
1	H-USY	t.a.	24 h	100%	90% ^(a)
2	H-ZSM-5	t.a.	4h30	100%	89% ^(a)
3	H-USY	50 °C	4h	100%	90% ^(a)
4	H-ZSM-5	50 °C	20 min	100%	92% ^(a)
5	H-ZSM-5	50 °C	1h30	100%	87% ^{(a)(b)}

(a) Rendement estimé par RMN. (b) La réaction a été effectuée avec 5 g de 2-désoxy-D-ribose **I-173** et 5 mol% de la zéolithe H-ZSM-5

La différence de réactivité entre les deux zéolithes peut s'expliquer par la taille des pores. En effet, la zéolithe H-ZSM-5 a des pores plus petits (4 Å) que la zéolithe H-USY (7Å). Il semble donc que cette dernière soit plus adaptée à la taille du réactif et du produit que la zéolithe H-USY, ce qui accélère la réaction.

L'utilisation de zéolithes acides dans cette réaction est très avantageuse car la glycosylation est aussi efficace qu'en condition homogène. De plus, on évite l'emploi d'acide chlorhydrique et le catalyseur est facilement récupéré en fin de réaction.

Comme mentionné précédemment, il existe des conditions acides pour réaliser des protections avec le groupement benzyle.²³⁰ Bundle et *al.* sont en effet parvenus à protéger des sucres en milieu acide avec des benzyles en utilisant du benzyltrichloroacétimidate **III-11**. Ils ont ainsi préparé le sucre protégé **III-12** à partir du sucre **III-10** en présence d'acide triflique et de benzyltrichloroacétimidate **III-11** (Schéma 113).

Schéma 113 : Protection d'un dérivé de sucre avec un groupement benzyle en milieu acide par Bundle et *al.*

Nous avons donc testé ces conditions dans notre synthèse en utilisant une zéolithe acide (H-USY) à la place de l'acide triflique. Malheureusement, malgré de nombreux tests, la protection n'a pas fonctionné. Le dérivé de sucre protégé **III-8** n'a pas été détecté (Schéma 114). Après réaction, le produit de départ **III-7** n'a pas été récupéré, il s'est dégradé.

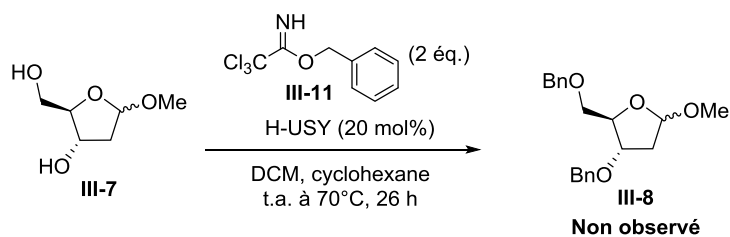
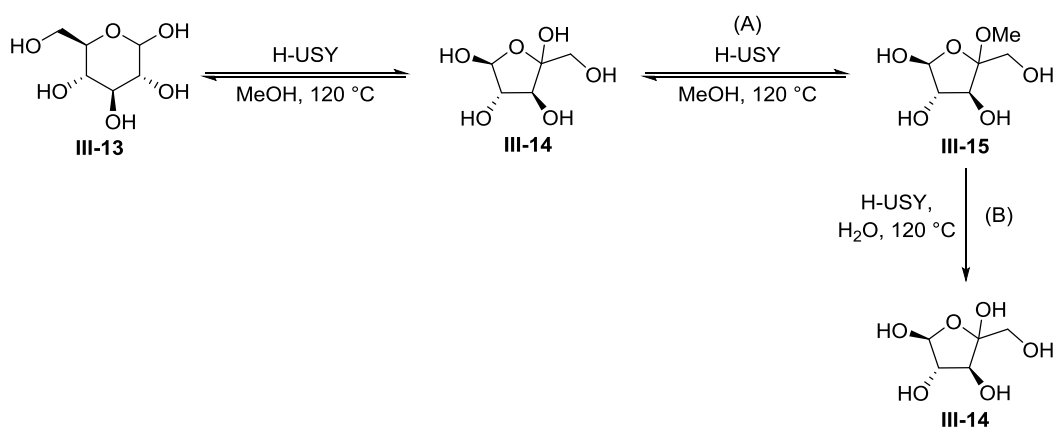


Schéma 114 : Test de benzylation de III-7 avec une zéolithe acide

Dans la synthèse initiale du dérivé de sucre III-9, les deux premières étapes sont effectuées sans purification intermédiaire. Nous avons donc réalisé l'acétalisation avec la zéolithe H-ZSM-5 puis la benzylation en condition classique et le rendement obtenu a été de 75%, ce qui est similaire aux conditions en homogène.

Nous nous sommes aussi intéressés à la troisième étape, la déprotection de la position anomérique. Une publication de Riisager et *al.* a retenu notre attention pour déterminer les conditions de la déprotection.²³¹ Ils ont étudié l'isomérisation du glucose en fructose en utilisant des zéolithes acides. La réaction a été effectuée à partir de glucose III-13 dans le méthanol à 120 °C avec une zéolithe acide. Dans ces conditions, le glucose III-13 est en équilibre avec le fructose III-14 qui va réagir immédiatement avec le méthanol pour former le fructoside méthyle III-15 (Schéma 115 A). Dans une deuxième étape, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel, puis la réaction est de nouveau chauffée à 120 °C et l'acétal III-15 est hydrolysé pour former le fructose III-14 (Schéma 115 B) Cette étape est irréversible contrairement aux précédentes. Notre intérêt s'est porté sur cette méthode car elle prouve que l'on peut déprotéger un groupement méthoxy anomérique en réalisant la réaction dans l'eau à 120 °C en utilisant une zéolithe acide.

Schéma 115 : Isomérisation du glucose en fructose catalysée par la zéolithe H-USY par Riisager et *al.*

Des tests ont donc été effectués afin de former l'hémiacétal III-9 à partir de l'acétal III-8 en utilisant la zéolithe H-USY. Nous avons choisi de réaliser les tests avec cette zéolithe car elle nous semble plus adaptée à la taille de l'acétal III-8 qui possède deux groupements benzyle. Dans un premier temps, nous avons effectué la réaction en faisant varier différents paramètres comme la charge catalytique, la température et le solvant (Tableau 14).

La réaction a été suivie par CCM, une tâche plus polaire est apparue. Après réaction, il s'est avéré que cette tâche correspondait à l'hémiacétal III-9. Le suivi CCM est donc basé sur l'évolution de cette tâche.

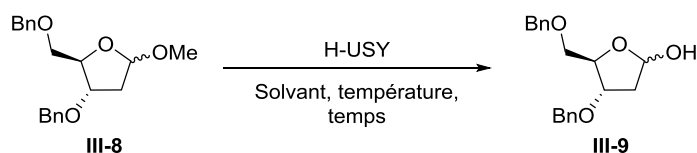
²³¹ S. Saravanamurugan, M. Paniagua, J. A. Melero, A. Riisager, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5246–5249.

Lors du premier test, la déprotection a été réalisée dans un mélange eau/THF de 1/9. Nous avons choisi ce mélange car l'excès de THF permet de solubiliser le réactif et l'eau permet d'hydrolyser l'acétal **III-8**. La réaction a été effectuée à température ambiante mais celle-ci semblait lente, la température a été augmentée jusqu'à 70 °C ; ceci a eu pour effet d'augmenter légèrement la conversion. Après 72h, le rendement a été estimé à 10% par RMN (Tableau 14, Entrée 1). Après analyse de la RMN, il semble qu'un produit parasite se soit formé lors de la réaction, ce dernier n'a pas pu être identifié. Le produit parasite est gênant car il a le même rapport frontal par CCM que l'acétal de départ **III-8**. Le suivi par CCM est donc délicat.

Nous avons décidé d'augmenter le ratio d'eau (Tableau 14, Entrée 2). De façon intéressante, ceci a eu pour effet d'augmenter la conversion à température ambiante. Cependant la conversion restant faible, la température a été augmentée jusqu'à 120 °C. Dans ces conditions après 25h, le rendement estimé était de 30%. Il semble donc qu'une température et un ratio d'eau élevés favorisent la réaction. Un test a donc été effectué dans l'eau pure et ce dernier s'est avéré satisfaisant (Tableau 14, Entrée 3). Lors de ce test, 10 mol% de la zéolithe H-USY ont été ajoutés au milieu de la réaction ; ceci a eu pour effet d'améliorer la conversion. Jusqu'à présent, le produit parasite a été observé dans toutes les réactions et il semble que ce dernier se forme avec le temps. Nous avons donc réalisé l'hydrolyse en diminuant le temps de manière importante. Après 3 h, l'hémiacétal **III-9** a pu être isolé avec un rendement de 51% (Tableau 14, Entrée 4). La réaction étant réalisée dans l'eau, la solubilité des produits n'est pas optimale. Pour remédier à ce problème, l'hydrolyse a été effectuée avec un peu de THF (ratio eau/THF de 9/1) ; et dans ces conditions, le rendement a presque augmenté de 10% (Tableau 14, Entrée 5).

Après analyse de ces différents résultats, il semble donc que les conditions optimales soient une température de 120 °C, un mélange eau/THF de 9/1 et une charge catalytique de 25 mol%. De plus, le temps semble être un paramètre essentiel dans la réaction.

Tableau 14 : Formation de l'hémiacétal **III-9** catalysée par des zéolithes acides



Entrée	Charge catalytique	Solvant	Température	Temps	Rdt
1	10 mol%	H ₂ O/THF (1/9)	t.a. à 70 °C	72 h	10% ^{(a), (b)}
2	10 mol%	H ₂ O/THF (1/1)	t.a. à 120 °C	25 h	30% ^{(a), (b)}
3	10 mol%+10 mol%	H ₂ O	120 °C	24h	40% ^{(a), (b)}
4	25 mol%	H ₂ O	120 °C	3 h	51% ^(b)
5	25 mol%	H ₂ O/THF (9/1)	120 °C	3 h	59% ^(b)

(a) Déterminé par RMN. (b) Produit parasite observé

Dans un second temps, afin d'optimiser la réaction d'hydrolyse de l'acétal **III-8**, une étude plus précise sur le temps de réaction a été réalisée (Tableau 15).

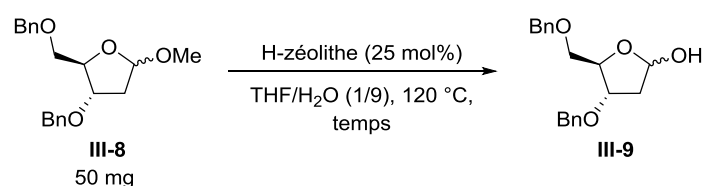
Le temps de réaction a tout d'abord été fixé à 1 h. Dans ces conditions, le rendement est de 44% mais le réactif de départ **III-8** est toujours présent, à hauteur de 40% (Tableau 15, Entrée 1). Il est donc nécessaire d'augmenter le temps de réaction. Après 2h de réaction, le réactif de départ est toujours observé mais en plus faible quantité (Tableau 15, Entrée 2). Sachant qu'après 3 h, du produit parasite apparaît, la réaction a été réalisée en 2h30 et dans ces conditions, le rendement a été nettement

amélioré, jusqu'à 68% (Tableau 15, Entrée 3). Cependant, il restait encore du réactif de départ (16%). Ces conditions sont les meilleures que nous ayons obtenues.

Afin de savoir si ces conditions sont compatibles avec de plus grosses quantités, la réaction a été réalisée avec 1 g de réactif de départ **III-8**. Après réaction, le rendement obtenu est similaire (Tableau 15, Entrée 4).

Enfin, afin de confirmer l'hypothèse de départ selon laquelle la zéolithe H-USY serait la meilleure zéolithe pour cette réaction, une zéolithe H-ZSM-5 a été employée. Cette dernière s'est avérée moins efficace (Tableau 15, Entrée 5).

Tableau 15 : Optimisation du temps de réaction lors de l'hydrolyse de l'acétal **III-8**



Entrée	Zéolithes	Temps	Rdt : III-8/III-9
1	H-USY	1 h	40%/44%
2	H-USY	2 h	32%/52%
3	H-USY	2h30	16%/68%
4	H-USY	2h30	10%/68%^(a)
5	H-ZSM-5	2h30	36%/34%

(a) Réaction réalisée avec 1 g de produit de départ **III-8**

Le rendement en utilisant des conditions hétérogènes (68%) est inférieur à celui obtenu en condition homogène (90%). Cependant, la réaction avec la zéolithe H-USY est plus rapide (2h30 au lieu de 48 h), le catalyseur est facilement récupérable en fin de réaction et potentiellement réutilisable.

Les deux étapes réalisées avec des zéolithes acides permettent de confirmer que la relation entre la taille des pores et la taille des molécules est cruciale afin d'obtenir un bon rendement. En effet, dans la première étape où les molécules sont plus petites, la zéolithe qui a les plus petits pores (H-ZSM-5) est la plus efficace. Dans la seconde étape, c'est l'inverse.

Après avoir préparé le dérivé de ribose **III-9**, il est nécessaire de fonctionnaliser ce dernier avec un groupement vinyldibromé ou un alcyne bromé. Le dérivé de ribose **III-9** possédant une fonction aldéhyde masqué, une réaction de Corey-Fuchs¹⁸³ a été envisagée afin d'introduire la fonction vinyldibromé. Cette dernière a été réalisée par la Dr. Sophie Borghèse et elle n'a pas fonctionné. Le vinyldibromé **III-5** n'a pas été observé (Schéma 116).

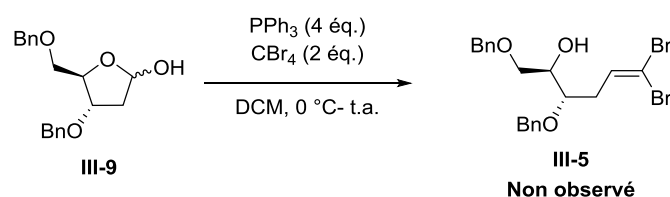


Schéma 116 : Formation du vinyldibromé **III-5** via une réaction de Corey-Fuchs

Une méthode alternative a donc été étudiée, Rassat *et al.* ont développé une procédure utilisant des sels de phosphonium dibromés pour générer des vinyldibromés à partir d'aldéhydes.^{182b} Cette

méthode possède l'avantage que l'ylure est préparé au préalable et non *in situ* comme dans la réaction de Corey-Fuchs, cela évite donc des réactions parasites. Rassat et *al.* ont ainsi pu préparer différents vinyldibromés **II-17** à partir des aldéhydes **I-105** en utilisant une base et un sel de phosphonium bromé préparé selon une procédure décrite par Ramirez et *al.* (Schéma 117).^{182a} De plus, la méthode développée par Rassat et *al.* permet également de préparer des alcynes terminaux **I-36** ou bromés **I-118**. En effet, après l'obtention du vinyldibromé, il est possible d'ajouter davantage de base dans le milieu réactionnel et selon la température, l'alcyne terminal **I-36** ou bromé **I-118** peut être isolé (Schéma 117 A et B). Cette méthode permettrait donc, selon les conditions, d'obtenir les précurseurs qui nous intéressent, c'est-à-dire le vinyldibromé **III-5** et l'alcyne bromé **III-6**.

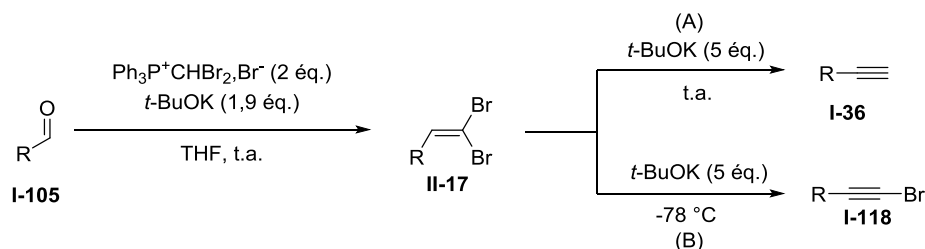


Schéma 117 : Préparation de vinyldibromés, d'alcynes terminaux et bromés en utilisant un sel de phosphonium dibromé par Rassat et *al.*

Rassat et *al.* n'ont pas effectué cette réaction avec des dérivés de sucres. Par contre, Demailly et *al.* ont utilisé quelques années plus tard les conditions de Rassat et *al.* pour préparer des dérivés d'aldoses vinyldibromés **III-17** (Schéma 118).²³² Il est à noter qu'ils n'ont pas utilisé exactement les mêmes conditions que Rassat et *al.* En effet, ils n'ont pas utilisé de base mais ont utilisé du zinc qui améliore le rendement.

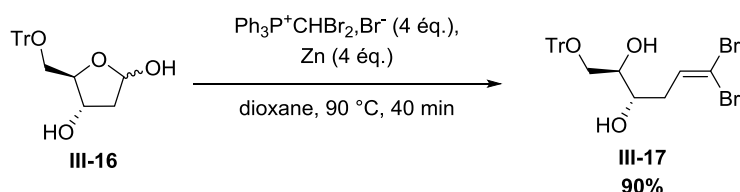


Schéma 118 : Préparation d'un vinyldibromé **III-17** à partir d'un aldose par Demailly et *al.*

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur la préparation du vinyldibromé **III-5**. La réaction a été testée dans les conditions de Rassat et *al.* et non avec du zinc. A partir du dérivé de ribose **III-9**, le vinyldibromé **III-5** a pu être isolé avec un excellent rendement de 91% après 5 h de réaction à température ambiante en présence du sel de phosphonium bromé et de $t\text{-BuOK}$ comme base (Schéma 119).

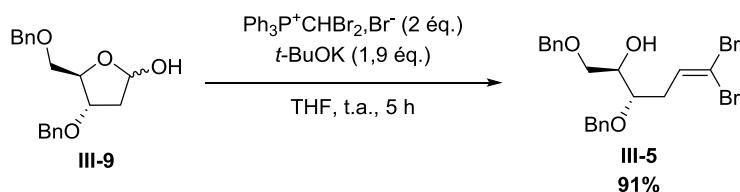


Schéma 119 : Synthèse du vinyldibromé **III-5** en utilisant les conditions de Rassat et *al.*

²³² F. Dolhem, C. Lièvre, G. Demailly, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1847–1849.

III.1.3. Ajustement de la rétrosynthèse : protection des dérivés bromés

Au vu des résultats précédents, il est nécessaire de modifier légèrement la rétrosynthèse proposée, afin de préparer l'ynamide **III-24** (Schéma 123). Ce dernier pourrait être obtenu par couplage entre le vinyldibromé **III-26** ou l'alcyne bromé **I-197** protégé et le pyrrole monosubstitué par un ester **I-199** en présence d'une zéolithe dopée au cuivre.

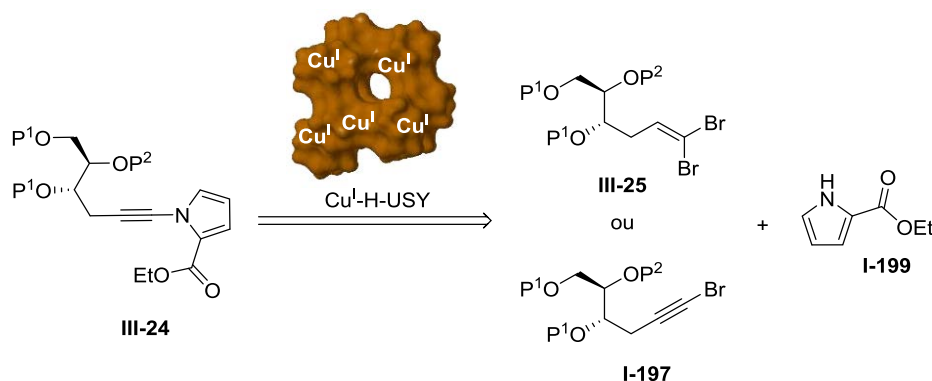


Schéma 123 : Révision de la rétrosynthèse : protection des dérivés bromés

III.1.3.1. Synthèse des partenaires bromés pour le couplage de type Hsung

L'utilisation d'un groupement protecteur implique deux étapes supplémentaires dans la synthèse totale. Le groupement protecteur est utile juste pour le couplage C-N, il doit donc pouvoir être mis en place facilement et enlevé de manière aisée. Notre choix s'est porté sur l'utilisation de groupements silylés car ils sont a priori stables dans les conditions du couplage, faciles à mettre en place et leur déprotection peut être réalisée sélectivement en conditions acide ou basique. Nous avons choisi le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) qui très utilisé en synthèse organique pour sa stabilité et le groupement triéthylsilyle (TES) qui est moins stable que le TBS (sensibilité aux conditions acides) mais plus facile à déprotéger.

La protection de l'alcool libre du vinyldibromé **III-5** par les groupements TBS et TES a été réalisée à partir de TBS-Cl et de TES-Cl en utilisant comme activateur et base de l'imidazole. Le vinyldibromé protégé par le groupement TBS **III-26a** a été isolé avec un excellent rendement de 97% (Schéma 124). En revanche, le vinyldibromé protégé par un groupement TES **III-26b** a été obtenu avec un rendement inférieur (80%). Dans ce cas, la conversion n'est pas complète, une partie du vinyldibromé **III-5** est récupérée à la fin de la réaction (5%).

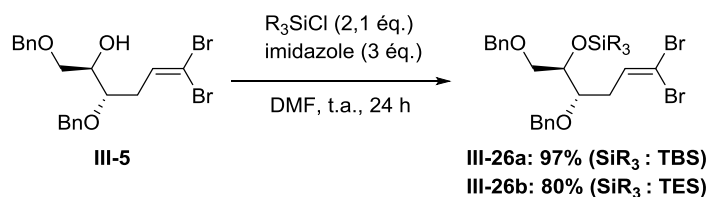


Schéma 124 : Protection de l'hydroxyle du vinyldibromé **III-5** par un groupement TBS ou TES

Les précurseurs vinyldibromés protégés **III-26** pour le couplage C-N ont donc été obtenus. Il reste maintenant à préparer l'autre précurseur pour le couplage, l'alcyne bromé **I-197**.

Comme nous l'avons vu précédemment, Rassat et *al.* ont montré qu'il était possible de former un alcyne bromé **I-118** à partir d'un vinyldibromé **II-17** en présence d'une base (Schéma 117).^{182b} Sachant que le vinyldibromé **II-26** est désormais protégé, il est possible de réaliser cette réaction. De plus, quelques années auparavant, de Meijere et *al.* avaient déjà préparé un alcyne bromé **III-28** à partir d'un vinyldibromé **III-27** en utilisant comme base du *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) (Schéma 125).²³⁴

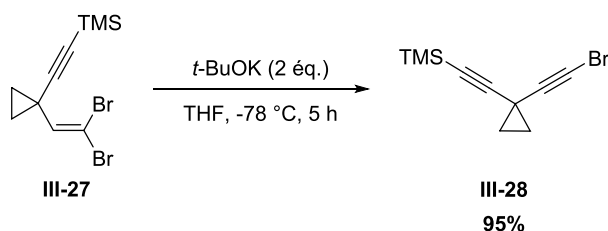


Schéma 125 : Synthèse d'un alcyne bromé à partir de vinyldibromé en présence d'une base par de Meijere et *al.*

Pour notre part, nous avons tout d'abord étudié la préparation de l'alcyne bromé protégé avec un groupement TBS **III-29a**. Le premier test a été effectué en utilisant les conditions de de Meijere et *al.* Le vinyldibromé **III-26a** a ainsi été mis en présence de *t*-BuOK (2 équ.) à -78 °C (Tableau 16, Entrée 1). La réaction a été suivie par RMN car le vinyldibromé **III-26a** et l'alcyne bromé **III-29a** ont le même rapport frontal sur CCM. La réaction ne fonctionnant pas, 3 équivalents de base ont été ajoutés puis la température a été augmentée jusqu'à température ambiante. Malgré ces modifications, l'alcyne bromé **III-29a** n'a pas été observé.

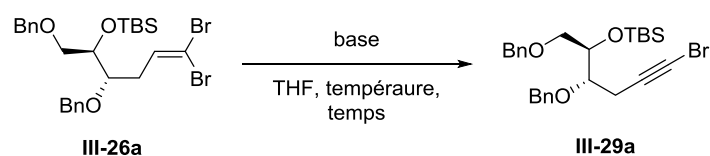
Nous avons pensé que la base n'était pas assez forte pour réaliser l'élimination. De leur côté, Pale et *al.* ont montré qu'il était possible d'utiliser une base plus forte comme le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS) pour effectuer ce type de réaction.²³⁵ Nous avons donc utilisé leurs conditions (Tableau 16, Entrée 2) ; à -78 °C, après 10 min et avec 1,1 équivalent de NaHMDS, le rendement a été estimé par RMN à 24%. La réaction fonctionne mais il est nécessaire de l'optimiser afin d'obtenir un meilleur rendement. De plus, le vinyldibromé **III-26a** et l'alcyne bromé **III-29a** n'étant pas séparables après réaction, il est nécessaire d'avoir une conversion complète.

Nous avons donc effectué de nouveau cette réaction en réalisant un suivi par RMN. Ce suivi a montré qu'en augmentant le temps de réaction, la conversion s'améliorait (Tableau 16, Entrée 3). De plus, lorsque de la base a été ajoutée en plus et que la réaction a été chauffée jusqu'à température ambiante, la conversion a été améliorée. Suite à ces observations, nous avons réalisé la réaction en utilisant du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) en excès (2,5 équ.) pendant 24 h de -78 °C à température ambiante. L'utilisation de LiHMDS a permis d'atteindre un rendement de 70 % (Tableau 16, Entrée 4).

Le temps de réaction semble important pour obtenir un bon rendement. En effet, en diminuant ce temps de 12 h à 6 h (Tableau 16, Entrées 5-6) ; l'alcyne bromé **III-29a** a été isolé avec un très bon rendement de 88%. La diminution du temps de réaction en dessous de 6 h n'a pas été bénéfique car la conversion n'est pas totale, comme l'ont montré les suivis cinétiques par RMN.

²³⁴ A. de Meijere, S. Kozhushkov, T. Haumann, R. Boese, C. Puls, M. J. Cooney, L. T. Scott, *Chem.-Eur. J.* **1995**, *1*, 124–131.

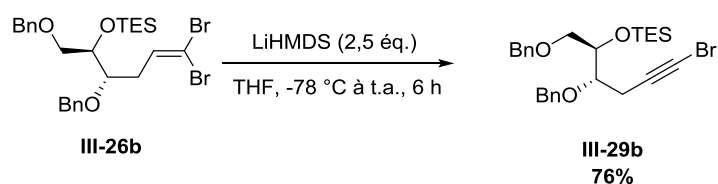
²³⁵ D. Grandjean, P. Pale, J. Chucho, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3529–3530.

Tableau 16 : Optimisation de la préparation de l'alcyne bromé **III-29a**

Entrée	Base	Température	Temps	Rdt
1	<i>t</i> -BuOK (2+3 éq.)	-78 °C à t.a.	20 h	-(a)
2	NaHMDS (1,1 éq.)	-78 °C	10 min	24%(a)
3	NaHMDS (1,5 +0,5 éq.)	-78 °C à t.a.	18 h	55%(a)
4	LiHMDS (1,5+1 éq.)	-78 °C à t.a.	24 h	70%(a)
5	LiHMDS (2,5 éq.)	-78 °C à t.a.	12 h	75%
6	LiHMDS (2,5 éq.)	-78 °C à t.a.	6 h	88%

(a) Déterminé par RMN

La même procédure a été employée afin de préparer l'alcyne bromé protégé par un groupement TES **III-29b** (Schéma 126). Ce dernier a été obtenu sans problème avec un rendement similaire de 76%.

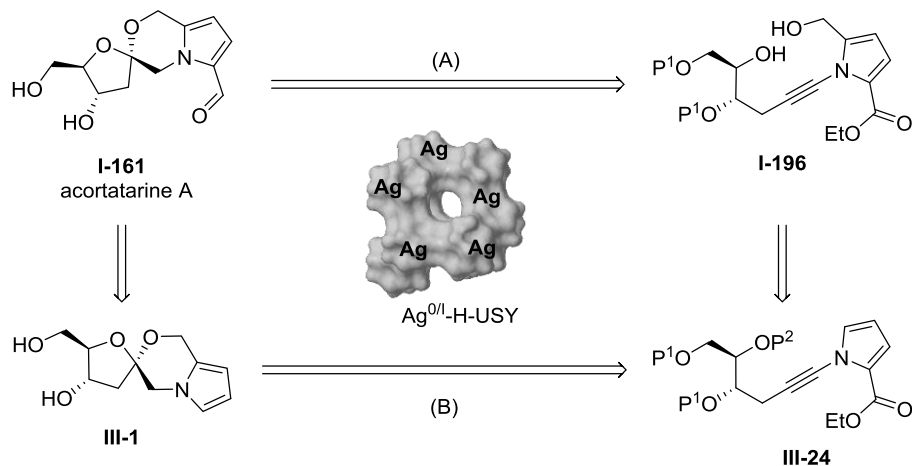
Schéma 126 : Préparation de l'alcyne bromé protégé avec un groupement TES **III-29b**

Nous avons donc désormais les quatre précurseurs (vinyl dibromés **III-26a-b** et alcynes bromés **III-29a-b**) pour réaliser des tests de couplage afin de former l'ynamide **III-24**. Ces synthèses ont été réalisées en six étapes avec des rendements globaux de 40% et 28% sur six étapes respectivement pour les groupements TBS et TES. Le rendement sur la série protégée par le groupement TES est un peu plus faible, ceci est dû à la plus grande sensibilité de ce groupement, notamment lors de la purification sur silice. Toutes les étapes de la synthèse peuvent être réalisées à l'échelle du gramme. Il est à noter que deux étapes de ces synthèses ont été réalisées avec des zéolithes acides, ce qui est très intéressant dans le cadre de notre objectif qui est de réaliser un maximum d'étapes avec des zéolithes dopées avec des métaux ou des zéolithes acides. Le Schéma 127 résume la préparation des différents précurseurs pour le couplage.

L'alcyne bromé **III-29a** semble beaucoup plus réactif que le vinyldibromé **III-26a**, ceci est en accord avec les travaux d'Evano *et al.*²¹⁹ et Hsung *et al.*^{113b} précédemment cités dans la Section II.1.2.2.2..

III.1.3.3. Accès au squelette de l'acortatarine A par fonctionnalisation de l'ynamide ou spirocétales

Dans la rétrosynthèse initiale, deux voies ont été envisagées pour accéder à l'acortatarine A **I-161** : soit la fonctionnalisation du pyrrole sur l'ynamide **III-24** pourrait avoir lieu en premier puis la spirocétales (Schéma 128 A), soit la spirocétales pourrait être effectuée en premier suivie de la fonctionnalisation du pyrrole accolé au spirocétal **III-1** (Schéma 128 B).



III.1.3.3.1. Voie A : fonctionnalisation directe du N-alcynylpyrrole

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la voie (A) c'est-à-dire la fonctionnalisation du pyrrole sur l'ynamide **III-30a**.

Dans la Section II.1.2.2.1., des pyrroles disubstitués ont été préparés par formylation de Vilsmeier-Haack, nous avons donc envisagé d'utiliser les mêmes conditions de réaction afin de former le pyrrole disubstitué **III-31a**. Cependant, lorsque la réaction a été effectuée, le produit attendu n'a pas été observé mais un autre produit supposé a été isolé **III-32** (Schéma 129). Ce dernier pourrait se former après déprotection du groupement silylé du fait de l'acide chlorhydrique libéré lors de la formylation de Vilsmeier-Haack, puis le *N,N*-diméthylchloroiminium généré *in situ* pourrait réagir avec l'alcool obtenu précédemment afin de former un formate. De plus, le *N,N*-diméthylchloroiminium pourrait réaliser une addition électrophile sur la triple liaison carbone-carbone. Enfin, l'élimination d'une molécule d'alcool benzylique permettrait d'obtenir le composé **III-32**.

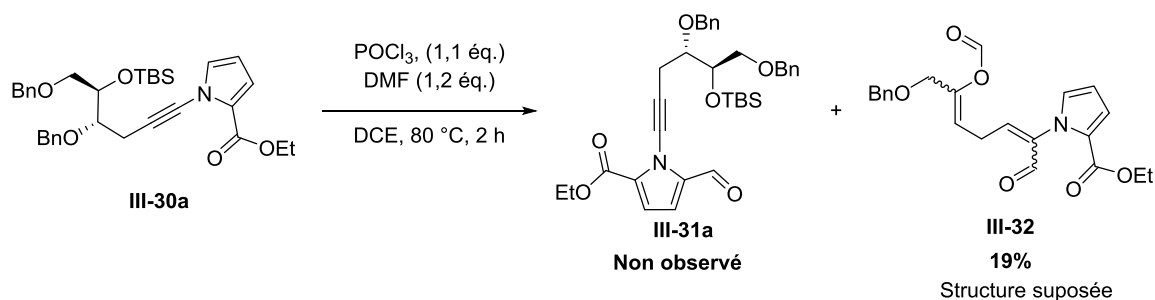


Schéma 129 : Formylation de Vilsmeier-Haack de l'ynamide III-30a

La formylation de Vilsmeier-Haack n'étant pas un succès, nous avons envisagé une autre voie de préparation pour former l'ynamide **I-196** via une bromation. En effet, si l'on parvient à bromer la position 5 du pyrrole **III-30a**, on peut ensuite espérer effectuer une hydroxycarbonylation catalysée au palladium en présence de monoxyde de carbone suivie de la réduction de l'acide carboxylique **III-34a** (Schéma 130). Skrydstrup et *al.* ont montré qu'il était possible de réaliser des hydroxycarbonylations sur des pyrroles.²³⁶

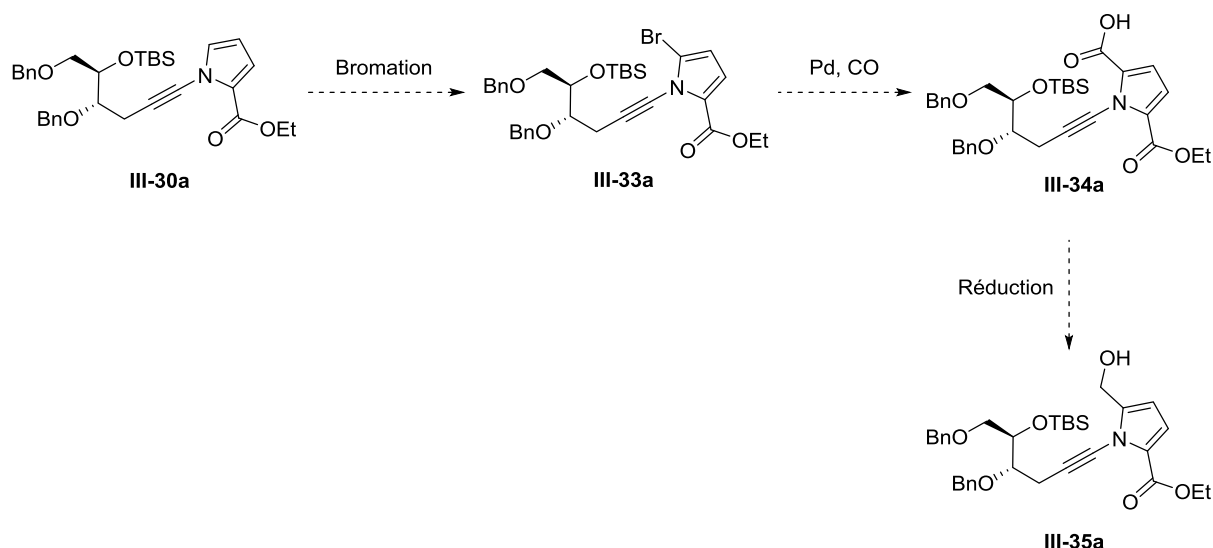


Schéma 130 : Fonctionnalisation du pyrrole envisagée via une bromation

Trost et *al.* ont décrit une méthode pour effectuer la bromation de pyrrole avec du *N*-bromosuccinimide lors de la synthèse totale de l'agelastatine A.²³⁷ Nous avons donc testé leur procédure afin de réaliser la bromation du pyrrole **III-30a** (Schéma 131). La réaction n'a pas fonctionné, l'ynamide **III-30a** s'est dégradé, sans que l'on puisse détecter l'ynamide avec le pyrrole bromé en position 5 **III-33a** attendu.

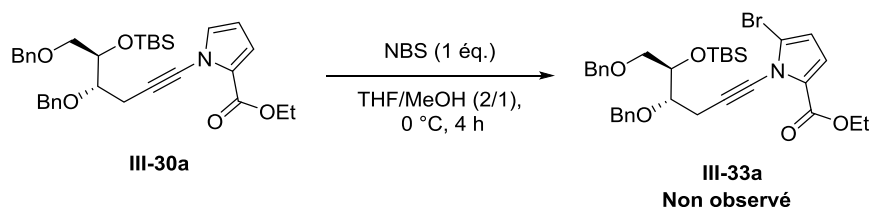


Schéma 131 : Bromation du pyrrole III-30a

²³⁶ S. Korsager, R. H. Taaning, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2891–2894.

²³⁷ B. M. Trost, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054–6055.

La fonctionnalisation de la position 5 du pyrrole sur l'ynamide **III-29a** semble être vraiment difficile. Nous nous sommes donc orientés vers la deuxième voie proposée (B).

III.1.3.3.2. Voie B : Spirocétalisation

Afin d'effectuer la spirocétalisation directement, il est nécessaire de déprotéger le groupement silylé et de réduire l'ester en alcool. Nous avons, dans un premier temps, évalué la réduction de l'ester en alcool.

Pour réduire l'ester de l'ynamide **III-30a**, nous avons tenté de réaliser la réaction avec du tétrahydroaluminate de lithium (LiAlH_4) comme réducteur. Le produit attendu n'a pas été observé (Schéma 132). L'ynamide **III-36a** n'étant plus stabilisé par un groupement électroattracteur, il est probablement instable.

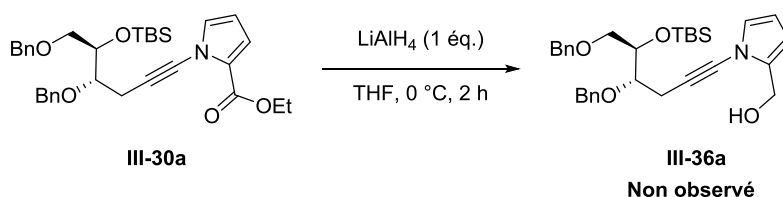


Schéma 132 : Réduction de l'ester avec du LiAlH_4

Sachant que la réduction de l'ester est difficile, nous avons décidé de déprotéger le groupement TBS puis nous avons envisagé de réaliser une cyclisation afin de former le tétrahydrofurane **III-37**. Un premier cycle serait déjà ainsi formé et on pourrait alors espérer former le spirocétal **III-38** suite à la réduction de l'ester en alcool, qui pourrait réagir intramoléculairement pour former la molécule souhaitée (Schéma 133).

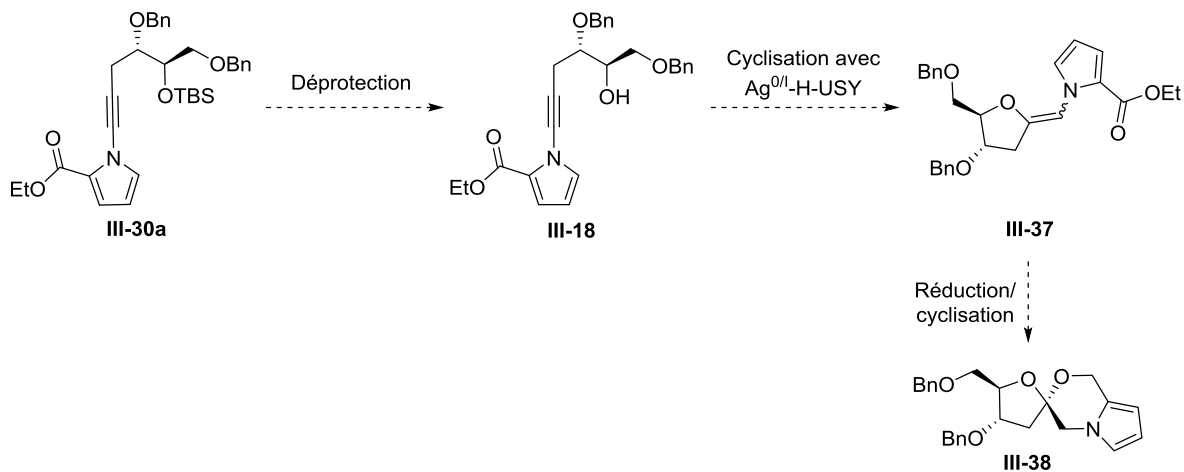


Schéma 133 : Synthèse proposée pour former le spirocétal **III-38** à partir de l'ynamide **III-30a**

Nous avons donc étudié la déprotection du groupement TBS qui peut être réalisée en conditions basique ou acide.

En milieu basique, nous avons utilisé du fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) comme source de fluorure selon les conditions standard de déprotection des groupements silylés. Lorsque nous avons effectué la réaction, nous n'avons pas obtenu l'ynamide déprotégé **III-18** mais un furane **III-39** avec un bon rendement de 61% (Schéma 134). Ce produit peut se former après la déprotection du groupement

TBS via une cyclisation intramoléculaire pour former un méthylène tétrahydrofurane qui se réarrange via l'élimination d'un groupement benzyloxy pour donner le furane **III-39**.

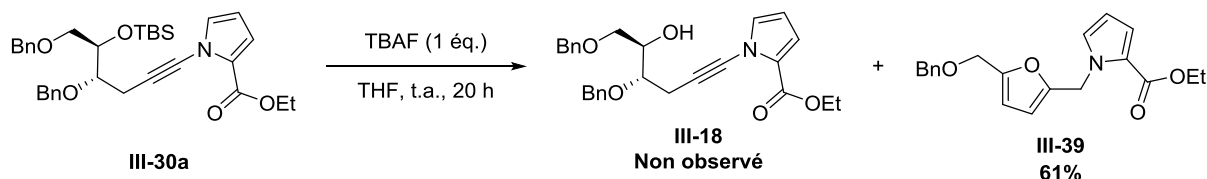


Schéma 134 : Déprotection du groupement TBS en présence de TBAF

La déprotection en milieu basique n'étant pas satisfaisante, nous avons testé la déprotection en milieu acide. Nous avons utilisé de l'acide *para*-toluènesulfonique monohydraté (APTS) et dans ces conditions, l'ynamide déprotégé **III-18** attendu a bien été isolé avec bon un rendement de 81% (Schéma 135). La réaction étant lente, l'APTS a été ajouté par portion tout au long de la réaction.

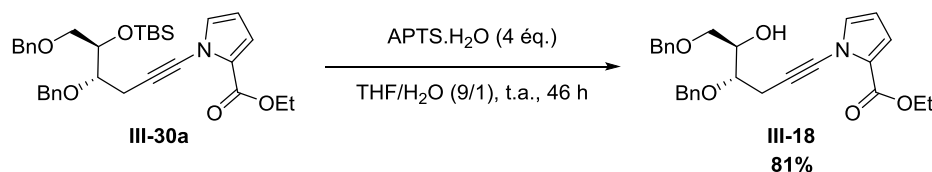


Schéma 135 : Préparation de l'ynamide déprotégé **III-18**

Avec ce produit en main, nous avons testé l'étape suivante qui est la formation du premier cycle en utilisant une zéolithe dopée à l'argent. Malheureusement, la réaction n'a pas fonctionné. Le méthylène tétrahydrofurane **III-37** n'a pas été observé (Schéma 136).

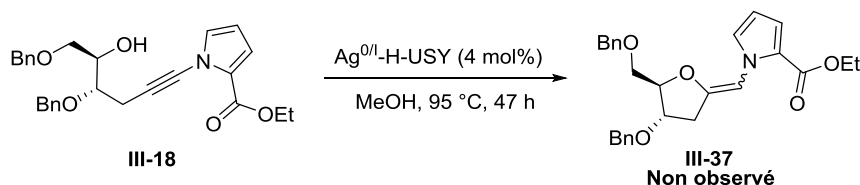


Schéma 136 : Cyclisation de l'ynamide **III-18** catalysée par la zéolithe $Ag^{0/I}$ -H-USY

Toutes les tentatives afin de continuer la synthèse totale de l'acortatarine A à partir de l'ynamide **III-30a** ou **III-18** sont restées vaines. Nous nous sommes donc résolus à envisager une autre voie de synthèse pour l'acortatarine A malgré l'excellent rendement obtenu lors de la synthèse de l'ynamide **III-30a**.

III.2. Stratégie finale : formation de l'acortatarine A via le couplage entre un dérivé bromé et un pyrrole disubstitué en positions 2,5

Le deuxième bras sur le pyrrole étant difficile à installer sur l'ynamide **III-30a**, nous avons supposé que ce dernier pourrait être placé avant le couplage pour effectuer le couplage avec un pyrrole disubstitué. Le squelette de l'acortatarine A **I-161** pourrait être obtenu par spirocéatalisation catalysée avec une zéolithe dopée à l'argent comme précédemment (Schéma 137). L'ynamide avec un pyrrole disubstitué **I-196** pourrait être préparé par couplage C-N en présence de la zéolithe Cu^I -H-USY à partir d'un pyrrole disubstitué **III-40** et du vinyldibromé **III-25** ou de l'alcyne bromé **I-197**. Le pyrrole disubstitué **III-40**

pourrait être synthétisé à partir de pyrrole-2-carboxylate d'éthyle **I-199**. Les dérivés bromés **III-25** et **I-197** ont, quant à eux, déjà été obtenus.

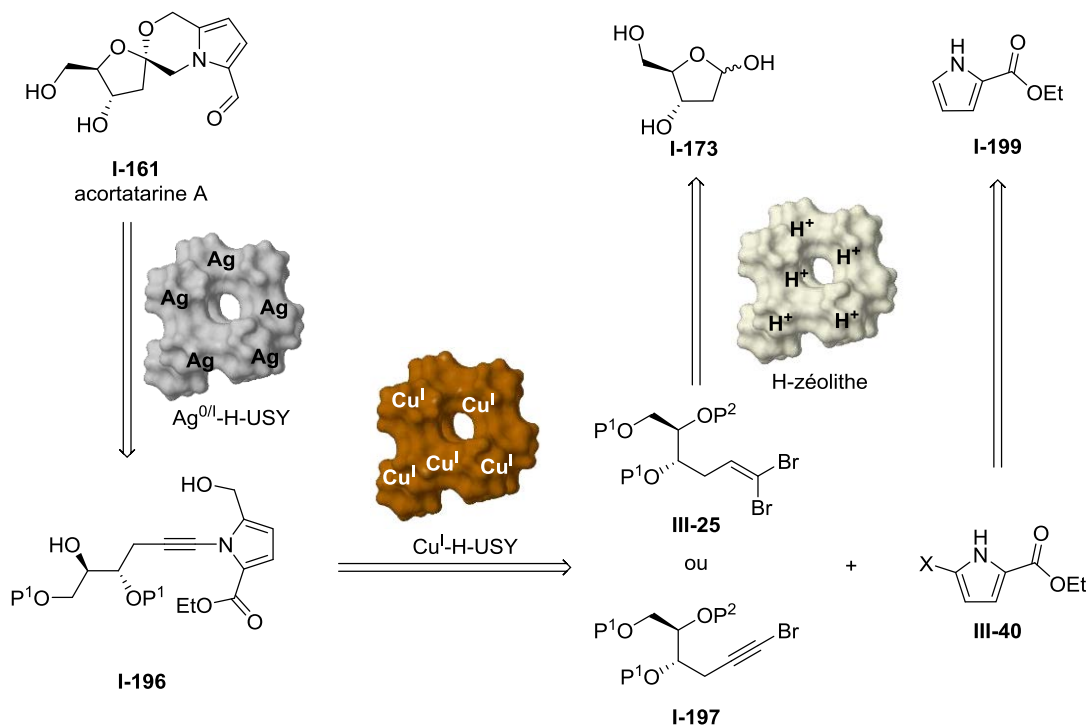


Schéma 137 : Rétrosynthèse finale proposée de l'acortatarine A

III.2.1. Formation de *N*-alcynylpyrroles via un couplage de type Hsung catalysée par Cu^{I} -H-USY

Nous avons testé différents pyrroles disubstitués en positions 2,5 dans le couplage avec les dérivés bromés notamment des pyrroles disubstitués par un ester et un brome, un formyle ou un alcool protégé ou non.

III.2.1.1. Utilisation d'un pyrrole disubstitué par un ester et un brome dans le couplage

Nous avons envisagé de réaliser le couplage avec le pyrrole 2,5-disubstitué par un ester et un brome **III-41** (Schéma 138) afin d'appliquer une voie de synthèse similaire à celle proposée lors de la fonctionnalisation de l'ynamide **III-30a**, c'est-à-dire effectuer une hydroxycarbonylation de l'ynamide bromé **III-33a** (Schéma 130).

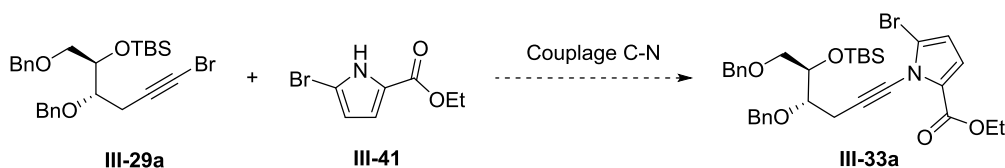
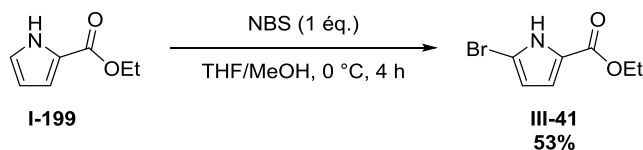
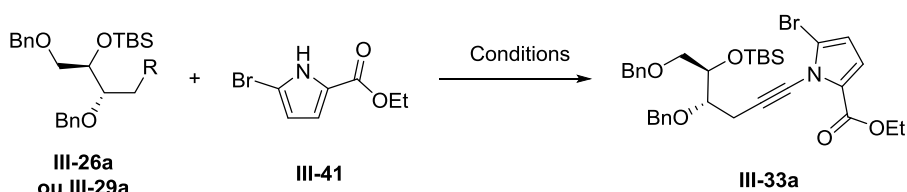


Schéma 138 : Couplage proposé pour former l'ynamide substitué avec un brome

Le pyrrole disubstitué **III-41** a été préparé dans les conditions décrites par Trost et *al.* (Schéma 139).²³⁷ Après réaction, nous avons pu isoler le produit souhaité **III-41** avec un rendement de 53%.

Schéma 139 : Bromation du pyrrole-2-carboxylate d'éthyle **I-199**

Ce pyrrole 2,5-disubstitué **III-41** a ensuite été engagé dans des tests de couplage avec le vinyldibromé **III-26a** ou l'alcyne bromé **III-29a** et en présence de la zéolithe Cu^I-H-USY comme catalyseur. Malheureusement, quel que soit le partenaire bromé utilisé, le couplage n'a pas fonctionné (Tableau 18, Entrées 1-2). Après réaction, les deux partenaires de couplage ont été récupérés sans modification ; il n'y a donc pas eu de conversion.

Tableau 18 : Tests de couplage avec le vinyldibromé **III-26a** ou l'alcyne bromé **III-29a** et le pyrrole disubstitué **III-41**

Entrée	Molécule	Catalyseur	Ligand	Base	Température	Solvant	Temps	Rdt
1	III-26a R : <chem>C=C(Br)Br</chem> (1,5 éq.)	Cu ^I -H-USY (12 mol%)	DMEDA (18 mol%)	Cs ₂ CO ₃ (4 éq.)	100 °C	dioxane	66 h	-
2	III-29a R : <chem>C#CC(Br)</chem> (2 éq.)	Cu ^I -H-USY (10 mol%)	phen (20 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 éq.)	110 °C	toluène	5 jours	-

Comme dans la partie précédente où l'on a cherché en vain à continuer la synthèse via une bromation, l'utilisation d'un pyrrole disubstitué par un brome n'est pas efficace. Nous nous sommes donc orientés vers l'emploi de pyrroles 2,5-disubstitués par un ester et un formyle ou un hydroxyméthyle.

III.2.1.2. Couplage de type Hsung avec des pyrroles 2,5-disubstitués par un ester et un formyle ou un hydroxyméthyle

Le premier pyrrole 2,5-disubstitué que nous avons voulu engager dans les tests de couplage avec les alcynes ou vinyldibromés est le 5-formylpyrrole-2-carboxylate d'éthyle **II-97**. Ce pyrrole a été obtenu comme dans dans la Section II.1.2.2.1 par formylation de Vilsmeier-Haack du pyrrole-2-carboxylate d'éthyle **I-199** (Schéma 140). Si le couplage entre le pyrrole **II-97** et les dérivés bromés **III-26a-b** et **III-29a-b** fonctionne, on pourrait alors effectuer une réduction de l'aldéhyde en alcool afin de former l'intermédiaire clé **I-196** pour la spirocétalisation.

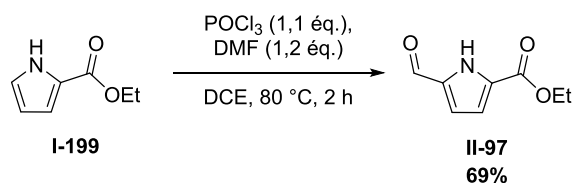
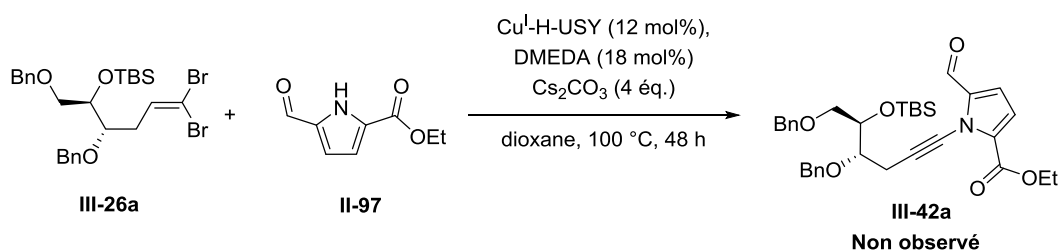


Schéma 140 : 5-Formylpyrrole-2-carboxylate d'éthyle : un candidat pour le couplage

Le couplage entre le vinyldibromé **III-26a** et le 5-formyl-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle **II-97** a donc été réalisé dans les conditions suivantes : Cu^{I} -H-USY (12 mol%) comme catalyseur, DMEDA (18 mol%) comme ligand, Cs_2CO_3 (4 éq.) en tant que base dans le dioxane à 100 °C pendant 48 h (Schéma 141). L'ynamide **III-42a** n'a pas été obtenu et comme avec le pyrrole 2,5-disubstitué par un ester et un brome, il n'y a pas eu de conversion. Cependant, seule une partie des réactifs de départ a été récupérée après la réaction.

Schéma 141 : Couplage entre le vinyldibromé **III-26a** et le pyrrole disubstitué **II-87** catalysé par la zéolithe Cu^{I} -H-USY

Un second partenaire pour le couplage a été testé, il s'agit du 5-hydroxyméthylpyrrole-2-carboxylate d'éthyle **II-98** (Figure 28). Ce partenaire est obtenu par réduction du pyrrole disubstitué précédent **II-97** (cf. Section II.1.2.2.1). Les tests préliminaires réalisés avec ce réactif pour effectuer le couplage se sont avérés peu probants (cf. Section II.1.2.2.2.) mais nous avons quand même décidé d'engager ce pyrrole dans le couplage car si ce dernier fonctionnait, l'ynamide diol serait directement obtenu sans étape supplémentaire.

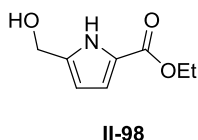


Figure 28 : 5-Hydroxyméthylpyrrole-2-carboxylate d'éthyle : un partenaire de couplage

Après avoir préparé le 5-hydroxyméthylpyrrole-2-carboxylate d'éthyle **II-98**, ce dernier a été engagé avec le vinyldibromé **III-26a** dans le couplage catalysé par la zéolithe Cu^{I} -H-USY (Schéma 142). Malheureusement, la réaction n'a pas fonctionné. Le pyrrole **II-98** n'a pas été récupéré après la réaction, il s'est probablement oligomérisé. De plus, le pyrrole pourrait chélater le cuivre et le rendre inactif.

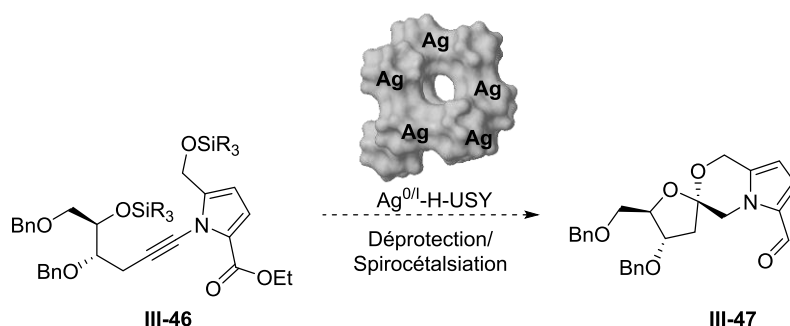


Schéma 144 : Déprotection et spirocétalisation en une seule étape envisagées par catalyse avec la zéolithe $Ag^{0}/H-USY$

Le pyrrole porteur d'un hydroxyméthyle protégé avec un groupement TBS **II-89a** a déjà été préparé dans la Section II.1.2.2.1. Par contre, le pyrrole protégé avec un groupement TES n'a pour sa part pas encore été préparé. Une procédure similaire à celle employée pour réaliser la protection avec le groupement TBS, a été utilisée. Le pyrrole 2,5-disubstitué protégé par un groupement TES **II-89b** a été obtenu à partir du pyrrole non protégé **II-98** en utilisant de l'imidazole comme activateur et base et du chlorure de triéthylsilyle (Schéma 145). La protection est plus rapide qu'avec le groupement TBS. Comme lors de la protection du vinyldibromé **III-5** par le groupement TES, un peu de réactif de départ a été isolé après réaction.

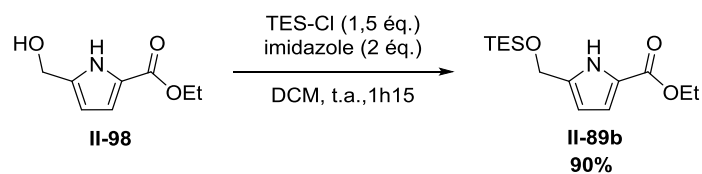
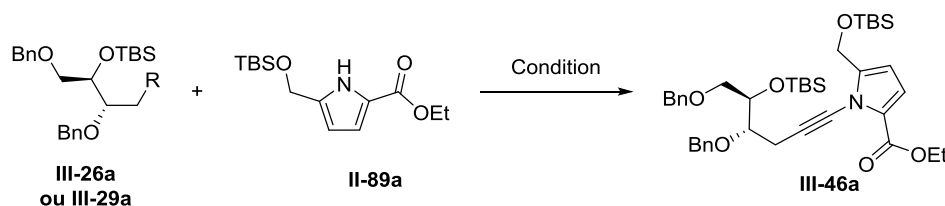




Schéma 145 : Protection du pyrrole **II-98** par un groupement TES

Tous les précurseurs pour le couplage de type Hsung ayant été synthétisés, nous avons donc commencé les tests de couplage. Dans un premier temps, nous avons réalisé ces tests avec les réactifs protégés par les groupements TBS.

Le couplage a donc été effectué avec le vinyldibromé **III-26a** et le pyrrole **II-89a** (Tableau 19, Entrée 1). Malheureusement, l'ynamide **III-46a** n'a pas été obtenu malgré un temps de réaction élevé. En revanche, lorsque le couplage a été réalisé avec l'alcyne bromé **III-29a**, l'ynamide **III-46a** a cette fois été isolé (Tableau 19, Entrée 2). La conversion de la réaction n'est pas complète et le rendement obtenu de 30% est modeste, mais ceci est à nuancer par la faible réactivité des pyrroles dans ce type de couplage. De plus, ce résultat est vraiment très intéressant car c'est le premier exemple de *N*-alcynylpyrrole substitué en positions 2 et 5. Comme pour les couplages avec les pyrroles monosubstitués, l'alcyne bromé **III-29a** semble plus réactif que le vinyldibromé **III-26a**.

Tableau 19 : Tests de couplage entre le pyrrole disubstitué **II-79a** et les dérivés bromés **III-26a** et **III-29a**

Entrée	Molécule	Catalyseur	Ligand	Base	Température	Solvant	Temps	Rdt
1	III-26a R :  (1,5 éq.)	Cu ^I -H-USY (12 mol%)	DMEDA (18 mol%)	Cs ₂ CO ₃ (4 éq.)	100 °C	dioxane	84 h	-
2	III-29a R :  (2 éq.)	Cu ^I -H-USY (10 mol%)	phen (20 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 éq.)	110 °C	toluène	48 h	30%

Après avoir préparé l'ynamide **III-46a** avec un succès relatif, nous avons cherché à améliorer le rendement du couplage en faisant varier de nombreux paramètres comme la base, le temps de réaction, le ligand, le nombre d'équivalents de chaque réactif, la source de cuivre (afin de pouvoir comparer la zéolithe Cu^I-H-USY à d'autres catalyseurs), la nature de l'halogène sur l'alcyne et le groupement protecteur. Les différents tests que nous avons réalisés sont présentés dans la partie suivante. Tous les couplages ont été réalisés avec l'alcyne bromé **III-29a** car c'est le seul qui nous a permis d'obtenir l'ynamide **III-46a**.

La conversion du couplage n'étant pas complète, nous avons voulu savoir si le catalyseur ne se désactivait pas. Pour évaluer cela, 10 mol% de la zéolithe Cu^I-H-USY ont été rajoutés après 24 h de réaction, mais cette addition n'a eu aucun effet et le rendement n'a pas changé. Le problème de conversion ne semble donc pas lié au catalyseur.

Dans un second temps, nous avons étudié l'influence de la base dans le couplage. Nous avons donc choisi des bases avec différents pKa pour réaliser le couplage dans les conditions qui ont permis de former l'ynamide **III-46a** : Cu^I-H-USY (10 mol%) comme catalyseur, 1,10-phénantroline (20 mol%) en tant que ligand dans le toluène à 110 °C pendant 48 h.

Skrydstруп et *et al.*¹⁸⁰ ont montré que la pureté de la base (hydratation ou non) était importante afin d'obtenir un bon rendement dans les couplages C-N (cf. Section II.1.1.3.). Afin d'éviter tout problème d'hydratation des bases, celles-ci ont été placées à l'étuve avant utilisation.

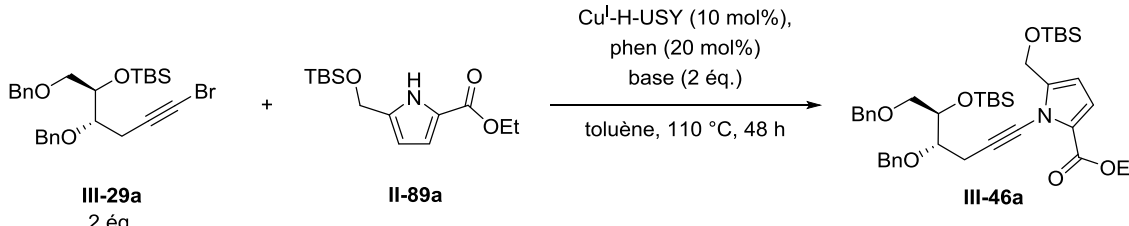
Différentes bases ont été employées (Tableau 20). L'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃) qui est une base faible (pKa = 6,3) ne permet pas d'obtenir un rendement satisfaisant dans le couplage (Tableau 20, Entrée 1). Nous avons ensuite testé plusieurs carbonates avec les contre-ions potassium, césium et sodium (Tableau 20, Entrées 2-4). Les carbonates de césium et de sodium (pKa = 10) ont donné de moins bons résultats que celui obtenu avec le carbonate de potassium.

Le phosphate de potassium (pKa = 12) est employé dans de nombreux couplages C-N avec une bonne efficacité.¹¹³ Nous avons donc évalué cette base dans le couplage et cette dernière s'est avérée beaucoup plus efficace car après réaction, l'ynamide **III-46a** a été isolé avec un rendement de 50% (Tableau 20, Entrée 5). Des bases avec un pKa légèrement supérieur au phosphate de potassium ont également été engagées dans le couplage mais avec ces dernières, le couplage n'a pas ou très peu

fonctionné (Tableau 20, Entrées 6-7). Dans tous les couplages précédents, la conversion n'est pas complète et une partie des réactifs de départ a été récupérée.

Une dernière base inorganique forte (NaH, pKa=35) a été employée mais sans succès (Tableau 20, Entrée 8). Après réaction, aucune trace de pyrrole n'a été isolée, il a probablement dû former des oligomères. Nous avons enfin testé trois autres bases dont une base organique, la DIPEA, mais aucune n'a permis de former l'ynamide **III-46a** (Tableau 20, Entrées 9-11).

Tableau 20 : Evaluation de l'influence de la base



Entrée	1	2	3	4	5	6	7
Base	NaHCO ₃	K ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	K ₃ PO ₄	Ca(OH) ₂	KOH
pKa	6,3	10	10	10	12	14	15
Rdt	6%	30%	16%	4%	50%	2%	-

Entrée	8	9	10	11
Base	NaH	AcONH ₄	EtONa	DIPEA
pKa	35	9	15,5	11,4
Rdt	-	-	-	-

A l'issue de ces différents tests, le phosphate de potassium s'avère être la meilleure base pour réaliser ce couplage et former l'ynamide **III-46a**. Cette base sera donc employée dans toutes les réactions de couplage qui vont suivre.

Lors du couplage avec le phosphate de potassium, d'autres produits que l'ynamide **III-46a**, ont été récupérés après purification. La conversion n'étant pas complète, l'alcyne bromé **III-29a** a été récupéré en grande partie après la réaction ($\approx 60\%$). Par contre, le pyrrole **II-89a** s'est dégradé davantage pendant la réaction, il n'a été récupéré que de manière partielle ($\approx 40\%$). Aucune trace de pyrrole déprotégé n'a été observée. De plus, du diyne **III-48** issu de l'homocouplage de l'alcyne bromé a été isolé à hauteur de 14% (Schéma 146). Ce dernier peut se former via un couplage de type Glaser.

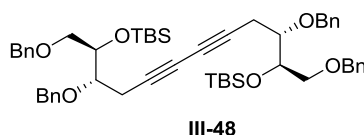


Schéma 146 : Diyne obtenu lors du couplage

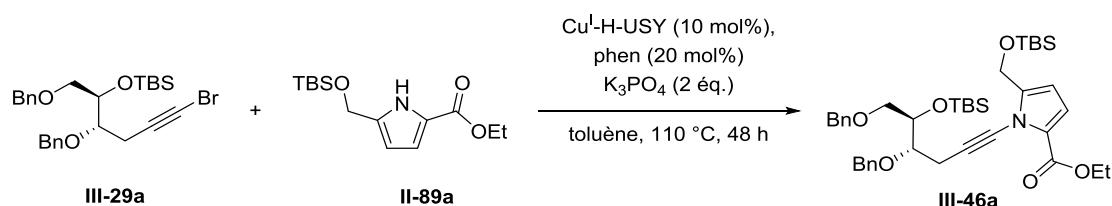
Dans les conditions utilisées ci-dessus, le réactif limitant est le pyrrole disubstitué **II-89a** et deux équivalents d'alcyne bromé **III-29a** sont employés (Tableau 21, Entrée 1). Nous avons voulu connaître l'influence du nombre d'équivalents de chaque réactif dans la réaction.

Nous avons tout d'abord effectué le couplage avec la même quantité d'alcyne bromé **III-29a** que de pyrrole **II-89a**. La réaction a fonctionné, mais l'ynamide **III-46a** n'a été isolé qu'avec un rendement faible de 16% (Tableau 21, Entrée 2). Le couplage a ensuite été effectué avec un léger excès d'alcyne

bromé **III-29a**, le rendement obtenu est correct (Tableau 21, Entrée 3) mais inférieur à celui obtenu dans les conditions de référence (Tableau 21, Entrée 1).

Nous avons enfin inversé le nombre d'équivalents par rapport aux conditions de départ, c'est-à-dire que le pyrrole est alors en excès. De manière surprenante, la réaction n'a pas du tout fonctionné et aucune trace de l'ynamide **III-46a** n'a pu être isolée (Tableau 21, Entrée 4). Il semblerait donc que si le pyrrole est en excès, une espèce inactive se forme avec le cuivre (I) bloquant ainsi la réaction. Cette supposition est à mettre en lien avec les études réalisées sur la concentration du ligand et la formation de dimère lors des couplages C-N (cf. Section II.1.1.3). On pourrait imaginer que si la concentration en pyrrole est trop élevée, un complexe de cuivre moins réactif pourrait se former, voire un dimère de cuivre insoluble.

Tableau 21 : Etude de l'influence du nombre d'équivalents de chaque réactif dans le couplage



Entrée	III-29a	II-89	Rdt
1	2 éq.	1 éq.	50%
2	1 éq.	1 éq.	16%
3	1,2 éq.	1 éq.	31%
4	1 éq.	2 éq.	-

Le ratio entre l'alcyne bromé **III-29a** et le pyrrole **II-89a** (2/1 respectivement) utilisé lors des premières réactions semblent donc être le meilleur. Ce ratio sera conservé dans la suite de l'étude.

Afin de savoir si la zéolithe Cu^I-H-USY est un bon catalyseur pour former l'ynamide **III-46a**, nous avons utilisé différents catalyseurs homogènes ou hétérogènes dans le couplage.

Deux sources de cuivre classiquement utilisées dans les couplages pour former des ynamides (CuCl et CuSO₄), ont été employées et ont permis d'isoler l'ynamide **III-46a**, mais avec un rendement proche de 20% (Tableau 22, Entrée 1-2) ce qui est inférieur au rendement obtenu avec la zéolithe Cu^I-H-USY (Tableau 22, Entrée 3). Le cuivre semble donc plus actif avec notre catalyseur hétérogène qu'en condition homogène.

D'autres catalyseurs hétérogènes contenant du cuivre ont été engagés dans la réaction de couplage. Un polystyrène gréffé avec un ligand aminé qui peut coordiner de l'iodure de cuivre (CuI@A21), a été utilisé par Girard et *al.* dans des cycloadditions de Huisgen.²³⁹ Ce catalyseur supporté a permis d'obtenir un rendement moyen de 34% pour la formation de l'ynamide **III-46a** (Tableau 22, Entrée 4). Une silice mésoporeuse dopée avec du cuivre (II) a également été utilisée pour ce couplage. Lubin-Germain et *al.* ont aussi utilisé cette silice dopée dans des réactions de chimie click.²⁴⁰ Un rendement proche de celui obtenu avec la zéolithe Cu^I-H-USY a été obtenu lors de la réaction avec ce catalyseur (Tableau 22, Entrée 5).

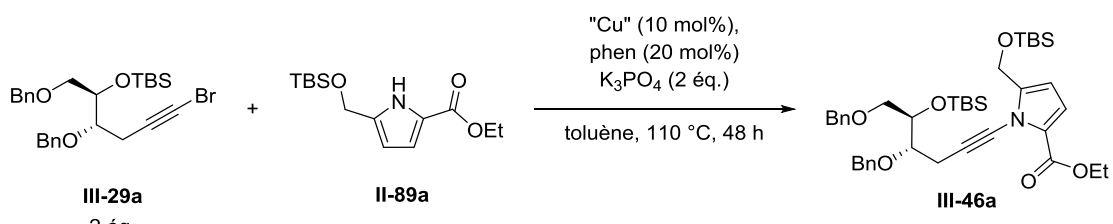
²³⁹ C. Girard, E. Önen, M. Aafort, S. Beauvière, E. Samson, J. Herscovici, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689–1692.

²⁴⁰ I. Jlalía, F. Gallier, N. Brodie-Linder, J. Uziel, J. Augé, N. Lubin-Germain, *J. Mol. Catal. Chem.* **2014**, *393*, 56–61.

Du charbon dopé avec du cuivre a également été employé mais sans trop de succès (Tableau 22, Entrée 6).²⁴¹

Enfin un ZIF-8 (MOF avec des imidazoles)²⁴² a été engagé dans le couplage mais ce dernier n'a pas permis de former l'ynamide **III-46a** (Tableau 22, Entrée 7). Ceci est vraisemblablement dû à l'inaccessibilité du cuivre, car il est intégré dans la charpente du ZIF-8.

Tableau 22 : Variation de la source de cuivre dans la formation de l'ynamide **III-46a**



Entrée	1	2	3	4	5	6	7
Catalyseur	CuCl	CuSO ₄	Cu ^I -H-USY	Cu ^I @A21	Cu ^{II} -SBA-15	Cu/C	Cu ^{II} -ZIF-8
Rdt	18%	21%	50%	34%	44%	7%	-

Les supports microporeux et mésoporeux (Cu^I-H-USY et Cu^{II}-SBA-15) semblent donc être les catalyseurs les plus appropriés pour réaliser le couplage entre l'alcyne bromé **III-29a** et le pyrrole **II-89a** afin de former l'ynamide **III-46a**. De plus, la zéolithe Cu^I-H-USY reste le meilleur catalyseur avec un rendement de 50%. Pour expliquer cela, on peut penser que l'immobilisation du cuivre cationique dans les pores permet de limiter la formation d'espèces inactives de cuivre comme par exemple les composés dimériques.

Les ligands influencent aussi de manière importante le rendement des réactions de couplage C-N.^{83b} Nous avons testé quatre autres ligands en plus de la 1,10-phénantroline **C** dans le couplage permettant de former l'ynamide **III-46a** (Schéma 147). Ces ligands sont tous des diamines plus ou moins encombrées et rigides, sauf un ligand de type amino acide qui est la proline **A**.

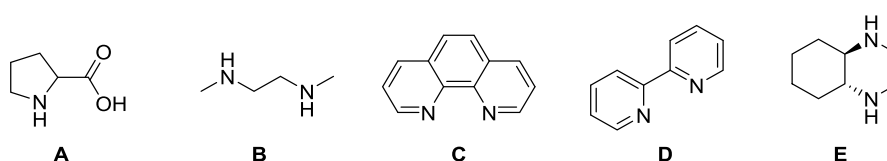


Schéma 147 : Ligands utilisés dans les tests de couplage pour former l'ynamide **III-65a**

Avec la proline **A**, le couplage n'a pas très bien fonctionné. La conversion n'est pas complète, les réactifs de départ ont été partiellement récupérés et le rendement est de seulement 10% (Tableau 23, Entrée 1). Ce type de ligand ne semble donc pas adapté à ce couplage.

Nous avons ensuite testé la DMEDA **B** qui est une diamine peu encombrée et flexible. Ce ligand a été employé avec succès par Evano et *al.* lors de la synthèse d'ynamides à partir de vinyldibromés.¹⁸¹ L'ynamide **III-46a** a été isolé avec un rendement un peu inférieur à celui obtenu avec la 1,10-phénantroline **C** (Tableau 23, Entrée 2 vs 3).

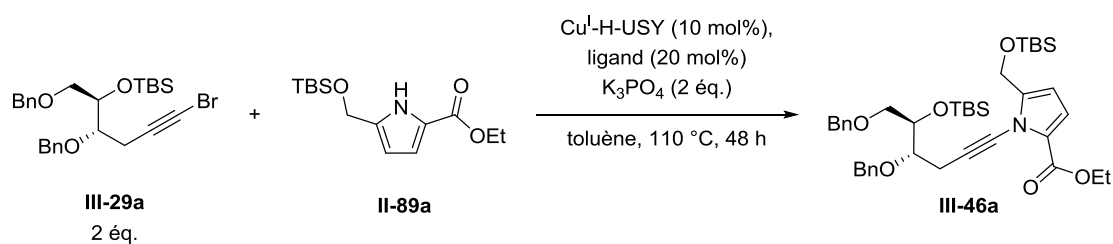
²⁴¹ B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235–8238.

²⁴² A. Schejn, A. Aboulaich, L. Balan, V. Falk, J. Lalevée, G. Medjahdi, L. Aranda, K. Mozet, R. Schneider, *Catal Sci Technol* **2014**, *5*, 1829–1839.

Une 2,2'-bipyridine **D** a ensuite été engagée dans la réaction de couplage mais sans grand succès malgré sa forte analogie avec la 1,10-phénantroline (Tableau 23, Entrée 4). Ce ligand est cependant plus flexible que la 1,10-phénantroline. Il semble donc que le ligand doit posséder un minimum de rigidité.

Pour vérifier cela, nous avons utilisé la *N-N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine **E**, analogue de la DMEDA **B** mais plus rigide, mais aussi moins volumineuse que la 1,10-phénantroline **C**. Cette diamine s'est avérée efficace et a permis d'améliorer le rendement pour atteindre 56% (Tableau 23, Entrée 5). Le ligand **E** semble donc être le bon compromis entre encombrement et rigidité.

Tableau 23 : Tests d'optimisation de la nature du ligand



Entrée	Ligand	Rdt
1	A	10%
2	B	41%
3	C	50%
4	D	11%
5	E	56%

Ces tests ont permis d'améliorer le rendement, certes de façon modeste mais satisfaisante au vu de la difficulté à trouver des conditions réactionnelles qui permettent de former l'ynamide **III-46a** avec efficacité.

Dans la suite des tests, le ligand de référence restera la 1,10-phénantroline **C** car celle-ci est beaucoup plus accessible que la *N-N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine **E**. Dans le cas où le couplage fonctionne bien avec la 1,10-phénantroline **C**, le ligand **E** sera également testé.

Nous nous sommes par ailleurs intéressés à la nature de l'halogène sur l'alcyne. Toutes les réactions que nous avons réalisées au préalable ont été effectuées avec un alcyne bromé et c'est le cas aussi pour la plupart des couplages C-N pour former des ynamides décrits dans la littérature. Cependant, Danheiser et *al.* ont également préparé un ynamide à partir d'alcyne iodé.²⁴³ Ils sont parvenus à synthétiser l'ynamide **III-51** à partir d'un carbamate **III-50** et d'un alcyne iodé **III-49** dans les conditions développées au sein de leur laboratoire (KHMDS, CuI) (Schéma 148).

²⁴³ T. Y. Lam, Y.-P. Wang, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9396–9414.

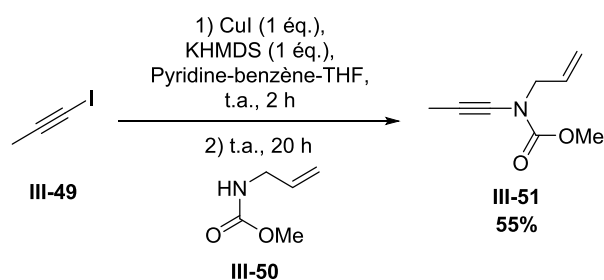
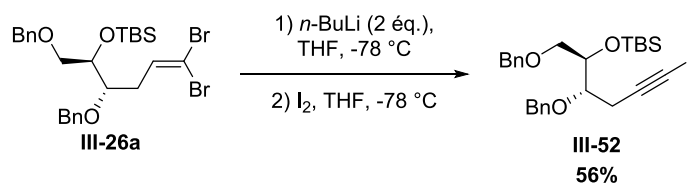


Schéma 148 : Exemple de préparation d'un ynamide à partir d'un alcynes iodé par Danheiser et al.

Nous avons donc voulu évaluer la réactivité de l'alcyne iodé **III-52** dans notre couplage. Pour cela, nous l'avons préparé en une seule étape à partir du vinyldibromé protégé **III-26a** en utilisant une méthode décrite par Ley et al.²⁴⁴ Après réaction, nous avons isolé l'alcyne iodé **III-52** avec un rendement de 56%, ce qui est suffisant dans un premier temps pour évaluer sa réactivité dans le couplage pour former des ynamides (Schéma 149).

Schéma 149 : Préparation de l'alcyne iodé **III-52**

L'alcyne iodé étant préparé, nous l'avons engagé en couplage dans les dernières conditions optimisées (Schéma 150). Le couplage n'a pas du tout fonctionné et les réactifs de départ ont été partiellement récupérés après réaction. Ceci est plutôt surprenant car on aurait pu penser que l'alcyne iodé était beaucoup plus réactif que l'alcyne bromé. De plus, il est stable dans les conditions réactionnelles.

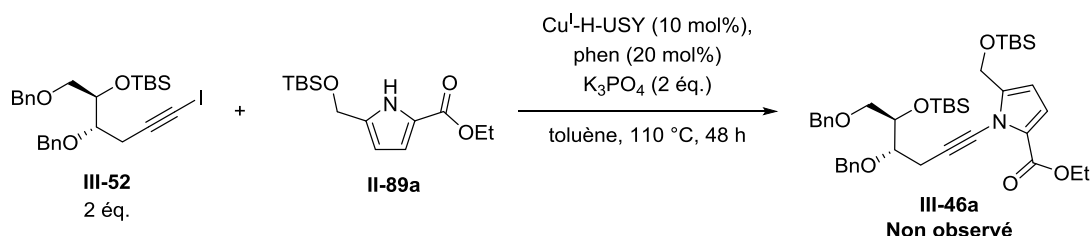


Schéma 150 : Tentative de couplage avec un alcynes iodé

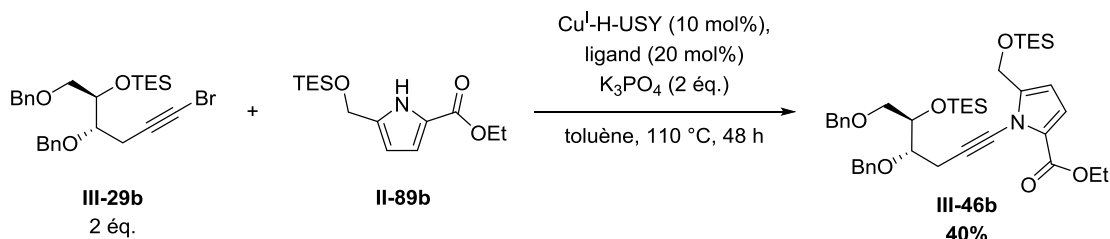
Enfin, nous avons évalué l'influence du groupement protecteur dans le couplage pour former l'ynamide **III-46**. Les partenaires de couplage avec un groupement protecteur TES (alcynes bromés **III-29b** et pyrrole **II-79b**) ayant déjà été préparés, ils ont été engagés dans le couplage de type Hsung catalysé par la zéolithe Cu^I-H-USY (Tableau 24). La réaction a tout d'abord été effectuée avec de la 1,10-phénantroline **C** comme ligand. Dans ces conditions, l'ynamide **III-46b** a été isolé avec un rendement de 40% (Tableau 24, Entrée 1). Le passage du groupement TBS au groupement TES provoque donc une baisse de rendement de 10%. Ceci peut s'expliquer par la sensibilité du groupement TES aux conditions acides.

Lorsque la *N*-*N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine **E** a été utilisée dans ce couplage avec les groupements TBS, le rendement a été amélioré. Nous avons donc testé ce ligand dans le couplage avec

²⁴⁴ A. Leyva, F. E. Blum, P. R. Hewitt, S. V. Ley, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2348–2358.

les groupements TES, mais il n'a pas eu l'effet escompté. En effet, le rendement obtenu pour l'ynamide **III-46b** s'est avéré inférieur à celui obtenu avec la 1,10-phénantroline **C** (Tableau 24, Entrée 2).

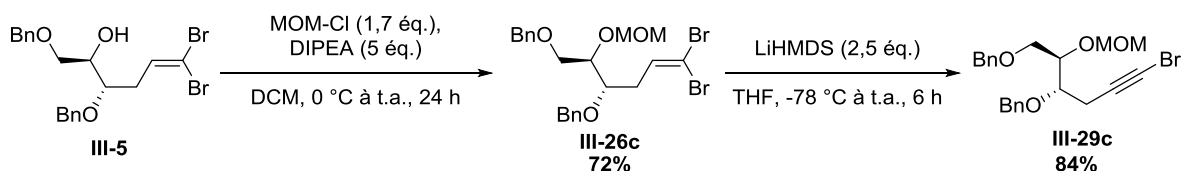
Tableau 24 : Couplage entre l'alcyne bromé **III-29b** et le pyrrole disubstitué **II-89b**



Entr\u00e9e	Ligand	Rendement
1	C	40%
2	E	30%

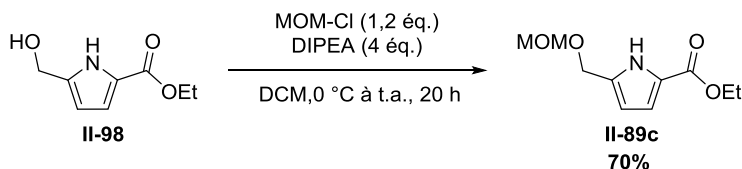
Jusqu' \u00e0 pr\u00e9sent, seuls des groupements silyl\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 engag\u00e9s dans le couplage pour former l'ynamide **III-46**. Nous avons donc d\u00e9cid\u00e9 de pr\u00e9parer des partenaires de couplage avec un groupement protecteur d'une nature diff\u00e9rente. Nous avons choisi un \u00e9ther : le m\u00e9thoxym\u00e9thyle (MOM) qui est facile \u00e0 mettre en place et \u00e0 d\u00e9prot\u00e9ger.

Dans un premier temps, le vinyldibrom\u00e9 **III-26c** a donc \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9 \u00e0 partir du vinyldibrom\u00e9 non prot\u00e9g\u00e9 **III-5** (Sch\u00e9ma 151). En pr\u00e9sence de chlorom\u00e9thoxym\u00e9thane (MOM-Cl) et d'une base, le vinyldibrom\u00e9 **III-5** a \u00e9t\u00e9 prot\u00e9g\u00e9 puis une \u00e9limination en condition basique (condition similaire \u00e0 celle employ\u00e9e avec les groupements silyl\u00e9s) a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e afin de former l'alcyne brom\u00e9 prot\u00e9g\u00e9 **III-29c** d\u00e9sir\u00e9.



Sch\u00e9ma 151 : Synth\u00e8se de l'alcyne brom\u00e9 prot\u00e9g\u00e9 par un m\u00e9thoxym\u00e9thyle **III-29c**

Dans un second temps, nous avons synth\u00e9tis\u00e9 le pyrrole prot\u00e9g\u00e9 avec un MOM **II-89c** \u00e0 partir du pyrrole disubstit\u00e9 **II-98** pr\u00e9par\u00e9 pr\u00e9c\u00e9demment. Une protection avec du MOM-Cl a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e en pr\u00e9sence d'une base (Sch\u00e9ma 152). Le pyrrole prot\u00e9g\u00e9 avec un MOM a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 70%.



Sch\u00e9ma 152 : Pr\u00e9paration du 5-((m\u00e9thoxym\u00e9thoxy)m\u00e9thyle)pyrrole-2-carboxylate d'\u00e9thyle **II-89c**

Les deux partenaires prot\u00e9g\u00e9s par des MOM ont \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9s avec succ\u00e8s ; ils ont donc \u00e9t\u00e9 engag\u00e9s dans le couplage afin de former l'ynamide **III-46c** (Sch\u00e9ma 153). Les conditions r\u00e9actionnelles sont l\u00e9g\u00e8rement diff\u00e9rentes lors de cette r\u00e9action. En effet, celle-ci ayant \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e avant l'optimisation de la base, le couplage a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 avec du carbonate de potassium et non du phosphate de

potassium. Après 48 h, l'ynamide **III-46c** a été isolé avec un rendement de 20% ce qui est légèrement inférieur à celui obtenu dans les mêmes conditions avec un groupement TBS (Tableau 20, Entrée 2, 30%). Il semble donc que les groupements protecteurs silylés soit un peu plus adaptés à ce couplage.

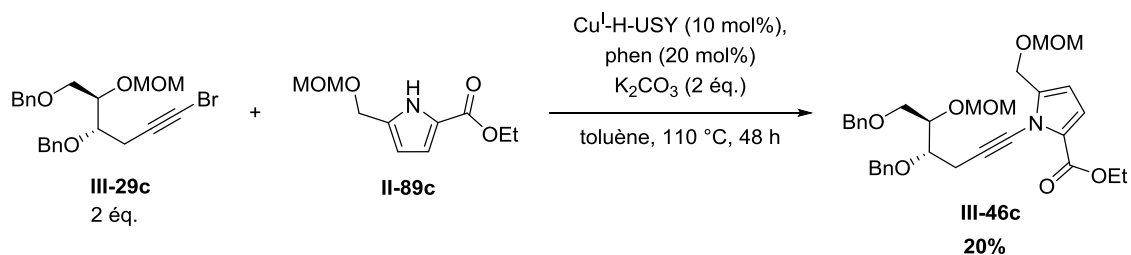


Schéma 153 : Couplage entre l'alcyne bromé **III-29c** et le pyrrole disubstitué **II-89c** protégés par des groupements MOM

A la suite de tous ces tests pour améliorer le rendement, il apparaît que les conditions réactionnelles qui sont les plus efficaces sont les suivantes : $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-H-USY}$ (10 mol%) comme catalyseur, *N-N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine ou 1,10-phénantroline (20 mol%) en tant que ligand et K_3PO_4 (2 éq.) comme base dans le toluène à 110 °C pendant 48 h.

Les deux ynamides **III-46a** et **III-46b**, composés clés dans le cadre de la synthèse de l'acortatarine A, ont été préparés avec succès avec des rendements pour le couplage de 56% et 40% en présence des groupements TBS et TES respectivement. Les rendements ne sont pas très élevés, mais au vu de la faible réactivité des pyrroles 2,5-disubstitués, nous les avons considérés comme satisfaisants pour continuer la synthèse totale de l'acortatarine A.

III.2.2. Etude de la déprotection et spirocétilisation de l'ynamide en présence de la zéolithe $\text{Ag}^{\text{0/I}}\text{-H-USY}$

III.2.2.1. Déprotection et spirocétilisation de l'ynamide protégé par des groupements TBS

La première étape clé de la synthèse de l'acortatarine A ayant été réalisée, nous nous sommes intéressés à la deuxième étape clé.

Avant cela, nous avons cherché à déprotéger les groupements TBS. Pour ce faire, des conditions homogènes ont été explorés (Tableau 25).

En conditions acides, en utilisant l'acide *para*-toluènesulfonique monohydraté, la déprotection a conduit à l'ynamide diol **III-53** avec un rendement de 63 % après 48 h à 40 °C. Cependant, le produit monodéprotégé **III-35a** a aussi été isolé (Tableau 25, Entrée 1). En effet, le groupement TBS sur l'alcool primaire se déprotège plus rapidement que celui sur l'alcool secondaire. La même réaction a donc été réalisée en augmentant le temps de réaction afin d'obtenir uniquement l'ynamide diol **III-53**. Lorsque la réaction a été poursuivie pendant 69 h, l'ynamide diol **III-53** a bien été obtenu avec un rendement de 70 % (Tableau 25, Entrée 2).

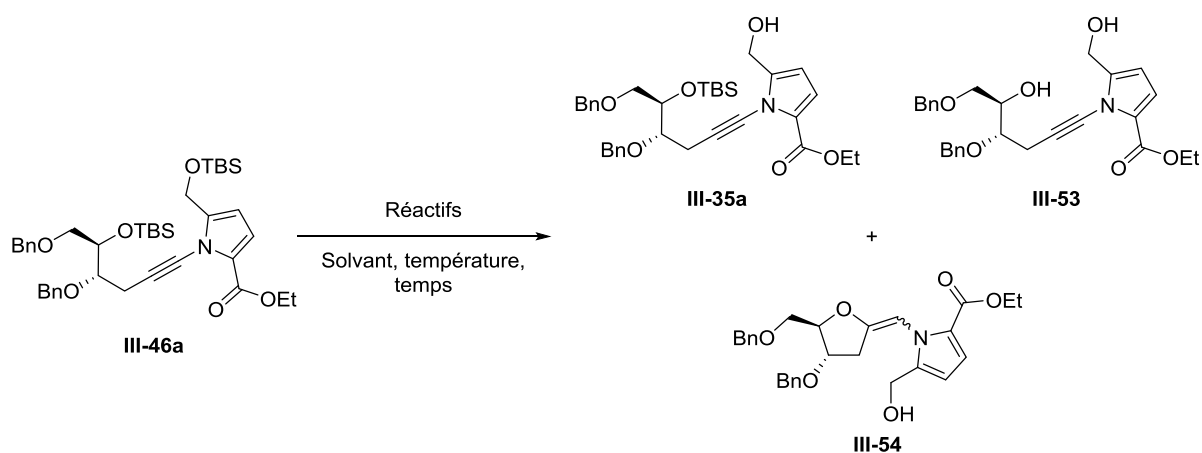
Le rendement de la déprotection étant correct mais pas excellent, nous avons cherché à l'améliorer, nous avons donc réalisé la réaction en condition basique même s'il y a un risque de cyclisation intramoléculaire.²³³ En effet, nous avons vu précédemment qu'une structure proche de l'ynamide diol **III-53** cyclisait en conditions basiques pour former un méthylène tétrahydrofurane (Schéma 122). La déprotection des groupements TBS a bien eu lieu mais l'ynamide diol **III-53** s'est directement cyclisé

pour former le méthylène tétrahydrofurane **III-54** (Tableau 25, Entrée 3). Afin d'éviter cela, nous avons tenté de tamponner le milieu réactionnel avec de l'acide acétique (AcOH). Un ratio 1/5 entre AcOH/TBAF a été employé mais ce mélange n'a pas eu un effet positif. Au contraire, seul le méthylène tétrahydrofurane **III-54** a été isolé avec un bon rendement (Tableau 25, Entrée 4).

Par contre, lorsqu'un ratio 1/1 entre l'acide acétique et le TBAF a été utilisé, la réaction a beaucoup mieux fonctionné ; en effet, l'ynamide diol **III-53** a été obtenu avec un bon rendement de 88%. Le produit de cyclisation **III-54** a aussi été isolé mais seulement en petite quantité (9%) (Tableau 25, Entrée 5).

La réaction étant relativement longue (39 h), nous avons essayé de diminuer le temps de réaction en chauffant légèrement. La réaction a donc été chauffée à 50 °C mais la réaction est restée lente, en effet, après 25h30, du produit monodéprotégé **III-35a** a été isolé à hauteur de 11% (Tableau 25, Entrée 6). Par contre, l'ynamide diol **III-53** a été obtenu avec un bon rendement. Finalement, le milieu réactionnel a été chauffé à 80 °C, dans ce cas, après 25 min, le méthylène tétrahydrofurane **III-54** a déjà été détecté par CCM, la réaction a donc été immédiatement arrêtée. Après purification, le produit monodéprotégé **III-35a**, l'ynamide diol **III-53** et le produit de cyclisation intramoléculaire **III-54** ont été isolés avec des rendements de 14%, 35% et 18% respectivement (Tableau 25, Entrée 7). Le chauffage de la réaction permet d'accélérer la cinétique de la réaction mais il est difficile d'obtenir sélectivement l'ynamide diol **III-53**.

Tableau 25 : Déprotection de l'ynamide **III-46a** en conditions homogènes



Entrée	Réactifs	Température	Temps	Solvant	Rendement III-35a/III-53/III-54
1	APTS (4 éq.)	40 °C	48 h	THF/H ₂ O (9/1)	20%/63%/-
2	APTS (4 éq.)	40 °C	69 h	THF/H ₂ O (9/1)	-/70%/-
3	TBAF (4 éq.)	0 °C à t.a.	46 h	THF	-/-/47%
4	TBAF/AcOH 5 éq./1 éq.	0 °C à t.a.	22 h	THF	-/-/72%
5	TBAF/AcOH 4 éq./4 éq.	0 °C à t.a.	39 h	THF	-/88%/9%
6	TBAF/AcOH 4 éq./4 éq.	0 °C à 50 °C	25h30	THF	11%/84%/-
7	TBAF/AcOH 4 éq./4 éq.	t.a. à 80 °C	25 min	THF	14%/35%/18%

La mise au point de la déprotection est délicate car il est nécessaire de déprotéger les deux groupements TBS et d'éviter la formation du méthylène tétrahydrofurane **III-54**. Les meilleures

conditions que nous avons trouvées sont l'utilisation d'un ratio 1/1 entre l'acide acétique et le fluorure de tétra-*n*-butylammonium à température ambiante et après 39 h, l'ynamide diol **III-53** peut être isolé avec un bon rendement de 88%.

Maintenant que nous avons en main l'ynamide diol **III-53**, la deuxième étape clé de la synthèse, une spirocétalisation catalysée avec une zéolithe dopée à l'argent, peut être envisagée (Schéma 154).

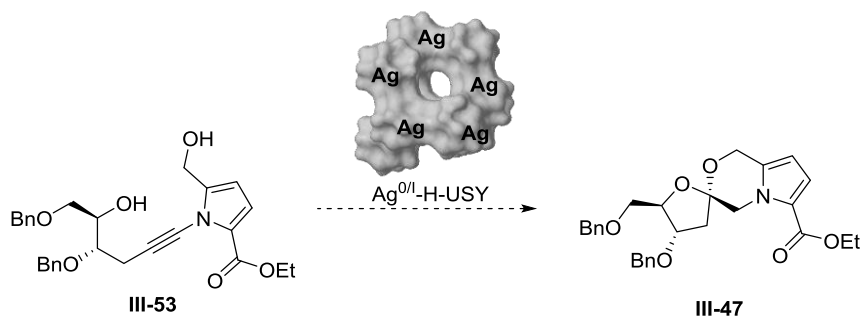


Schéma 154 : Spirocétalisation de l'ynamide diol **III-53** proposée afin de former le squelette de l'acortatarine A

Dans la Section II.2.2.2, des spirocétalisations ont été réalisées avec la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I}}$ -H-USY. Lorsque la réaction a été conduite dans le méthanol, le rendement est amélioré. Nous avons donc employé ces conditions avec l'ynamide diol **III-53** ; mais avec de l'éthanol et non du méthanol, afin d'éviter toute transestérification de l'ester porté par le pyrrole.

La réaction a été effectuée avec une charge catalytique de 10 mol% en argent et a été suivie par CCM. Après 24 h, la réaction a été stoppée car il n'y avait plus d'ynamide diol **III-53**. Nous avons pu isoler les spirocétals **III-47** et *épi*-**III-47** désirés avec un rendement de 46% ainsi qu'un produit de monocyclisation **III-55** avec un rendement de 32 % (Schéma 155). Comme ce dernier peut être un intermédiaire vers les spirocétals **III-47** et *épi*-**III-47** (Tableau 26), le rendement global serait de l'ordre de 80%.

La diastéréosélectivité ($\approx 6/4$) observée lors de la spirocétalisation est similaire à celle obtenue par les divers groupes qui ont réalisé la synthèse totale de l'acortatarine A.^{149, 155, 160a-c-d} Il est à noter qu'il est possible de séparer par purification sur colonne de silice les deux diastéréoisomères.

Le second produit obtenu lors de la spirocétalisation provient de la cyclisation 6-*endo-dig* sur la triple liaison du bras hydroxyméthyl du pyrrole. Nous avons tenté de varier le temps de réaction afin d'obtenir uniquement les spirocétals **III-47** et *épi*-**III-47** mais la dihydro-1,4-oxazine **III-55** a toujours été isolée. Il est à noter que le produit de cyclisation 5-*exo-dig* déjà observé **III-54** n'a pas été détecté. Ce résultat est très intéressant car il nous permet de valider notre deuxième hypothèse qui était de réaliser la spirocétalisation de l'ynamide diol **III-53** catalysée par la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I}}$ -H-USY.

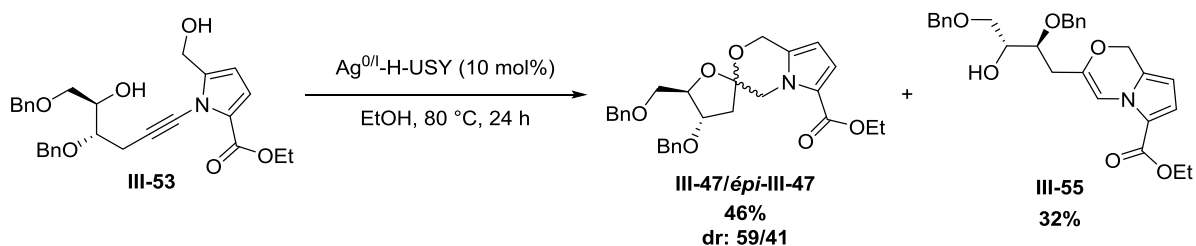


Schéma 155 : Spirocétalisation de l'ynamide diol **III-53** catalysée à l'argent

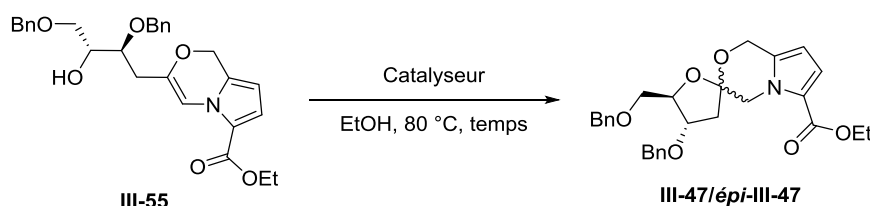
Nous avons été surpris d'obtenir la dihydro-1,4-oxazine **III-55** à hauteur de 30% car ce produit pourrait être un intermédiaire de réaction. Nous avons donc étudié plus en détails ce composé afin de savoir si ce produit pouvait former dans certaines conditions les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** désirés.

Nous avons donc engagé cette dihydro-1,4-oxazine **III-55** dans les conditions de spirocétalisation afin de voir si cette dernière pouvait former les spirocétals **III-47** et **épi-III-47**. La réaction a été suivie par CCM et s'est avérée très lente. Les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** ont été observés lors du suivi mais seulement 12% de rendement en spirocétals **III-47** et **épi-III-47** ont été obtenus après 87 h (Tableau 26, Entrée 1). La dihydro-1,4-oxazine **III-55** peut donc cycliser afin de former les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** mais la cinétique de la réaction est très lente. Ces résultats suggèrent que la dihydro-1,4-oxazine **III-55** n'est pas un intermédiaire favorable vers les spirocétals **III-47** et **épi-III-47**.

La cyclisation de la dihydro-1,4-oxazine en spirocétal peut être soit catalysée par l'argent, soit par l'acidité de la zéolithe. Afin d'évaluer ce paramètre, nous l'avons mis en présence d'une quantité catalytique de la zéolithe acide H-USY. La réaction semble plus efficace ; en effet, après 45 h, un rendement de 32% en spirocétals **III-47** et **épi-III-47** a été obtenu (Tableau 26, Entrée 2). Le rendement a été légèrement amélioré mais la cinétique reste malgré tout très lente. Il semble, de fait, que la formation des spirocétals **III-47** et **épi-III-47** à partir de la dihydro-1,4-oxazine **III-55** soit favorisée en condition acide et non avec de l'argent.

Un dernier test a été réalisé en utilisant un équivalent de la zéolithe H-USY afin de tenter d'améliorer le rendement. Ces conditions ont été plutôt favorables car les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** ont été obtenus avec un rendement correct de 50% (Tableau 26, Entrée 3). Il est à noter que dans ces réactions, la diastéréosélectivité est moins bonne que lors des spirocétalisations à partir de l'ynamide diol **III-53**. La spirocétalisation à partir de la dihydro-1,4-oxazine **III-55** est lente mais fonctionne, ce qui est plutôt positif car nous ne perdons pas de produit lors de cette étape. En effet, il est donc possible de transformer la dihydro-1,4-oxazine **III-55** en spirocétals **III-47** et **épi-III-47** et ainsi d'améliorer le rendement global de la spirocétalisation.

Tableau 26 : Etude de la réactivité de la dihydro-1,4-oxazine **III-55** issue de la spirocétalisation



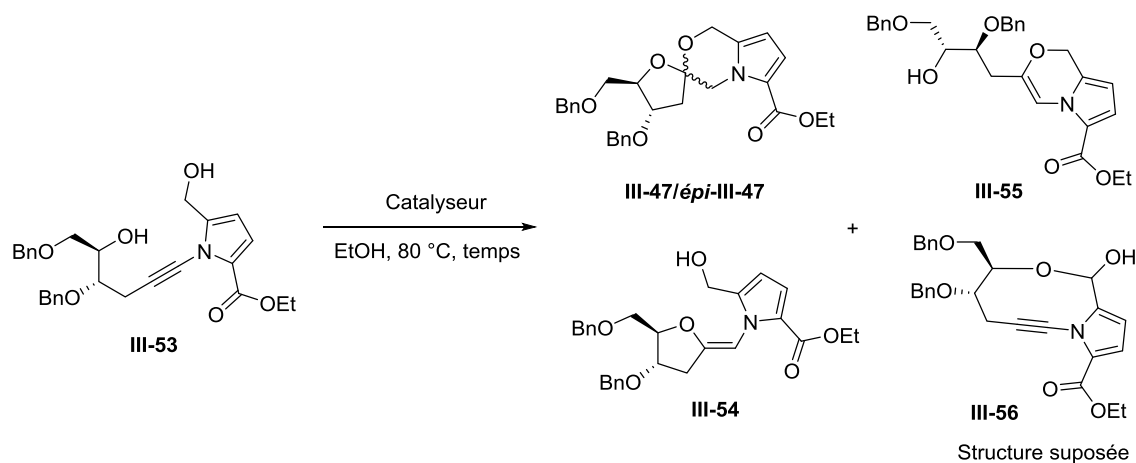
Entrée	Catalyseur	Temps	Rdt	Ratio III-47/épi-III-47
1	Ag ⁰ /H-USY (10 mol%)	87 h	12%	50/50
2	H-USY (20 mol%)	45 h	32%	50/50
3	H-USY (1 éq.)	47 h	50%	54/46

D'après les résultats précédents, la deuxième cyclisation semble être effectuée en présence d'acide et non d'argent. Pour vérifier le rôle des ions argent (I) dans cette étape, nous avons utilisé lors de la spirocétalisation au départ de **III-53** un catalyseur d'argent non acide soluble dans les conditions réactionnelles (l'acétate ou le triflate d'argent). Avec l'acétate d'argent, les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** n'ont pas été isolés (Tableau 27, Entrée 1). Les produits de cyclisation 6-*endo-dig* **III-55** et 5-*exo-dig* **III-54** ont été obtenus, comme on pouvait s'y attendre d'après la littérature.²²⁴ Ces derniers n'ont pas formé les spirocétals **III-47** et **épi-III-47**, ceci est probablement dû à l'absence d'acidité. Il est à noter

qu'un potentiel macrocycle **III-56** a été observé. Celui-ci pourrait se former via une oxydation de Fetizon de l'hydroxyméthyle porté par le pyrrole suivie d'une acétalisation.

Un autre sel d'argent (I) a été employé dans la spirocétalisation : le triflate d'argent. Ce dernier est très hygroscopique, il y a donc souvent des traces d'acide triflique avec le sel d'argent. Le triflate d'argent pourrait donc avoir les deux propriétés nécessaires à la spirocétalisation c'est-à-dire les propriétés de l'argent et des propriétés acides. Lorsque ce sel d'argent a été employé, les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** ont été isolés mais ces derniers sont minoritaires (Tableau 27, Entrée 2). Contrairement à la spirocétalisation avec l'acétate d'argent, le produit de cyclisation 5-*exo-dig* **III-54** n'a pas été observé. Il semble qu'en présence d'un peu d'acide de Brønsted, ce méthylène tétrahydrofurane **III-54** cyclise rapidement pour former les spirocétals **III-47** et **épi-III-47**.

Tableau 27 : Spirocétalisation en condition homogène avec des sels d'argent (I)



Entrée	Catalyseur	Temps	Rdt	
			III-47 et épi-III-47	III-55/III-54/III-56
1	Ag(OAc) (20 mol%)	4h30	-	46%/8%/17%
2	Ag(OTf) (20 mol%)	20h30	25%	47%/--

Compte tenu des résultats précédents obtenus à partir du dérivé **III-55**, il semble que l'intermédiaire de la spirocétalisation soit le méthylène tétrahydrofurane **III-54**. Nous avons donc étudié la cyclisation de ce produit pour vérifier cette hypothèse. En présence de la zéolithe $\text{Ag}^{0/I}$ -H-USY, ce composé a bien fourni les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** avec un rendement de 77% après 21 h (Schéma 156). Le méthylène tétrahydrofurane **III-54** forme donc les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** beaucoup plus facilement que la dihydro-1,4-oxazine **III-55** et dans un temps comparable à la spirocétalisation directe. Ce résultat confirme que le composé **III-54** est bien un intermédiaire privilégié de la réaction de spirocétalisation.

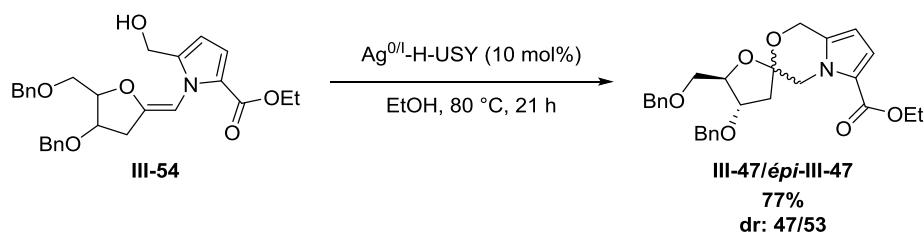


Schéma 156 : Formation des spirocétals **III-47** et **épi-III-47** à partir du méthylène tétrahydrofurane **III-54** catalysée par la zéolithe $\text{Ag}^{0/I}$ -H-USY

Ces différentes réactions ont montré que la zéolithe $\text{Ag}^{0/I}$ -H-USY est très attractive, en effet, sa bifonctionnalité (propriétés métalliques et acides) permet de réaliser la spirocétalisation efficacement alors que ce n'est pas le cas avec des sels d'argent (I) en condition homogène.

Les résultats obtenus avec l'ynamide protégé par un groupement TBS **III-47a** sont plutôt encourageants pour envisager de réaliser la déprotection et la spirocétalisation en une seule étape à partir de l'ynamide protégé par des groupements TES **III-47b**. En effet, sachant que les groupements TES sont plus sensibles aux conditions acides, nous pouvons donc espérer réaliser la réaction en une seule étape.

III.2.2.2. L'ynamide protégé par des groupements TES : un candidat pour la déprotection et la spirocétalisation en une seule étape

Nous avons tout d'abord évalué la déprotection des groupements TES en présence d'une zéolithe acide (H-USY). La déprotection de l'ynamide **III-46b** a été réalisée dans l'éthanol à 80 °C et après 3 h, l'ynamide diol **III-53** a été obtenu très proprement avec un rendement de 65% (Schéma 157). On aurait pu attendre un rendement supérieur à celui obtenu car la déprotection des groupements TES est normalement aisée mais l'ynamide diol **III-53** est probablement resté en partie bloqué dans la zéolithe acide. Il est à noter qu'aucune trace des spirocétals **III-47** et *épi*-**III-47** n'a été détectée, ce qui est normal car la première cyclisation est catalysée par l'argent (I).

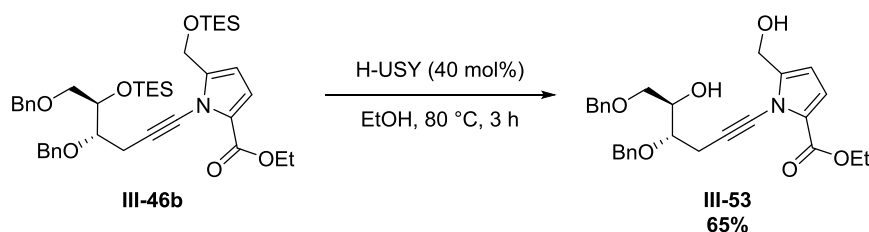


Schéma 157 : Déprotection de l'ynamide **III-46b** en présence de la zéolithe H-USY

Ce résultat étant très encourageant en vue de faire la déprotection et la spirocétalisation en une seule étape, nous avons tenté de former les spirocétals **III-47** et *épi*-**III-47** directement avec la zéolithe $\text{Ag}^{0/I}$ -H-USY. Après 48 h, nous avons isolé les spirocétals **III-47** et *épi*-**III-47** avec un rendement modéré de 30% (Tableau 28, Entrée 1). Comme dans la spirocétalisation à partir de l'ynamide diol **III-53**, de la dihydro-1,4-oxazine **III-55** a été obtenue. Néanmoins, ce résultat est très intéressant car nous sommes parvenus à former les spirocétals **III-47** et *épi*-**III-47** en une seule étape à partir de l'ynamide protégé par des groupements TES **III-46b**.

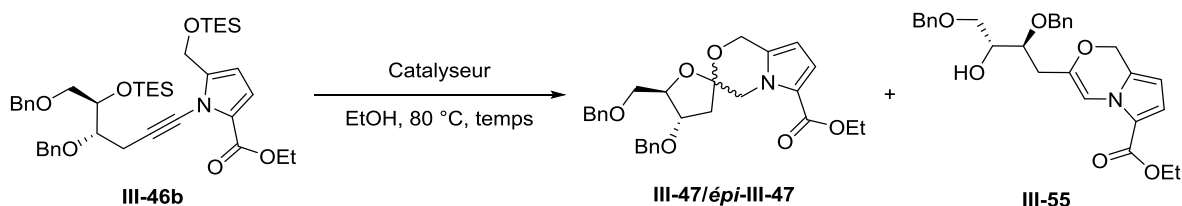
Le rendement de la réaction étant peu élevé, nous avons cherché à l'améliorer. Lors de l'étude précédente sur la spirocétalisation de l'ynamide diol **III-53**, nous avons montré que la seconde cyclisation semblait être favorisée en présence d'acide. Nous avons supposé que l'acidité de la zéolithe $\text{Ag}^{0/I}$ -H-USY n'était pas suffisante, nous avons donc tenté de réaliser la spirocétalisation en utilisant un mélange des zéolithes $\text{Ag}^{0/I}$ -H-USY et H-USY. Dans ces conditions, nous sommes parvenus à améliorer le rendement de 15% (Tableau 28, Entrée 2).

Nous avons ensuite effectué la réaction en diminuant le temps de réaction de 24 h et nous avons obtenu le même rendement (Tableau 28, Entrée 3). Ces conditions sont les plus efficaces que nous ayons trouvées.

Le rendement et la diastéréosélectivité de la spirocétalisation à partir de l'ynamide **III-46b** sont similaires à ceux obtenus lors de la spirocétalisation de l'ynamide diol **III-53** avec l'économie d'une étape de déprotection préalable.

Enfin, comme pour la spirocétalisation de l'ynamide diol **III-53**, des sels d'argent (I) ont été testés en conditions homogènes dans la déprotection/spirocétalisation. La réaction ne devrait normalement pas fonctionner car l'ynamide **III-46b** ne devrait pas se déprotéger. Lorsque du triflate d'argent a été utilisé comme catalyseur, les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** n'ont pas été observés et l'ynamide **III-46b** n'a pas été récupéré (Tableau 28, Entrée 4). Avec l'acétate d'argent, les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** n'ont également pas été obtenus, seul un produit d'hydratation de l'ynamide **III-46b** a été isolé (Tableau 28, Entrée 5).

Tableau 28 : Tentatives de déprotection/spirocétalisation en une seule étape pour former le spirocétal **III-47** et **épi-III-47**



Entrée	Catalyseur	Temps	Rdt	
			III-47 et épi-III-47/III-55	Ratio III-47/épi-III-47
1	Ag ⁰ /H-USY (20 mol%)	48 h	30%/22%	60/40
2	Ag ⁰ /H-USY (20 mol%) et H-USY (20 mol%)	48 h	45%/30%	55/45
3	Ag ⁰ /H-USY (20 mol%) et H-USY (20 mol%)	24 h	45%/30%	61/39
4	AgOTf (20 mol%)	24 h	-/-(a)	-
5	AgOAc (20 mol%)	24 h	-/-(b)	-

(a) L'ynamide **III-46b** s'est dégradé. (b) Un produit d'hydratation a été isolé avec un rendement de 39% (Schéma 158)

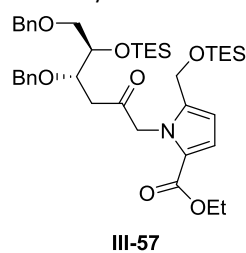
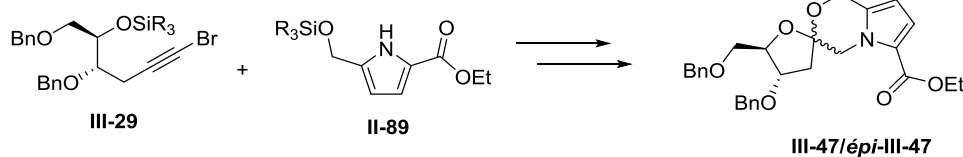


Schéma 158 : Produit d'hydratation obtenu lors de la tentative de spirocétalisation directe avec de l'acétate d'argent

Dans cette étape de déprotection/spirocétalisation en cascade, la zéolithe Ag⁰/H-USY est vraiment attractive car sa bifonctionnalité permet de réaliser la réaction, alors qu'avec un sel d'argent (I) ceci n'est pas possible.

La stratégie que nous avons envisagée a donc été validée. En utilisant les groupements TES, il est possible de faire en une étape de moins qu'avec les groupements TBS la synthèse de l'acortatarine A. En terme de rendement global sur la formation de l'ynamide puis du spirocétal, les stratégies avec les groupements TBS et TES permettent d'accéder aux spirocétals **III-47** et **épi-III-47** avec un rendement similaire de 23% et 18% respectivement (Tableau 29, Entrées 1-2).

Tableau 29 : Comparaison de l'utilisation des groupements TBS ou TES pour l'obtention du squelette de l'acortatarine A



Entrée	Réactifs	Rdt global
1	III-29a et II-89a SiR ₃ : TBS	23%
2	III-29b et II-89b SiR ₃ : TES	18%

Au vu des différents résultats obtenus lors des travaux sur l'ynamide protégé par des groupements TES **III-46b**, nous pouvons proposer un mécanisme pour l'étape de déprotection et spirocétalisation (Schéma 159).

La première étape pourrait être la déprotection des groupements TES catalysée par l'acidité de Brønsted résiduelle de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY afin de former l'ynamide diol **III-53**. Ce dernier pourrait ensuite rentrer dans un cycle catalytique avec de l'argent (I) où celui-ci se coordine à la triple liaison de l'ynamide diol **III-53**. Une attaque nucléophile des hydroxyles pourrait ensuite avoir lieu afin de former les intermédiaires issus des cyclisations 6-*endo-dig* **III-60** et 5-*exo-dig* **III-59**. L'argent (I) qui peut se coordiner à la triple liaison, pourrait aussi se coordiner à l'ester qui est sur le pyrrole ; ceci aurait pour effet de privilégier l'attaque nucléophile en position β par rapport à l'azote de l'ynamide. C'est pourquoi on observe uniquement cette sélectivité.

Une protodémétallation pourrait ensuite avoir lieu, ce qui libérerait la dihydro-1,4-oxazine **III-55** ou le méthylène tétrahydrofurane **III-54**. Lors de cette étape, l'argent (I) sur la zéolithe pourrait être également régénéré.

Enfin, l'acidité de Brønsted résiduelle de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY pourrait permettre de réaliser la deuxième cyclisation et ainsi former les spirocétals **III-47** et *épi*-**III-47**. Cette étape semble relativement rapide avec le méthylène tétrahydrofurane **III-54** et difficile avec la dihydro-1,4-oxazine **III-55**.

Dans ce mécanisme proposé, la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY est utilisée trois fois et sa bifonctionnalité est exploitée. En effet, l'acidité de Brønsted résiduelle de la zéolithe permettrait d'effectuer la déprotection et la deuxième cyclisation alors que l'argent (I) de la zéolithe pourrait former le premier cycle.

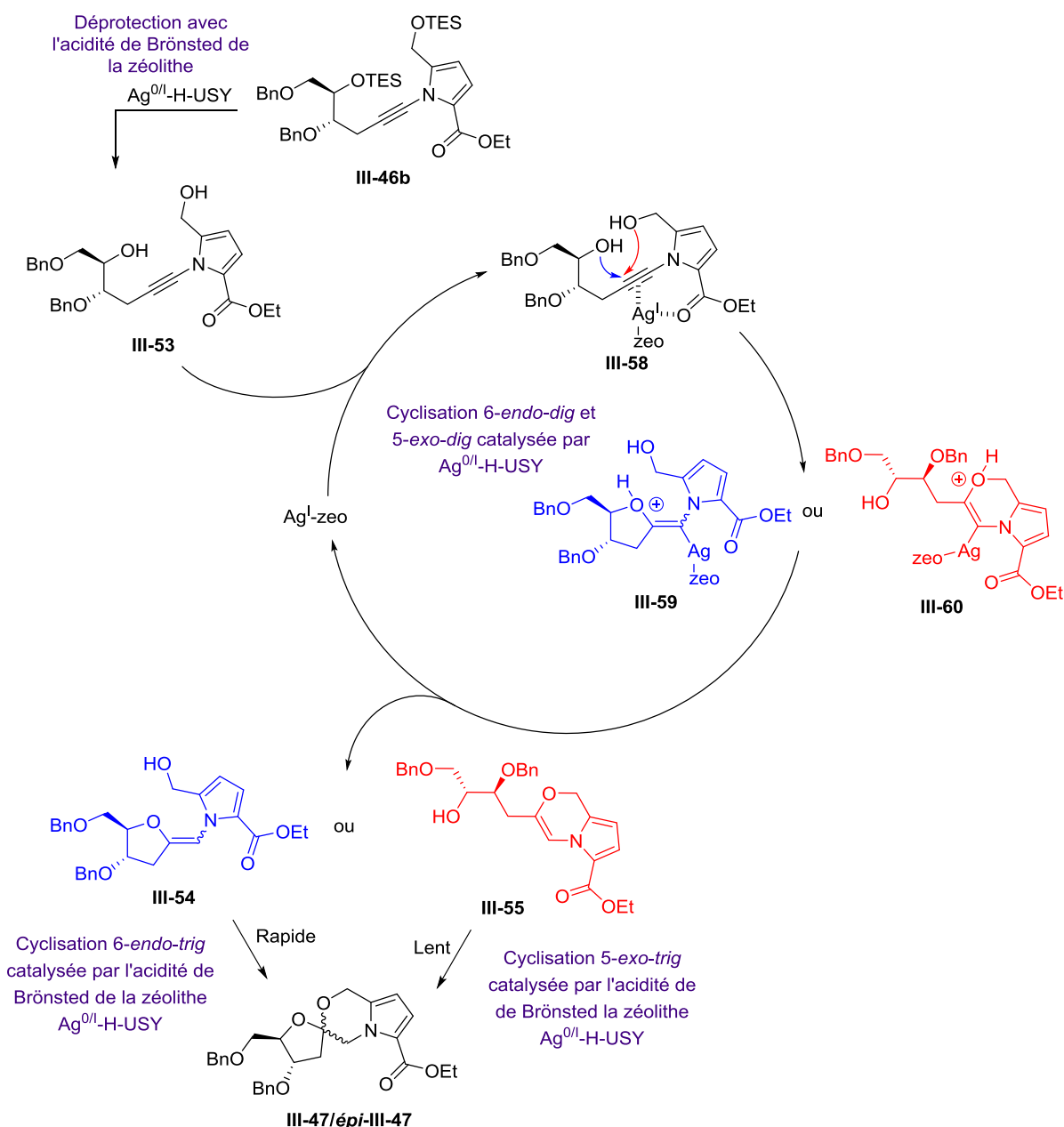


Schéma 159 : Mécanisme proposé pour la formation des spirocétals **III-47** et **épi-III-47**

Une dernière stratégie a été étudiée pour l'étape de spirocétalisation afin de tenter d'éviter la formation de la dihydro-1,4-oxazine **III-55**.

Comme, cette dernière forme difficilement les spirocétals **III-47** et **épi-III-47**, nous avons pensé préparer un ynamide mixte protégé avec un groupement TES sur la partie dérivée de ribose et un groupement TBS sur la partie pyrrole **III-46d** (Schéma 160). Si ce dernier est synthétisé avec succès et engagé dans la spirocétalisation, on pourrait penser que le groupement TES se déprotègerait en premier car il est plus sensible aux conditions acides. L'hydroxyle résultant **III-61** de cette déprotection pourrait alors cycliser afin de former le méthylène tétrahydrofurane protégé par un groupement TBS **III-62**. Enfin, on pourrait alors penser que le groupement TBS serait capable d'être déprotégé afin de former l'alcool **III-54**, ce qui permettrait de réaliser la deuxième cyclisation. Dans cette stratégie de préparation des spirocétals **III-47** et **épi-III-47**, la dihydro-1,4-oxazine **III-55** ne devrait pas être formée.

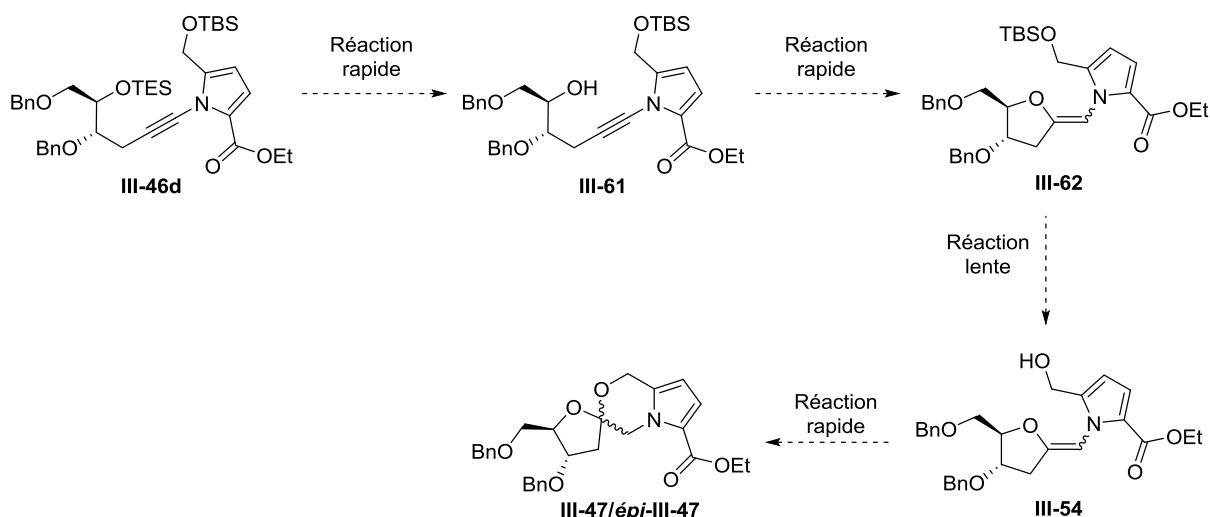


Schéma 160 : Stratégie proposée permettant d'éviter la formation de la dihydro-1,4-oxazine **III-55** via un ynamide mixte **III-46d**

L'ynamide mixte **III-46d** a été préparé en utilisant les mêmes conditions réactionnelles que précédemment. Après 48h, il a été isolé avec un rendement modeste de 23% (Schéma 161).

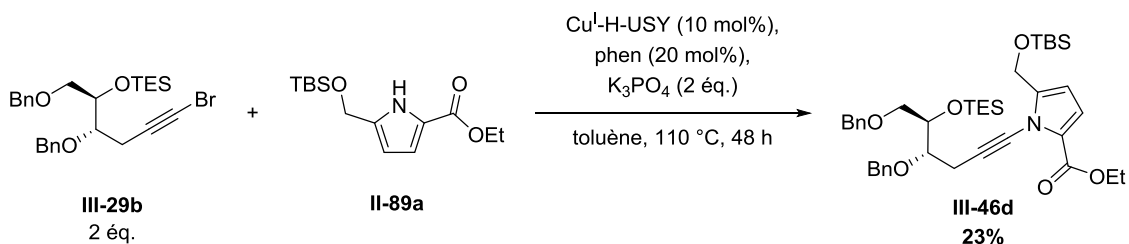


Schéma 161 : Formation de l'ynamide mixte **III-46d** en présence de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-H-USY}$

Avec l'ynamide mixte **III-46d** en main, nous avons pu tester notre hypothèse. La réaction a été effectuée dans les mêmes conditions qu'avec les groupements TES (Tableau 28, Entrée 2). Malheureusement, la réaction n'a pas fonctionné, les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** n'ont pas été détectés, de la dégradation a uniquement été observée (Schéma 162).

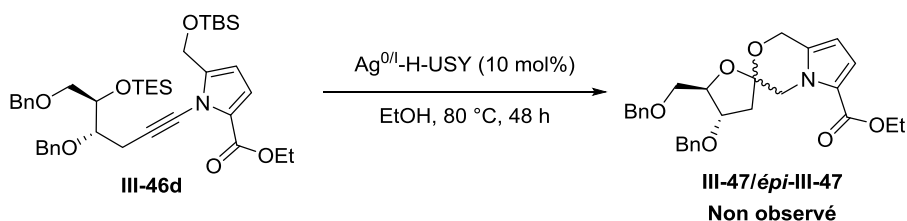


Schéma 162 : Tentative de spirocétalisation de l'ynamide mixte **III-46d** catalysée par $\text{Ag}^{0/\text{I}}\text{-H-USY}$

Quoi qu'il en soit, le squelette de l'acortatarine A a pu être préparé en utilisant une zéolithe dopée avec de l'argent comme nous l'avions envisagé lors de la rétrosynthèse. En utilisant des groupements TBS, les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** ont été obtenus en deux étapes à partir de l'ynamide **III-46a**, alors qu'avec les groupements TES, une seule étape a été nécessaire en exploitant la bifonctionnalité de la zéolithe $\text{Ag}^{0/\text{I}}\text{-H-USY}$.

III.2.3. Vers la synthèse totale de l'acortatarine A

Afin de préparer l'acortatarine A à partir des spirocétals **III-47** et **épi-III-47**, il reste à réduire l'ester en aldéhyde et à déprotéger les groupements benzyle.

Dans la littérature, on trouve peu d'exemples de réduction directe d'ester sur un pyrrole en aldéhyde. Par contre avec les indoles, il y a quelques exemples de réduction directe d'ester en aldéhyde. Par exemple, Beller et *al.* sont parvenus à réduire sélectivement un seul ester en aldéhyde sur l'indole **III-63** avec de l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) (Schéma 163).²⁴⁵

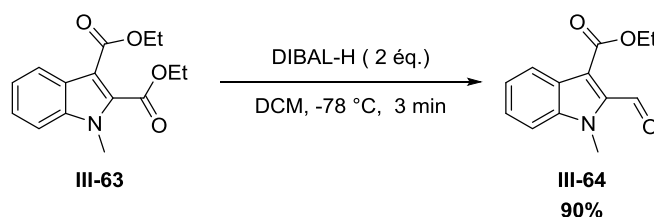


Schéma 163 : Réduction directe d'un ester en aldéhyde avec du DIBAL-H par Beller et *al.*

Nous avons donc tenté de réaliser la réduction directe de l'ester **épi-III-47** en utilisant les conditions décrites par Beller et *al.* La réaction a été arrêtée après 5 min, une RMN du brut réactionnel a ensuite été réalisée et elle a montré qu'il n'y avait aucune trace de l'aldéhyde **épi-III-66** mais plutôt de l'alcool **épi-III-65** (Tableau 30, Entrée 1). La réaction ayant été réalisée sur une très petite quantité, aucune purification de l'alcool n'a été effectuée ; le brut réactionnel a donc été directement engagé dans une étape d'oxydation afin de former l'aldéhyde **épi-III-66**. Cette stratégie de réduction totale de l'ester puis d'oxydation en aldéhyde est courante ; en effet, la réduction directe des esters en aldéhydes est souvent très délicate.

Afin d'oxyder l'alcool **épi-III-65** en aldéhyde **épi-III-66**, nous avons employé des conditions décrites par Moody et *al.* avec du dioxyde de manganèse (MnO_2).²⁴⁶

L'oxydation est relativement lente, nous avons donc ajouté le dioxyde de manganèse en deux fois. Après 20h, l'aldéhyde **épi-III-66** a été isolé avec un rendement de 37% (Tableau 30, Entrée 1).

Nous avons ensuite étudié la réduction de l'ester **III-47** dans les mêmes conditions que pour l'ester **épi-III-47**. Avec cet ester **III-47**, nous avons pu isoler l'alcool **III-65** avec un rendement faible et un autre produit **III-67** a été obtenu (Tableau 30, Entrée 2). Ce produit **III-67** (Schéma 164) est un dimère qui s'est formé à partir de l'alcool **III-65**. Curieusement, il n'avait pas été observé lors de la réduction de l'ester **épi-III-47**. La formation de ce produit est préjudiciable, en effet, le produit dimérique **III-67** ne peut plus former l'acortatarine A.

Il semblerait que le produit dimérique **III-67** se forme avec le temps à partir de l'alcool **III-65**. Afin d'éviter sa formation, nous avons décidé, pour la suite, de ne pas purifier l'alcool **III-65** et de l'engager directement dans l'étape d'oxydation afin de minimiser sa durée de vie.

Un test de réduction avec un mélange (50/50) des deux esters **III-47** et **épi-III-47** a ensuite été réalisé. Le temps de réaction est beaucoup plus élevé (2 h) que dans les deux réductions précédentes car cette dernière a été suivie par CCM ; nous avons suivi la disparation des esters **III-47** et **épi-III-47** et l'apparition des alcools **III-65** et **épi-III-65** mais nous avons été induits en erreur car le produit dimérique **III-67** a le même rapport frontal que les esters **III-47** et **épi-III-47**. Le temps de réaction est

²⁴⁵ I. A. Sayyed, K. Alex, A. Tillack, N. Schwarz, A. Spannenberg, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4590–4595.

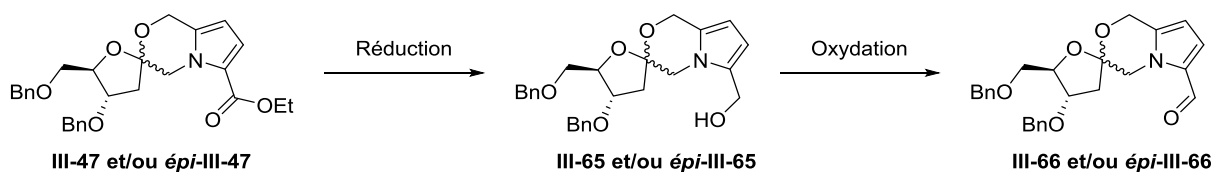
²⁴⁶ G. B. Jones, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 2455–2462.

donc probablement trop élevé. Comme nous l'avons dit précédemment, les alcools **III-65** et **épi-III-65** ont directement été engagés dans une oxydation avec du dioxyde de manganèse et après 3 h, les aldéhydes **III-66** et **épi-III-66** ont été isolés avec un rendement de 39% (Tableau 30, Entrée 3). Le ratio entre les deux diastéréoisomères n'a pas changé pendant les différentes étapes. Le rendement obtenu est correct sachant qu'une partie de l'alcool **III-65** a pu former le produit dimérique **III-67**.

Nous avons également testé un autre oxydant, le periodinane de Dess-Martin (DMP) afin de comparer son efficacité à celle du dioxyde de manganèse. Nous avons employé des conditions réactionnelles décrites par Forsyth et *al.*²⁴⁷. Le rendement obtenu en enchaînant la réduction puis l'oxydation est plus faible qu'avec le dioxyde de manganèse (Tableau 30, Entrée 4).

Dans un dernier temps, nous avons étudié l'influence du réducteur en remplaçant le DIBAL-H par du tétrahydroaluminat de lithium (LiAlH₄). Ce changement a eu un effet positif ; en effet, lors du suivi cinétique par CCM de la réduction, le produit dimérique **III-67** n'a pas été observé. De plus, après l'oxydation, les aldéhydes **III-66** et **épi-III-66** ont été obtenus avec un rendement de 48% (Tableau 30, Entrée 5). Il est à noter que les aldéhydes **III-66** et **épi-III-66** ont déjà été décrits dans la littérature par Sudhakar et *al.* lors de la première synthèse totale de l'acortatarine A **I-161**.¹⁴⁹ Nous pouvons donc affirmer que les spirocétals **III-47** et **épi-III-47** correspondent respectivement au squelette de l'acortatarine A **I-161** et à celui du xylapyrroside B **I-164**. La diastéréosélectivité que l'on a observée lors de la spirocétalisation est donc de 60/40 en faveur de l'acortatarine A ce qui est proche des résultats de divers groupes.^{149, 155, 160a-c-d}

Tableau 30 : Synthèse des aldéhydes **III-66** et **épi-III-66**

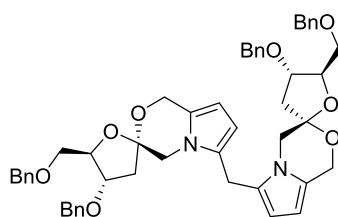


Entrée	Réactifs	Réduction	Rendement	Oxydation	Rendement
1	épi-III-47	DIBAL-H (2 éq.), DCM, -78 °C, 5 min	≈ 80%(a)	MnO ₂ (10 éq.), ACN, t.a., 20 h	37%
2	III-47	DIBAL-H (2 éq.), DCM, -78 °C, 5 min	21%(b)	-	-
3	III-47/épi-III-47 dr : 50/50	DIBAL-H (2 éq.), DCM, -78 °C, 2 h	-(c)	MnO ₂ (10 éq.), DCM, t.a., 3 h	39% dr : 50/50
4	III-47/épi-III-47 dr : 70/30	DIBAL-H (2 éq.), DCM, -78 °C, 40 min	-(c)	DMP (1,5 éq.), NaHCO ₃ (7 éq.), DCM, t.a., 20 min	15% dr : 70/30
5	III-47/épi-III-47 dr : 53/47	LiAlH ₄ (4 éq.), THF, 0 °C à t.a., 2 h	-(c)	MnO ₂ (20 éq.), DCM, t.a., 3h30	48% dr : 50/50

(a) Rendement sans purification. (b) Un produit dimérique **III-67** (Schéma 164) a été obtenu avec un rendement de 18%.

(c) Le brut réactionnel a directement été engagé dans l'oxydation.

²⁴⁷ I. C. González, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9099–9108.



III-67

Schéma 164 : Produit dimérique obtenu lors de la réduction de l'ester III-47

Finalement, nous n'avons pas réussi à réaliser la réduction directe des esters III-47 et *épi*-III-47 en aldéhydes III-66 et *épi*-III-66 mais en deux étapes, nous sommes parvenus à les préparer avec un rendement satisfaisant de 48%. Les meilleures conditions sont l'utilisation de tétrahydruroaluminat de lithium comme réducteur et du dioxyde de manganèse comme oxydant.

Il reste désormais à déprotéger les groupements benzyles afin de former l'acortatarine A I-161. Sachant que les aldéhydes III-66 et *épi*-III-66 sont identiques à ceux obtenus par Sudhakar *et al.*, nous allons utiliser leurs conditions de déprotection. Ils n'ont pas utilisé les conditions classiques (hydrogénation avec du palladium sur charbon) car elle se sont avérées inefficaces mais ils ont effectué la déprotection avec un excès de tétrachlorure de titane. Avec ce réactif, l'acortatarine A I-161 et son épimère le xylapyrroside B I-164 ont été obtenus. Pendant cette déprotection, une épimérisation du spirocétal a été observée. En effet, que la déprotection soit réalisée à partir du spirocétal III-66 ou du spirocétal *épi*-III-66, un ratio de 9/1 est toujours observé entre l'acortatarine A I-161 et le xylapyrroside B I-164. Ce résultat est très attractif car quel que soit l'épimère engagé, la déprotection converge vers l'acortatarine A I-161.

Nous avons donc employé ces conditions afin de réaliser la dernière étape de la synthèse de l'acortatarine A I-161. Ces conditions se sont avérées parfaitement reproductibles, nous avons ainsi pu obtenir l'acortatarine A I-161 et le xylapyrroside B I-164 avec succès (Schéma 165). Le rendement obtenu et le ratio entre les diastéréoisomères sont légèrement inférieurs à ceux obtenus par Sudhakar *et al.* lors de leur synthèse totale de l'acortatarine A I-161.

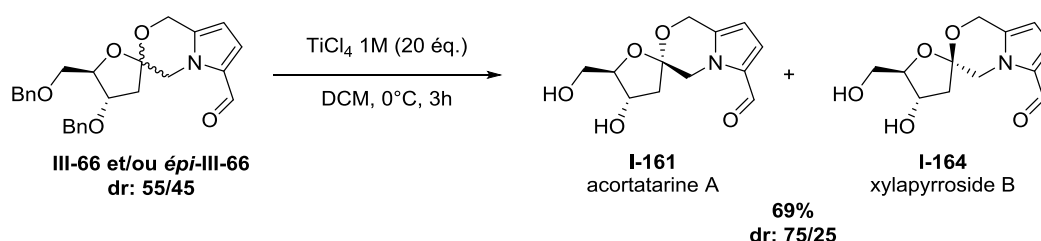


Schéma 165 : Déprotection des groupements benzyle afin de former l'acortatarine A I-161 et le xylapyrroside B I-164

III.3. Bilan sur la synthèse de l'acortatarine A en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux et des zéolithes acides

La synthèse totale de l'acortatarine A I-161 a été réalisée avec succès en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux et des zéolithes acides. Nous avons donc validé nos hypothèses initiales et prouvé qu'il était possible de réaliser une synthèse totale en utilisant des zéolithes natives et/ou dopées avec

des métaux. A notre connaissance, aucune synthèse totale n'a été réalisée en utilisant ce type de catalyseur hétérogène, c'est donc une première.

En ce qui concerne notre synthèse totale comparée à celles réalisées précédemment par d'autres groupes, le nombre d'étapes totales est dans la moyenne (Tableau 31). Le rendement global que nous avons obtenu dans les stratégies TBS et TES est plutôt dans la moyenne et enfin la diastéréosélectivité lors de l'étape de spirocétalisation est identique à celle obtenue dans la plupart des autres synthèses (Tableau 31, Entrées 1-2-5-6-7-8). Notre synthèse totale de l'acortatarine A ne se démarque pas spécialement des autres en terme de nombre d'étapes, de rendement global ou de diastéréosélectivité ; par contre c'est la synthèse totale qui est le plus en accord avec les principes de la Chimie Verte. En effet, dans la stratégie TBS, quatre étapes sur onze ont été effectuées avec des zéolithes dopées avec des métaux ou des zéolithes acides et dans la stratégie TES, quatre étapes sur dix. L'emploi des zéolithes rend la synthèse totale très attractive car ces catalyseurs hétérogènes sont stables, faciles à préparer et à récupérer après réaction, peu chers et potentiellement recyclables.

Tableau 31 : Bilan sur les différentes synthèses totales de l'acortatarine A réalisées

Entrée	Groupes	Nombre d'étapes	Rendement global	Diastéréosélectivité I-161/I-164
1	Sudhakar et al.	11	6,4%	60/40
2	Brimble et al.	13	1,7%	60/40
3	Tan et al.	9	30%	90/10
4	Aponick et al.	13	2,5%	50/50
5	Kuwahara et al.	6	14%	60/40
6	Hu et al.	10	15%	60/40
7	Stratégie TBS	11 (4)^(a)	3%	60/40
8	Stratégie TES	10 (4)^(a)	1,6%	60/40

(a) Nombre d'étapes réalisées avec des zéolithes

Dans notre synthèse, deux étapes clés ont été réalisées en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux : un couplage de type Hsung catalysé par la zéolithe Cu^I-H-USY et une déprotection/spirocétalisation catalysée par Ag^{0/I}-H-USY (Schéma 166). De plus, nous avons montré que l'on pouvait pleinement exploiter la bifonctionnalité de la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY afin de réaliser la déprotection d'un groupement labile en milieu acide suivie d'une spirocétalisation en une seule étape.

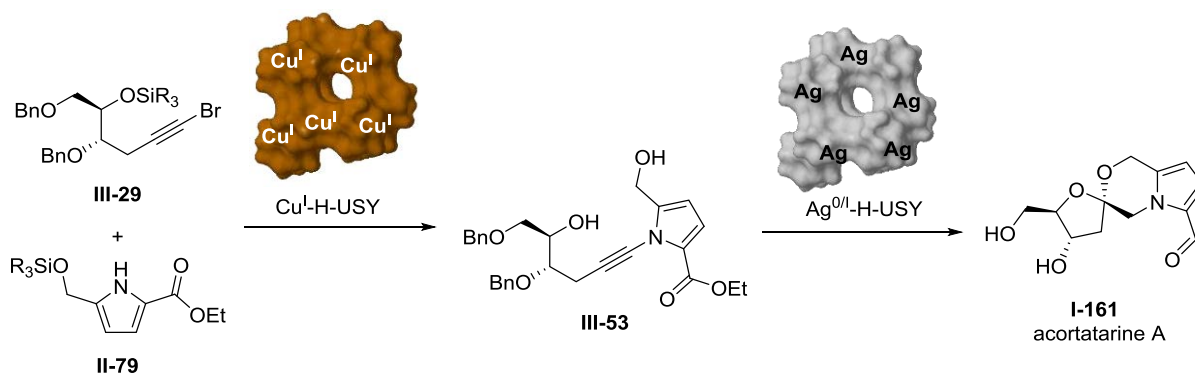


Schéma 166 : Etapes clés avec des zéolithes dopées avec des métaux dans la synthèse totale de l'acortatarine A

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours des travaux présentés dans cette thèse, nous avons étudié l'utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique et plus particulièrement dans une synthèse totale.

Nous avons montré qu'il était possible de préparer des *N*-alcynylpyrroles en utilisant la zéolithe Cu^I-H-USY. Même si les rendements restent de modestes à faibles lors de la synthèse des *N*-alcynylpyrroles, ces résultats sont très positifs car nous sommes parvenus à préparer ces molécules qui sont plutôt difficiles à synthétiser (Schéma 167). De plus, cette étude nous a apporté beaucoup d'informations en vue de réaliser la synthèse de l'acortatarine A et notamment que l'étape clé de formation du *N*-alcynylpyrrole était envisageable.

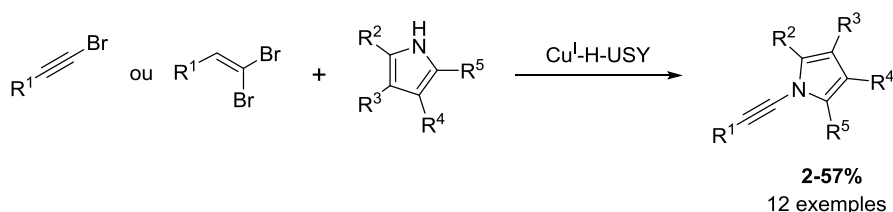


Schéma 167 : Synthèse de *N*-alcynylpyrroles catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux spirocétalisations catalysées par la zéolithe Ag^{0/I}-H-USY et nous avons vu qu'il était possible de former des spirocétals à partir d'alcynes diols en utilisant ces zéolithes. De plus, nous avons réalisé une étude pour essayer de comprendre la relation entre la méthode de préparation des zéolithes dopées à l'argent et leur efficacité lors d'une hydroalkoxylation. A l'issue de cette étude, il apparaît qu'une taille des nanoparticules inférieures à 5 nm et une répartition homogène de ces dernières est un critère clé afin d'avoir une zéolithe dopée avec de l'argent efficace dans une hydroalkoxylation.

L'objectif de la thèse était de montrer que les zéolithes dopées avec des métaux pouvaient également être utilisées en synthèse totale. Nous sommes parvenus à atteindre ce but ; en effet, nous avons réalisé la synthèse totale de l'acortatarine A en utilisant des zéolithes dopées avec des métaux.

Les méthodologies développées dans le chapitre II ont été appliquées dans la synthèse totale de l'acortatarine A avec succès et nous sommes parvenus à synthétiser cette dernière en incluant deux étapes avec des zéolithes acides et deux étapes avec des zéolithes dopées avec des métaux (Figure 29). L'utilisation de zéolithes dopées avec des métaux dans une synthèse totale est une première.

Parmi les différentes synthèses totales déjà réalisées, nous avons réalisé la synthèse la plus en accord avec les principes de la Chimie Verte avec un rendement et un nombre d'étapes comparables.

Conclusion générale

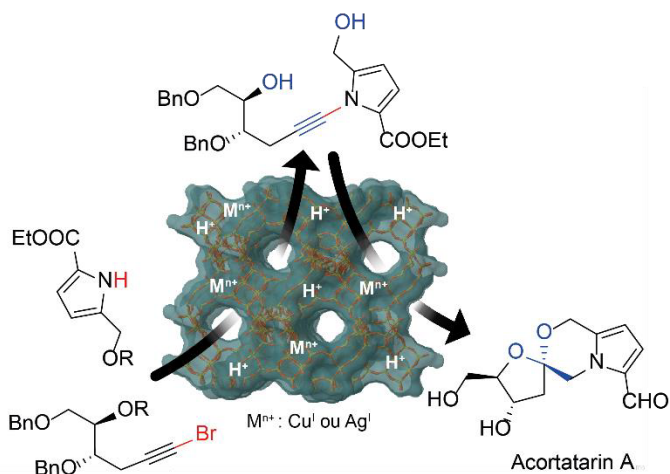


Figure 29 : Synthèse totale de l'acortatarine A avec deux étapes clés catalysées par des zéolithes dopées avec des métaux

Cette synthèse totale ouvre des perspectives sur une utilisation plus générale des zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique. La taille des pores de la zéolithe USY est un facteur limitant en vue de réaliser des synthèses totales avec des molécules d'une taille importante. Cependant les zéolithes dopées avec des métaux pourraient être utilisées dans de nombreuses étapes lors de la synthèse de précurseurs qui ont une taille plus accord avec la taille des pores de la zéolithe USY. Pour pallier à cette limitation de taille, on pourrait tout aussi bien doper avec des métaux de transition de nouvelles zéolithes possédant de plus grand pores (20 Å), comme celles développées ces dernières années par Corma et *al.*²⁴⁸

Une extension de ce projet pourrait être l'utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en chimie en continu. En effet, en se basant sur les connaissances acquises en pétrochimie où les zéolithes acides sont très largement utilisées lors de processus de chimie en continu, il serait possible d'utiliser les zéolithes dopées avec des métaux en chimie en continu et ainsi réaliser des synthèses encore plus en accord avec les principes la Chimie Verte. On pourrait alors imaginer des cartouches contenant une zéolithe dopée avec un métal et utiliser ces dernières dans les réactions souhaitées afin de former la molécule désirée (Figure 30).

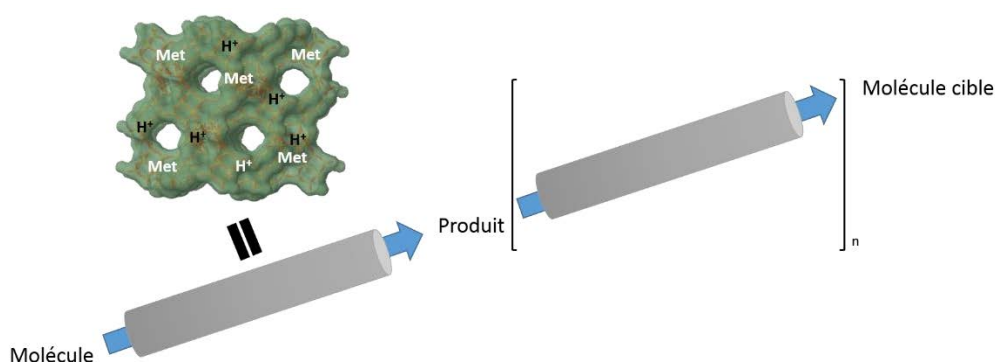


Figure 30 : Possible utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en chimie en continu

²⁴⁸ J. Li, A. Corma, J. Yu, *Chem Soc Rev* **2015**, *44*, 7112–7127.

Partie expérimentale

IV. Partie expérimentale

IV.1. Informations générales

Proton (^1H NMR) and Carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on the following 300, 400 or 500 MHz instruments. The chemical shifts are given in parts-per-million (ppm) on the delta scale. The solvent peak was used as reference value. For ^1H NMR: Chloroform- d = 7.26 ppm, Benzene- d_6 = 7.16 ppm and Methanol- d_4 = 3.31 ppm. For ^{13}C NMR: Chloroform- d = 77.16 ppm, Benzene- d_6 = 128.39 ppm and Methanol- d_4 = 49.15 ppm. Data are presented as follows; chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, b = broad), coupling constants (J in Hz) and integration and carbons with same chemical shift (x carbons). Assignments were determined either on the basis of unambiguous chemical shifts or coupling patterns and COSY, HSQC, HMBC, NOESY experiments were sometimes needed to fully interpret spectra for related compounds. Infrared spectra were recorded neat. Wavelengths of maximum absorbance (ν_{max}) are quoted in wave numbers (cm^{-1}).

High resolution mass spectra (HRMS) data were recorded on a microTOF spectrometer equipped with orthogonal electrospray interface (ESI). The parent ions $[\text{M}]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Li}]^+$ or $[\text{M}+\text{Na}]^+$ are quoted. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F₂₅₄ plates with visualization by ultraviolet light or potassium permanganate dip.

Flash column chromatography was carried out using silica gel 60 (40–63 μm) and the procedure included the subsequent evaporation of solvents *in vacuo*.

Reagents and solvents were purified using standard means. Dichloroethane (DCE) was distilled from CaH_2 under an argon atmosphere; dichloromethane (DCM), tetrahydrofuran (THF), and toluene were dried by passing through activated alumina under argon pressure using GlassTechnology GTS100 devices. Anhydrous reactions were carried out in flame-dried glassware and under an argon atmosphere. K_3PO_4 were dried overnight in an oven at 110 °C. All other chemicals were used as received, all extractive procedures were performed using non-distilled solvents and all aqueous solutions used were saturated unless details are given.

Zeolites were purchased from Zeolyst: H-ZSM-5 (CBV 5524G) and H-USY (CBV 500).

IV.2. Synthèse de *N*-alcynylpyrroles

IV.2.1. Préparation de la zéolithe Cu^I-H-USY^{108b}

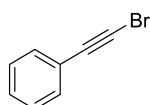
NH₄-USY was calcinated in an oven at 550 °C for 7h to give H-USY. H-USY (1 g, 1 equiv.) was mixed with CuCl (475 mg, 1.1 equiv.) in a mortar. The mixture was placed in a reactor and heated at 350 °C for 3 days under a flow of N₂ to give Cu^I-H-USY with a quantitative yield.

ICP-AES analysis 2.5 mmol Cu.g⁻¹.

IV.2.2. Synthèse de réactifs

General procedure 1 for the preparation of bromoalkynes:

Alkyne (1 equiv.) was dissolved in acetone (4 mL/mmol of alkyne). NBS (1.2 equiv.) and AgNO₃ (0.1 equiv.) were added to the solution. The flask was protected from light with aluminium foil. The mixture was stirred at rt until completion of the reaction (3-6 h). H₂O was added to quench the reaction. The mixture was filtered off over a pad of Celite and washed with pentane. The organic layer was washed with H₂O, dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography or flash chromatography to give the corresponding bromoalkyne.

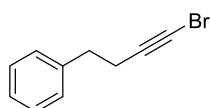


III-74

1-bromo-2-phenylethylene:²¹⁰

Prepared from *general procedure 1* to give 1-bromo-2-phenylethylene **III-74** (506 mg, 2.78 mmol, **56%**) as a yellow oil from ethynylbenzene (500 mg, 4.89 mmol). Reaction time: 3 h. Purification: column chromatography (cyclohexane).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H).



II-52

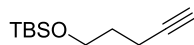
1-bromo-4-phenylbut-1-yne:²¹⁰

Prepared from *general procedure 1* to give 1-bromo-4-phenylbut-1-yne **II-52** (1.46 g, 6.98 mmol, **91%**) as a colorless oil from 4-phenyl-1-butyne (1 g, 7.68 mmol). Reaction time: 3 h. Purification: column chromatography (cyclohexane).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.38 – 7.22 (m, 5H), 2.88 (t, *J* = 7.53 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.90 Hz, 2H).

General procedure 2 for a hydroxy protection by a silyl group:

Alcohol derivative (1 equiv.) was dissolved in DMF (3 mL/mmol of alcohol derivative). TBS-Cl (2.1 equiv.) and imidazole (3 equiv.) were added to the solution. The mixture was stirred at rt under argon until completion of the reaction. H₂O (20 mL/mmol of alcohol derivative) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography or flash chromatography to give the corresponding protected compound.

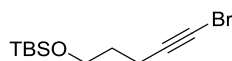


II-93

5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yne:²¹¹

Prepared from *general procedure 2* to give 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yne **II-93** (689 mg, 3.47 mmol, **59%**) as a colorless oil from pent-4-yn-1-ol **II-92** (500 mg, 5.9 mmol, 1 equiv.) Reaction time: 12 h. Purification: column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 0/100 to 5/95).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 3.70 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.27 (td, *J*=7.1 Hz, 2.7 Hz, 2H), 1.93 (t, *J*=2.7 Hz, 1H), 1.73 (tt, *J*=7.2 Hz, 5.9 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

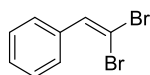


II-85

1-bromo-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yne:²¹¹

Prepared from *general procedure 1* to give 1-bromo-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yne **II-85** (766 mg, 2.76 mmol, **84%**) as a colorless oil from 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yne **II-93** (654 mg, 3.3 mmol). Reaction time: 2 h. Purification: column chromatography (cyclohexane).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 3.68 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.30 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

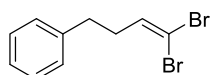


II-86

1,1-dibromo-2-phenylethylene:²¹⁴

Benzaldehyde (0.5 g, 4.71 mmol, 1 equiv.) and CBr₄ (3.1 g, 9.42 mmol, 2 equiv.) were dissolved in DCM (12 mL) at 0 °C. PPh₃ (4.9 g, 18.8 mmol, 4 equiv.) was added by portion to the mixture. The reaction was stirred at 0 °C for 2 h. Cyclohexane was added to quench the reaction. The obtained precipitate was filtered through a pad of silica gel. The filtrate was evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 2/98) to give 1,1-dibromo-2-phenylethylene **II-86** (1.19 g, 4.54 mmol, **96%**) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 3H).



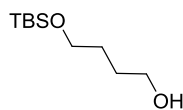
II-87

1,1-dibromo-4-phenylbut-1-ene:²¹⁵

PCC (2.55 g, 11.8 mmol, 1.4 equiv.) was partially dissolved in DCM (30 mL). 3-phenylpropan-1-ol **II-94** (1.12 g, 8.21 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 1 h at rt under argon. The suspension was filtered through a pad of silica gel and washed with DCM. The filtrate was evaporated *in vacuo*. The crude product (1.213 g) was directly used in the next step.

CBr_4 (4.7 g, 14.1 mmol, 1.7 equiv.) was dissolved in DCM (30 mL) under argon. PPh_3 (7.4 g, 28.3 mmol, 3.4 equiv.) was added to the mixture at 0 °C and the reaction was stirred for 30 min. A solution of the crude aldehyde (1.213 g) in DCM (6 mL) was added. The reaction was stirred for 30 min at 0 °C. A saturated aqueous solution of NaHCO_3 and DCM were added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, washed with a 5% aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 0/100 to 5/95) to give 1,1-dibromo-4-phenylbut-1-ene **II-87** (1.039 g, 3.58 mmol, **44%**) as an orange oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.42 – 7.13 (m, 5H), 6.42 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 2H), 2.49 – 2.33 (m, 2H).



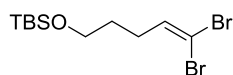
II-96

4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol:²⁴⁹

NaH (507 mg, 44 mmol, 1.2 equiv., 60% suspension in oil) was suspended in THF (10 mL). The mixture was stirred at 0 °C and butane-1,4-diol **II-95** (1 g, 11.1 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction was stirred for 45 min at rt. TBS-Cl (1.84 g, 12.2 mmol, 1.1 equiv.) was added at 0 °C and the reaction was stirred for 30 min. Et_2O and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 were added. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 5/95 to 3/7) to give 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol **II-96** (2.032 g, 9.94 mmol, **90%**) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 3.75 – 3.56 (m, 4H), 2.46 (s, 1H), 1.81 – 1.57 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

²⁴⁹ M. Peña-López, M. M. Martínez, L. A. Sarandeses, J. P. Sestelo, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 852–854.



II-88

1,1-dibromo-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-ene:

(COCl)₂ (1.67 mL, 2.464 g, 19.4 mmol, 2 equiv.) and DMSO (1.65 mL, 1.819 g, 23.28 mmol, 2.4 equiv.) were mixed in DCM (32 mL) under argon. The mixture was stirred for 20 min at -78 °C. 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol **II-96** (1.986 g, 9.7 mmol, 1 equiv.) in DCM (14 mL) was added dropwise at -78 °C. The reaction was stirred at -78 °C for 50 min and Et₃N (6.16 mL, 4.613 g, 45.6 mmol, 4.7 equiv.) was added. The mixture was allowed to warm to -50 °C. After 1h20 of stirring, the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude aldehyde was directly used in the next step.

Only 0.75 g of the crude (34%) was engaged in the next step.

CBr₄ (4.9 g, 14.8 mmol, 4.5 equiv.) was dissolved in DCM (20 mL) under argon. PPh₃ (7.8 g, 29.6 mmol, 9 equiv.) was added to the mixture at 0 °C and the mixture was stirred for 20 min. Et₃N (4 mL, 3 g, 29.6 mmol, 9 equiv.) was added and then a solution of the crude aldehyde (0.75 g) in DCM (10 mL) was added. The reaction was stirred for 1h30 at 0 °C. H₂O was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, H₂O and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 0/100 to 1/9) to give 1,1-dibromo-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-ene **III-88** (919 mg, 2.56 mmol, **77%**) as a yellow oil.

TLC R_f=0.86 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{max} 3338, 2951, 2928, 2856, 1622, 1471, 1254, 1099, 835, 775, 664 cm⁻¹.

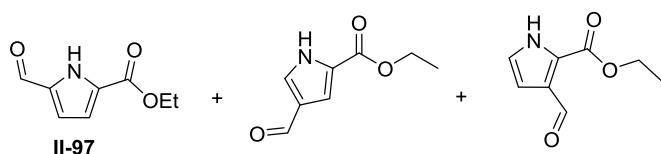
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ = 6.43 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.62 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.17 (dt, J=7.4 Hz, 2H), 1.63 (tt, J=7.2 Hz, 6.1 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ = 138.63, 88.86, 62.32, 30.97, 29.88, 26.07, 18.44, -5.19.

General procedure 3 for the Vilsmeier-Haack formylation of pyrrole:

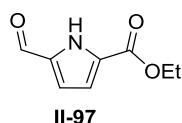
DMF (1.2 equiv.) was placed in a round bottom flask under argon at 0 °C and POCl₃ (1.1 equiv.) was added dropwise. Dry DCE (0.2 mL/mmol of pyrrole) was added to the mixture. In another round bottom flask ethyl pyrrole-2-carboxylate (1 equiv.) was dissolved in DCE (0.6 mL/mmol of pyrrole) and then added to the reaction. The solution was refluxed at 80 °C for 2 h and then cooled at rt. EtOAc and H₂O were added to the solution. The mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted by DCM (3x). The organic layers were gathered, washed with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography or flash chromatography to give the formyl pyrrole.

Partie expérimentale



Ethyl 5-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylate (II-97), ethyl 4-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylate et ethyl 3-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 3* to give ethyl 5-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-97** (766 mg, 4.58 mmol, **69%**) as a white solid, ethyl 4-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylate (265 mg, 1.58 mmol, **22%**) as a brown solid and ethyl 3-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylate (12 mg, 0.07 mmol, **1%**) as a beige solid from ethyl pyrrole-2-carboxylate **I-199** (1 g, 7.19 mmol). Purification: column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/9 to 1/2).



TLC R_f=0.64 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

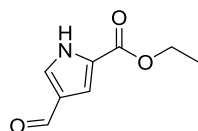
m.p. 74 °C

IR (neat) ν_{\max} 3265, 2980, 1707, 1667, 1549, 1488, 1323, 1223, 1132, 1020, 811, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Benzene-*d*₆) δ = 10.06 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 6.77 (dd, *J*=4.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J*=4.0 Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 0.92 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, Benzene-*d*₆) δ = 179.84, 160.34, 135.02, 128.70, 119.06, 115.51, 61.12, 14.16.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₈H₁₀NO₃, 168.0655; Found 168.0668



TLC R_f=0.42 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

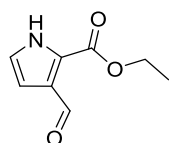
m.p. 106 °C

IR (neat) ν_{\max} 3110, 2994, 1658, 1650, 1563, 1446, 1413, 1383, 1332, 1266, 1203, 1150, 1105, 1014, 877, 797, 745, 619, 534, 510 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 10.16 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.58 (dd, *J*=3.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=2.5 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.36 (q, *J*=7.1 Hz, 1H), 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 185.75, 161.02, 128.57, 127.52, 125.13, 114.17, 61.20, 14.33.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd for C₈H₁₀NO₃, 168.0655; Found 168.0656



TLC R_f=0.45 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

m.p. 103 °C

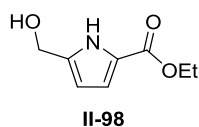
IR (neat) ν_{\max} 3269, 2983, 1707, 1661, 1561, 1442, 1417, 1373, 1256, 1199, 1107, 1019, 960, 851, 754, 612 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 10.49 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 6.94 (td, *J* = 2.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.80 (td, *J* = 2.8, 0.2 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 187.74, 160.12, 128.46, 126.43, 122.43, 110.24, 61.77, 14.48.
 HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_3$, 168.0655; Found 168.0635

General procedure 4 for aldehyde reduction:

Aldehyde (1 equiv.) was dissolved in THF (0.04 mL/mmol of aldehyde) and stirred at -78°C under argon. NaBH_4 (2 equiv.) was added to the solution. The mixture was warmed up to rt and a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The crude product was purified through a small column chromatography to give the corresponding alcohol.



Ethyl 5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 4* to give ethyl 5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-98** (572 mg, 3.38 mmol, **98%**) as a white solid from ethyl 5-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-97** (569 mg, 3.4 mmol). Reaction time: 2h30. Purification: column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/2 to EtOAc).

TLC R_f =0.36 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

m.p. 83°C

IR (neat) ν_{max} 3277, 1617, 1492, 1367, 1317, 1219, 1135, 1019, 977, 801, 762 cm^{-1} .

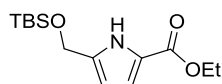
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.97 (s, 1H), 6.84 (dd, J =3.7 Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (ddt, J =3.8 Hz, 2.6 Hz, 0.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J =5.8 Hz, 2H), 4.31 (q, J =7.1 Hz, 2H), 2.79 (t, J =5.9 Hz, 1H), 1.36 (t, J =7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.99, 137.04, 122.74, 115.97, 108.47, 60.69, 58.08, 14.53.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3$, 170.0812; Found 170.0793

General procedure 5 for a hydroxymethyl on the 2,5-disubstituted pyrrole protection:

The alcohol derivative (1 equiv.) was dissolved in DCM (10 mL/mmol of alcohol derivative). Imidazole (2 equiv.) and TBS-Cl (1.5 equiv.) were added to the solution. The mixture was stirred at rt until completion of the reaction. To quench the reaction, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL/mmol of alcohol derivative) and H_2O (7 mL/mmol of alcohol) were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography or column chromatography to give the corresponding protected 2,5-disubstituted pyrrole.



II-89a

Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 5* to give ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **II-89a** (1.16 g, 4.09 mmol, **98%**) as a white solid from ethyl 5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **II-98** (700 mg, 4.14 mmol, 1 equiv.). Reaction time: 20 h. Purification: column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/9).

TLC $R_f=0.80$ (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

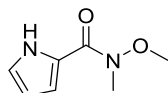
m.p. 64 °C

IR (neat) ν_{\max} 3294, 2929, 2884, 2856, 1677, 1493, 1368, 1318, 1217, 1074, 1026, 835, 773 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.12 (s, 1H), 6.84 (dd, $J=3.6$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, $J=3.5$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

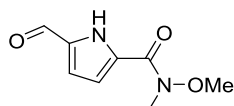
^{13}C NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 161.23, 136.85, 122.10, 115.71, 106.86, 60.30, 58.84, 26.02, 18.50, 14.61, -5.21.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SiNa}$, 306.1496; Found 306.1484

***N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide.¹⁵⁸**

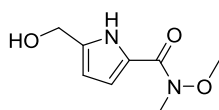
Triphosgene (709 mg, 2.39 mmol, 0.33 equiv.) was placed in a round bottom flask with toluene (6mL). This solution was added to a mixture of *N,N*-dimethylaniline (876 mg, 0.92 mL, 7.23 mmol, 1 equiv.) and pyrrole (485 mg, 0.5 mL, 7.23 mmol, 1 equiv.) in toluene (6 mL) at 0 °C under argon. The mixture was then stirred at rt for 24 h. In another round bottom flask, Et_3N (1755 mg, 2.44 mL, 17.35 mmol, 2.4 equiv.) was added to a solution of MeNHOMe.HCl (846 mg, 8.68 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (50 mL). The mixture was stirred for 30 min at rt and then added to the solution of pyrrole at 0 °C. The reaction was allowed to reach rt and stirred overnight. The mixture was concentrated *in vacuo*, diluted with DCM, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , H_2O , dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/2 to 1/1) to give *N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide (895 mg, 5.8 mmol, **80%**) as a grey solid.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.47 (br s, 1H), 6.96 (td, $J=2.7$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J=3.8$ Hz, 2.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.29 (dt, $J=3.8$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

**5-formyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide.¹⁵⁸**

Prepared from *general procedure 3* to give 5-formyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide (223 mg, 1.22 mmol, **55%**) as a white solid from *N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide (345 mg, 2.24 mmol). Purification: column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 3/7).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 10.08 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).



II-105

5-(Hydroxymethyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide:¹⁵⁸

Prepared from *general procedure 4* to give 5-(hydroxymethyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide **II-105** (566 mg, 3.07 mmol, **91%**) as white solid from 5-formyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide (604 mg, 3.31 mmol). Reaction time: 1h30. Purification: column chromatography (EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 10.35 (br s, 1H), 6.87 (dd, $J=3.7$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.32 – 6.10 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

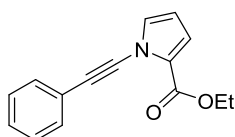
IV.2.3. Préparation de *N*-alcynylpyrroles catalysée par la zéolithe Cu^I-H-USY

General procedure 6 for the Cu^I-H-USY catalyzed reaction between a bromoalkyne and a pyrrole derivative (**Condition A**):

Pyrrole derivative (1 equiv.), bromoalkyne (2 equiv.), Cu^I-H-USY (2.5 mmol Cu.g⁻¹, 0.1 equiv.), K₃PO₄ (2 equiv.) and 1,10-phenanthroline (0.2 equiv.) were mixed in a teflon screw capped tube with degassed toluene (3 mL/mmol of pyrrole derivative). The mixture was stirred for 48 h at 110 °C. The mixture was filtered through a pad of Celite, the filter cake was washed with EtOAc and DCM and the filtrate was evaporated under *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography or flash chromatography to give the corresponding ynamide.

General procedure 7 for the Cu^I-H-USY catalyzed reaction between a dibromovinyl derivative and a pyrrole derivative (**Condition B**):

Pyrrole derivative (1 equiv.), dibromovinyl derivative (2 equiv.), Cu^I-H-USY (2.5 mmol Cu.g⁻¹, 0.1 equiv.), Cs₂CO₃ (2 equiv.) and *N,N'*-dimethylethane-1,2-diamine (0.2 equiv.) were mixed in a teflon screw capped tube with degassed dioxane (3 mL/mmol of pyrrole derivative). The mixture was stirred at 100 °C for 48 h. The mixture was filtered through a pad of Celite, the filter cake was washed with EtOAc and DCM and the filtrate was evaporated under *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography or flash chromatography to give the corresponding ynamide.



II-99

Ethyl 1-(phenylethynyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 1-(phenylethynyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **II-99** (33 mg, 0.14 mmol, **38%**) as a yellow oil from ethyl 1*H*-pyrrole-2-carboxylate **I-199** (50 mg, 0.36 mmol) and

Partie expérimentale

1-bromo-2-phenylethylene **II-74** (189 mg, 0.72 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

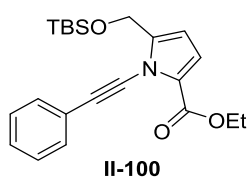
TLC R_f=0.59 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 2926, 2259, 1714, 1544, 1458, 1422, 1367, 1328, 1261, 1168, 1098, 1068, 1026, 752, 690 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.12 (dd, J =2.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J =3.9 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J =3.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J =7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.77, 131.67, 131.34, 128.49, 128.40, 126.13, 122.33, 118.59, 110.80, 81.52, 69.58, 60.62, 14.55.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$, 262.0838; Found 262.0824



Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-(phenylethynyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 7* to give ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-(phenylethynyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **II-100** (17 mg, 0.044 mmol, 25%) as a yellow oil from ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **II-89** (50 mg, 0.18 mmol) and 1,1-dibromo-2-phenylethylene **II-86** (92 mg, 0.35 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

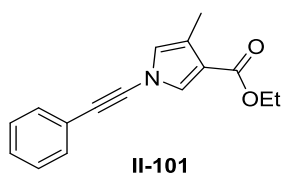
TLC R_f=0.57 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR ν_{\max} 2954, 2929, 2856, 2255, 1718, 1570, 1492, 1438, 1369, 1334, 1257, 1211, 1171, 1125, 1028, 836, 778, 753, 690 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 6.96 (d, J =3.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J =4.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.34 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J =7.1 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.87, 142.51, 131.69, 128.47, 128.39, 125.95, 122.49, 118.41, 109.46, 79.49, 73.27, 60.49, 57.87, 25.97, 18.48, 14.56, -5.14.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SiNa}$, 406.1809; Found 406.1854



Ethyl 4-methyl-1-(phenylethynyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate:

Prepared from *general procedure 7* to give ethyl 4-methyl-1-(phenylethynyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate **II-101** (35 mg, 0.14 mmol, 42%) as a yellow oil from ethyl 4-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate **II-90** (50 mg, 0.33 mmol) and 1,1-dibromo-2-phenylethylene **II-86** (170 mg, 0.65 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

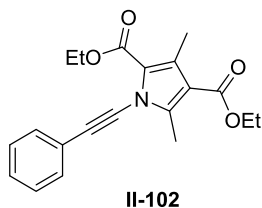
TLC Rf=0.54 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 2978, 2926, 2258, 1709, 1573, 1521, 1428, 1380, 1264, 1219, 1118, 1082, 1024, 802, 753, 690 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.51 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 6.68 (dt, J =2.4 Hz, 1.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.34 (t, J =7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 164.40, 131.59, 130.23, 128.59, 128.57, 123.48, 122.77, 121.74, 117.02, 81.91, 67.32, 59.92, 14.53, 11.59.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, 254.1176; Found 254.1176



Diethyl 3,5-dimethyl-1-(phenylethynyl)-1H-pyrrole-2,4-dicarboxylate:

Prepared from *general procedure 7* to give diethyl 3,5-dimethyl-1-(phenylethynyl)-1H-pyrrole-2,4-dicarboxylate **II-102** (10 mg, 0.029 mmol, **14%**) as a white solid from diethyl 3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2,4-dicarboxylate **II-91** (50 mg, 0.21 mmol) and 1,1-dibromo-2-phenylethylene **II-86** (110 mg, 0.42 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

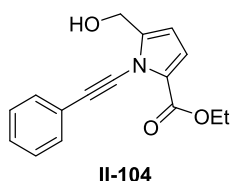
TLC Rf=0.39 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 2982, 2254, 1703, 1573, 1512, 1420, 1248, 1195, 1122, 1044, 755, 691 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 4.37 (q, J =7.2 Hz, 2H), 4.32 (q, J =7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.41 – 1.33 (m, 7H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ = 164.75, 160.49, 144.67, 132.18, 131.63, 128.62, 128.58, 122.21, 121.96, 114.55, 79.48, 74.75, 60.61, 60.21, 14.54, 14.51, 13.16, 12.61.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$, 362.1363; Found 362.1370



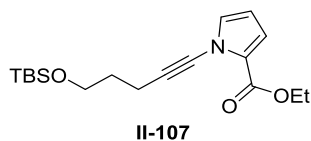
Ethyl 5-(hydroxymethyl)-1-(phenylethynyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

1,1-dibromo-2-phenylethylene **II-86** (100 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv.), ethyl 5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-98** (42 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Cu^{I} -H-USY (9 mg, 0.03 mmol, 0.12 equiv.), DMEDA (4 mg, 0.045 mmol, 0.18 equiv.) and Cs_2CO_3 (325 mg, 1. mmol, 4 equiv.) were added into a teflon screw capped tube with dioxane (2 mL). The reaction was stirred for 36 h at 100 °C. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1) to give ethyl 5-(hydroxymethyl)-1-(phenylethynyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-104** (7 mg, 0.025 mmol, **10%**).

TLC Rf=0.65 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 6.96 (d, J =3.9 Hz, 1H), 6.28 (dt, J =3.9 Hz, 0.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.35 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J =7.1 Hz, 3H).

MS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₅NO₃Na, 292.0950; Found 292.0874



Ethyl 1-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 1-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-107** (40 mg, 0.12 mmol, **33%**) as a yellow oil from ethyl 1H-pyrrole-2-carboxylate **I-199** (50 mg, 0.36 mmol) and 1-bromo-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pent-1-yne **II-85** (200 mg, 0.72 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

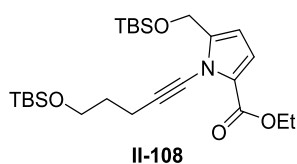
TLC R_f=0.60 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 2953, 2930, 2857, 1721, 1543, 1466, 1423, 1260, 1105, 977, 835, 777 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.01 (dd, *J*=2.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=3.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J*=4.0 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.31 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.49 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 12H), 0.07 (s, 9H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.85, 131.68, 125.74, 117.84, 110.02, 72.71, 69.15, 61.84, 60.42, 31.84, 26.10, 18.50, 15.01, 14.54, -5.17.

HR-MS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₂₉NO₃SiNa, 358.1809; Found 358.1858



Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-108** (20 mg, 0.042 mmol, **23%**) as a yellow oil from ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-89** (50 mg, 0.18 mmol) and 1-bromo-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pent-1-yne **II-85** (97 mg, 0.35 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

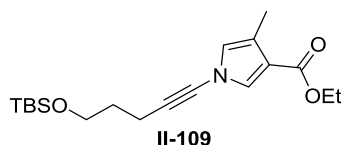
TLC R_f=0.66 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 2954, 2929, 2857, 1720, 1491, 1472, 1445, 1379, 1307, 1256, 1208, 1139, 1104, 1031, 1007, 983, 836, 776, 665 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 6.87 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 6.14 (dt, *J*=3.9 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.52 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 4H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 5H), 0.06 (s, 6H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.94, 142.66, 125.56, 117.66, 108.65, 73.00, 70.51, 61.91, 60.28, 57.95, 32.07, 26.08, 25.98, 18.50, 18.48, 15.26, 14.56, -5.12, -5.16.

HR-MS (ESI): m/z calcd for C₂₅H₄₆NO₄Si₂, 480.2960; Found 480.2991



Ethyl 1-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-4-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 1-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-4-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate **II-109** (22 mg, 0.063 mmol, **19%**) as a yellow oil from ethyl 4-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate **II-90** (50 mg, 0.33 mmol) and 1-bromo-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pent-1-yne **II-85** (180 mg, 0.65 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

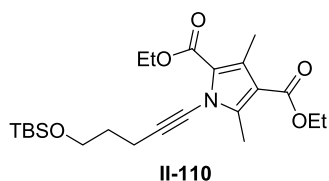
TLC R_f =0.60 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 2930, 2858, 1718, 1522, 1472, 1385, 1253, 1095, 836, 775, 427 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.37 (d, J =2.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J =2.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.25 (q, J =7.1 Hz, 2H), 3.71 (t, J =6.0 Hz, 2H), 2.42 (t, J =7.0 Hz, 2H), 2.22 (d, J =1.2 Hz, 3H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.32 (t, J =7.2 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 164.54, 130.24, 123.53, 122.09, 116.18, 73.48, 66.80, 61.53, 59.79, 31.70, 26.08, 18.50, 14.64, 14.56, 11.58, -5.17.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SiNa}$, 372.1965; Found 372.1981



Diethyl 1-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2,4-dicarboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give diethyl 1-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2,4-dicarboxylate **III-110** (3 mg, 0.007 mmol, **3%**) as a yellow oil from diethyl 3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2,4-dicarboxylate **II-91** (50 mg, 0.21 mmol) and 1-bromo-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pent-1-yne **II-85** (116 mg, 0.42 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

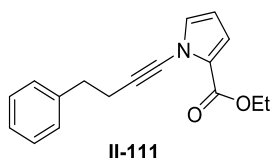
TLC R_f =0.46 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 2953, 2928, 2856, 1703, 1571, 1508, 1422, 1247, 1149, 1100, 834, 777 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 4.33 (q, J =7.1 Hz, 2H), 4.30 (q, J =7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, J =6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 5H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.37 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.36 (t, J =7.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 164.89, 160.63, 144.85, 131.35, 121.86, 113.77, 74.58, 70.57, 61.79, 60.42, 60.09, 31.93, 26.07, 18.47, 15.15, 14.52, 13.11, 12.58, -5.17.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 458.2333; Found 458.2341



Ethyl 1-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 1-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-111** (3 mg, 0.056 mmol, 16%) as a yellow oil from ethyl 1H-pyrrole-2-carboxylate **I-199** (50 mg, 0.36 mmol) and 1-bromo-4-phenylbut-1-yne **II-52** (150 mg, 0.72 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

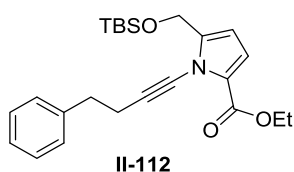
TLC R_f=0.59 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{max} 2926, 2273, 1716, 1542, 1464, 1421, 1259, 1102, 1018, 734, 698 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.40 – 7.18 (m, 5H), 6.97 (dd, *J*=2.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=3.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J*=3.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.71 (ddd, *J*=8.0 Hz, 7.3 Hz, 0.8 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.86, 140.71, 131.74, 128.63, 128.52, 126.44, 125.65, 117.88, 110.10, 73.29, 68.84, 60.44, 35.15, 20.78, 14.50.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₇NO₂Na, 290.1151; Found 290.1150



Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 4* to give ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-112** (5 mg, 0.012 mmol, 7%) as a yellow oil from ethyl 5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-89** (50 mg, 0.18 mmol) and 1-bromo-4-phenylbut-1-yne **II-52** (75 mg, 0.36 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

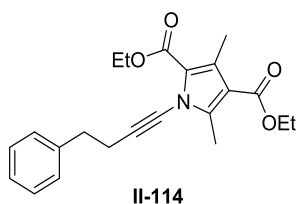
TLC R_f=0.54 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{max} 2953, 2929, 2856, 2271, 1718, 1492, 1444, 1379, 1286, 1257, 1207, 1137, 1077, 1029, 837, 778, 753, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.37 – 7.17 (m, 5H), 6.87 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 6.13 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.30 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.75 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 160.01, 142.88, 140.70, 128.60, 128.57, 126.49, 125.51, 117.77, 108.68, 72.57, 71.07, 60.33, 57.89, 35.21, 25.97, 20.91, 18.46, 14.55, -5.16.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₃₃NO₃SiK, 450.1861; Found 450.1882



Diethyl 3,5-dimethyl-1-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2,4-dicarboxylate:

Prepared from *general procedure 4* to give diethyl 3,5-dimethyl-1-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2,4-dicarboxylate **II-114** (3 mg, 0.008 mmol, **2%**) as a yellow oil from diethyl 3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2,4-dicarboxylate **II-91** (100 mg, 0.42 mmol) and 1-bromo-4-phenylbut-1-yne **II-52** (175 mg, 0.84 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/1).

TLC $R_f=0.40$ (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 3359, 2973, 2893, 1602, 1406, 1320, 1140, 1086, 1045, 879, 702, 429 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.40 – 7.18 (m, 5H), 4.32 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 164.85, 160.66, 145.06, 140.52, 131.40, 128.65, 128.62, 126.54, 121.78, 113.83, 74.11, 71.18, 60.45, 60.08, 35.06, 20.77, 14.51, 12.93, 12.58.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{K}$, 406.1415; Found 406.1463

IV.3. Etude de la relation entre la réactivité de zéolithes $\text{Ag}^{0/1}$ -H-USY et leurs méthodes de préparation

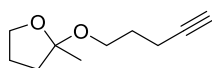
IV.3.1. Préparation des zéolithes $\text{Ag}^{0/1}$ -H-USY

General procedure 8 for the preparation of $\text{Ag}^{0/1}$ -H-USY by ionic exchange in aqueous solution

To a 0.1 M aqueous solution of AgNO_3 (25 mL) was added commercial NH_4 -USY or H-USY (1 g). The mixture was stirred overnight at 80 °C in the dark. The resulting white suspension was cooled, filtered through a nylon membrane (0.2 μm) and washed with H_2O .

- SB1 was prepared from *general procedure 8* using NH_4 -USY and then the white powder was dried in an oven for 6h at 100 °C. Ag-NH_4 -USY was finally calcinated at 550 °C overnight.
ICP Elemental analysis Ag concentration: 0.86 mmol.g⁻¹
- SB2¹¹⁹ was prepared from *general procedure 8* using NH_4 -USY and then the white powder was dried in an oven for 6h at 100 °C. A second ion-exchange was performed with the same procedure. Ag-NH_4 -USY was finally calcinated at 550 °C overnight.
ICP Elemental analysis Ag concentration: 1.02 mmol.g⁻¹
- H-USY was prepared by calcination of the commercial NH_4 -USY at 550 °C for 12 h.
- VB185 was prepared from *general procedure 8* using NH_4 -USY and then the white powder was dried in an oven for 6h at 100 °C. A second ion-exchange was performed with the same procedure.
SFX analysis Ag concentration: 1.35 mmol.g⁻¹
- VB187 was prepared from *general procedure 8* using H-USY and then the white powder was dried in an oven for 6h at 100 °C. Two others ion-exchange was performed with the same procedure.
SFX analysis Ag concentration: 0.79 mmol.g⁻¹
- VB191 was prepared from *general procedure 8* using NH_4 -USY
SFX analysis Ag concentration 1.25 mmol.g⁻¹

IV.3.2. Réaction test pour l'étude de la réactivité des différentes zéolithes $\text{Ag}^{0/1}$ -H-USY



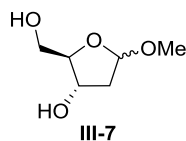
II-147

Pent-4-yn-1-ol **II-146** (55 mg, 0.65 mmol, 1 equiv.) and $\text{Ag}^{0/1}$ -H-USY (55 mg, 0.2-0.3 equiv.), were mixed in a teflon screw capped tube. The mixture was stirred for 24 h at rt. The mixture was filtered through a pad of Celite, the filter cake was washed with DCM and the filtrate was evaporated under *in vacuo*.

The crude product was purified by column chromatography to give 2-methyl-2-(pent-4-yn-1-yloxy)tetrahydrofuran II-147.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 3.73 – 3.68 (m, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 2.13 (td, $J=7.0$ Hz, 2.6 Hz, 2H), 1.94 – 1.74 (m, 2H), 1.81 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

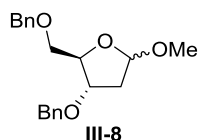
IV.4. Synthèse de l'acortatarin A

**(2R,3S)-2-(Hydroxymethyl)-5-methoxytetrahydrofuran-3-ol.**²²⁸

Homogeneous procedure: 2-Deoxy-*D*-ribose **I-173** (2 g, 15 mmol) was added into a solution of 0.05% of HCl in MeOH (30 mL). The mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction was quenched by the addition of NaHCO₃ (0.8 g). The suspension was vigorously stirred for 20 min, filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated *in vacuo* to provide (2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-5-methoxytetrahydrofuran-3-ol **III-7** (2.2 g) as a yellow oil, which was used directly in the next step without further purification.

Heterogeneous procedure: 2-Deoxy-*D*-ribose **I-173** (5.56 g, 41.5 mmol, 1 equiv.) and H-ZSM5 (2.071 g, 0.05 equiv.) were placed into a round bottom flask. MeOH (70 mL) was added into the round bottom flask. The reaction was stirred at 50 °C for 1 h 30. The mixture was filtered through a pad of Celite and the filter cake was washed with EtOAc, DCM and MeOH. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide (2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-5-methoxytetrahydrofuran-3-ol **III-7** (5.14 g) as a yellow oil, which was used directly in the next step without further purification.

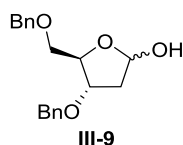
¹H NMR of α and β isomers (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 5.06 (dd, *J* = 5.4, 2.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (td, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 8.0, 4.6, 3.5 Hz, 1H), 3.89 (td, *J* = 4.7, 3.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.29 (ddd, *J* = 13.6, 7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 13.4, 6.9, 2.2 Hz, 1H), 2.01 (dt, *J* = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 13.8, 3.5, 1.7 Hz, 1H).

**(2R,3S)-3-(Benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-methoxytetrahydrofuran.**²²⁸

Reaction was performed with the crude obtained with the heterogeneous procedure.

NaH (1.8 g, 44 mmol, 3 equiv., 60% suspension in oil, washed with hexane) was added into DMF (20 mL) in a round bottom flask. The mixture was cooled at 0 °C. (2*R*,3*S*)-2-(Hydroxymethyl)-5-methoxytetrahydrofuran-3-ol **III-7** (2.2 g, crude) was dissolved in DMF (10 mL) and added to the round bottom flask. The mixture was stirred for 1 h at rt and then cooled at 0 °C. Benzyl bromide (4.4 mL, 37 mmol, 2.5 equiv.) was added and the mixture was stirred for 1 h at rt. The reaction was quenched by addition of dry MeOH, poured into a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted by EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/cyclohexane, 0/100 to 2/8) to give (2*R*,3*S*)-3-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-methoxytetrahydrofuran **III-8** (3.7 g, 11 mmol, 75% in 2 steps) as a yellow oil.

¹H NMR of α and β isomers (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.37 – 7.24 (m, 20H), 5.10 (dd, *J* = 5.2, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 8H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 6.9, 5.7, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J* = 8.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 14.1, 2.8, 1.3 Hz, 1H).

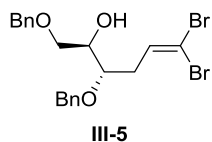


(4S,5R)-4-(Benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol:²²⁸

Homogeneous procedure: (2R,3S)-3-(Benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-methoxytetrahydrofuran **III-8** (5.3 g, 16 mmol) was dissolved in AcOH/H₂O (162 mL, 8/2). The solution was stirred for 24 h at 50 °C. After this time, AcOH/H₂O (54 mL, 8/2) was added more and the reaction was stirred for another 24 h at the same temperature. The solvent was removed *in vacuo*, the resulting crude mixture was treated with toluene to eliminate the residual acetic acid and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/cyclohexane, 1/9 to 3/7) to give (4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol **III-9** (4.6 g, 15 mmol, **90%**) as a white solid.

Heterogeneous procedure: (2R,3S)-3-(Benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-methoxytetrahydrofuran **III-8** (1 g, 3,04 mmol, 1 equiv.), H-USY (200 mg, 0.75 mmol, 0.25 equiv.) were placed into a teflon screw capped tube with H₂O (36 mL) and THF (4 mL). The mixture was stirred for 2h30 at 120 °C. The reaction was stopped after this time, filtered through a pad of Celite and the filter cake was washed with EtOAc and DCM. The filtrate was evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/cyclohexane, 1/9 to 3/7) to give (4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol **III-9** (648 mg, 2.06 mmol, **68%**) as a white solid.

¹H NMR of α and β isomers (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.40 – 7.22 (m, 20H), 5.54 (dd, *J* = 4.5, 3.1 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.41 (m, 10H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 4.3, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 2.14 – 2.11 (m, 2H).



(2R,3S)-1,3-bis(Benzyloxy)-6,6-dibromohex-5-en-2-ol:

Dibromomethyltriphenylphosphonium bromide²³² (6.5 g, 12.7 mmol, 2 equiv.) and *t*-BuOK (1.36 g, 12.1 mmol, 1.9 equiv.) were dissolved in THF (60 mL) under argon. The solution was stirred for a few minutes and (4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol **III-9** (2 g, 6.36 mmol, 1 equiv.) was added. The mixture was stirred for 5 h at rt. The reaction was quenched by brine (80 mL) at -78 °C. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 5/95 to 3/7) to give (2R,3S)-1,3-bis(benzyloxy)-6,6-dibromohex-5-en-2-ol **III-5** (2.72 g, 5.78 mmol, **91%**) as a yellow oil.

TLC R_f=0.67 (EtOAc/cyclohexane, 3/7)

IR (neat) ν_{\max} 3391, 3029, 2863, 1453, 1204, 1069, 1026, 910, 778, 735, 696, 605 cm⁻¹.

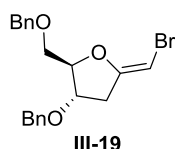
¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.44 – 7.21 (m, 11H), 6.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.83 (td, *J* = 6.3, 3.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 2H), 2.59 – 2.38 (m, 2H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 137.90, 137.84, 135.06, 128.62, 128.61, 128.13, 128.03, 128.02, 90.23, 77.56, 73.63, 72.36, 71.47, 70.89, 34.04.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₂O₃Br₂Na, 490.9828; Found 492.9862

[α]_D²⁰ +8.8 (c 1.35, CHCl₃)

Partie expérimentale



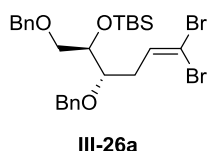
(2R,3S,Z)-3-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(bromomethylene)tetrahydrofuran:

(2R,3S)-1,3-bis(benzyloxy)-6,6-dibromohex-5-en-2-ol **III-5** (100 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.) and Cs₂CO₃ (277 mg, 0.85 mmol, 4 equiv.) were placed into a teflon screw capped tube with dioxane (1mL). The mixture was stirred for 12 h at 90 °C and then filtered through a pad of Celite. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 5/95 to 1/9) to give (2R,3S,Z)-3-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(bromomethylene)tetrahydrofuran **III-19** (75 mg, 0.19 mmol, **91%**).

TLC R_f=0.57 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.39 – 7.25 (m, 10H), 5.12 – 5.04 (m, 1H), 4.62 (ddd, *J*=4.5, 1.7, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.22 (ddd, *J*=6.0, 2.0, 1H), 3.56 (d, *J*=4.5, 2H), 2.86 (ddd, *J*=16.5, 6.0, 2.0, 1H), 2.68 (dt, *J*=16.3, 1.6, 1H).

¹³C NMR (500 MHz, DMSO) δ = 157.64, 138.07, 137.82, 128.32, 128.30, 127.75, 127.61, 127.52, 127.37, 127.37, 86.08, 78.55, 72.35, 71.17, 70.04, 69.52, 35.38.



(2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6,6-dibromohex-5-ene:

Prepared from *general procedure 2* to give (2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6,6-dibromohex-5-ene **III-26a** (2.57, 4.39 mmol, **97%**) as a colorless oil from (2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-6,6-dibromohex-5-en-2-ol **III-5** (2.14 g, 4.54 mmol). Reaction time 24 h. Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/9).

TLC R_f=0.84 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

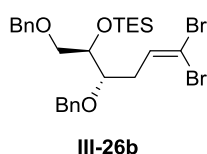
IR (neat) ν_{max} 2927, 2855, 1454, 1361, 1251, 1094, 833, 776, 733, 696 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.39 – 7.23 (m, 10H), 6.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.63 (dt, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 5.1, 2.1 Hz, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 138.36, 138.25, 136.12, 128.50, 128.09, 127.88, 127.79, 127.77, 89.62, 78.41, 73.57, 73.09, 72.44, 71.86, 34.21, 26.02, 18.30, -4.36, -4.60.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₆O₃Br₂SiNa, 605.0693; Found 605.0767

[α]_D²⁰ -26.6 (*c* 0.35, CHCl₃)



(2S,3R)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(triethylsilyloxy)-6,6-dibromohex-5-ene:

Prepared from *general procedure 2* to give (2S,3R)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(triethylsilyloxy)-6,6-dibromohex-5-ene **III-26b** (492 mg, 0.84 mmol, **80%**) as a colorless oil from (2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-

6,6-dibromohex-5-en-2-ol **III-5** (500 mg, 1.06 mmol). Reaction time: 24 h. Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 1/9).

TLC Rf=0.73 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

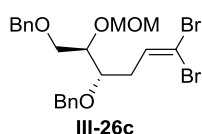
IR (neat) ν_{\max} 2952, 2874, 1454, 1413, 1363, 1236, 1205, 1093, 1004, 776, 731, 696 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.38 – 7.26 (m, 10H), 6.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.52 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 4.9 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.62 (q, J = 7.7 Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 138.29, 138.21, 136.00, 128.49, 128.48, 128.14, 127.96, 127.80, 127.77, 89.62, 78.26, 73.58, 73.13, 72.49, 71.86, 34.28, 7.04, 5.10.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Br}_2\text{SiNa}$, 605.0693; Found 605.0711

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -7.0 (c 0.5, CHCl_3)



(2S,3R)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)-6,6-dibromohex-5-ene:

(2*R*,3*S*)-1,3-Bis(benzyloxy)-6,6-dibromohex-5-en-2-ol **III-5** (300 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (2 mL) at 0 °C under argon. The mixture was stirred and DIPEA (0.56 mL, 3.2 mmol, 5 equiv.) and MOM-Cl (81 μL , 1.09 mmol, 1.7 equiv.) were added to the solution. The mixture was stirred for 20h at rt. The mixture was concentrated under *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The aqueous solution was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product (324 mg) was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 5/95 to 1/9) to give (2*S*,3*R*)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)-6,6-dibromohex-5-ene **III-26c** (237 mg, 0.45 mmol, 72%) as a colorless oil.

TLC Rf=0.75 (EtOAc/cyclohexane, 1/2)

IR (neat) ν_{\max} 2287, 1453, 1363, 1207, 1099, 1027, 916, 734, 696 cm^{-1} .

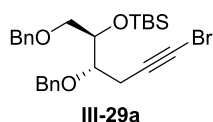
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.45 – 7.23 (m, 10H), 6.50 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 6.1, 5.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.44 (ddd, J = 6.7, 5.7, 0.9 Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 138.10, 138.08, 135.50, 128.58, 128.56, 128.54, 128.12, 127.92, 127.85, 96.66, 89.96, 76.87, 76.86, 73.61, 72.34, 69.54, 55.88, 34.31.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_4\text{Na}$, 537.0077; Found 537.0037

General procedure 9 for the preparation of bromoalkyne derivative:

Dibromovinyl derivative (1 equiv.) was dissolved in THF (30 mL/mmol of dibromovinyl derivative) under argon at -78 °C. LiHMDS (sol. 1M in THF, 2.5 equiv.) was added slowly. The mixture was stirred at -78 °C for 2 h, then warmed up to rt and stirred for 4 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (60 mL/mmol of dibromovinyl derivative) was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography or column chromatography to give the corresponding bromoalkyne derivative.

**(2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-bromohex-5-yne:**

Prepared from *general procedure 9* to give (2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-bromohex-5-yne **III-29a** (0,76 g, 1,51 mmol, **88%**) as a colorless oil from (2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6,6-dibromohex-5-ene **III-26a** (1 g, 1.71 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99).

TLC R_f=0.84 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

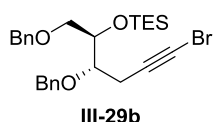
IR (neat) ν_{max} 2927, 2855, 1454, 1361, 1251, 1094, 833, 776, 733, 696 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ = 7.37 – 7.24 (m, 10H), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (dt, *J* = 5.6, 4.5 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 5.8, 4.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 2.58 (dd, *J* = 17.1, 4.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 17.1, 6.0 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ = 138.37, 138.33, 128.46, 128.45, 128.14, 127.87, 127.77, 127.68, 78.12, 77.79, 73.51, 72.86, 72.65, 71.75, 39.35, 26.02, 21.85, 18.29, -4.29, -4.74.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₅O₃BrSiNa, 525.1431; Found 525.1455

[α]_D²⁰ +2.0 (*c* 1.65, CHCl₃)

**(2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(triethylsilyloxy)-6-bromohex-5-yne:**

Prepared from *general procedure 9* to give (2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(triethylsilyloxy)-6-bromohex-5-yne **III-29b** (269 mg, 0.53 mmol, **76%**) as a colorless oil from (2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(triethylsilyloxy)-6,6-dibromohex-5-ene **III-26b** (412 mg, 0.70 mmol). Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99).

TLC R_f=0.73 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

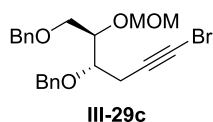
IR (neat) ν_{max} 2952, 2910, 2874, 1454, 1414, 1363, 1237, 1095, 1004, 778, 731, 696 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ = 7.35 – 7.26 (m, 10H), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.95 (dt, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (td, *J* = 5.8, 4.8 Hz, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 2.60 (dd, *J* = 17.1, 4.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 17.1, 5.8 Hz, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.62 (q, *J* = 7.7 Hz, 4H), 0.61 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ = 138.32, 138.29, 128.45, 128.44, 128.18, 127.96, 127.78, 127.70, 77.97, 77.73, 73.55, 72.76, 72.67, 71.72, 39.35, 21.82, 7.01, 5.10.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₅O₃BrSiNa, 525.1431; Found 525.1417

[α]_D²⁰ +4.6 (*c* 2.05, CHCl₃)

**(2S,3R)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)-6-bromohex-5-yne:**

Prepared from *general procedure 9* to give (2S,3R)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)-6-bromohex-5-yne **III-29c** (157 mg, 0.36 mmol, **84%**) as a colorless oil from (2S,3R)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)-6,6-dibromohex-5-ene **II-26c** (222 mg, 0.43 mmol). Purification: column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 2/98 to 1/9).

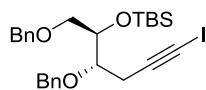
TLC Rf=0.76 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

IR (neat) ν_{\max} 2891, 1496, 1453, 1363, 1251, 1208, 1098, 1028, 917, 845, 735, 697 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.41 – 7.24 (m, 10H), 4.76 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.90 (dt, J = 6.1, 4.1 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 5.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.69 – 2.47 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 138.18, 138.12, 128.53, 128.51, 128.50, 128.13, 127.92, 127.86, 127.80, 96.57, 77.33, 76.70, 76.58, 73.56, 72.59, 69.23, 55.85, 39.59, 22.00.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrO}_4\text{Na}$, 457.0816; Found 457.0841



III-52

(2*R*,3*S*)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-iodohex-5-yne:

(2*R*,3*S*)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,6-dibromohex-5-ene **III-26a** (129 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (4 mL) under argon at -78°C . *n*-BuLi (sol. 1.6 M in hexane, 0.27 mL, 0.44 mmol, 2 equiv.) was added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 45 min at -78°C and then at rt for 30 min. The mixture was cooled at -78°C for 15 min and I_2 (84 mg, 0.33 mmol, 1.5 equiv.) in THF (2 mL) was added. The reaction was stirred overnight at rt. H_2O (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted by Et_2O . The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product (126 mg) was purified by flash chromatography (reversed phase, ACN/ H_2O , 1/1 to 100/0) to give (2*R*,3*S*)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-iodohex-5-yne **III-52** (67 mg, 0.11 mmol, **56%**) as colorless oil.

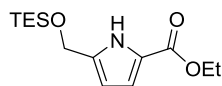
TLC Rf=0.66 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 3030, 2953, 2856, 1723, 1454, 1361, 1252, 1097, 1027, 835, 778, 736, 697, 388 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.45 – 7.22 (m, 10H), 4.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.97 (dt, J = 4.9 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 5.5 Hz, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 17.2, 4.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 17.2, 6.0 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (d, J = 11.0 Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 138.35, 138.32, 128.48, 128.46, 128.44, 128.16, 127.87, 127.76, 127.67, 91.92, 78.31, 73.50, 72.84, 72.66, 71.73, 26.02, 22.92, 18.29, -4.28, -4.71, -5.16.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{SiNa}$, 573.1292; Found 573.1290



II-89b

Ethyl 5-((triethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 4* to give ethyl 5-((triethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **II-89b** (193 mg, 0.68 mmol, **90%**) as a colorless oil from ethyl 5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **II-98** (128 mg, 0.76 mmol). Reaction time: 1h15. Purification: flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 5/95 to 2/8).

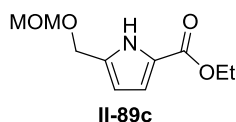
TLC Rf=0.80 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

IR (neat) ν_{\max} 3296, 2954, 2876, 1677, 1492, 1368, 1318, 1218, 1071, 1026, 740 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.14 (br s, 1H), 6.84 (dd, J = 3.7, 2.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.63 (q, J = 7.8 Hz, 3H), 0.62 (q, J = 7.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 161.26, 136.82, 122.10, 115.70, 106.96, 60.32, 58.41, 14.60, 6.83, 4.46.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SiNa}$, 306.1496; Found 306.1484



Ethyl 5-((methoxymethoxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

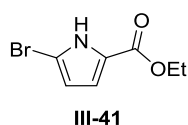
Ethyl 5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-98** (108 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (1 mL) at 0 °C under argon. The mixture was stirred and DIPEA (0.45 mL, 2.56 mmol, 4 equiv.) and MOM-Cl (58 μL , 0.77 mmol, 1.2 equiv.) were added to the solution. The mixture was stirred for 20 h at rt. The mixture was concentrated under *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The aqueous solution was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/9 to 1/1) to give ethyl 5-((methoxymethoxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-89c** (96 mg, 0.45 mmol, **70%**) as a colorless oil.

TLC R_f =0.47 (EtOAc/cyclohexane, 1/2)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.32 (s, 1H), 6.84 (dd, J =3.7, 2.5, 1H), 6.19 – 6.11 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (q, J =7.1, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.35 (t, J =7.2, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 161.17, 133.39, 123.17, 115.48, 109.72, 95.94, 62.26, 60.45, 55.69, 14.60.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$, 236.0893; Found 236.095



Ethyl 5-bromo-1H-pyrrole-2-carboxylate:

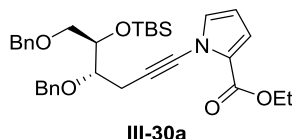
Ethyl pyrrole-2-carboxylate **I-199** (500 mg, 3.59 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (36 mL) and MeOH (18 mL). NBS (112 mg, 0.63 mmol, 0.17 equiv.) was added to the solution at 0 °C. The reaction was stirred for 30 min and a second portion of NBS (141 mg, 0.79 mmol, 0.22 equiv.) was added. After 40 min of stirring, a third portion of NBS (116 mg, 0.65 mmol, 0.18 equiv.) was added. Finally, after another 30 min of stirring, the last portion of NBS (283 mg, 1.59 mmol, 0.44 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 2 h at 0 °C. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 5/95 to 2/8) to give ethyl 5-bromo-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-41** (458 mg, 2.1 mmol, **58%**) as a beige powder.

TLC R_f =0.31 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.42 (s, 1H), 6.83 (dd, J =3.9 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, J =3.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.33 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J =7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 160.39, 124.30, 116.73, 112.82, 104.87, 60.84, 14.57.

IR (neat) ν_{max} 3243, 2984, 2926, 1684, 1550, 1422, 1384, 1311, 1192, 1125, 1021, 970, 926, 795, 769, 534 cm^{-1} .



Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-30a** (66 mg, 0.12 mmol, **98%**) as a yellow oil from ethyl pyrrole-2-carboxylate **I-199** (16 mg, 0.12 mmol) and (2R,3S)-1,3-bis(benzyloxy)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-bromohex-5-yne **III-29a** (119 mg, 0.24 mmol) Purification: column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/99 to 8/2).

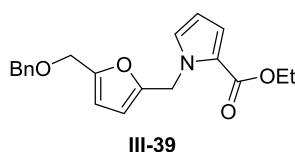
TLC R_f =0.44 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{max} 2926, 2855, 1719, 1464, 1260, 1104, 833, 733, 697 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.40 – 7.20 (m, 10H), 6.95 (dd, J =2.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J =3.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, J =3.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J =11.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J =11.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.28 (q, J =7.1 Hz, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.62 (dd, J =10.0 Hz, 4.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J =10.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, J =17.1 Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, J =17.1 Hz, 6.5 Hz, 1H), 1.32 (t, J =7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.68, 138.60, 138.41, 131.56, 128.41, 128.40, 128.34, 128.02, 127.80, 127.61, 125.80, 117.81, 110.07, 78.84, 73.63, 73.44, 73.11, 72.74, 71.88, 66.96, 60.38, 26.02, 20.73, 18.27, 14.50, -4.29, -4.66.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 584.2803; Found 584.2766



Ethyl 1-((5-((benzyloxy)methyl)furan-2-yl)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate ethyl 1-((5-((benzyloxy)methyl)furan-2-yl)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-30a** (38 mg, 0.068 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (2 mL) under argon at 0 °C. TBAF (sol. 1M in THF, 102 μL , 0.102 mmol, 1.5 equiv.) was added to the solution. The mixture was stirred at rt for 20 h. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 2/98 to 1/9) to give ethyl 1-((5-((benzyloxy)methyl)furan-2-yl)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate ethyl 1-((5-((benzyloxy)methyl)furan-2-yl)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-39** (14 mg, 0.041 mmol, **61%**) as a colorless oil.

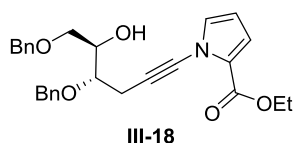
TLC R_f =0.58 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.39 – 7.27 (m, 5H), 6.97 (dd, *J*=4.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 6.15 (dd, *J*=3.9 Hz, 2.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 161.34, 151.76, 151.31, 137.92, 128.74, 128.55, 128.08, 127.87, 122.05, 118.29, 110.53, 109.29, 108.50, 72.00, 63.98, 60.00, 45.05, 14.57.

IR (neat) ν_{\max} 2924, 2853, 1700, 1467, 1416, 1319, 1238, 1104, 1075, 1028, 737, 698, 610 cm^{-1} .

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₁NO₄Na, 362.1363; Found 362.1365



Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-30a** (66 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture of THF/H₂O (9/1) (2 mL). *p*TSA.H₂O (106 mg, 0.56 mmol, 4 equiv.) was added to the solution at rt. The reaction was stirred for 26 h at rt and then at 40 °C for 20 h. Et₂O and an aqueous solution of NaHCO₃ (5%) were added. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 95/5 to 8/2) to give ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-18** (44 mg, 0.098 mmol, **82%**).

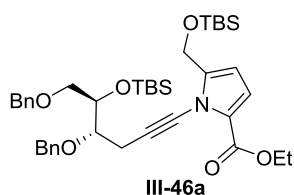
TLC *R_f*=0.18 (EtOAc/cyclohexane, 2/8)

IR (neat) ν_{\max} 3483, 2918, 2856, 2273, 1715, 1542, 1464, 1422, 1368, 1262, 1106, 735, 697, 601 cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.38 – 7.23 (m, 10H), 6.99 (dd, *J*=2.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=3.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J*=3.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.54 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.29 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 2.94 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J*=4.9 Hz, 1.4 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.88, 138.19, 138.18, 131.52, 128.53, 128.53, 128.50, 128.10, 127.96, 127.87, 127.85, 125.76, 117.98, 110.11, 77.55, 73.88, 73.50, 72.36, 71.62, 71.01, 66.31, 60.54, 20.57, 14.51.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₂₉NO₅Na, 470.1938; Found 470.1951



Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-46a** (49 mg, 0.07 mmol, **50%**) as a colorless oil from ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **II-89a** (40 mg, 0.14 mmol) and (2*R*,3*S*)-1,3-bis(benzyloxy)-2-(*tert*-

butyldimethylsilyloxy)-6-bromohex-5-yne **III-29a** (142 mg, 0.28 mmol). Purification: flash chromatography (reversed phase, ACN/H₂O, 1/1 to 100/0).

TLC R_f=0.39 (EtOAc/cyclohexane, 3/97)

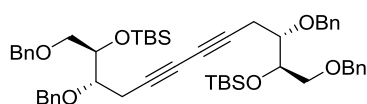
IR (neat) ν_{\max} 2928, 2855, 1716, 1492, 1454, 1368, 1253, 1207, 1136, 1027, 834, 777, 696 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32 – 7.14 (m, 10H), 6.83 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 4.0, 0.9 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (td, *J* = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.0, 4.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 17.1, 4.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 17.1, 6.5 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 18H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 6H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.78, 142.90, 138.72, 138.49, 128.42, 128.33, 127.99, 127.82, 127.62, 127.57, 125.65, 117.73, 108.51, 79.00, 73.47, 73.22, 72.82, 71.96, 71.50, 70.79, 60.26, 58.11, 26.06, 25.98, 20.99, 18.46, 18.30, 14.57, -4.25, -4.60, -5.17.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₄₀H₅₉NO₆Si₂Na, 728.3773; Found 728.3744

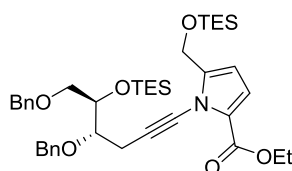
[α]_D²⁰ -1.7 (c 0.6, CHCl₃)



III-48

(5R,6S,13S,14R)-6,13-bis(benzyloxy)-5,14-bis((benzyloxy)methyl)-2,2,3,3,16,16,17,17-octamethyl-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadeca-8,10-diyne:

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.38 – 7.21 (m, 10H), 4.70 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (dt, *J* = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 17.3, 4.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 17.4, 6.1 Hz, 1H), 0.89 (s, 12H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).



III-46b

Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(triethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-((triethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(triethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-((triethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-46b** (155 mg, 0.22 mmol, **40%**) as a colorless oil from ethyl 5-((triethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-89b** (156 mg, 0.55 mmol) and (2R,3S)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(triethylsilyloxy)-6-bromohex-5-yne **III-29b** (554 mg, 1.1 mmol) Purification: flash chromatography (reversed phase, ACN/H₂O, 1/1 to 100/0).

TLC R_f=0.59 (EtOAc/cyclohexane, 1/9)

IR (neat) ν_{\max} 2952, 2910, 2875, 1716, 1491, 1443, 1369, 1261, 1206, 1136, 1004, 734, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.36 – 7.19 (m, 10H), 6.88 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.16 (dt, *J* = 3.9, 0.8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (td, *J* = 5.2, 4.0 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 6.5, 5.6, 4.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 3.56

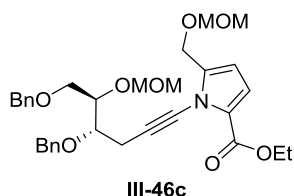
Partie expérimentale

(dd, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 17.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 17.1, 6.5$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 18H), 0.66 – 0.54 (m, 12H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) $\delta = 159.76, 142.85, 138.69, 138.43, 128.39, 128.30, 128.00, 127.88, 127.62, 127.55, 125.62, 117.76, 108.53, 78.83, 73.50, 73.17, 72.85, 71.90, 71.44, 70.84, 60.24, 57.69, 21.00, 14.54, 7.02, 6.86, 5.10, 4.51$.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{Na}$, 728.3773; Found 728.3736

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.2$ (c 0.25, CHCl_3)



Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(methoxymethoxy)hex-1-yn-1-yl)-5-((methoxymethoxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Ethyl 5-((methoxymethoxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-89c** (19 mg, 0.09 mmol, 1 equiv.), (2S,3R)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)-6-bromohex-5-yne **III-29c** (78 mg, 0.18 mmol, 2 equiv.), $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-USY}$ (2.5 mmol $\text{Cu}\cdot\text{g}^{-1}$, 3 mg, 0.009 mmol, 0.1 equiv.), K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol, 2 equiv.) and 1,10-phenanthroline (3 mg, 0.018 mmol, 0.2 equiv.) were added in a teflon screw capped tube with degassed toluene (1 mL). The mixture was stirred for 48 h at 110 °C. The mixture was filtered through a pad of Celite, the filter cake was washed with EtOAc and DCM and the filtrate was evaporated under *in vacuo*. The crude product (97 mg) was purified by flash chromatography (reversed phase, ACN/ H_2O , 1/1 to 100/0) to give ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(methoxymethoxy)hex-1-yn-1-yl)-5-((methoxymethoxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-46c** (10 mg, 0.018 mmol, **20%**) as a colorless oil.

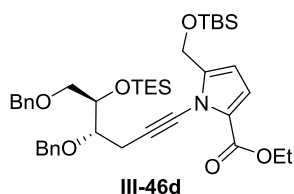
TLC $R_f=0.76$ (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

IR (neat) ν_{max} 3488, 2927, 1718, 1493, 1452, 1370, 1272, 1210, 1142, 1099, 1028, 919, 754, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) $\delta = 7.38 - 7.17$ (m, 10H), 6.87 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.64 – 4.57 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (dt, $J = 6.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.91 (dt, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 17.1, 4.9$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 17.1, 5.6$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) $\delta = 159.65, 139.22, 138.43, 138.32, 128.46, 128.37, 127.98, 127.87, 127.71, 127.67, 126.42, 117.47, 110.74, 96.86, 95.50, 77.22, 77.01, 73.49, 72.48, 71.62, 70.28, 69.58, 60.40, 60.27, 55.82, 55.49$.

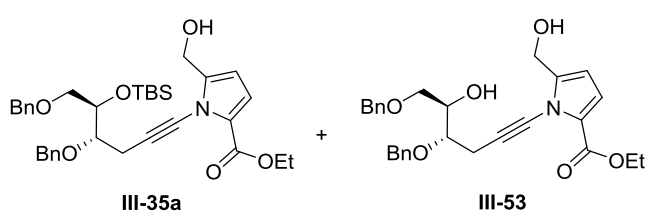
HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{Na}$, 588.2568; Found 588.2643



Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(triethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-(tert-butylidimethylsilyloxy)-1H-pyrrole-2-carboxylate:

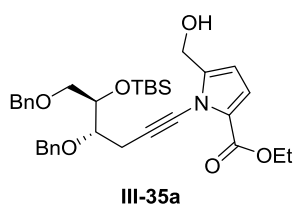
Prepared from *general procedure 6* to give ethyl 1-((4*S*,5*R*)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(triethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **III-46d** (12 mg, 0.017 mmol, **23%**) as a colorless oil from ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **II-89a** (21 mg, 0.075 mmol) and (2*R*,3*S*)-1,3-Bis(benzyloxy)-2-(triethylsilyloxy)-6-bromohex-5-yne **III-29b** (76 mg, 0.15 mmol). Purification: flash chromatography (reversed phase, ACN/H₂O, 1/1 to 100/0).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.36 – 7.20 (m, 11H), 6.88 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 6.14 (dt, *J*=3.9 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 4.72 – 4.67 (m, 2H), 4.62 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.26 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 2.87 (dd, *J*=17.1 Hz, 4.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J*=17.1 Hz, 6.5 Hz, 1H), 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 – 0.87 (m, 18H), 0.69 – 0.55 (m, 7H), 0.03 (s, 6H).



Ethyl 1-((4*S*,5*R*)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (III-35a**) and ethyl 1-((4*S*,5*R*)-4,6-bis(benzyloxy)-5-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (**III-53**):**

Ethyl 1-((4*S*,5*R*)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **III-46a** (16 mg, 0.023 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture of THF/H₂O (1 mL, 9/1). APTS.H₂O (17 mg, 0.091 mmol, 4 equiv.) was added to the solution. The mixture was stirred at 48 °C for 51 h. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/9 to 1/1) to give ethyl 1-((4*S*,5*R*)-4,6-bis(benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **III-35a** (7 mg, 0.016 mmol, **63%**) as a white solid and ethyl 1-((4*S*,5*R*)-4,6-bis(benzyloxy)-5-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **III-53** (3 mg, 0.005 mmol, **20%**) as a yellow oil.



TLC *R*_f=0.75 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

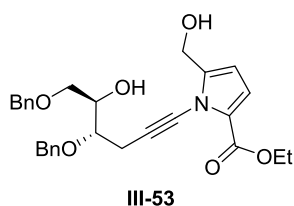
IR (neat) ν_{\max} 2925, 2854, 1716, 1369, 1255, 1203, 1137, 1094, 1027, 835, 778, 736, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.38 – 7.24 (m, 10H), 6.83 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.59 – 4.43 (m, 4H), 4.29 (qd, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 2H), 4.05 (dt, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.69, 142.67, 138.24, 137.92, 128.51, 128.47, 128.25, 128.00, 127.98, 127.76, 125.98, 117.27, 109.82, 78.07, 73.58, 72.59, 72.46, 72.36, 71.63, 70.42, 60.44, 56.38, 26.02, 20.44, 18.25, 14.52, -4.28, -4.68.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₃₄H₄₅NO₆SiNa, 614.2908; Found 614.2902

Partie expérimentale



TLC R_f=0.32 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

m.p. 79.5 °C

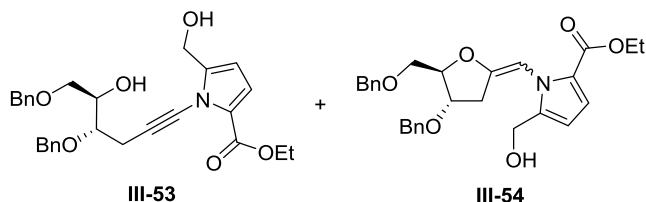
IR (neat) ν_{\max} 3412, 2911, 2864, 1699, 1489, 1443, 1204, 1137, 1026, 752, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.39 – 7.24 (m, 10H), 6.84 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.62 – 4.45 (m, 5H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 3.63 (dd, *J* = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 3.11 – 2.77 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 159.88, 142.58, 137.97, 137.64, 128.61, 128.58, 128.24, 128.13, 128.03, 127.97, 126.03, 117.40, 109.87, 77.01, 73.57, 72.28, 72.05, 71.24, 70.88, 69.98, 60.55, 56.51, 20.38, 14.50.

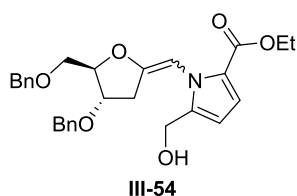
HR-MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₃₁NO₆Na, 500.2044; Found 500.2079

[α]_D²⁰ +50.0 (c 1.15, CHCl₃)



Ethyl 1-(((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate (III-53) and ethyl 1-(((4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-ylidene)methyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate (III-54):

Ethyl 1-(((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-1-yn-1-yl)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-26a** (50 mg, 0.071 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (2 mL) under argon at 0 °C. TBAF (sol. 1M in THF, 0.28 mL, 0.28 mmol, 4 equiv.) and AcOH (16 μ L, 0.28 mmol, 4 equiv.) were added to the solution. The mixture was stirred at rt for 39 h. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (3 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 1/9 to 1/1) to give ethyl 1-(((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-53** (30 mg, 0.063 mmol, **88%**) as a white solid and ethyl 1-(((4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-ylidene)methyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-54** (3 mg, 0,006 mmol, **9%**) as a yellow oil.



TLC R_f=0.53 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

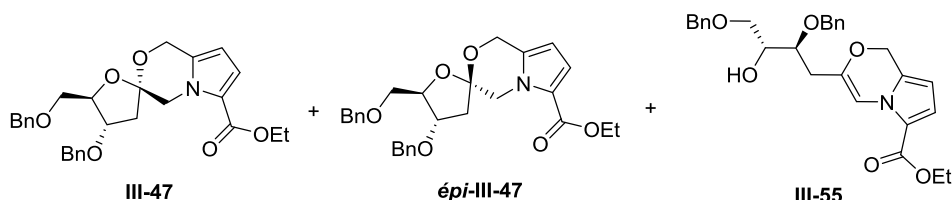
IR (neat) ν_{\max} 2922, 2856, 1696, 1494, 1453, 1368, 1323, 1259, 1237, 1137, 1095, 1027, 752, 738, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.39 – 7.22 (m, 10H), 6.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 7H), 4.27 – 4.18 (m, 3H), 3.54 (dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 3.50

(dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 16.2, 6.4, 1.9$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 16.2, 3.7, 1.5$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

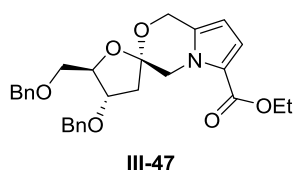
^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) $\delta = 161.01, 153.40, 140.34, 137.60, 137.59, 128.68, 128.62, 128.10, 128.02, 127.92, 127.90, 123.79, 117.44, 109.27, 97.68, 86.34, 77.64, 73.62, 71.50, 69.23, 59.85, 57.08, 34.43, 14.59$.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$, 500.2044; Found 500.1977



Ethyl (2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate (III-47), ethyl (2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate (épi-III-47) and ethyl 3-((2*S*,3*R*)-2,4-bis(benzyloxy)-3-hydroxybutyl)-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-6-carboxylate (III-55):

Ethyl 1-((4*S*,5*R*)-4,6-bis(benzyloxy)-5-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **III-53** (39 mg, 0.082 mmol, 1 equiv.) and $\text{Ag}^{0/1}\text{-H-USY}$ (1.02 mmol $\text{Ag}\cdot\text{g}^{-1}$, 8 mg, 0.0082 mmol, 0.1 equiv.) were added in a teflon screw capped tube with EtOH (2 mL). The mixture was stirred for 24 h at 80 °C. The reaction was filtered through a pad of Celite, the filter cake was washed with DCM and EtOAc and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane, 2/98 to 2/8) to give ethyl (2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate **III-47** (7.6 mg, 0.016 mmol, **19%**), ethyl (2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate **épi-III-47** (10.4 mg, 0.022 mmol, **27%**) as a colorless oil and ethyl 3-((2*S*,3*R*)-2,4-bis(benzyloxy)-3-hydroxybutyl)-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-6-carboxylate **III-55** (12.5 mg, 0.026, **32%**) as a yellow oil.



TLC $R_f=0.78$ (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

IR (neat) ν_{max} 2921, 2863, 1694, 1494, 1453, 1410, 1362, 1324, 1235, 1181, 1136, 1047, 931, 851, 749, 698 cm^{-1} .

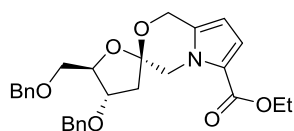
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) $\delta = 7.36 - 7.23$ (m, 10H), 6.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.35 (dt, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.21 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 8.1, 4.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 2.31 (dd, $J = 14.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 14.1, 8.1$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) $\delta = 161.28, 138.04, 138.03, 132.06, 128.56, 128.52, 128.02, 127.90, 127.85, 127.82, 121.42, 117.51, 103.63, 103.16, 84.73, 78.75, 73.57, 71.81, 70.13, 59.75, 58.38, 50.90, 42.64, 14.63$.

Partie expérimentale

HR-MS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{32}NO_6$, 478.2224; Found 478.2213

$[\alpha]_D^{20}$ +48.8 (c 0.25, $CHCl_3$)



épi-III-47

TLC R_f =0.80 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

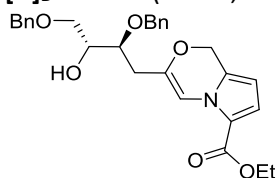
IR (neat) ν_{max} 2922, 2856, 1696, 1494, 1454, 1323, 1236, 1179, 1133, 1043, 913, 750, 698 cm^{-1} .

1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.38 – 7.26 (m, 10H), 6.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (dt, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (ddd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 161.18, 138.10, 137.90, 131.59, 128.60, 128.54, 127.95, 127.86, 127.85, 121.55, 117.56, 103.66, 103.07, 84.39, 79.18, 73.38, 72.12, 71.21, 59.79, 58.60, 51.30, 43.10, 14.62.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{31}NO_6Na$, 500.2044; Found 500.2010

$[\alpha]_D^{20}$ +82.0 (c 0.05, $CHCl_3$)



III-55

TLC R_f =0.67 (EtOAc/cyclohexane, 1/1)

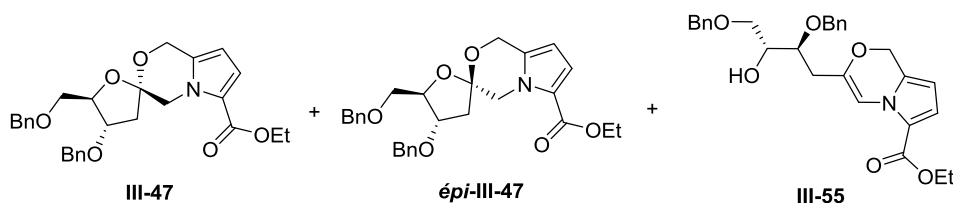
IR (neat) ν_{max} 2905, 2862, 1699, 1481, 1451, 1366, 1236, 1139, 1091, 1024, 748, 738, 698 cm^{-1} .

1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.46 (s, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 10H), 6.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.77 (td, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 15.0, 4.1 Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.47 (dd, J = 14.9, 7.2 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 161.10, 142.81, 138.19, 137.97, 128.58, 128.43, 128.17, 128.01, 127.95, 127.81, 126.91, 119.74, 117.33, 105.79, 104.00, 73.60, 72.76, 71.94, 70.88, 63.42, 60.11, 33.10, 14.58.

HR-MS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{31}NO_6Na$, 500.2044; Found 500.2040

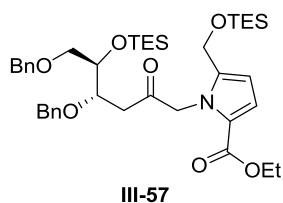
$[\alpha]_D^{20}$ +17.2 (c 1.95, $CHCl_3$)



Ethyl (2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate (III-47), ethyl (2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-

carboxylate (épi-III-47) and ethyl 3-((2S,3R)-2,4-bis(benzyloxy)-3-hydroxybutyl)-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-6-carboxylate (III-55):

Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-5-((triethylsilyloxy)hex-1-yn-1-yl)-5-(((triethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate **III-46b** (10 mg, 0.014 mmol, 1 equiv.), Ag^{0/1}-H-USY (1.02 mmol Ag.g⁻¹, 3 mg, 0.0028 mmol, 0.2 equiv.) and H-USY (0.8 mg, 0.0028 mmol, 0.2 equiv.) were added in a teflon screw capped tube with EtOH (1 mL). The mixture was stirred for 24 h at 80 °C. The reaction was filtered through a pad of Celite, the filter cake was washed with DCM and EtOAc and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 2/98 to 1/1) to give ethyl (2S,4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carboxylate **III-47** (1.1 mg, 0.0024 mmol, **17.5%**), ethyl (2R,4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carboxylate **épi-III-47** (1.9 mg, 0.0039 mmol, **27.5%**) as colorless oil and ethyl 3-((2S,3R)-2,4-bis(benzyloxy)-3-hydroxybutyl)-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-6-carboxylate **III-55** (2 mg, 0.0042, **30%**) as a yellow oil.

**Ethyl 1-((4S,5R)-4,6-bis(benzyloxy)-2-oxo-5-((triethylsilyloxy)hexyl)-5-((triethylsilyloxy)methyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate III-57:**

III-57 was obtained using the same procedure as described above by replacing Ag^{0/1}-H-USY by AgOAc.

TLC R_f=0.64 (EtOAc/cyclohexane, 3/7)

IR (neat) ν_{max} 2953, 2875, 1696, 1486, 1453, 1410, 1365, 1326, 1260, 1064, 1005, 733, 697 cm⁻¹.

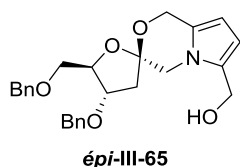
¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.38 – 7.21 (m, 10H), 6.91 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 5.40 – 5.15 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 4.22 – 4.13 (m, 3H), 3.94 (ddd, *J*=5.3 Hz, 3.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J*=9.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J*=9.8 Hz, 5.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J*=17.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*=17.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, *J*=7.9 Hz, 9H), 0.87 (t, *J*=8.0 Hz, 9H), 0.59 (q, *J*=8.1 Hz, 6H), 0.53 (q, *J*=7.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 203.93, 161.42, 138.83, 138.79, 138.31, 128.45, 128.26, 128.01, 127.83, 127.67, 127.47, 123.32, 117.05, 108.87, 76.81, 73.46, 73.24, 73.19, 71.87, 59.96, 57.13, 55.46, 41.46, 14.50, 7.02, 6.83, 5.03, 4.45.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₄₀H₆₁NO₇Si₂K, 762.36.12; Found 762.36

General procedure 10 for the reduction of aldehyde on the 2,5-pyrrole derivative:

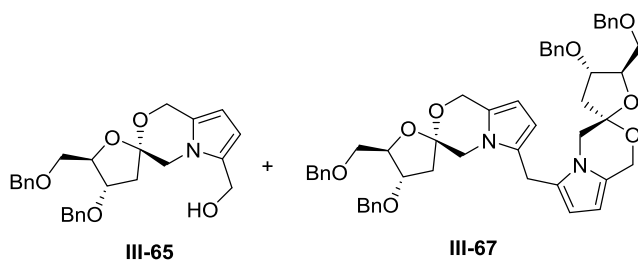
Aldehyde derivative (1 equiv.) was placed in a round bottom flask with DCM (32 mL/mmol of aldehyde derivative) under argon. The reaction was cooled to -78 °C and DIBAL-H (sol. 1.2M in toluene, 2 equiv.) was added. The reaction was stirred for 5 min and quenched at -78 °C with the addition of an aqueous solution of potassium sodium tartrate (1 mL/mmol of aldehyde derivative). EtOAc was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo* to provide the corresponding alcohol derivative which was used directly in the next step without further purification.



((2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin]-6'-yl)methanol:

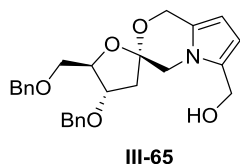
Prepared from *general procedure 10* to give ((2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin]-6'-yl)methanol **épi-III-65** (12 mg) from ethyl (2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate **épi-III-47** (15 mg, 0.031 mmol).

¹H NMR (300 MHz, Benzene-*d*₆) δ = 7.29 – 7.04 (m, 10H), 6.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 13.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 13.8, 0.8 Hz, 1H), 4.48 (td, *J* = 5.9, 4.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 7H), 4.07 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 2.30 (dd, *J* = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 13.3, 6.2 Hz, 1H).

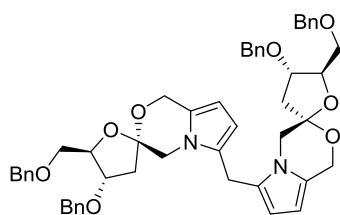


((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin]-6'-yl)methanol (III-65**) and bis((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin]-6'-yl)methane (**III-67**):**

Prepared from *general procedure 10* to give ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin]-6'-yl)methanol **III-65** (3 mg, 0.037 mmol, **18%**) and bis((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin]-6'-yl)methane **III-67** (5 mg, 0.006 mmol, **21%**) from ethyl (2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate **III-47** (16 mg, 0.033 mmol).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.37 – 7.23 (m, 10H), 6.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.79 (dt, *J* = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 14.1, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 14.1, 0.8 Hz, 1H), 4.62 – 4.45 (m, 7H), 4.36 (dt, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 8.0, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.32 (dd, *J* = 14.0, 2.1 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 14.0, 8.0 Hz, 1H).



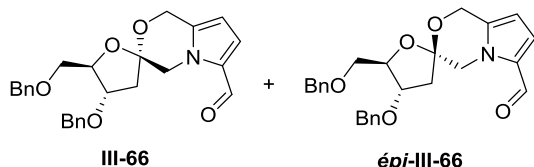
III-67

IR (neat) ν_{\max} 2914, 2861, 1453, 1363, 1258, 1089, 1037, 929, 734, 697 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.35 – 7.20 (m, 20H), 5.76 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 4.34 (td, J = 4.2 Hz, 2H), 4.10 (ddd, J = 8.2, 4.1, 2.0 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.53 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 2.26 (dd, J = 14.1, 2.0 Hz, 2H), 2.08 (dd, J = 14.0, 8.1 Hz, 2H).

^{13}C NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ = 138.05, 137.99, 128.42, 128.40, 127.87, 127.73, 127.69, 127.64, 127.42, 124.25, 106.95, 103.76, 100.66, 84.36, 78.60, 73.46, 71.65, 70.07, 58.62, 48.45, 42.71, 23.56.

LRMS (ESI, positive mode) m/z 861 ($M+K^+$)



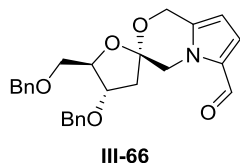
(2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde (III-66) and (2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde (épi-III-66):¹⁴⁹

Ethyl (2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate **III-47** (41 mg, 0.086 mmol, 0.53 equiv.) and ethyl (2*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carboxylate **épi-III-47** (37 mg, 0.077 mmol, 0.47 equiv.) were placed in a round bottom flask with THF (5 mL) under argon. The reaction was cooled to 0 °C, LAH (sol. 1M in Et₂O, 0.32 mL, 0.32 mmol, 2 equiv.) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then for 30 min at rt. Additional LAH was added (sol. 1M in Et₂O, 0.32 mL, 0.32 mmol, 2 equiv.) at 0 °C and the reaction was stirred for 1 h at rt. The reaction was quenched at 0 °C by the successive addition of H₂O (24 μL), NaOH 10% (24 μL) and H₂O (36 μL). The mixture was stirred for 15 min and MgSO₄ was added. The mixture was stirred again 15 min, filtered through a pad of Celite and the filter cake was washed with DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was directly used in the oxidation step without further purification.

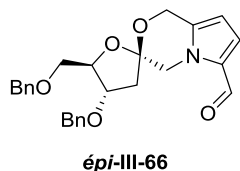
The crude product was placed in a round bottom flask with DCM (5 mL). MnO₂ (145 mg, 1.6 mmol, 10 equiv.) was added to the mixture and the reaction was stirred for 1 h at rt. Additional MnO₂ (145 mg, 1.6 mmol, 10 equiv.) was added and the reaction was stirred for 2h30. The mixture was filtered through a pad of Celite, the filter cake was washed with DCM and MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane, 5/95 to 1/2) to give (2*S*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'*H*,3*H*,4'*H*-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde **III-66** (16.5 mg, 0.038 mmol, **24%**) as a white solid and (2*R*,4*S*,5*R*)-4-

Partie expérimentale

(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde **épi-III-66** (16.5 mg, 0.038 mmol, **24%**) as a white solid.

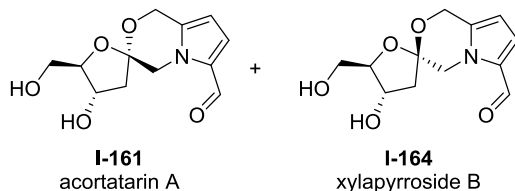


TLC R_f=0.27 (EtOAc/cyclohexane, 2/8)



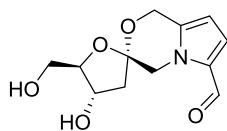
TLC R_f=0.34 (EtOAc/cyclohexane, 2/8)

¹H of both epimers NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ = 9.45 (s, 0.8H), 9.45 (s, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 18H), 6.91 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.8H), 6.89 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.00 (dt, *J* = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 5.95 (dt, *J* = 4.1, 0.8 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 15.5, 1.1 Hz, 0.8H), 4.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 14.3 Hz, 0.8H), 4.73 (dd, *J* = 14.0, 1.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 8H), 4.36 (td, *J* = 5.6, 4.9, 2.5 Hz, 1.8H), 4.33 – 4.17 (m, 2.8H), 4.10 (ddd, *J* = 7.9, 3.9, 2.1 Hz, 0.8H), 3.56 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1.6H), 2.51 (dd, *J* = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 14.2, 2.2 Hz, 0.8H), 2.26 – 2.07 (m, 1.8H).



(2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde (I-161) and **(2S,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde (épi-I-161)**:¹⁴⁹

(2S,4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde **épi-III-66** (4 mg, 0.009, 0.4 equiv.) and (2R,4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde **III-66** (6 mg, 0.013, 0.6 equiv.) were dissolved in DCM (1 mL) at 0 °C under argon. TiCl₄ (0.46 mL, 1M in DCM, 0.46 mmol, 20 equiv.) was added to the mixture. After 3 h, the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted by EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product (12 mg) was purified by column chromatography (DCM/MeOH, 99/1 to 95/5) to give (2S,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde **I-164** (1 mg, 0.004 mmol, **17%**) as yellow oil and (2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydro-1'H,3H,4'H-spiro[furan-2,3'-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine]-6'-carbaldehyde **I-161** (3 mg, 0.012 mmol, **52%**) as a white solid.



I-161
Acortatarin A

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 9.37 (s, 1H), 7.02 (d, $J=4.1$, 1H), 6.08 (d, $J=4.1$, 1H), 5.02 (d, $J=15.7$, 1H), 4.85 (d, $J=15.9$, 1H), 4.60 (dd, $J=14.0$, 1.0, 1H), 4.29 (ddd, $J=8.2$, 4.5, 2.6, 1H), 4.23 (d, $J=13.9$, 1H), 4.06 (ddd, $J=4.7$, 3.2, 1H), 3.71 (dd, $J=12.2$, 3.2, 1H), 3.62 (dd, $J=12.1$, 4.9, 1H), 2.35 (dd, $J=14.0$, 8.3, 1H), 2.15 (dd, $J=14.1$, 2.6, 1H).

^{13}C NMR (500 MHz, Methanol- d_4 + HSQC) δ = 180.16, 137.56, 132.41, 124.34, 106.13, 104.47, 89.25, 72.22, 62.97, 58.68, 52.00, 45.85.

$[\alpha]_D^{20}$ +80.0 (c 0.035, MeOH)

Utilisation de zéolithes dopées avec des métaux en synthèse organique

Résumé

A l'heure actuelle, la réduction de l'impact environnemental de l'industrie chimique est un enjeu majeur. Pour parvenir à ce but, le concept de Chimie Verte, né dans les années 90, cherche à promouvoir les réactions catalysées et notamment l'utilisation de catalyseurs hétérogènes. L'objectif de cette thèse a été d'utiliser des zéolithes, aluminosilicates microporeux, dopées avec un métal, pour des applications en synthèse organique, et notamment dans une synthèse multi-étapes. Ce type de catalyseur hétérogène est intéressant car il est potentiellement recyclable, facile à séparer du milieu réactionnel et stable.

Afin d'atteindre notre objectif, la synthèse totale de l'acortatarine A a été effectuée en utilisant lors d'une étape, une zéolithe dopée avec du cuivre pour former un *N*-alcynylpyrrole et lors d'une autre étape, une zéolithe dopée avec de l'argent pour effectuer une spirocétalesation. Dans un premier temps, les méthodologies liées à ces deux réactions ont été étudiées puis dans un second temps, en se basant sur les connaissances acquises, la synthèse totale de l'acortatarine A a été effectuée avec succès. Il est à noter que lors de cette synthèse, deux étapes additionnelles ont été réalisées avec des zéolithes acides.

A travers cette synthèse nous avons montré que les zéolithes dopées avec des métaux qui entrent pleinement dans le cadre de la Chimie Verte, peuvent être des outils très attractifs dans les synthèses multi-étapes.

Mot clés : Chimie Verte, catalyse hétérogène, zéolithes, synthèse totale, acortatarine A

Abstract

Nowadays, reduction of the environmental impact of the chemical industry is a major challenge. To reach this goal, Green Chemistry was born in the 90s where catalysis plays an essential role especially with heterogeneous catalysts.

The aim of this PhD thesis was to use a support (zeolite) doped with a transition metal in organic synthesis and more specifically in a multi-step synthesis. These heterogeneous catalysts are interesting because they are potentially recyclable, easy to separate from reaction medium and stable. In order to reach our goal, we have performed the total synthesis of acortatarin A performing a step with a copper doped zeolite to form a *N*-alcynylpyrrole and in another step, a silver doped zeolite was used in a spiroketalization. The methodology linked to these two steps was firstly studied and then gained knowledge was successfully applied in the total synthesis of acortatarin A. Moreover, two additional steps were carried out with acidic zeolites during the synthesis.

Through this total synthesis, we have demonstrated that metal-doped zeolites can be very attractive to perform multi-step synthesis.

Key words: Green Chemistry, heterogeneous catalysis, zeolites, total synthesis, acortatarin A

