



Nouveaux iodanes chiraux pour des réactions asymétriques sans métal : développements méthodologiques pour la création de liaisons carbone–carbone

Simon Companys

► To cite this version:

Simon Companys. Nouveaux iodanes chiraux pour des réactions asymétriques sans métal : développements méthodologiques pour la création de liaisons carbone–carbone. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0445 . tel-01674217

HAL Id: tel-01674217

<https://theses.hal.science/tel-01674217>

Submitted on 2 Jan 2018

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

Par Simon COMPANYS

**NOUVEAUX IODANES CHIRAUX POUR DES RÉACTIONS
ASYMÉTRIQUES SANS MÉTAL**
**DÉVELOPPEMENTS MÉTHODOLOGIQUES POUR LA
CRÉATION DE LIAISONS CARBONE-CARBONE.**

Sous la direction de : Laurent POUYSÉGU

Soutenance le 15 décembre 2016

Membres du jury :

Mme COLOBERT, Françoise
M. DUJARDIN, Gilles
M. CHASSAING Stefan
M. QUIDEAU, Stéphane
M. POUYSÉGU Laurent
M. LANDAIS, Yannick

Professeur, Université de Strasbourg
Directeur de recherche Université du Mans
Maitre de conférence Université de Toulouse
Professeur Université de Bordeaux
Professeur Université de Bordeaux
Professeur Université de Bordeaux

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse
Président du jury

Titre : "Nouveaux iodanes chiraux pour des réactions asymétriques sans métal – Développements méthodologiques pour la création de liaisons carbone-carbone."

Résumé : La chimie des composés à base d'iode hypervalent (*i.e.*, iodanes) connaît un fort intérêt depuis le début des années 1990 comme en témoigne le panel de composés iodés disponibles commercialement et le nombre de transformations chimiques que ces réactifs peuvent promouvoir. Au cours de la dernière décennie, les recherches se sont essentiellement concentrées sur le développement d'iodanes chiraux et leurs applications en synthèse asymétrique. La plupart de ces iodanes sont utilisés pour la création hautement sélective de liaison carbone-hétéroatome (C–O, C–N, C–F...). La création asymétrique de liaison carbone-carbone (C–C) médiée par des iodanes chiraux a cependant été très peu étudiée jusqu'à présent. Dans ce contexte, notre groupe de recherche a décrit la synthèse de nouveaux iodanes- λ^5 chiraux biaryliques et de type *Salen* ainsi que leurs applications à la désaromatisation oxygénante asymétrique de 2-alkyl phénols avec des excès énantiomériques (*ee*) supérieurs à 90%. Ces travaux de thèse sont consacrés au développement de nouveaux iodanes- λ^3 chiraux porteurs de ligands carbonés transférables pour la création asymétrique sans métal de liaison C–C. Sont plus particulièrement décrits la synthèse de bis(alkynyl-iodanes- λ^3) biphényliques atropopurs et leur utilisation dans l'alkynylation énantiosélective de β -cétoesters (jusqu'à 68% *ee*) et, pour la première fois, de naphthols (jusqu'à 84% *ee*).

Mots clés : iodanes chiraux, liaison carbone-carbone, réaction sans métal, alkynylation asymétrique, naphthols, β -cétoesters.

Title: « New chiral iodanes for metal-free asymmetric alkynylation reactions – Methodological developments for carbon-carbon bond creation »

Abstract: The chemistry of hypervalent organoiodine compounds (*i.e.*, iodanes) has unarguably experienced an impressive development since the early 1990s, as evidenced by both the diversity of iodane reagents that are commercially available today and the number of chemical transformations that those reagents can promote. Over the last decade, the elaboration of new chiral iodanes and their applications in asymmetric synthesis have attracted special interests and research efforts. Most of them are involved in highly selective carbon-heteroatom bond-forming reactions (C–O, C–N, C–F...). However, C–C bond-forming reactions in a stereoselective fashion with chiral iodane are yet underexploited. In this context, our research group reported the synthesis of new biarylic and *Salen*-type chiral λ^5 -iodanes and their successful application to the asymmetric hydroxylative phenol dearomatization of 2-alkyl phenols, with enantiomeric excesses (*ee*) above 90%. This thesis work is dedicated to the development of new chiral λ^3 -iodanes bearing transferable carbon-based ligands for metal-free asymmetric C–C bond construction. In particular, the synthesis of chiral biphenylic bis(alkynyl- λ^3 -iodanes) and their successful application to the enantioselective alkynylation of β -ketoesters (up to 68% *ee*) and 2-substituted naphthols (up to 84% *ee*) are described.

Keywords: chiral iodanes, carbon-carbon bond, metal-free reaction, asymmetric alkynylation, naphthols, β -ketoesters.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Stéphane Quideau pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et qui a su me laisser la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux.

Je souhaite également témoigner toute ma reconnaissance au Docteur Laurent Pouységu, qui m'a encadré pendant ces trois années, pour ses conseils scientifiques, mais aussi pour le modèle d'organisation qu'il est et qu'il a su m'insuffler, sans oublier son coaching et le temps qu'il a consacré à la relecture et à la correction de mon manuscrit de thèse.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au Professeur Françoise Colobert et au Docteur Gilles Dujardin pour avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi qu'au Docteur Stefan Chassaing et au Professeur Yannick Landais pour prendre part à ce jury en tant qu'examineurs.

Je souhaite également témoigner ma gratitude à Axelle Grelard, Estelle Morvan, Brice Kauffmann, Stéphane Massip et l'équipe du CESAMO pour leur aide et leur contribution à ces travaux.

J'aimerais remercier le Docteur Philippe Peixoto pour ses conseils scientifiques et les différentes techniques qu'il m'a enseignées.

Mes remerciements vont ensuite à tous les membres de l'équipe, les anciens doctorants : Cyril (la fraîcheur ne dure qu'un temps...), Hélène (tu préfères quelle couleur pour ton foulard?), Mourad (Ah, mais je sais c'est la paraquinone acide! – Tu sais ce qu'on peut essayer : les borophosphoniumacides chiraux!).

Tien, à mon ami avec qui j'ai tant appris, je te remercierai de vive voix ;).

Les thésards actuels : Antoine LeNôtre (Do you have some DCMmmmmmm...) et Kevin (et la 4+4 t'y a pas pensé???). Rich le Post-Doc de choc trop beau gosse et tellement cool. Courage ne lâchez rien, tout va bien se passer...

Aïtor, mon camarade basque, solidaire dans la rédaction... (Ator Ator... What? – Show me what you got...). Mes stagiaires, Charlotte, Gabriel (RIP) et Stéphanie. Les Vénézuéliens Pablo, Miguel, Nurby et Joyce.

À tous les copains des autres labos : Antoine Aumeunière (je sais qu'elle n'est pas drôle, mais moi ça me fait marrer – Oh merde t'es allergique à l'orange!!!), Antoine Legrand (toujours chaud pour aller boire un verre, toujours motivé, toujours de bonne humeur un vrai bonheur!), Arthur (les mêmes refs à SouthPark j'adore – vas-y cours !), Camille, Simon, Nilson, Pablo, Albano, Joan, Soubrata et tous les autres que j'oublie sans doute, je me rattraperai pour la version finale!

Rémi, merci pour tout, ton aide, tes discussions, ta générosité et ton amitié. J'aurai l'occasion de te dire tout ça sur ton terrain. ;)

Maëlle, et dire qu'on a mis du temps à se parler! Quelle erreur, mais on a quand même pas mal rattrapé tout ce temps perdu! Je te souhaite le meilleur, car tu le mérites, va faire ta vie autour du monde, seul le voyage est important...

Je salue mes collègues de M2 Capitaine Dargent, Seb Grand Chef, Polaire le chef couleur. Stefan, merci pour tous tes conseils avisés, ton encadrement et ta gestion si humaine de ton équipe.

J'aimerais remercier tous les Bobbys : Camille, Marius, Xav, Guigui le fou, Toto, Nasta, Mathilde, Luc, David, Blandine, Manon, Patricia, Roxane, Gaby, Vivien. Votre soutien et tous les bols d'air que vous m'avez offerts m'ont aidé pendant ces trois ans! Je vous embrasse tous très fort ;)

Mes parents, Margot ma sœur adorée que j'aime, mes grands-mères Simone et Suzanne, Tatie Josette, Danilo et Stéphane vous m'avez tous soutenus et nourris (d'amour pas que de la nourriture!) pendant ces trois ans.

Marine mon amour, merci pour tout, ta bienveillance, tes attentions, ton affection et ton amour que tu me donnes tous les jours...

Tables des matières

Liste des abréviations.....	8
Avant-propos.....	12
Chapitre 1 - Bibliographie et objectifs.....	15
I. Chimie de l'iode hypervalent.....	15
I.1. <u>Historique et généralités</u>	16
I.2. <u>Propriétés de l'iode</u> :	16
I.2.a. Les iodanes- λ^3	18
I.2.b. Les iodanes- λ^5	19
I.2.c. Les iodanes- λ^7	19
I.3. <u>Iodanes-λ^3 et -λ^5 : structure, géométrie et caractérisation</u>	19
I.4. <u>Réactivité des iodanes</u>	22
I.4.a. Échange de ligands	22
I.4.b. L'élimination réductrice	24
II. Réactions médiées par l'iode hypervalent.....	28
II.1. <u>Les iodanes, puissant outil synthétique</u>	28
II.2. <u>Contrôle de la stéréosélectivité</u>	28
II.2.a. Contrôle par le substrat.....	28
II.2.b. Contrôle par l'additif :	29
II.2.c. Contrôle par le réactif	30
II.3. <u>Iodanes chiraux</u> :	30
II.3.a. Fonctionnalisation d'alcène :	32
II.3.b. Désaromatisation oxydante de phénol.....	36
II.3.c. α -Fonctionnalisation de cétones	42
III. Iodanes porteurs d'un ligand carboné.....	46
III.1. <u>Introduction</u>	46
III.2. <u>Synthèse et application des iodanes-λ^3 porteurs d'un ligand carboné transférable</u>	48
III.2.a. sp^3 : fluoroalkyl.....	48

III.2.b. sp^2 : sels de diaryliodonium	54
III.2.c. sp^2 : sels d'alcényliodonium	60
III.2.d. sp : sels d'alcynyliodonium/benziodoxol(one)	63
IV. Conclusions	69
V. Objectifs de thèse	70
V.1. <u>Synthèse de iodanes-λ^3 chiraux porteurs d'un ligand carboné transférable.</u>	72
V.2. <u>Caractérisation d'iodanes porteurs de ligands carbonés</u>	73
V.3. <u>Évaluation de la capacité de transfert du ligand carboné sur divers substrats</u> <u>et mesure de l'efficacité de l'induction asymétrique.</u>	73
Chapitre 2 - Résultats et discussion	75
I. Synthèse des iodoarènes chiraux	77
I.1. <u>Synthèse d'iodoarènes de type <i>Salen</i></u>	77
I.2. <u>Synthèse d'iodoarènes C_1-symétriques</u>	81
I.2.a. Binaphtyles C_1 -symétriques	82
I.2.b. Biphényles C_1 -symétriques	84
I.3. <u>Synthèse de bis(iodoarènes) C_2-symétriques</u>	85
I.3.a. Binaphtyles C_2 -symétriques	87
I.3.b. Biphényles C_2 -symétriques	94
I.4. <u>Conclusion</u>	98
II. Synthèse d'iodanes-λ^3 porteurs de ligands carbonés transférables	99
II.1. <u>À partir de bis(iodoarènes) de type <i>Salen</i></u>	99
II.2. <u>À partir d'iodoarènes biaryliques C_1-symétriques</u>	107
II.3. <u>À partir de bis(iodoarènes) biaryliques C_2-symétriques</u>	110
II.4. <u>À partir de bis(iodoarènes) biphényliques C_2-symétriques</u>	119
II.4.a. Synthèse des ditosylates de bis(alcynyl-iodane- λ^3)	119
II.4.b. Synthèse de différents bis(alcynyl-iodane- λ^3)	125
II.4.c. Synthèse de iodane porteurs de ligands carbonés (CF_3 , allyl, aryl et vinyl)	127
II.5. <u>Conclusion</u>	130

III. Évaluation de la capacité de transfert du ligand carboné et mesure de l'efficacité de l'induction asymétrique.	131
III.1. <u>Indoles et oxindoles</u>	131
III.2. <u>β-cétoesters</u>	133
III.2.a. Optimisation du solvant	136
III.2.b. Optimisation de la base	138
III.2.c. Champ d'application	140
III.2.d. Proposition d'explication mécanistique	143
III.3. <u>Naphtols</u>	152
III.3.a. Optimisation des conditions réactionelles	152
III.3.b. <i>O</i> -silyl- α -naphtols	156
III.3.c. <i>O</i> -silyl- β -naphtols	162
III.3.d. Proposition d'explication mécanistique	166
IV. Conclusion générale et perspectives	172
Chapitre 3 - Partie expérimentale	175
I. General information	176
II. Analysis techniques	176
II.1. <u>Melting points (m.p.)</u>	176
II.2. <u>Specific optical rotation ($[\alpha]_D$)</u>	176
II.3. <u>Circular dichroism (CD)</u>	176
II.4. <u>Infrared spectroscopy (IR)</u>	177
II.5. <u>Nuclear magnetic resonance (NMR)</u>	177
II.5.a. ^1H NMR	177
II.5.b. ^{13}C NMR	177
II.6. <u>Mass spectrometry (MS)</u>	177
II.7. <u>Chiral HPLC</u>	178
II.8. <u>X-ray diffraction</u>	178

Liste des abréviations

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

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

δ	Déplacement chimique
a	Axial
Ac	Groupe acétyle
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
aq.	Aqueux
Ar	Aromatique
Bn	Groupe benzyle
Boc	Groupe <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BTI	Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
Bz	Groupe benzoyle
CAS	Chemical Abstracts Service
cat.	catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CD	Dichroïsme circulaire
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DDQ	2,2-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIB	(Diacétoxyiodosyl)benzène
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropylcarbodiimide
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMDO	3,3-Diméthyldioxirane
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
<i>dr</i>	Ratio diastéréoisomérique
e	Équatorial
ee	Excès énantiomérique

EIMS	Spectrométrie de masse à impact électronique
<i>er</i>	Ratio énantiomérique
ESIMS	Spectrométrie de masse à ionisation électrospray
Et₃N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol
Et₂O	Ether diéthylique
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performace
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
IBA	Acide-2-iodosylbenzoïque
IBX	Acide 2-iodybenzoïque
IR	Infra-Rouge
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
<i>J</i>	Constante de couplage exprimée en Hertz
L	Ligand
LRMS	Spectrométrie de masse basse résolution
m	Multiplet
<i>m</i>	<i>Meta</i>
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
m.p.	Melting point (Point de fusion)
Mes	Groupe mésityle
MS	Spectrométrie de Masse
Ms	Groupe mésyle
MW	Molecular Weight (Masse moléculaire)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
OTs	Groupe tosylate
OTf	Groupe triflate
<i>p</i>	<i>Para</i>
Pd/C	Palladium sur charbon
PET	Ether de pétrole
Ph	Groupe phényle

quant.	Quantitatif
R_f	Rapport frontal
RMN ¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
RMN ¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
SIBX	IBX stabilisé
ta	Température ambiante
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBS	Groupe <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Groupe triméthylsilyle
t.r. (R_t)	Temps de rétention
Trt	Groupe trityle
Ts	Groupe tosyle
TsOH.H₂O	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique monohydraté (APTS)
UV	Ultra-violet

Les unités couramment utilisées sont listées ci-dessous :

°C	Température en degrés Celsius
mol%	Pourcentage molaire
Å	Ångström
éq.	Équivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Molaire (concentration en mole par litre)
mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre

mL/min	Millilitre par minute
mmol	Millimole
mol	Mole
nm	Nanomètre
ppm	Partie par million
μL	Microlitre

Avant-propos

Ce manuscrit est le fruit de mes travaux de recherches effectués, entre octobre 2013 et septembre 2016, au sein de l'équipe de recherche « Synthèse et Activité des Substances Naturelles » (SASN) dirigé par le Professeur Stéphane Quideau. L'équipe SASN fait partie du groupe de recherche « Synthèse Organique et Substances Naturelles » (ORGA) au sein de l'Institut des Sciences Moléculaire (ISM, Université de Bordeaux - CNRS UMR 5255) ; elle est localisée à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB) situé à Pessac (France). Ce projet de recherche a été financé par une allocation MENRT et traite de la synthèse de nouveaux iodanes chiraux porteurs de ligands carbonés transférables pour des réactions asymétriques sans métal.

Ce manuscrit de thèse est divisé en trois parties :

- La première partie de ce mémoire sera consacrée à une introduction à la chimie de l'iode hypervalent et à l'état de l'art sur les réactifs iodés porteurs de ligands carbonés décrits dans la littérature, avant de présenter les objectifs de mes travaux.
- La seconde partie sera dédiée à l'exposé des résultats obtenus au cours de ces trois années de thèse avec tout d'abord la synthèse des iodoarènes chiraux. Nous exposerons ensuite les différentes tentatives d'insertion de ligands carbonés chiraux ainsi que la caractérisation des iodanes porteurs de ligands carbonés transférables. Finalement, la capacité de nos composés à induire l'asymétrie sera évaluée dans diverses réactions de création de liaisons carbone-carbone sans métal.
- Enfin, le troisième chapitre regroupera les modes opératoires et la description des données expérimentales des composés synthétisés au cours de mes travaux.

Ce travail a fait l'objet de :

➤ **Publication :**

S. Companys, P. A. Peixoto, C. Bosset, S. Chassaing, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu, S. Quideau « «Asymmetric Alkynylation of β -Ketoesters and *O*-Silyl Naphthols Promoted by New Chiral Biphenylic Iodanes », *manuscrit en préparation*.

S. Companys, L. Pouységu, S. Chassaing, S. Quideau, «*ortho*-Quinol Acetate Chemistry - Reactivity towards Aryl-Based Nucleophiles and Applications to the Synthesis of Natural Products», *manuscrit en préparation*.

➤ **Communications orales :**

S. Companys, P. A. Peixoto, L. Pouységu, S. Quideau « New Chiral Iodanes for Metal-Free Asymmetric Carbon-Carbon Bond Construction », IECB, « When Chemistry meets Biology », IECB Internal Seminar, oral communication in english dedicated to chemists and biologists, Pessac, France, 28 mai 2015.

S. Companys, P. A. Peixoto, L. Pouységu, S. Quideau « New Chiral Iodanes for Metal-Free Asymmetric Alkynylation Reaction », Journée Scientifique de l'Institut des Sciences Moléculaires, oral communication in english, Talence, France, 1 juillet 2016.

S. Companys, P. A. Peixoto, L. Pouységu, S. Quideau « New Chiral Iodanes for Metal-Free Asymmetric Alkynylation Reaction », 5th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC 2016), short oral communication in english, Les Diablerets, Switzerland, 4 juillet 2016.

➤ **Communications par affiches :**

S. Companys, P. A. Peixoto, L. Pouységu, S. Quideau « New Chiral Iodanes for Metal-Free Asymmetric Carbon-Carbon Bond Construction », XVII^{ème} Journée de l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques, Bordeaux, France, 16 avril 2015.

S. Companys, P. A. Peixoto, L. Pouységu, S. Quideau « New Chiral Iodanes for Metal-Free Asymmetric Carbon-Carbon Bond Construction », IECB Young Scientist Symposium 2015, Pessac, France, 21 mai 2015.

S. Companys, P. A. Peixoto, L. Pouységu, S. Quideau « New Chiral Iodanes for Metal-Free Asymmetric Alkynylation Reaction », 5th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC 2016), Les Diablerets, Switzerland, 4 juillet 2016.

Chapitre 1 - Bibliographie et objectifs

I. Chimie de l'iode hypervalent

I.1. Historique et généralités

En 1811, Bernard Courtois isole pour la première fois et par hasard l'iode sous sa forme diatomique. Cet élément forme des vapeurs violettes qui se subliment sous forme de cristaux violet-noir et brillants par oxydoréduction de l'acide sulfurique avec des iodures (NaI, KI...) présents dans des cendres d'algues marines.^{1,2}

Actuellement la production d'iode au niveau industriel est issue de deux méthodes principales:

- par réduction des iodates contenus dans la « caliche », un minerai composé de lautarite $\text{Ca}(\text{IO}_3)_2$ et de dietzélite $\text{Ca}_2(\text{IO}_3)_2\text{CrO}_4$ au Chili qui représente 55% de la production mondiale d'iode.
- par oxydoréduction à l'aide de HCl et de Cl_2 , des iodures contenus dans des saumures de gaz naturel ou de gisements de pétrole. Ces procédés sont utilisés au Japon, aux États-Unis, en Indonésie et les pays de l'ex-URSS (Communauté des États indépendants) et représentent 45% de la production mondiale d'iode.

L'iode, ainsi produit, est utilisé dans un grand nombre de domaines comme par exemple l'électronique (*e.g.* production d'écran LCD), le médical (*e.g.* agent de contraste en imagerie), les polymères (*e.g.* Cul est utilisé pour stabiliser les formes thermoplastiques du nylon)... L'iode est aussi un oligo-élément important pour l'Homme. En effet, il est présent dans de nombreuses hormones thyroïdiennes qui sont responsables de la synthèse des protéines, de la gestion du métabolisme de base, de la croissance des os longs ainsi que du développement hormonal. Un manque d'iode peut générer une déficience mentale et physiologique comme le crétinisme ou le goitre.³

I.2. Propriétés de l'iode :

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

nucléaire. La forme prédominante de l'iode est la molécule de diiode I_2 , un solide gris-violet dans les conditions standards de pression et de température.²

Du fait de sa taille (rayon atomique de 1,40 Å) et de sa faible électronégativité (2,66 sur l'échelle de Pauling contre 3,98 pour le fluor), l'iode est un halogène mou et polarisable. Cette dernière propriété lui permet de participer aussi bien à des réactions radicalaires que d'être présent à des degrés d'oxydation variés (-I, 0, +I, +III, +V, +VII), à l'état organique ou inorganique. D'un point de vue structural, l'iode peut être monovalent ou hypervalent selon ses degrés d'oxydation offrant une diversité de composés iodés dont quelques exemples sont présentés dans le Tableau 1.⁴

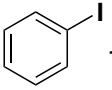
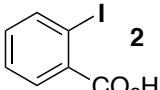
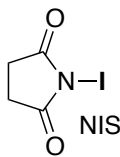
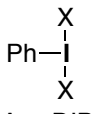
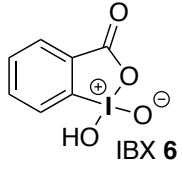
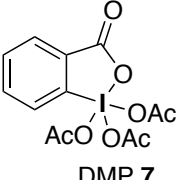
	Iode monovalent			Iode hypervalent		
Degré d'oxydation de l'iode	-I	0	+I	+III	+V	+VII
Désignation	iodure	/	/	Iodane- λ^3	Iodane- λ^5	Iodane- λ^7
Composé chimique	NaI KI CH ₃ I  1  2	I ₂	ICl HOI IOAc  NIS	Ph-IO 3  X = OAc : DIB 4 X = OCOCF ₃ : BTI 5	Ph-IO ₂  IBX 6  DMP 7	NaIO ₄ HIO ₄ IF ₇

Tableau 1 : Exemples de composés iodés à différents états d'oxydation.

Les degrés d'oxydation -I, 0 et +I correspondent à des composés monovalents. L'iode établit une liaison covalente ou ionique avec un seul atome et possède trois doublets non-liants. À ces degrés monovalents, l'iode respecte la règle de l'octet.⁵

Les degrés d'oxydation +III, +V et +VII correspondent à des composés dits hypervalents : l'iode est lié à plusieurs atomes et dépasse la valence prévue par la règle de l'octet. Ces structures sont appelées iodanes.

La théorie des orbitales moléculaires décrit la liaison hypervalente dans une espèce de type RIL_2 , où R est un ligand carboné et L un ligand hétéroatomique (oxygéné, azoté ou halogéné) comme une liaison formée par 4 électrons (4e) répartis sur 3 atomes ou centres (3c) selon la notation (3c-4e).^{6,7} Cette liaison hypervalente fait intervenir une seule orbitale 5p de l'iode dont les deux électrons participent aux deux liaisons I-L (3c-4e). De cette manière, les 3 centres sont alignés (Schéma 1).

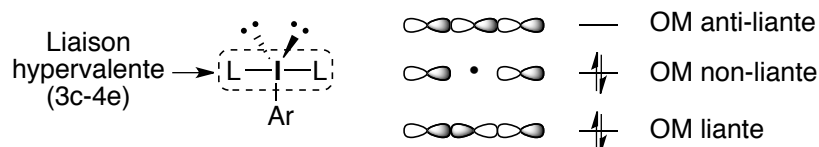


Schéma 1 : La liaison hypervalente.

Une liaison hypervalente de ce type est hautement polarisée, plus longue et plus faible qu'une liaison covalente ce qui rend ces composés très électrophiles et confère aux iodanes une réactivité particulière qui sera abordée dans le paragraphe I.4 (voir page 22).

En 1980, Martin et Arduengo ont proposé une notation pour décrire les molécules hypervalentes. La désignation $[N-X-L]$ nous renseigne sur le nombre N d'électrons de valence de l'atome central X et le nombre de ligands L.⁸ Voici les principales catégories de composés iodés hypervalents qui résultent de cette classification (Schéma 2).

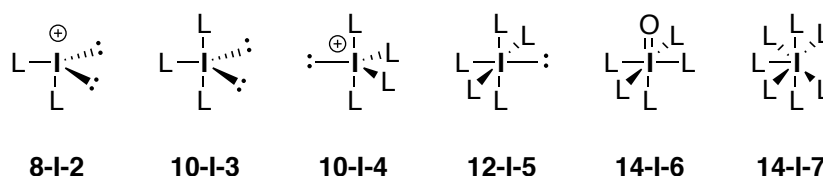


Schéma 2 : Classification des iodanes.

Selon les recommandations de 1983 de l'IUPAC, la nomenclature lambda (notée λ) doit être utilisée pour les espèces hypervalentes.⁹ On distingue ainsi trois familles d'iodanes :

I.2.a. Les iodanes- λ^3

Les composés à base d'iode (III) correspondent aux squelettes 8-I-2 (*e.g.* l'iodosylbenzène **3**, voir Tableau 1) et 10-I-3 (*e.g.* diacetoxyiodosylbenzène (DIB) **4**, Tableau 1) pour lesquels le préfixe iodosyl (ou iodoso) sont utilisés.

Les sels d'iodonium de type $R^1R^2I^+ X^-$, dont le nom dérive de l'ion iodonium H_2I^+ , doivent-ils être considérés comme des iodanes- λ^3 ? Les cations oniums (ammoniums, phosphonium, sulfonium...) ont une géométrie pseudo tétraédrique et 8 électrons de valence. Les iodoniums étant considérés comme purement ioniques en solution, ils adopteraient donc une géométrie tétraédrique qui s'accompagnerait d'une perte de la liaison hypervalente. Cependant, la majorité des structures RX des sels d'iodonium montre une géométrie en T de type 10-I-3 ainsi qu'une interaction entre l'atome d'iode et le ligand X. Par conséquent, on considèrera les sels d'iodonium comme faisant partie de la famille des iodanes- λ^3 pour la suite de la discussion.⁴

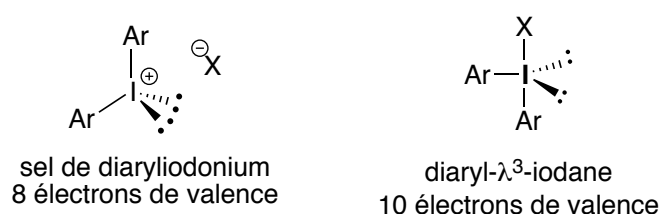


Schéma 3 : Sels d'iodonium *versus* iodanes- λ^3 .

I.2.b. Les iodanes- λ^5

Les composés à base d'iode (V) correspondent aux squelettes 10-I-4 (*e.g.* l'acide 2-iodoxybenzoïque IBX **6**, Tableau 1) et 12-I-5 (*e.g.* le périodine de Dess-Martin DMP **7**, Tableau 1). Le préfixe iodyl (ou iodosy) est employé pour ces composés.⁴

I.2.c. Les iodanes- λ^7

Il s'agit de composés à base d'iode (VII) qui présentent les squelettes 14-I-6 (*e.g.* l'acide métaperiodique HIO_4) et 14-I-7 (*e.g.* l'heptafluorure d'iode IF_7). Tous les iodanes- λ^7 connus à ce jour sont de nature inorganique.⁴

I.3. Iodanes- λ^3 et - λ^5 : structure, géométrie et caractérisation

Les composés iodés hypervalents sont connus depuis plus d'un siècle, puisque le dichloriodosylbenzène $PhICl_2$ a été synthétisé par le chimiste allemand Willgerodt en 1886.¹⁰ Mais c'est à partir des années 1960 que la chimie de l'iode hypervalent a pris son essor, notamment avec la chimie du diacétoxyiodobenzène DIB **4**.

Les iodanes- λ^3 et - λ^5 les plus courants sont facilement synthétisables et possèdent une grande variété de ligands insérables sur l'iode (oxygène et hydroxyle,

acide carboxylique, acide sulfonique, fluor, trifluorométhyle, alcynyle, aryle,...). La plupart des composés les plus communs peut être synthétisée à partir de l'iodobenzène **1** (e.g. DIB **4**, BTI **5** et le réactif de Koser **8**) ou l'acide 2-iodobenzoïque **2** (e.g. IBX **6** et DMP **7**) (Schéma 4).

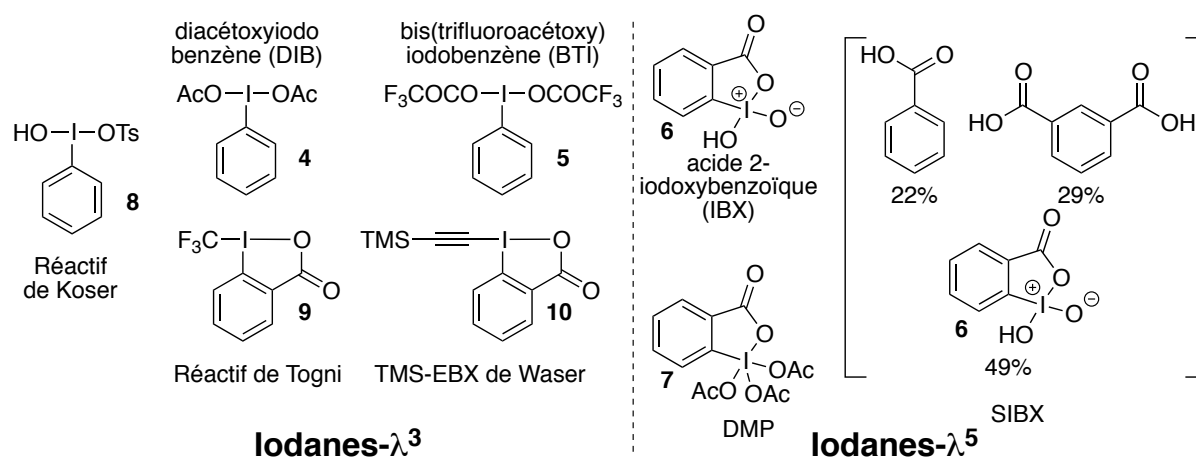


Schéma 4 : Exemples d'iodanes- λ^3 et - λ^5 .

Les iodanes- λ^3 adoptent une structure de type bipyramide trigonale. L'atome central l'iode est l'atome donneur. La liaison covalente ainsi que les deux doublets d'électrons libres de l'iode se situent dans le même plan, en **positions équatoriales**, alors que les **liaisons hypervalentes (3c-4e)**^{6,7} formées entre l'atome d'iode et les deux ligands L se trouvent en **positions apicales**. Ceci confère aux aryliodanes- λ^3 une structure en T (Schéma 5). Une charge partielle positive est portée par l'atome d'iode, alors que les charges partielles négatives se trouvent sur les ligands L. Ainsi, les ligands L les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour stabiliser cette liaison polarisée. Les iodanes- λ^5 en revanche, ont une structure de type bipyramide à base carrée. Les deux **liaisons hypervalentes (3c-4e)**^{6,7} occupent les **positions équatoriales** tandis que le groupement aromatique (Ar) et le doublet non liant de l'iode sont en **positions apicales** (Schéma 5). La présence des deux liaisons hypervalentes confère aux iodanes- λ^5 un fort caractère électrophile.

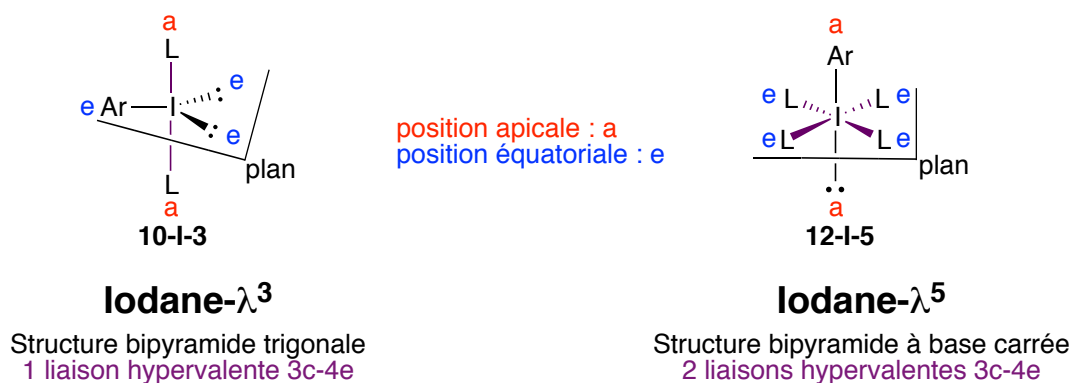


Schéma 5 : Géométries d'iodanes- λ^3 et - λ^5 .

L'élucidation des structures de type iodanes- λ^3 et - λ^5 par diffraction des rayons X confirme ces géométries bipyramide trigonale et bipyramidale à base carrée, respectivement. Pour exemple, les structures du TMS-EBX **10**¹¹ et du DMP **7**¹² sont représentées dans le Schéma 6.

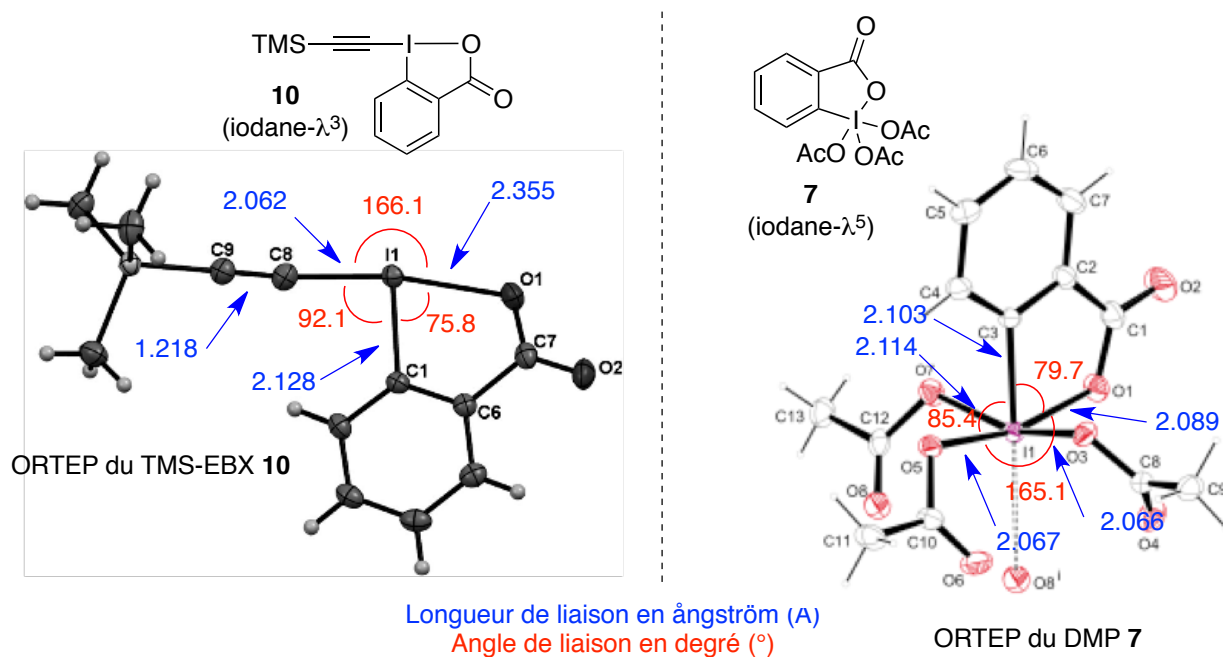


Schéma 6 : Structures obtenues par diffraction des rayons X.

Les données issues des analyses par diffraction des rayons X de ces structures montrent que :

- La liaison I – C_{ipso} (C_{ipso} : carbone quaternaire aromatique porteur de l'iode) est une liaison covalente classique dont la longueur se situe aux alentours de 2.12 Å, soit la somme des rayons de covalence (C_{sp2} = 0.73 Å et I = 1.39 Å).
- La liaison hypervalente 3c-4e a, quant à elle, une longueur de 4.417 Å pour le TMS-EBX **10**, soit une valeur supérieure à la somme des rayons de covalences qui est à peu près de 4.15 Å (C_{sp} = 0.69 Å, O = 0.66 Å et I = 1.39 Å), caractéristique d'une liaison covalente. Alors que dans le cas du DMP **7** les liaisons hypervalentes ont une longueur moyenne de 4.168 Å comparable à une longueur de liaison covalente 4.10 Å (O = 0.66 Å et I = 1.39 Å).
- La longueur de la triple liaison C≡C (1.218 Å) est légèrement supérieure à celle d'un alcyne aliphatique classique (1.18 Å) mettant en évidence l'influence du centre iodé I(III).
- Dans les structures d'iodanes- λ^3 , les ligands et l'atome d'iode sont quasiment colinéaires (166,1 ° pour le TMS-EBX **10**), d'où la géométrie en T de ces composés.

En étudiant les données spectroscopiques RMN ^{13}C de ces composés, Katritzky¹³ a remarqué que tous les iodanes présentent, pour le carbone quaternaire aromatique porteur de l'iode (C_{ipso}), un signal caractéristique. Pour les iodanes- λ^3 , le signal C_{ipso} se situe entre 110 et 125 ppm tandis que le signal C_{ipso} des iodanes- λ^5 se situe autour de 140 – 150 ppm. Pour comparaison, le C_{ipso} d'un composé non oxydé iode(I) est compris entre 90 et 100 ppm. Ces valeurs sont assez éloignées les unes des autres, ce qui permet de lever toute ambiguïté sur la nature de l'iode. La RMN ^{13}C est donc une méthode intéressante pour déterminer le degré d'oxydation de l'iode :

$$\text{RMN } ^{13}\text{C} \begin{cases} \text{C}_{\text{ipso}}-\text{I}^{\text{I}} : \delta = 90 - 100 \text{ ppm} \\ \text{C}_{\text{ipso}}-\text{I}^{\text{III}} : \delta = 110 - 125 \text{ ppm} \\ \text{C}_{\text{ipso}}-\text{I}^{\text{V}} : \delta = 140 - 150 \text{ ppm} \end{cases}$$

I.4. Réactivité des iodanes

De par leur grande électrophilie, les iodanes peuvent subir des attaques nucléophiles qui permettent de nombreux échanges de ligands sur l'atome d'iode. De plus, l'iodobenzène étant un très bon groupe partant,¹⁴ les iodanes sont très sensibles à l'élimination réductrice par transfert de ligands. En observant de près la réactivité de l'iode, on constate que ces deux processus sont analogues à ceux de la chimie des métaux de transition. Nous allons décrire plus précisément ces deux mécanismes.

I.4.a. Échange de ligands

Bien que deux processus soient proposés dans la littérature pour décrire les échanges de ligands autour de l'atome d'iode (*i.e.* une voie associative et une voie dissociative),¹⁵ le mécanisme associatif est privilégié. En effet, le processus dissociatif serait plus coûteux en énergie pour conduire à la formation de l'ion iodonium de type [8-I-2]. Dans le mécanisme associatif, le nucléophile réagit avec l'atome d'iode électrophile de ArIL_2 pour conduire au iodate tétracoordiné *trans* de type [12-I-4]. Après isomérisation, cet intermédiaire expulserait un ligand pour conduire à un composé ArILNu de type [10-I-3]. Ce procédé est favorable énergétiquement et cet échange de ligands peut être renouvelé une seconde fois pour générer un nouveau iodane (Schéma 7).

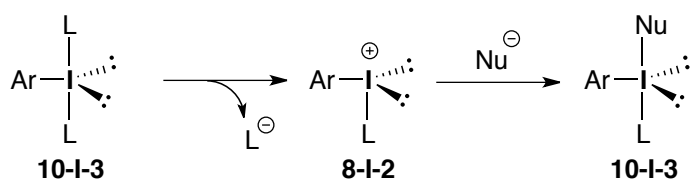
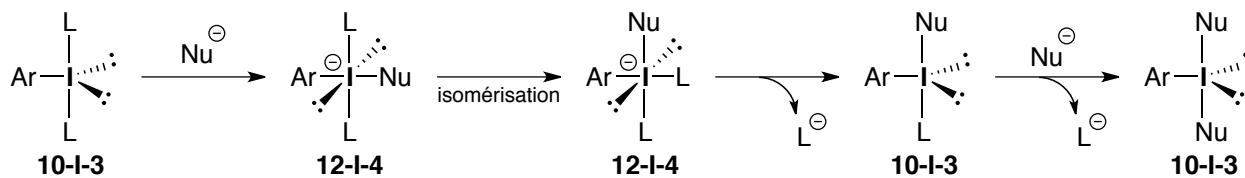
Mécanisme dissociatif :**Mécanisme associatif :**

Schéma 7 : Les deux voies mécanistiques de l'échange de ligands.

De nombreux iodanes achiraux ou chiraux peuvent ainsi être générés par des réactions d'échange de ligands, soit à partir de réactifs iodés hypervalents comme le DIB **4** ou le BTI **5**, soit par l'oxydation *in situ* d'un précurseur iodé suivi d'un échange de ligands. Un précurseur diacétoxylé peut facilement subir des échanges de ligands par traitement avec l'acide *p*-toluène sulfonique (APTS), comme illustré dans la synthèse du réactif de Koser **8**¹⁶ décrite par Neilands, ou avec le tétraphénylétain pour la formation du sel de diaryliodonium chiral (*R*)-**12** par Ochiai.¹⁷ Plus récemment, Shreeve¹⁸ a synthétisé de nouveaux iodanes en oxydant l'iodobenzène **1** avec le SelectFluor® **13** pour former l'intermédiaire fluoré **14** qui subit un échange de ligands avec l'acide acétique pour conduire au DIB **4** (Schéma 8). Le diacétoxyiodobenzène DIB **4** peut être également synthétisé en présence de *m*-CPBA dans l'acide acétique à partir de l'iodobenzène **1**. D'autres oxydants peuvent être utilisés (l'Oxone, l'acide trichloroisocyanurique TCICA, l'acide peracétique,...) avec de nombreux nucléophiles (acide acétique, acide trifluoroacétique, APTS, acide triflique,...), donnant ainsi accès à différents iodanes (Schéma 8).

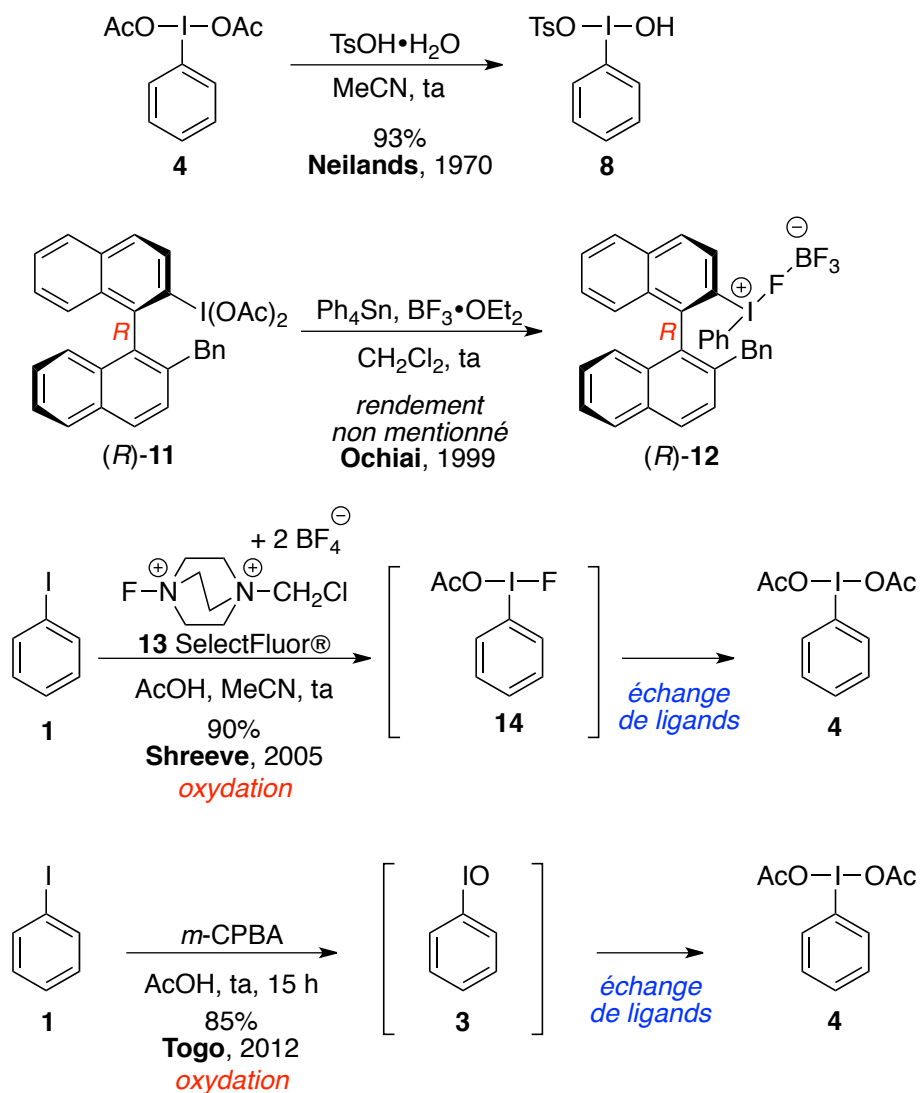


Schéma 8 : Exemples de synthèse d'iodanes.

I.4.b. L'élimination réductrice

En chimie organométallique, l'élimination réductrice est une réaction qui conduit simultanément à la formation d'une liaison covalente entre deux ligands, et à la réduction de l'espèce métallique. Dans la chimie des réactifs iodés hypervalents, il s'agit de la réduction du centre iodé I(III) ou I(V) en iode monovalent I(I) qui s'accompagne de la perte de deux ligands susceptibles de se coupler. On parle alors de couplage de ligands par élimination réductrice.

Les différents types d'élimination réductrice les plus courants sont :

- l'élimination réductrice α qui permet la formation de carbènes.

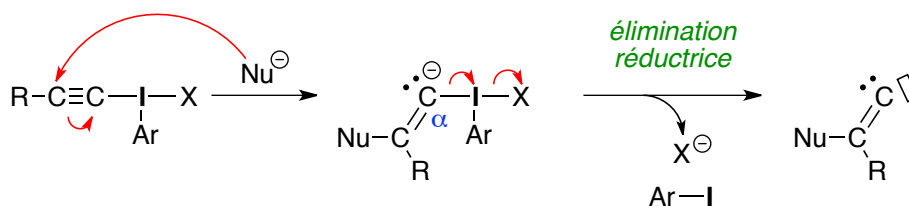


Schéma 9 : Élimination réductrice α .

- l'élimination réductrice β qui conduit à la formation de doubles liaisons C=C. Elle permet aussi de réaliser l'oxydation des alcools en cétones et celle des amines en imines.

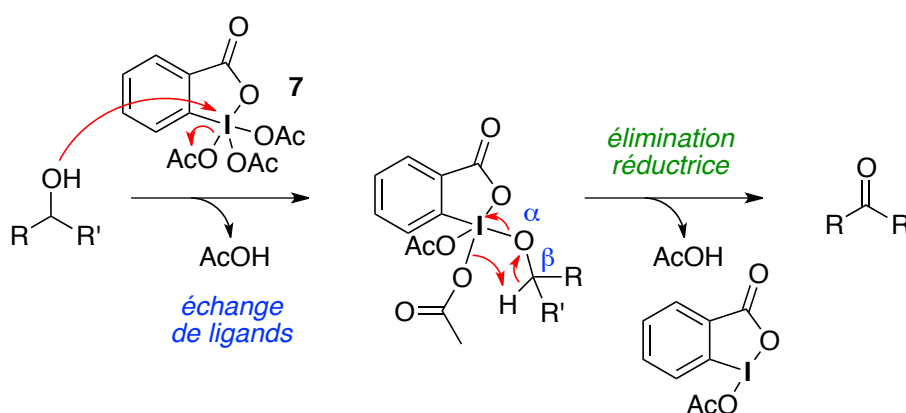


Schéma 10 : Élimination réductrice β .

- l'élimination réductrice par couplage de ligands est présente dans la réactivité des composés du soufre, du phosphore, du plomb, de l'iode...¹⁹ Il existe deux types de couplage de ligands (Schéma 11) : le couplage *ipso-ipso* entre deux ligands ayant une liaison σ noté **LC** et le couplage *ipso-allyl* entre un ligand ayant une liaison σ et un atome allylique noté **LC'**. Le mécanisme de couplage de ligands est symbolisé par un arc de cercle en gras couplant les deux ligands.¹⁹

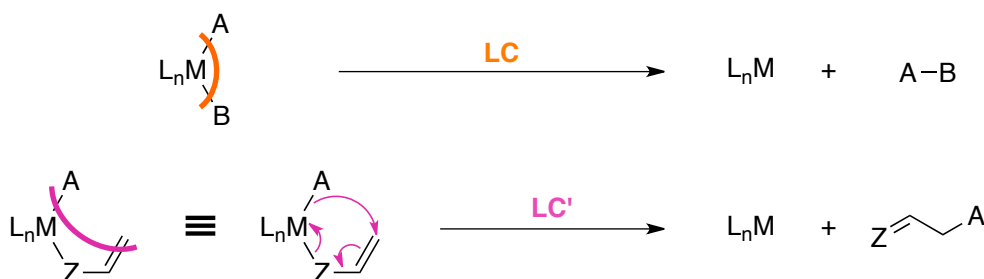


Schéma 11 : Les deux mécanismes de couplage de ligands **LC** et **LC'**.

L'analyse de la réaction de fragmentation de phosphorane PR_5 a conduit à une hypothèse sur le mécanisme de couplage de ligands basé sur la conservation de la symétrie des orbitales²⁰ (règles de Woodward-Hoffmann²¹). La réaction de couplage de deux ligands apicaux $L(a)$ **A** est permise suivant les règles de Woodward-Hoffmann, de même pour deux ligands équatoriaux $L(e)$ **C**. Cependant, la réaction de couplage entre un ligand apicale $L(a)$ et un ligand équatoriale $L(e)$ est interdite **B** (Schéma 12).^{19,20}

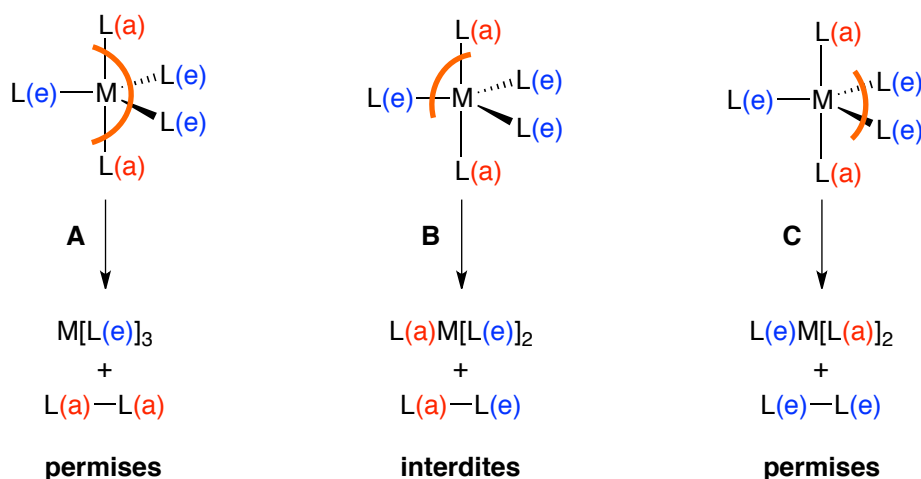


Schéma 12 : Hypothèse du mécanisme de couplage de ligands basée sur les règles de Woodward-Hoffmann.

La réaction de couplage de deux ligands apicaux $L(a)$ peut sembler surprenante de part leur position dans la structure de type bipyramide trigonale. Cependant, des transformations topologiques telles que la pseudo-rotation de Berry²² peuvent les rapprocher l'un de l'autre et ainsi promouvoir le couplage de ligands. Voici un exemple de pseudo-rotation de Berry d'un iodane- λ^3 où les ligands initialement en position apicale se retrouvent à la fin du réarrangement conformationnel en position équatoriale (Schéma 13).

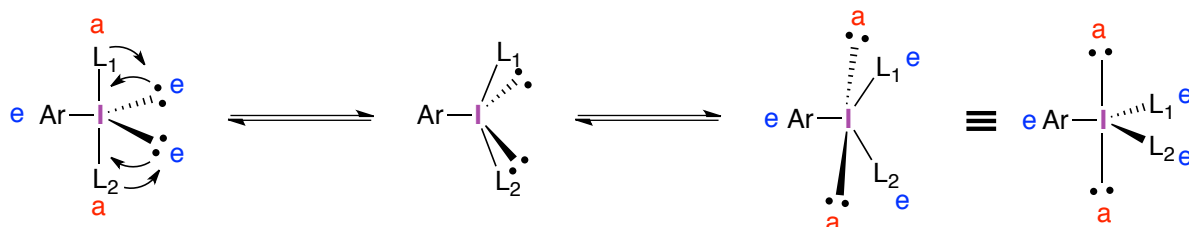


Schéma 13 : Pseudorotation de Berry.

Le mécanisme d'élimination réductrice par couplage de ligands est notamment proposé pour la formation de cyclohexa-2,4-diénone par désaromatisation oxydante de phénols (Schéma 14).

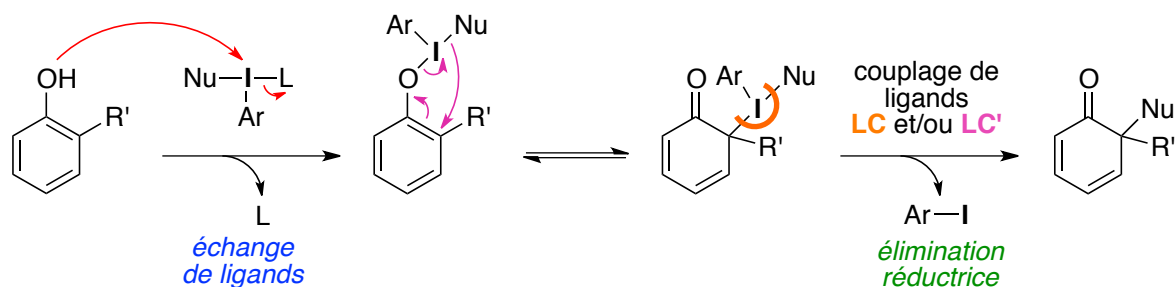


Schéma 14 : Exemple d'élimination réductrice par couplage de ligands conduisant à la formation de cyclohexa-2,4-diénone.

Cette capacité de l'atome d'iode hypervalent à transférer ses ligands sur divers substrats est très intéressante. La réaction de couplage de ligands permet une grande variété de fonctionnalisation (transfert de motif oxygéné, azoté, carboné) sur divers substrats (alcènes, composés carbonylés, phénols,...). Potentiellement, tous les ligands de l'iode sont transférables, et il est actuellement difficile de rationaliser la capacité de transfert d'un ligand par rapport à un autre.

II. Réactions médiées par l'iode hypervalent

II.1. Les iodanes, puissant outil synthétique

La chimie des composés à base d'iode hypervalent a connu un essor rapide depuis les années 1960. Ces réactifs offrent une alternative de choix aux oxydants classiques à base de métaux lourds (*e.g.* Pb, Cr, Tl...). Ils présentent une faible toxicité pour l'Homme et ont un impact modéré sur l'environnement. De plus, ces composés sont capables d'oxyder un substrat par déshydrogénation (comme dans le cas de l'élimination réductrice β) mais aussi en transférant leurs propres ligands (qu'ils soient oxygénés, aminés ou carbonés). Quatre de ces transformations susceptibles de générer un centre asymétrique ont été étudiées jusqu'ici (Schéma 15).²³⁻²⁵ Il s'agit de :

- (A) La fonctionnalisation d'alcènes
- (B) L'oxydation de sulfures non-symétriques.
- (C) La désaromatisation oxydante de phénols
- (D) L' α -fonctionnalisation de cétones

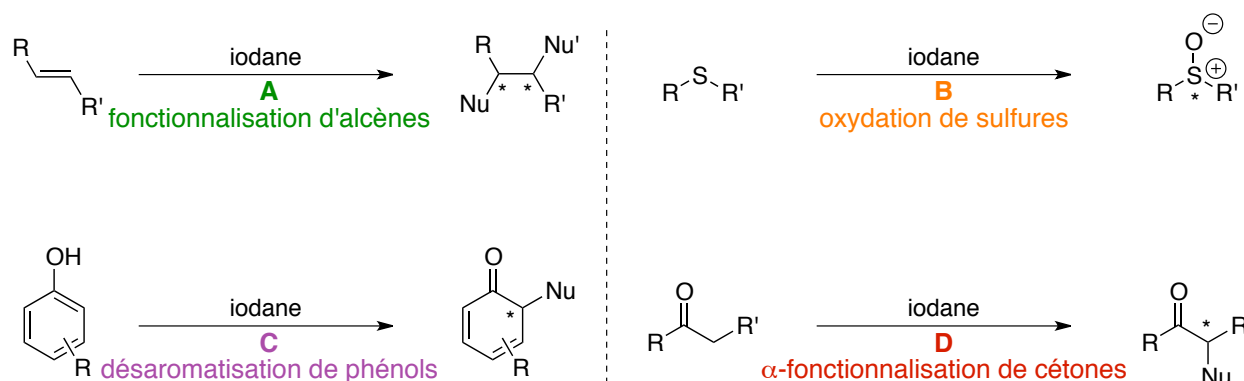


Schéma 15 : Réactions médiées par l'iode hypervalent conduisant à un centre asymétrique.

II.2. Contrôle de la stéréosélectivité

Le développement de versions asymétriques de ces réactions est un challenge pour les chimistes. On peut considérer trois approches visant le contrôle de l'asymétrie dans le cas d'une transformation médiée par un iodane.

II.2.a. Contrôle par le substrat

Cette méthode est généralement hautement stéréosélective, mais nécessite la synthèse préalable d'un substrat énantioenrichi. Dans le cas de la spirocétalisation du phénol (*R*)-**15** porteur d'une chaîne chirale, l'utilisation de DIB dans le trifluoroéthanol (TFE) permet d'obtenir l'*ortho*-quinone spirocétalique (*R,R*)-**16** avec

un ratio diastéréoisomérique de plus de 95:5 (Schéma 16). Cette diastéréosélectivité peut être expliquée par la formation de deux états de transition conduisant à la formation préférentielle du cétal pro-*R*. Il s'agit d'un procédé diastéréosélectif.

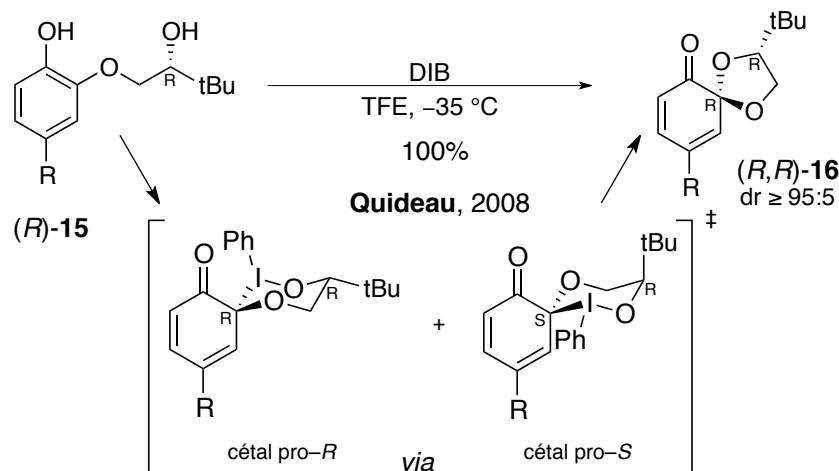


Schéma 16 : Exemple de réaction de désaromatisation oxydante de phénol diastéréosélective contrôlée par le substrat.²⁶

II.2.b. Contrôle par l'additif :

Ce processus fait appel à l'ajout, en quantité catalytique, d'un additif chiral pour contrôler l'induction asymétrique. C'est, par exemple, le cas dans des travaux récents d'alcynylation asymétrique de β -cétoester où l'ammonium chiral de Maruoka (*S*)-**18** est ajouté en quantité catalytique à un iodane achiral de type benziodox(ol)one (*i.e.* **10** ou **21**) (Schéma 17).^{11,27}

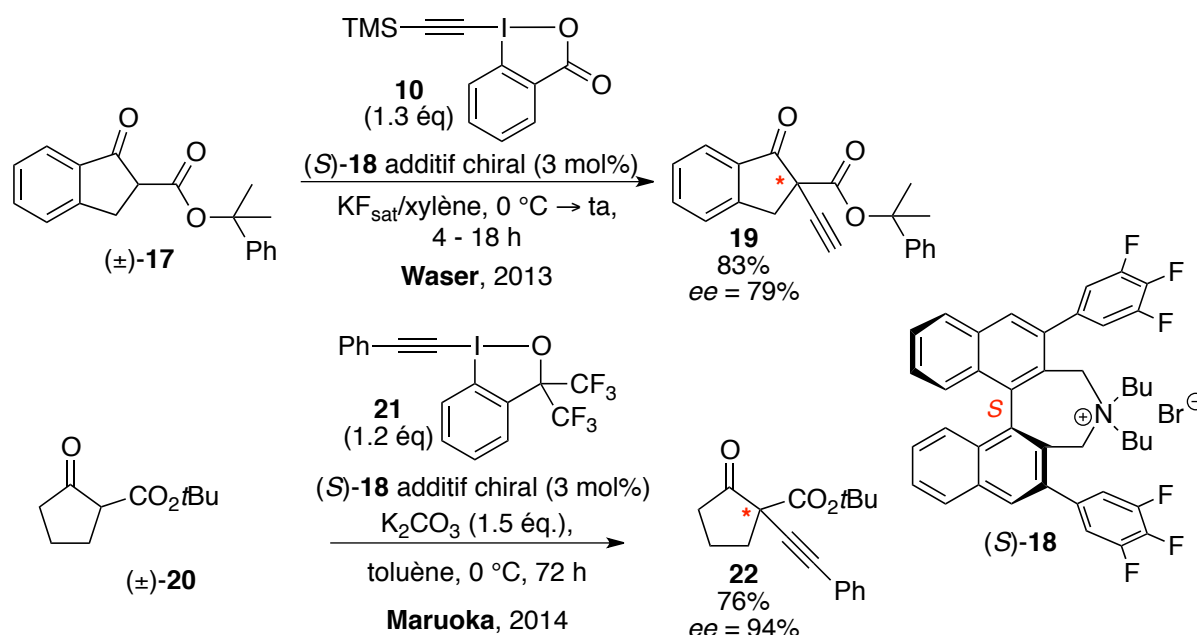


Schéma 17 : Exemple d'alcynylation asymétrique de β -cétoester par ajout d'un additif chiral.

II.2.c. Contrôle par le réactif

Dans ce cas, l'information chirale est portée par l'iodane qui contrôlera l'induction asymétrique. Dans cette stratégie, l'introduction de la chiralité sur l'iodane peut se faire selon trois approches :

- Insertion de ligands chiraux sur l'iode hypervalent
- Insertion de substituants chiraux sur le cycle aromatique de l'iodoarène
- Élaboration de structures basées sur un squelette aromatique chiral de l'iodoarène

II.3. Iodanes chiraux :

Bien que Pribram synthétise en 1907 le premier iodane chiral : le tartrate de diphényliodonium²⁸, il n'y a pas eu d'avancée significative dans ce domaine jusqu'aux années 1990-2000. Ces dix dernières années, la synthèse de nouveaux iodanes chiraux a conduit à un réel essor de cette chimie avec des inductions d'asymétrie élevées dans les différentes réactions citées précédemment (Schéma 18). Les iodanes chiraux les plus performants sont ceux où la chiralité est portée par des substituants de l'aromatique (de l'iodoarène) comme dans les réactifs de Fujita²⁹ et d'Ishihara,³⁰ ou dans des systèmes contraints avec un squelette aromatique chiral comme pour les iodanes de Kita,^{31,32} d'Ochiai³³ et ceux développés au sein de notre groupe.³⁴⁻³⁶ Les iodanes porteurs de ligands chiraux ont été assez vite abandonnés au vu de leurs faibles performances. En effet, ce type d'iodane présente une facilité à subir des échanges de ligands, susceptibles de conduire à une perte de l'information chirale.^{24,37-39}

Le Schéma 18 rassemble les principaux iodanes chiraux décrits dans la littérature jusqu'à ce jour. Sont également indiquées les meilleures inductions d'asymétrie obtenues (*ee* ou *dr*) et les transformations étudiées qui impliquent quasi exclusivement des transformations oxygénantes comme la **fonctionnalisation d'alcools**, l'**oxydation de sulfures non-symétriques**, la **désaromatisation oxydante de phénols** et l'**α-fonctionnalisation de cétones**.

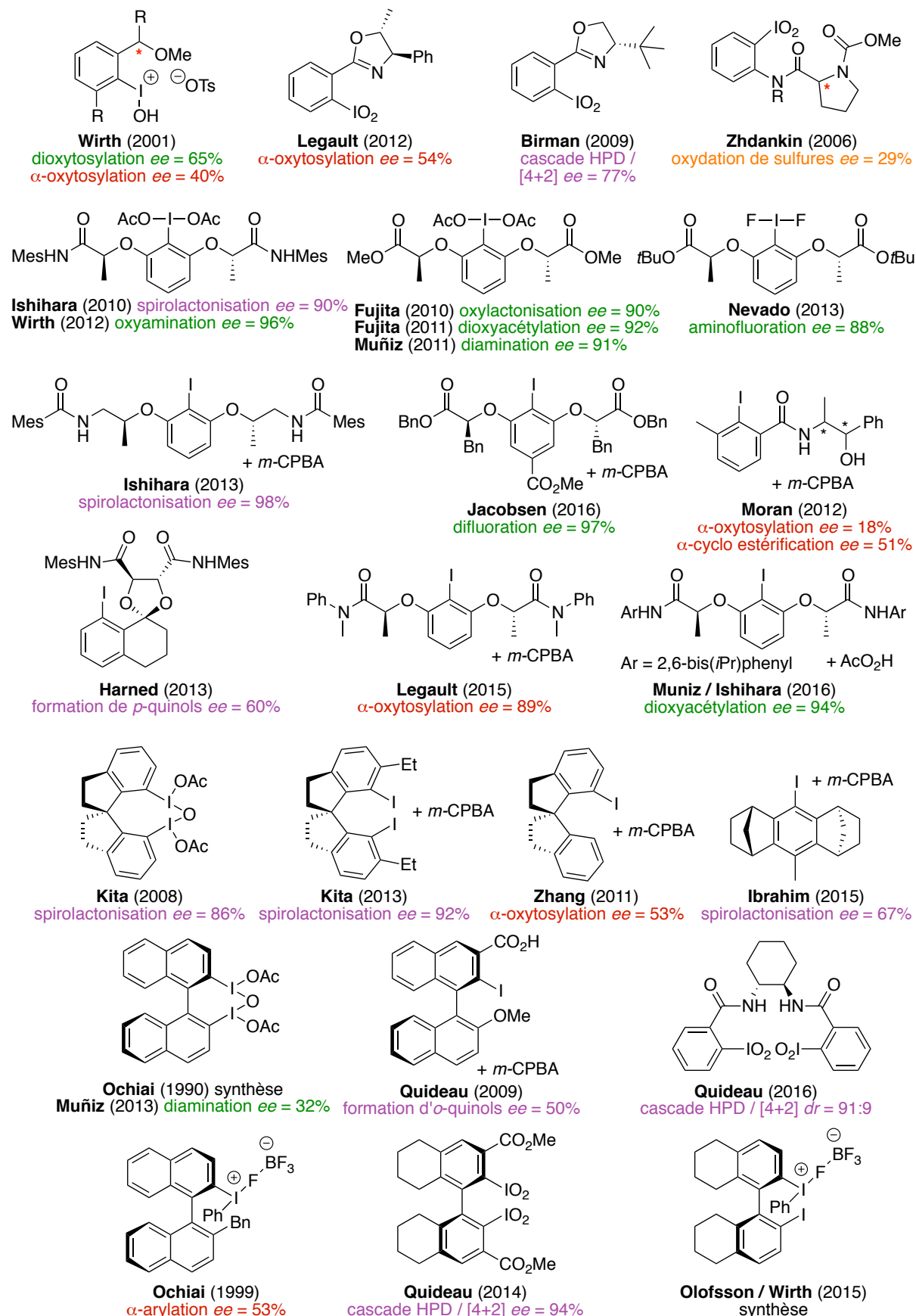


Schéma 18 : Sélection d'iodanes chiraux.

Nous détaillons dans ce paragraphe quelques exemples de synthèse puis d'utilisation d'iodanes chiraux dans des réactions de fonctionnalisation d'alcènes, de désaromatisation de phénols et d' α -fonctionnalisation de cétones.

II.3.a. Fonctionnalisation d'alcènes :

Le développement d'iodanes chiraux *via* l'insertion de dérivés d'acides lactiques sur le squelette aromatique a été mis au point par Fujita en 2010.²⁹ Ces iodanes sont stabilisés par des interactions secondaires entre l'oxygène du carbonyle du motif lactate et l'atome d'iode I(III) (*e.g.* (*R,R*)-**23** Fujita)²⁹ ou des liaisons hydrogènes entre les protons acides des fonctions amides et les ligands de l'iode (*e.g.* (*R,R*)-**24** Ishihara).³⁰

Le précurseur iodé **a**, dans un premier temps, été oxydé à l'aide de l'acide peracétique dans l'acide acétique,²⁹ puis la méthodologie de Shreeve¹⁸ utilisant le SelectFluor® a été appliquée avec succès à ces composés (Schéma 19).

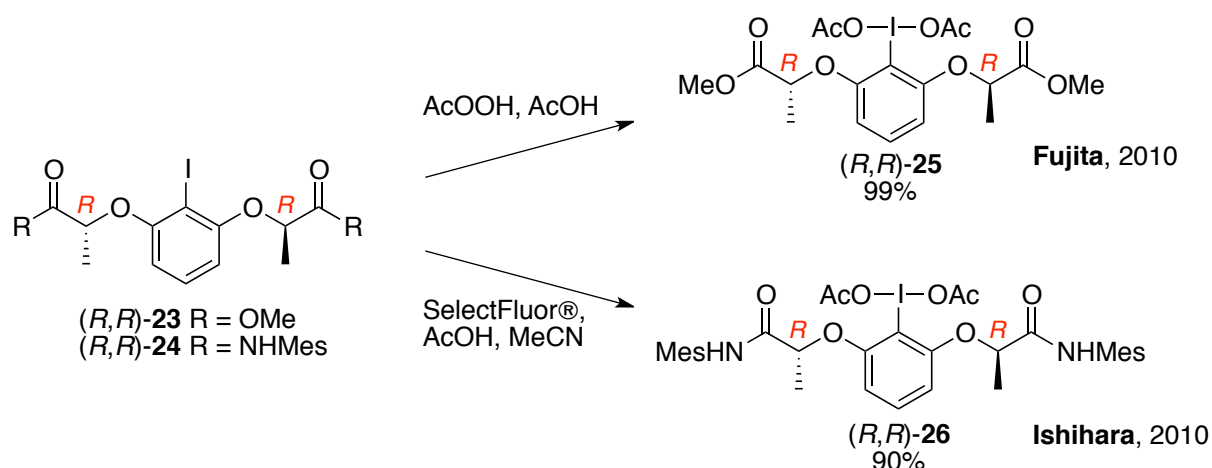


Schéma 19 : Synthèse des diacétoxyiodanes- λ^3 par Fujita²⁹ et Ishihara.³⁰

En 2010, Fujita a utilisé l'iodane (*R,R*)-**25** dans une réaction d'oxylactonisation intermoléculaire d'*ortho*-alk-1-énylbenzoates (Schéma 20).²⁹ La lactone de stéréochimie *syn* est ainsi obtenue avec un excès énantiomérique de 90%. De plus, d'excellents *ee* sont également obtenus lorsque l'acide *p*-toluène sulfonique (APTS) est utilisé comme nucléophile externe.

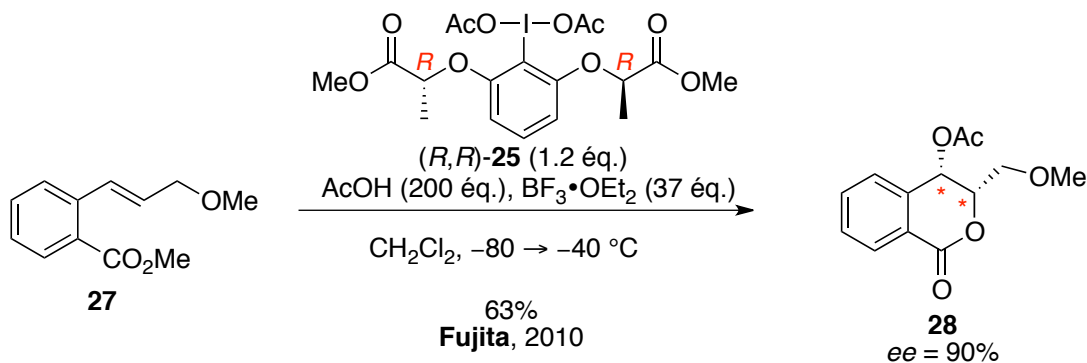


Schéma 20 : Réaction d'oxylactonisation de Fujita médiée par (*R,R*)-**25**.

Un an plus tard, Muñiz utilise le même iodane pour effectuer une réaction de diamination intermoléculaire sur des dérivés styréniques.⁴⁰ Lors du développement de cette réaction, il met en évidence par analyse RMN ^1H et ^{13}C ainsi que par diffraction des rayons X, la formation du $\text{PhI}(\text{OAc})(\text{NMs}_2)$ après un échange de ligands sur le DIB **4** par le HNMs_2 . Il suppose que cet échange de ligands se produit sur l'iodane- λ^3 (*R,R*)-**25**. L'iodane- λ^3 ainsi formé active l'alcène et conduit à l'obtention d'excellents excès énantiomériques sur une grande variété de substrats (Schéma 21). Nous détaillerons les détails mécanistiques de cette réaction à la fin de cette partie (pages 34-35).

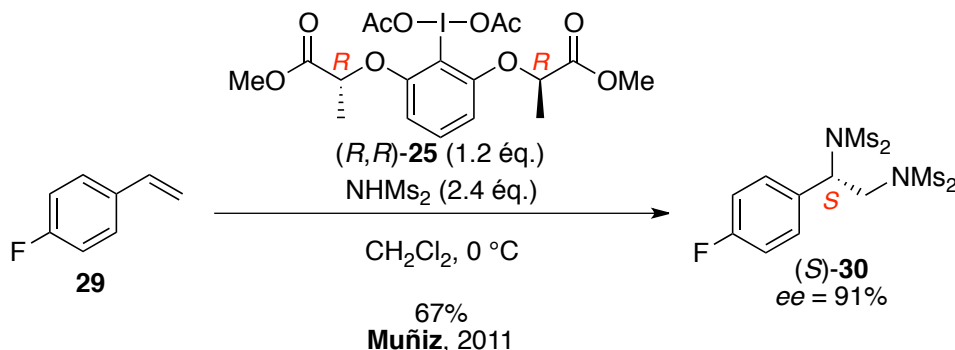


Schéma 21 : Diamination intermoléculaire d'alcène médiée par (*R,R*)-**25**.

Wirth observe le réarrangement stéréosélectif de l'énone **31** qui s'accompagne de la migration hautement sélective du groupement phényle.⁴¹ Dans cette réaction, le trifluoroéthanol (TFE) joue également le rôle de nucléophile. L'ajout d'un acide est nécessaire pour activer l'iodane (*R,R*)-**26**, sans quoi la réaction est extrêmement lente et aucune conversion n'est observée (Schéma 22).

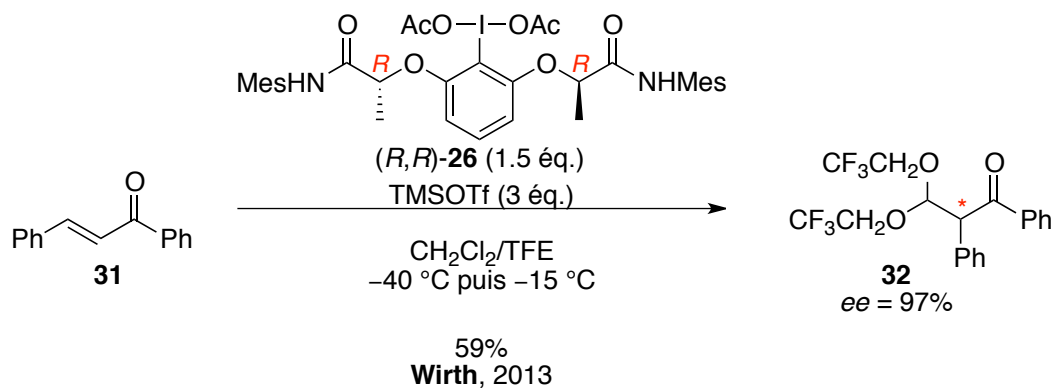


Schéma 22 : Réarrangement stéréosélectif d'énone médié par *(R,R)*-**26**.

La difluoruration énantiosélective d'alcènes représente aussi un challenge. En 2016, Jacobsen a rapporté deux résultats très intéressants. À partir de l'amide **33** (R = H), il obtient un produit de 1,1-difluoruration⁴² issu de la migration du phényle. Ce résultat est similaire aux observations de Wirth décrites précédemment.⁴¹ Lorsque R = *i*Pr **34**, c'est le produit de 1,2-difluoruration⁴³ qui est observé. Il est important de noter que l'iodane est utilisé en quantité catalytique et le *m*-CPBA est l'oxydant terminal de la réaction (Schéma 23).

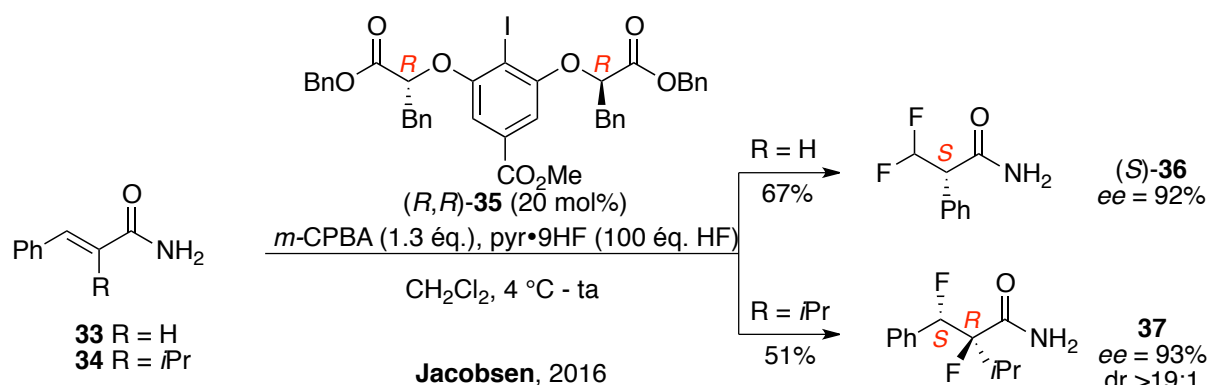


Schéma 23 : Difluoruration énantiosélective d'alcènes médiée par *(R,R)*-**35**.

Après analyse des différents mécanismes proposés dans la littérature, il semblerait que les réactions de fonctionnalisation d'alcène reposent dans la grande majorité des cas sur :

- l'activation préalable du iodane pour accroître sa réactivité vis-à-vis de l'alcène (*e.g.* BF₃•OEt₂ pour Fujita,²⁹ HNMs₂ pour Muñiz,⁴⁰ TMSOTf pour Wirth,⁴¹ HF pour Jacobsen^{42,43}).
- l'activation de la double liaison par l'iodane qui conduit à la formation de l'intermédiaire **B** (Schéma 24).

- l'attaque du nucléophile sur le carbone benzylique de **B** pour donner l'intermédiaire clé **C**.

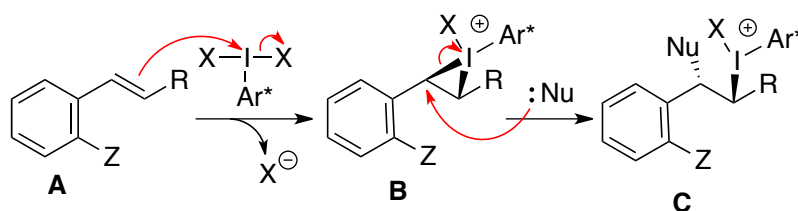


Schéma 24 : Formation de l'intermédiaire **C**.

L'autre point majeur de ce mécanisme est l'exploitation du groupement Ar^*IX^+ comme excellent nucléofuge.¹⁴ Lorsque $\text{Z} = \text{CO}_2\text{Me}$ (voie **I**), l'ester du composé **D** attaque le carbone portant l'iodoarène *via* une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ intramoléculaire pour donner la lactone **E** (Schéma 25).

Dans les cas de Muñiz⁴⁰ (voie **II**), Jacobsen (voies **III**⁴³ et **IV**⁴²) et Wirth⁴¹ (voie **IV**), la participation des groupes voisins dans la réaction conduit à une rétention de la stéréochimie grâce à une double inversion de configuration (Schéma 25):

- la première est due à une $\text{S}_{\text{N}}2$ du groupement voisin pour conduire à la formation par exemple du cation aziridinium **G**, de l'intermédiaire **J** ou de l'ion phénonium **M**.
- la deuxième $\text{S}_{\text{N}}2$ conduit à la rétention de la configuration dans les produits **H** et **K** et à la migration du phényle pour **N**.

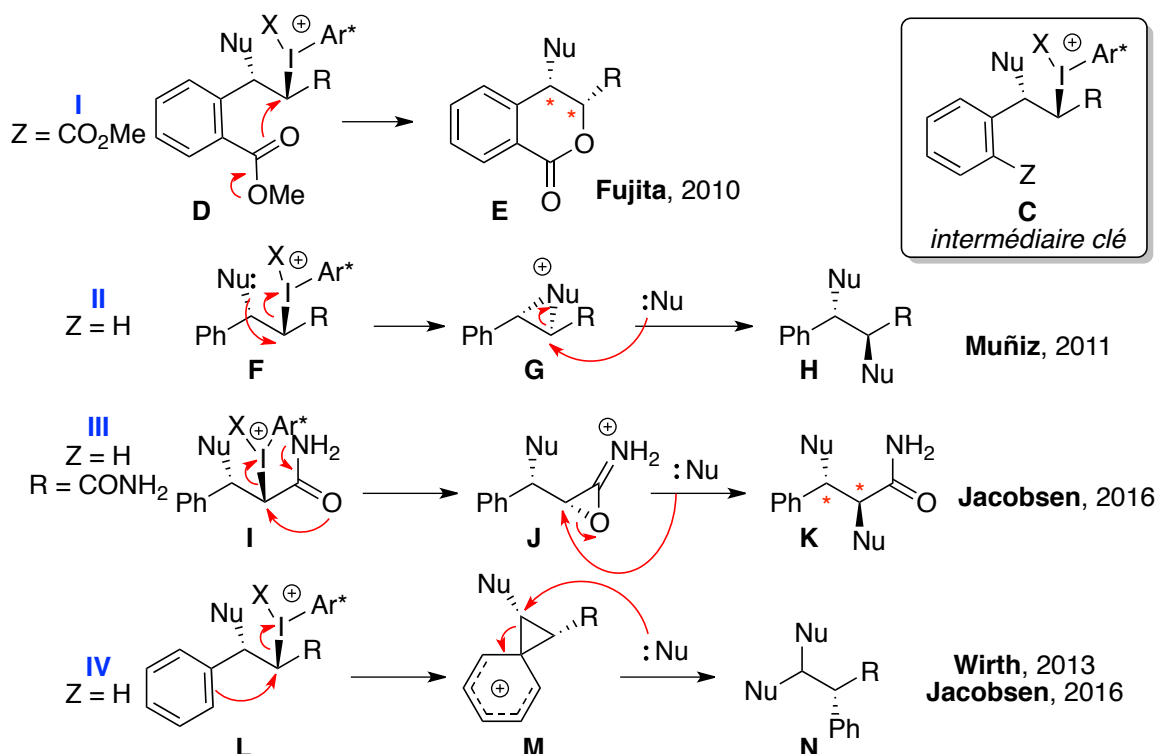


Schéma 25 : Détails des mécanismes entrant en jeu dans les différentes réactions.

Les réactions de fonctionnalisation d'alcènes offrent un éventail large de possibilités et de hautes sélectivités. Cependant les nucléophiles employés se limitent pour l'instant à des hétéroatomes (Nu = F, ROH, RCO₂H, RNH₂...).

II.3.b. Désaromatisation oxydante de phénol

Les iodanes se sont illustrés dans de nombreuses réactions de désaromatisation dont la plupart sont des réactions d'oxygénation. Ces dernières années, différentes versions chirales de ces réactions ont été développées par plusieurs groupes de recherche. Les réactions de spirolactonisation de naphтол ont notamment été étudiées par Kita. Celui-ci a développé une famille de dérivés iodés C₂-symétriques basée sur un squelette carboné de type bis-indane (*R*)-**38**.^{31,32} La méthode de Shreeve¹⁸ a une nouvelle fois été utilisée pour synthétiser efficacement le bis indane μ -oxodiiodosyl diacétate (*R*)-**39** (Schéma 26).

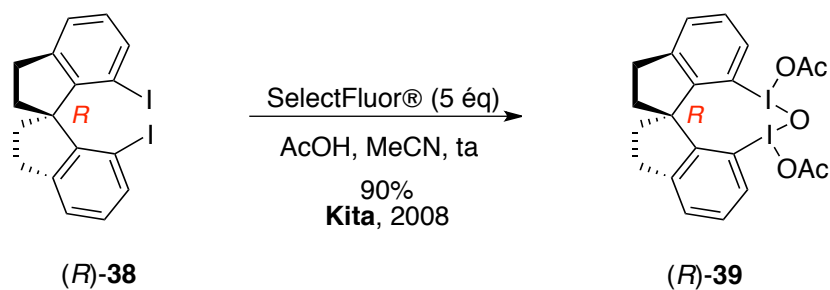


Schéma 26 : Synthèse du bis indane (*R*)-**39** par oxydation au SelectFluor®.

Kita a utilisé ce nouveau iodane dans la réaction de spirolactonisation du naphтол du type **40**. Dans un premier temps, il a décrit une version stoechiométrique en iodane (*R*)-**39** qui permet d'obtenir le composé **41** avec de très bons *ee* allant jusqu'à 86%.³¹ Quelques années plus tard, Ishihara³⁰ a proposé une version optimisée basée sur l'utilisation de l'iodoarène (*R,R*)-**24** en organoiodocatalyse et du *m*-CPBA comme oxydant terminal. Cette méthode a ensuite été reprise par Kita avec un bis-indane (*R*)-**42** légèrement modifié.³² Ils obtiennent tous deux d'excellentes sélectivités (>90% d'*ee*) pour cette réaction de désaromatisation de naphтоls (Schéma 27).

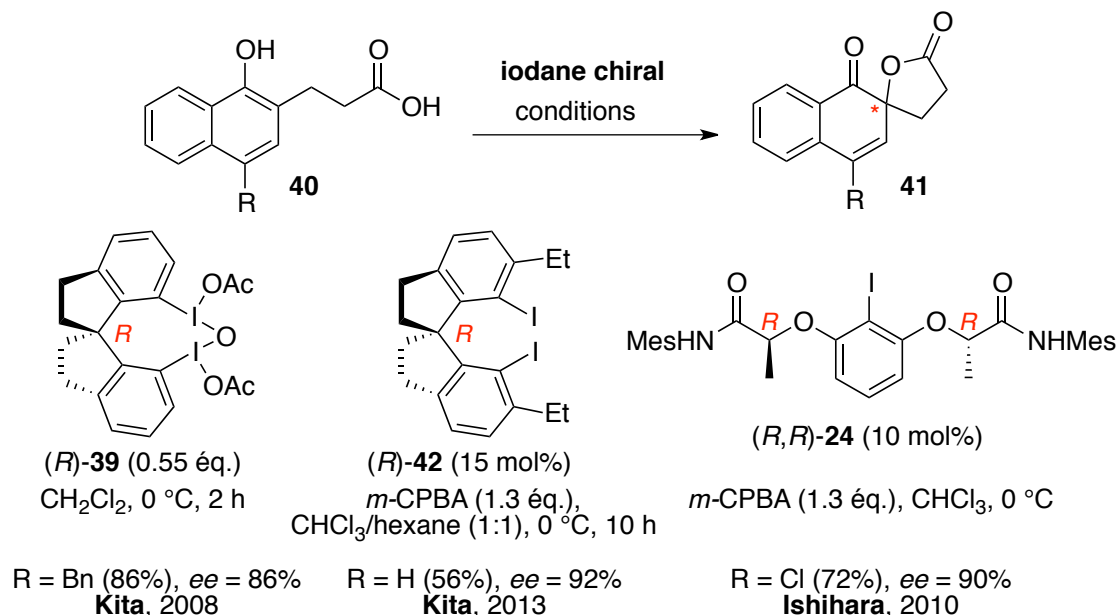


Schéma 27 : Réaction de spirocyclisation intramoléculaire.

L'autre pan des réactions de désaromatisation concerne les réactions oxygénantes intermoléculaires avec un apport particulier de notre équipe dans ce domaine, à savoir la première désaromatisation oxygénante d'un phénol à l'aide de l'iodoarène (*R*)-**44**.³⁴ L'iodane correspondant est généré *in situ* à l'aide du *m*-CPBA. Il est important de noter que le degré d'oxydation du iodane n'a pas pu être déterminé, même si un suivi du milieu réactionnel par spectrométrie de masse a permis d'identifier la présence d'iodanes-λ⁵. Avec deux équivalents de (*R*)-**44** et un équivalent d'oxydant, l'*ortho*-quinol (*S*)-**45** est isolé avec un excellent rendement et un ee modeste de 50%. Lors de l'utilisation du iodoarène (*R*)-**44** en organocatalyse avec un excès de *m*-CPBA, l'époxy-*ortho*-quinol **46** est isolé avec un faible ee et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 28). Le *m*-CPBA et l'iodane issu de l'oxydation *in situ* du iodoarène (*R*)-**44** entrent en compétition dans la désaromatisation du méthylnaphtol entraînant une chute de la sélectivité.

Cette fois-ci, afin de connaître la nature de l'espèce iodée engagée dans la réaction, les iodanes ont été préalablement générés *ex situ*. Pour cela, plusieurs oxydants classiquement utilisés dans la chimie de l'iode hypervalent (*i.e.* oxone, *m*-CPBA...) ont été testés et seul le DMDO s'est révélé être efficace. La caractérisation par RMN ^{13}C du produit d'oxydation du biphenyle (*R*)-**41** a par exemple permis d'identifier l'iodane formé comme étant le bis(iodane- λ^5) (*R*)-**48** ($\delta\text{C}_{\text{ipso}} = 147.1$ ppm) (Schéma 30). L'oxydation en présence de DMDO des iodoarènes de type binaphtyle a conduit exclusivement à la formation d'iodane- λ^3 . La synthèse et la caractérisation de cette nouvelle série d'iodanes ont permis d'atteindre un meilleur stéréocontrôle de la réaction de désaromatisation.

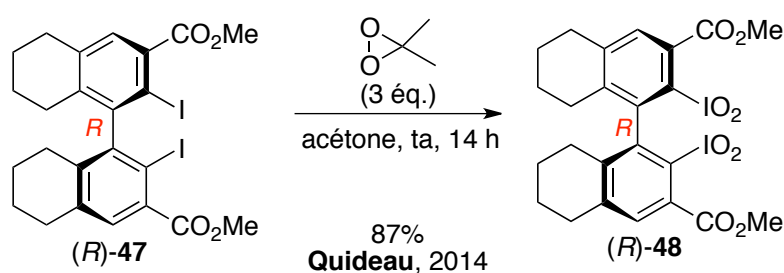


Schéma 30 : Oxydation du biphenyle (*R*)-**47** à l'aide du DMDO.

L'iodane (*R*)-**48** ainsi synthétisé a été engagé avec succès dans une réaction en cascade de désaromatisation hydroxylante de phénol pour former l'*ortho*-quinol (*R*)-**50** suivie d'une dimérisation [4+2] pour fournir le bisthymol **51** (Schéma 31).³⁵ Les versions biphenyliques bis(iodanes- λ^5) se sont avérées être plus performantes que leurs analogues binaphtyliques.³⁵

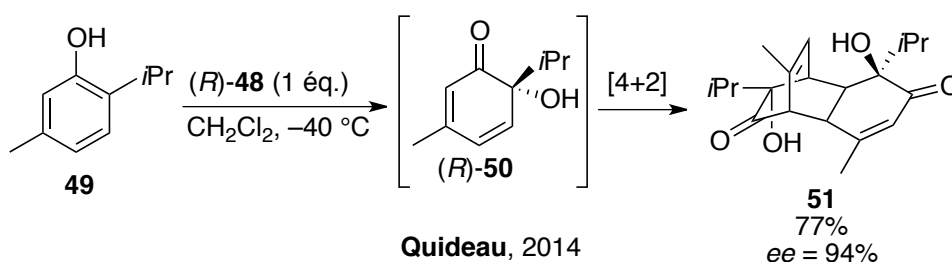


Schéma 31 : Synthèse du bisthymol **51** médiée par (*R*)-**48**.

Une autre série d'iodoarènes C_2 -symétriques a été développée au sein de notre laboratoire.³⁶ L'accès à des structures de type *Salen* est relativement aisé et rapide. Il est réalisé par simple couplage peptidique entre une diamine chirale et un dérivé de l'acide iodobenzoïque. Deux diamines chirales ont été exploitées dans la synthèse de ces *Salens* : la cyclohexyl-1,2-diamine pour les composés de type **52** et

53, et la 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène pour les composés **54** et **55** (Schéma 32).

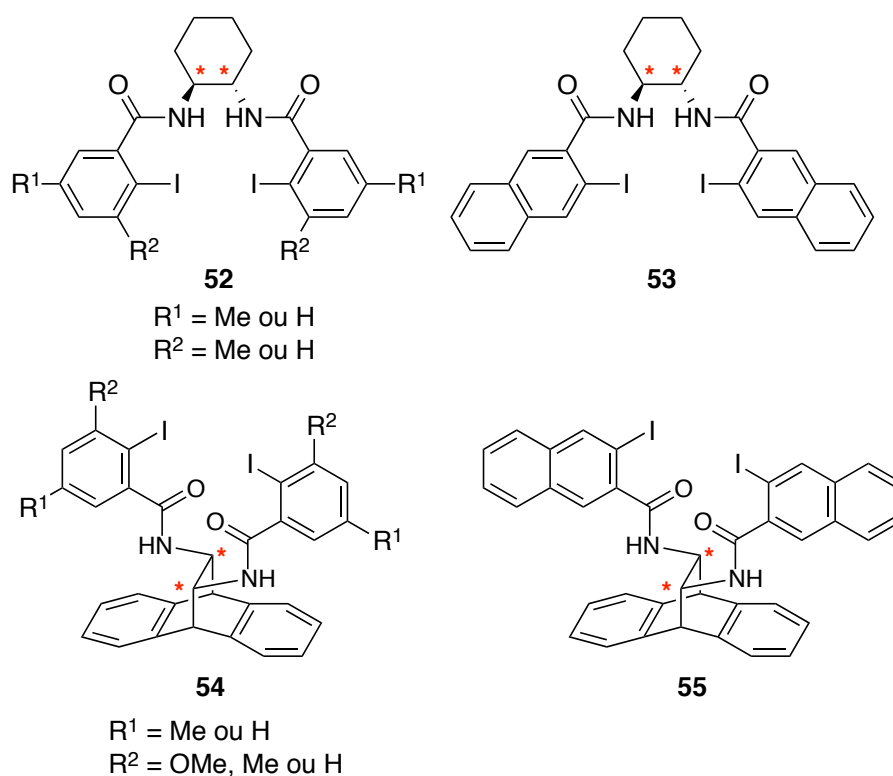


Schéma 32 : Nouvelle série d'iodoarènes de type *Salen* développée dans notre équipe.

Encore une fois, l'oxydant de choix pour générer des iodanes à partir de ces structures s'est révélé être le DMDO, et a conduit exclusivement à des bis(iodane- λ^5). La désaromatisation du (+)-curcuphénol (*S*)-**56** à l'aide du *Salen* (*S,S*)-**57** permet d'obtenir la (–)-bacchopétiolone **58** avec une excellente diastéréosélectivité de 91:9 (Schéma 33). Dans cette réaction, les composés biaryliques C_1 et C_2 -symétriques ont conduit à une oxygénation sur l'autre position *ortho* due à l'encombrement stérique (chaîne carbonée du (+)-curcuphénol et substituant du iodane).

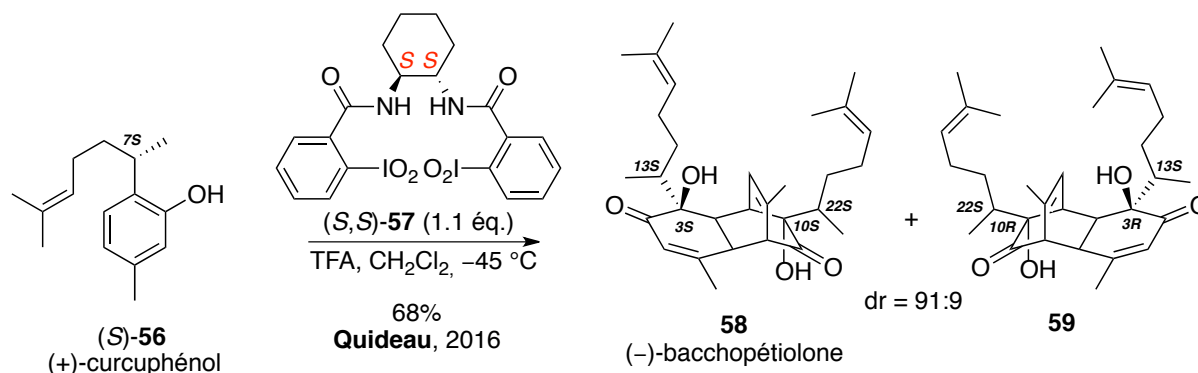


Schéma 33 : Synthèse de la (–)-bacchopétiolone **58** médiée par (*S,S*)-**57**.

Trois mécanismes sont généralement proposés dans la littérature pour la désaromatisation de phénols de type **A** en cyclohexadiénones **G** ou **H** (Schéma 34).⁴⁴ Après une étape d'échange de ligands sur l'iodane, l'espèce **B** obtenue peut être engagée dans :

- un mécanisme dissociatif, caractérisé par la formation du cation phénoxonium **C** qui risque de s'accompagner d'une perte de l'information chirale portée par l'iodane.
- un mécanisme associatif, dans lequel **B** subit l'attaque intermoléculaire d'un nucléophile et le départ simultané du groupement Ar^*IX^+ en tant que nucléofuge.
- un mécanisme par couplage de ligands, dans lequel **B** subit un deuxième échange de ligands entre un nucléophile et un ligand X de l'atome d'iode pour donner l'espèce **D**. Par tautomérie, **D** peut former les intermédiaires **E** et **F**. S'en suit une élimination réductrice par couplage de ligands **LC** et/ou **LC'** qui conduit à la formation des cyclohexa-2,4-diénone **G** et/ou cyclohexa-2,5-diénone **H**.

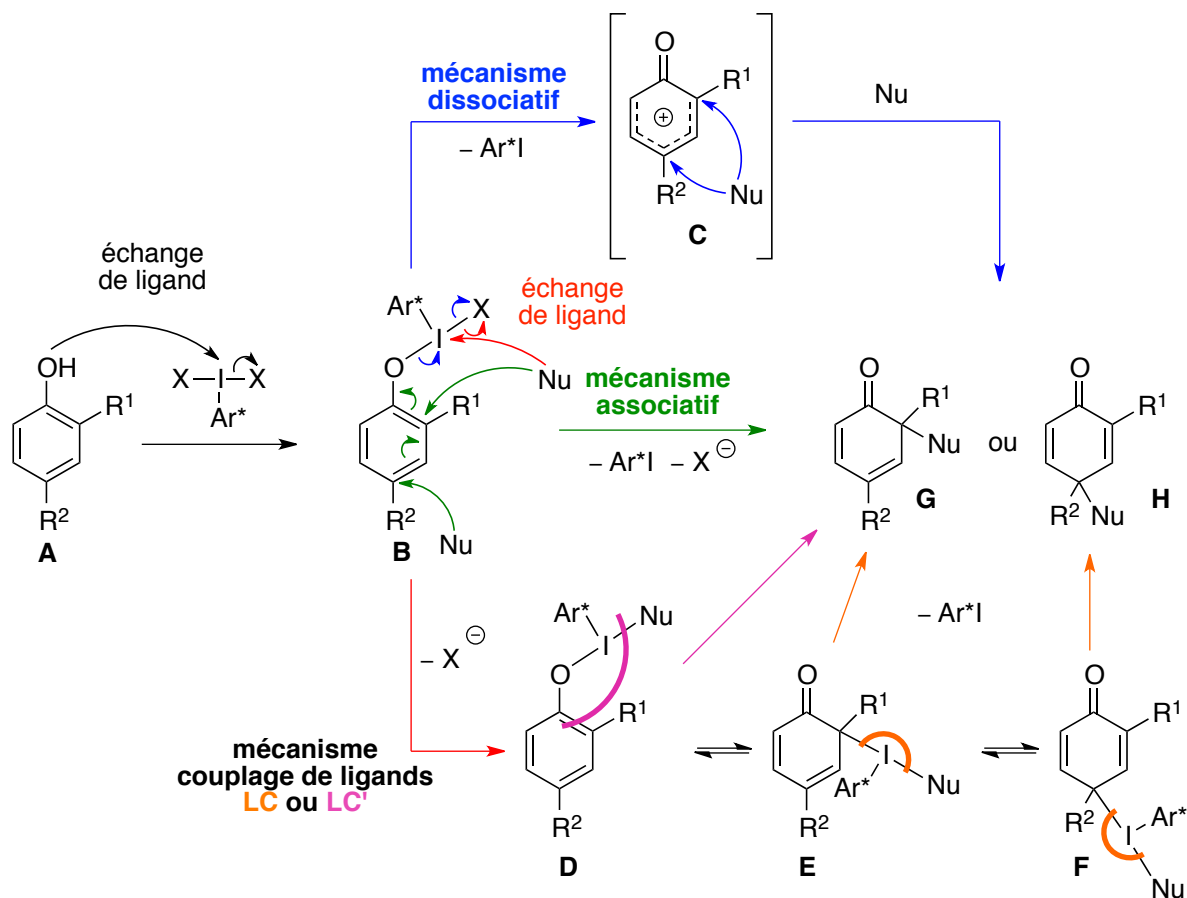


Schéma 34 : Mécanismes de désaromatisation de phénols.

II.3.c. α -Fonctionnalisation de cétones

La fonctionnalisation de cétones est une des réactions très étudiées dans la chimie de l'iode hypervalent. Elle permet d'introduire différents nucléophiles en α de ces substrats. Le développement de versions asymétriques de ces réactions a souffert pendant longtemps d'une faible sélectivité, les excès énantiomériques plafonnant autour des 50%.²⁴ C'est en 2015 que Legault a effectué une avancée importante dans l' α -oxytosylation de cétones grâce à l'utilisation de l'éther d'énol acétylé **60** comme substrat (Schéma 35).⁴⁵ Dans un premier temps, l'iodoarène (*S,S*)-**61** est oxydé en iodane- λ^3 de type Koser en présence de *m*-CPBA et d'acide tosiq dans le chloroforme à température ambiante. Le chloroforme est évaporé et l'iodane est solubilisé dans l'acétonitrile, l'éther d'énol acétylé **60** est ensuite ajouté et conduit à la formation de (*S*)-**62** avec 94% de rendement et un excès énantiomérique de 89%. La génération du iodane- λ^3 de type Koser dans une première étape et l'utilisation en quantité stœchiométrique du iodoarène (*S,S*)-**61** offre un meilleur rendement en (*S*)-**62** sans affecter la sélectivité par rapport au système organocatalytique ((*S,S*)-**61**, 20 mol%).

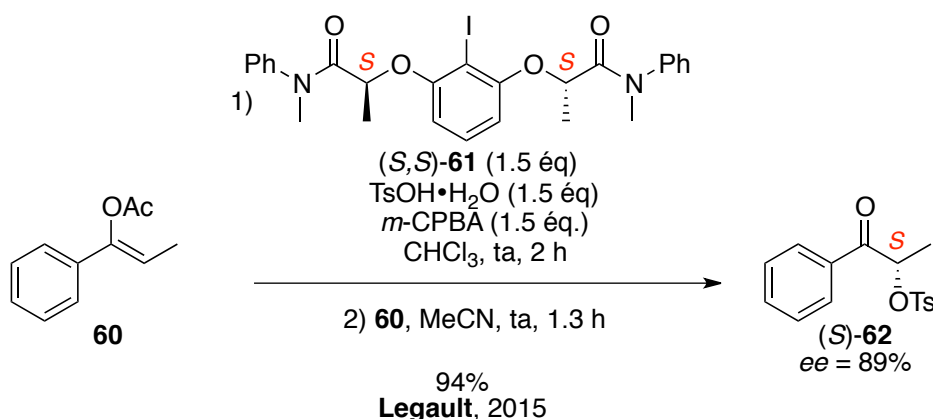


Schéma 35 : Oxytosylation asymétrique de la propiophénone médiée par (*S,S*)-**61**.

En 2014, Kita utilise le binaphtyle *C*₂-symétrique (*S*)-**64** en quantité catalytique (15 mol%) dans la réaction de fluoration du β -cétoester **63**. L'utilisation du L-menthol en tant que copule chirale permet d'augmenter considérablement la sélectivité (*dr* = 82.5 : 17.5) par rapport à la version ester de méthyle (*ee* = 22%) (Schéma 36).⁴⁶

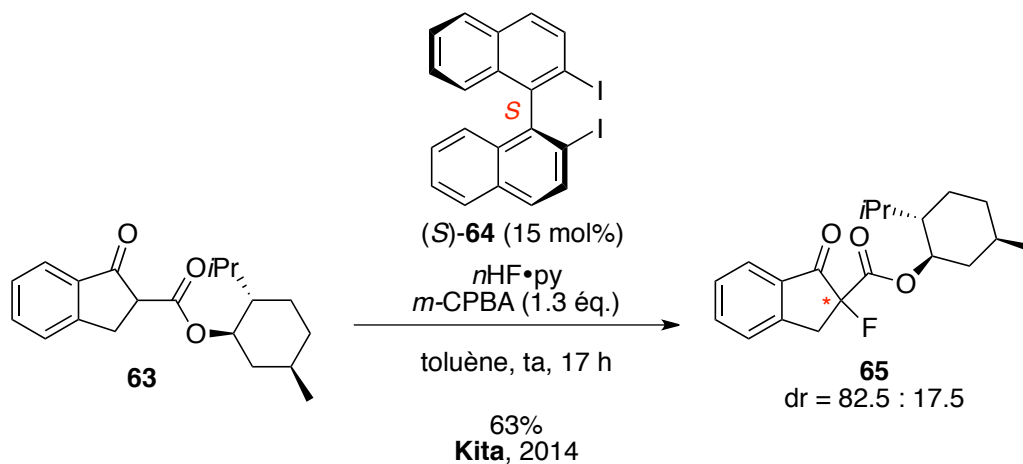


Schéma 36 : Fluoration énantiosélective de β -cétoesters médiée par (S)-**64**.

En 1999, Ochiai décrit le premier transfert d'un ligand carboné à l'aide d'un iodane- λ^3 chiral, le binaphtyl (*R*)-**12**, dans la réaction d'arylation de β -cétoesters (Schéma 37). Cette transformation est réalisée avec des *ee* prometteurs de l'ordre de 50%, mais des rendements modérés.³³ Le *tert*-butanolate de potassium est nécessaire dans cette réaction pour activer le nucléophile sous forme d'énolate.

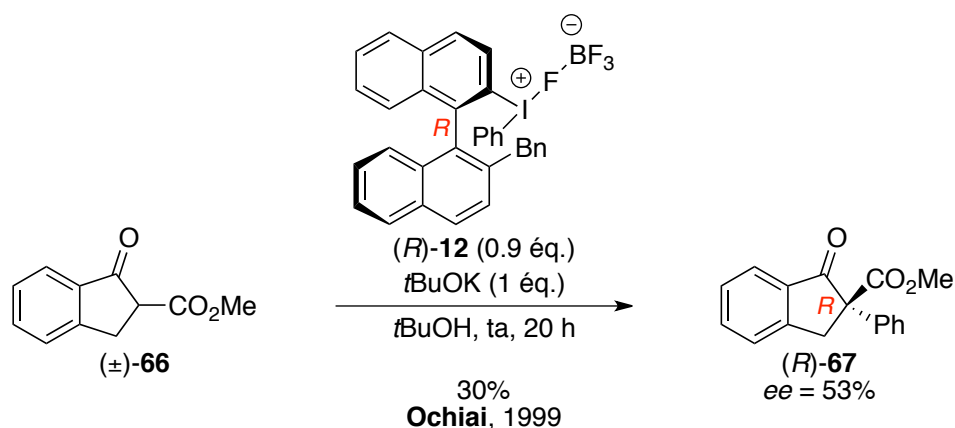
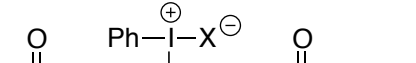


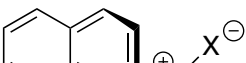
Schéma 37 : Première arylation énantiosélective de β -cétoester médiée par (*R*)-**12**.



68

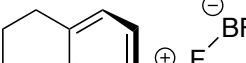
 $R = \text{H ou } \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}(\text{Me}) \text{C}(=\text{O}) \text{NHMe}$

 $X^{\ominus} = ^{\ominus}\text{OTs ou } ^{\ominus}\text{BF}_4$



(R)-69

 $R = \text{Me ou Ph}$



(R)-70

 $X^{\ominus} = ^{\ominus}\text{OTs ou } ^{\ominus}\text{BF}_4$

D'un point de vue mécanistique, on peut relever plusieurs similitudes entre la désaromatisation de phénols et la fonctionnalisation de cétones selon que l'on considère un mécanisme de type associatif ou un mécanisme par couplage de ligands. La première étape d'échange de ligands entre la cétone **A** (ou l'énol **B**) et l'iodane Ar^*IX_2 conduit aux intermédiaires **C** et **D** qui sont en équilibre (Schéma 39). On peut alors distinguer deux voies mécanistiques :

- 44

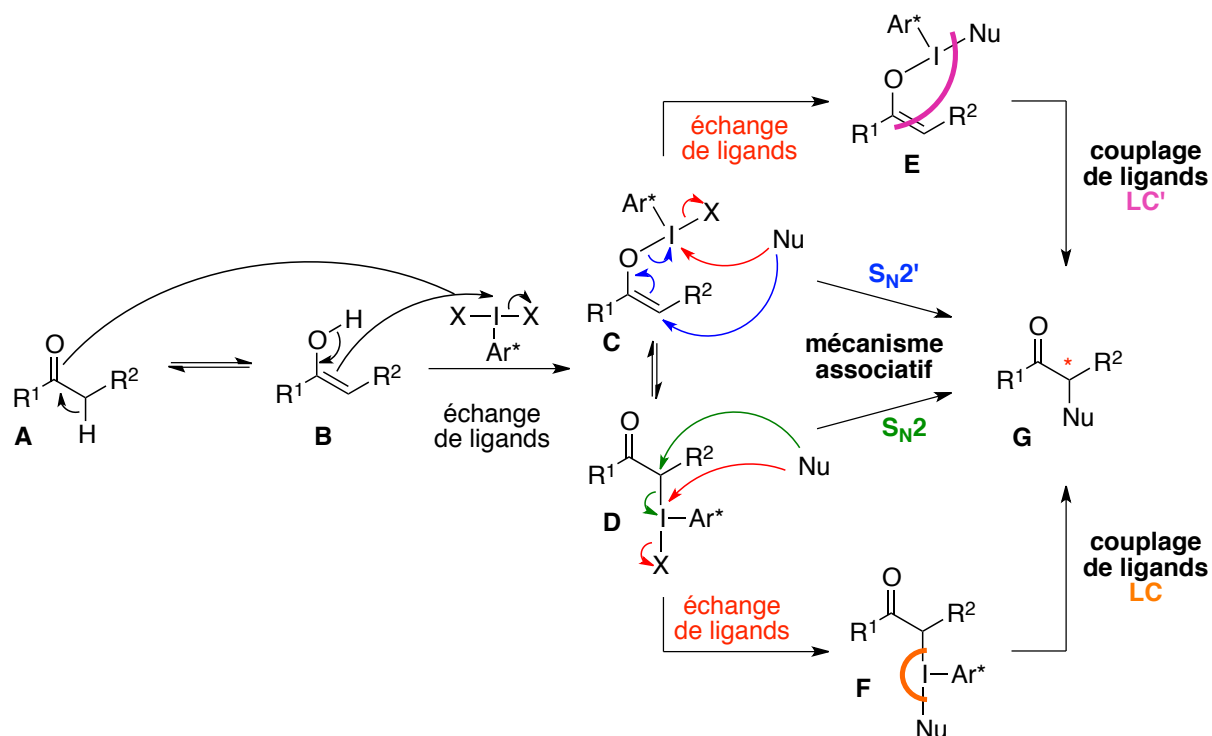


Schéma 39 : Mécanismes d' α -fonctionnalisation de cétones.

Actuellement, le développement de méthodologies sans métaux et hautement énantiosélectives est en plein essor. Cependant, ces réactions sont majoritairement limitées à des nucléophiles hétéroatomiques, or il existe plusieurs iodanes achiraux porteurs de ligands carbonés utiles en synthèse. Nous détaillerons cet aspect dans la prochaine partie.

III. Iodanes porteurs d'un ligand carboné

III.1. Introduction

Les iodanes- λ^3 peuvent être porteurs d'une grande variété de ligands carbonés. Parmi toutes ces structures, on peut distinguer deux grandes familles : les iodanes- λ^3 acycliques que l'on retrouve généralement sous la dénomination de sels d'iodonium dans la littérature et les iodanes- λ^3 cycliques qui présentent des squelettes benziodoxolone (avec $2R = O$) ou benziodoxole (avec $R = Me, CF_3...$). Les ligands **L(c)** portés par l'iode peuvent être classés selon leur hybridation :

- sp^3 : seuls les iodanes acycliques perfluoroalcanes **79** sont stables à température ambiante. En effet, les iodanes avec des ligands alcanes ont tendance à se dégrader. Les réactifs cycliques de Togni **9** et **71** sont stables et sont des agents de trifluorométhylation très utilisés en chimie organique.
- sp^2 : avec les sels d'alcényliodonium **78**, les sels de diaryliodonium **77** et le phénylbenziodoxolone **72**.
- sp : avec les sels de cyanoiodonium **73** et **76**, les sels d'alcynyliodonium **75** et le TIPS-EBX **74** (Schéma 40).

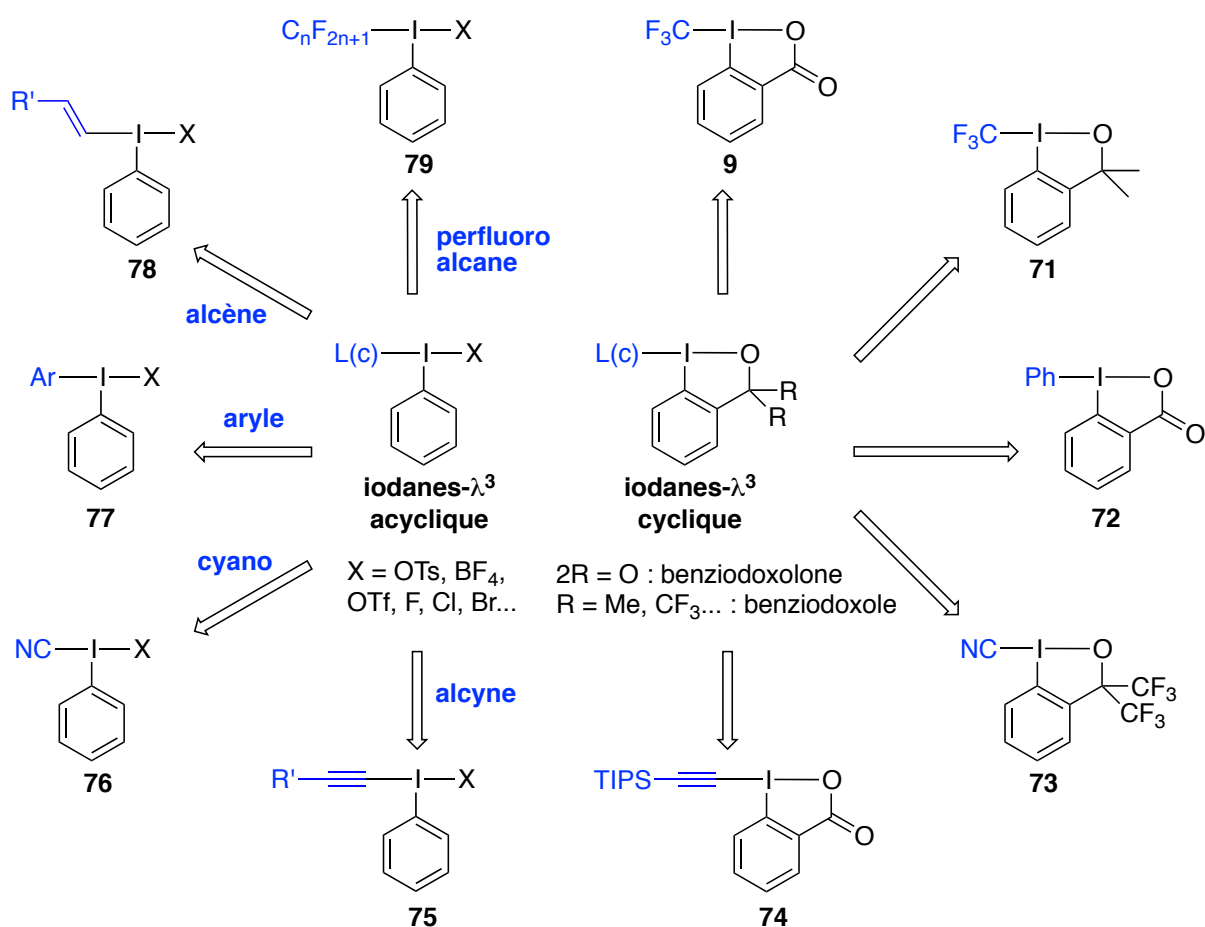


Schéma 40 : Exemples d'iodanes- λ^3 porteurs d'un ligand carboné.

Nous distinguerons les ligands définis comme étant « transférables » (les ligands carbonés **L(c)**) des ligands dit « non-transférables » comme le cycle aromatique porteur de l'atome d'iode.

Les principales données spectroscopiques des iodanes- λ^3 porteurs d'un ligand carboné transférable ainsi que leurs homologues non oxydés ont été rassemblées dans le Tableau 2. Chaque famille d'iodanes porteurs d'un ligand carboné comporte des signaux caractéristiques en RMN ^{13}C (1^{ère} colonne) En effet, on sait que le déplacement chimique du C_{ipso} portant l'iode est caractéristique du degré d'oxydation de l'iode (partie I.3.). Il en est de même pour la comparaison des déplacements chimiques des ligands carbonés sur l'iodane avec leurs homologues non oxydés (*e.g.* trifluorométhyliodane avec CF_3I^{49} ; diaryliodonium avec PhI^{13} ; alcényliodonium avec *trans*-1-iodo-1-alcène^{50,51} ; alcynyliodonium avec l'alcyne⁵²). Les données RMN ^1H ,^{50,51} RMN $^{19}\text{F}^{49}$ et IR^{51,52} sont également données et peuvent être caractéristiques de certaine famille.

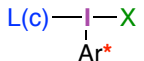
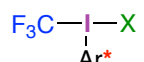
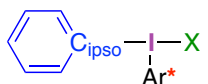
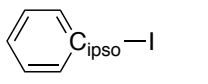
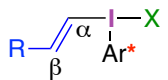
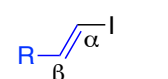
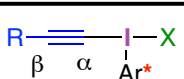
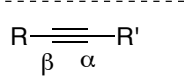
	^{13}C NMR	^1H NMR	^{19}F NMR	IR
	$\delta = 80 - 110 \text{ ppm}$ $J = 340 - 400 \text{ Hz}$	/	$\delta = -25 - -45 \text{ ppm}$	/
$\text{F}_3\text{C}-\text{I}$	$\delta = 78.2 \text{ ppm}$ $J = 344 \text{ Hz}$	/	$\delta = -4.7 \text{ ppm}$	$\nu = 780 - 680 \text{ cm}^{-1}$
	$\delta(\text{C}_{\text{ipso}}) = 120 - 140 \text{ ppm}$	/	/	/
	$\delta(\text{C}_{\text{ipso}}) = 90 - 100 \text{ ppm}$	/	/	/
	$\delta(\text{C}_\alpha) = 95 - 100 \text{ ppm}$ $\delta(\text{C}_\beta) = 150 - 160 \text{ ppm}$	$\delta(\text{H}_\alpha) = 6,70 - 6,85 \text{ ppm}$ $\delta(\text{H}_\beta) = 6,90 - 7,15 \text{ ppm}$	/	$\nu = 1610 - 1580 \text{ cm}^{-1}$
	$\delta(\text{C}_\alpha) = 70 - 75 \text{ ppm}$ $\delta(\text{C}_\beta) = 140 - 145 \text{ ppm}$	$\delta(\text{H}_\alpha) = 5,90 - 6,00 \text{ ppm}$ $\delta(\text{H}_\beta) = 6,45 - 6,55 \text{ ppm}$	/	/
	$\delta(\text{C}_\alpha) = 10 - 50 \text{ ppm}$ $\delta(\text{C}_\beta) = 110 - 120 \text{ ppm}$	/	/	$\nu = 2190 - 2100 \text{ cm}^{-1}$
	$\delta(\text{C}_\alpha) = 60 - 90 \text{ ppm}$ $\delta(\text{C}_\beta) = 60 - 90 \text{ ppm}$	/	/	$\nu = 2300 - 2100 \text{ cm}^{-1}$

Tableau 2 : Données spectroscopiques caractéristiques d'iodanes- λ^3 porteurs d'un ligand carboné transférable.

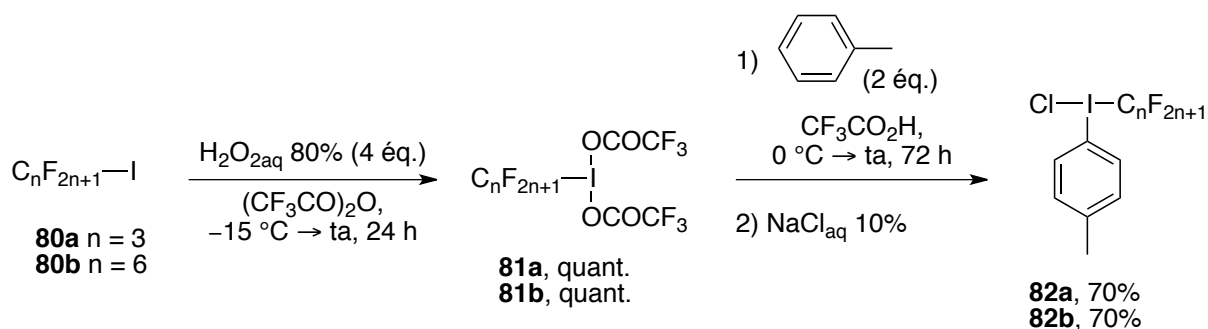
Dans cette partie, nous détaillerons les principales voies de synthèse ainsi qu'une sélection des applications les plus importantes en synthèse organique de ces iodanes- λ^3 porteurs d'un ligand carboné transférable.

III.2. Synthèse et application des iodanes- λ^3 porteurs d'un ligand carboné transférable

III.2.a. sp^3 : fluoroalkyl

Les groupements fluorés sont présents dans plusieurs molécules actives et sont particulièrement utilisés dans l'industrie agrochimique. En effet, l'introduction de ces groupements permet de modifier les propriétés physiques et physiologiques de ces composés en modifiant leurs modes d'action. Ces dernières années, l'iode hypervalent a joué un rôle important dans la chimie du fluor avec notamment la synthèse du réactif de Togni en 2006.⁴⁹ Mais dans un premier temps, nous évoquerons les travaux pionniers de Yagupolskii^{53,54} et Umemoto^{55,56} concernant la synthèse d'iodanes- λ^3 porteurs de ligands perfluoroalkyls, puis l'application d'un de ces iodanes en trifluoroéthylation. Dans un second temps, nous présenterons les synthèses des réactifs de Togni de type benziodoxolone et benziodoxole, puis quelques unes de leurs applications.

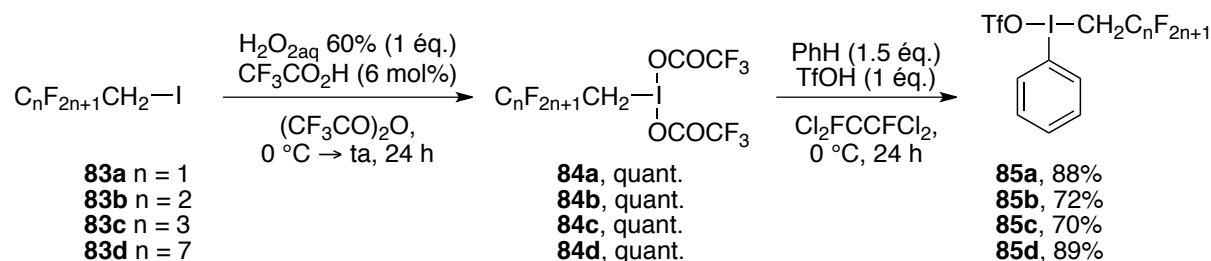
En 1978, Yagupolskii synthétise les chlorures de perfluoroalkyl iodanes- λ^3 **82a** et **82b**, dont la voie synthétique est particulièrement intéressante puisque l'atome d'iode est porté par le ligand perfluoroalkyle **80a** et **80b**.⁵⁴ Ce composé **80** est oxydé avec un rendement quantitatif par l'acide trifluoroperacétique qui est généré à l'aide d'eau oxygénée et d'anhydride trifluoroacétique. Puis, le cycle aromatique est introduit à l'aide du toluène dans l'acide trifluoroacétique. Finalement, un dernier échange de ligands entre l'acide trifluoroacétique et l'ion chlorure est effectué avec un rendement sur ces deux étapes de 70% (Schéma 41).



Yagupolskii, 1978

Schéma 41 : Synthèse de chlorures de perfluoroalkyl aryliodonium.

Quelques années plus tard, Umemoto modifie la procédure de Yagupolskii et parvient à synthétiser une série de triflates de 1,1-dihydroperfluoroalkyl phényliodonium avec notamment la synthèse de **85a** qui est un réactif de choix pour les réactions de trifluoroéthylation (Schéma 42).⁵⁶ Encore une fois, l'iode est présent sur la chaîne alkyle, puis est oxydé pour former l'iodane- λ^3 **85a-d**.



Umemoto, 1987

Schéma 42 : Synthèse de triflates de 1,1-dihydroperfluoroalkyl phényliodonium.

Ces iodanes- λ^3 ont été utilisés pour la perfluoroalkylation de divers nucléophiles, principalement des hétéroatomes (O, N, P et S)⁵⁷⁻⁵⁹ mais aussi des éthers d'énols silylés.⁶⁰ En 2015, Novák rapporte la C3 trifluoroéthylation d'indoles **87** à l'aide d'un nouveau iodane- λ^3 **86** en présence de 2 équivalents de 2,6-di-*tert*-butylpyridine. Cette méthode assez robuste supporte une grande variété de substituants R¹ et R² sur l'indole **87**.⁶¹ De façon analogue, Olofsson trifluoroéthyle 3 sucres **89** en utilisant cette fois le *tert*-butanolate de sodium.⁶² Ces deux méthodes n'ont pas recours à des métaux de transition tandis que la fonctionnalisation d'aromatiques **91** mise au point cette année par Novák nécessite l'assistance de Pd(OAc)₂ pour activer la liaison C-H en *ortho* du groupement directeur amide (Schéma 43).⁶³

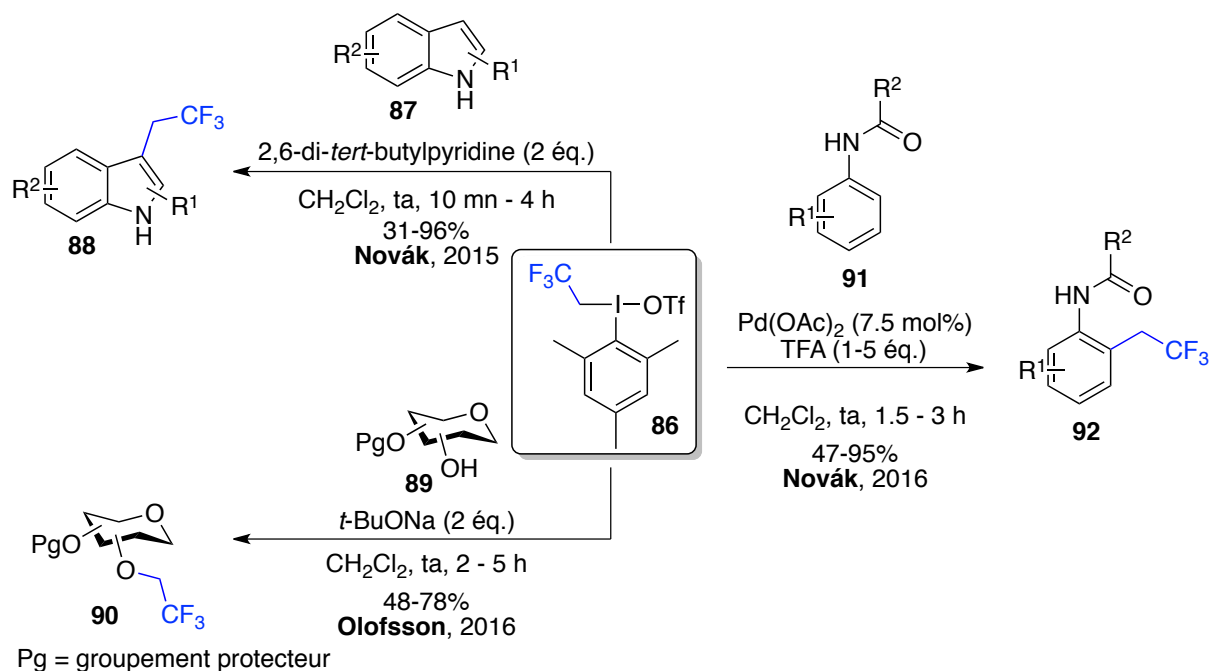


Schéma 43 : Trifluoroéthylation de différents substrats médiée par **86**.

En 2006, Togni décrit pour la première fois un iodane- λ^3 porteur d'un ligand trifluorométhyle stable. Pour cela, il choisit le motif cyclique de type benziodoxolone ou benziodoxole pour stabiliser l'espèce. En effet, les tentatives de synthèse de composés acycliques conduisent à des iodanes- λ^3 peu stables, qui se décomposent rapidement à température ambiante.⁴⁹

En 2008, Togni améliore la synthèse initiale de son réactif. L'acide iodobenzoïque **2** est oxydé par le périodate de sodium en IBA **93** qui est ensuite acétylé dans l'anhydride acétique pour générer le composé **94** (Schéma 44).⁶⁴ Puis, le CsF, présent en quantité catalytique, active le réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃) en formant un complexe ate sur lequel l'ion trifluorométhylate vient faire un échange de ligands avec l'acétate pour former l'iodane **9** attendu. En 2013, une version *one-pot* de la synthèse est mise au point. Cette fois, Togni a recours à l'acide trichloroisocyanurique (TCICA) comme oxydant pour générer le chloriodane correspondant. Le ligand acétate est introduit à l'aide de l'acétate de potassium à 75°C pendant 2 h. Après la formation de l'acétoxyiodane **94**, le TMSCF₃ est ajouté pour former le réactif de Togni **9** avec 72% de rendement. Cette réaction a été lancée sur une échelle de 15 g sans variation de rendement (Schéma 44).⁶⁵ Ce réactif est également disponible chez Sigma-Aldrich au prix de 89,4 euros le gramme (le 16/09/2016).

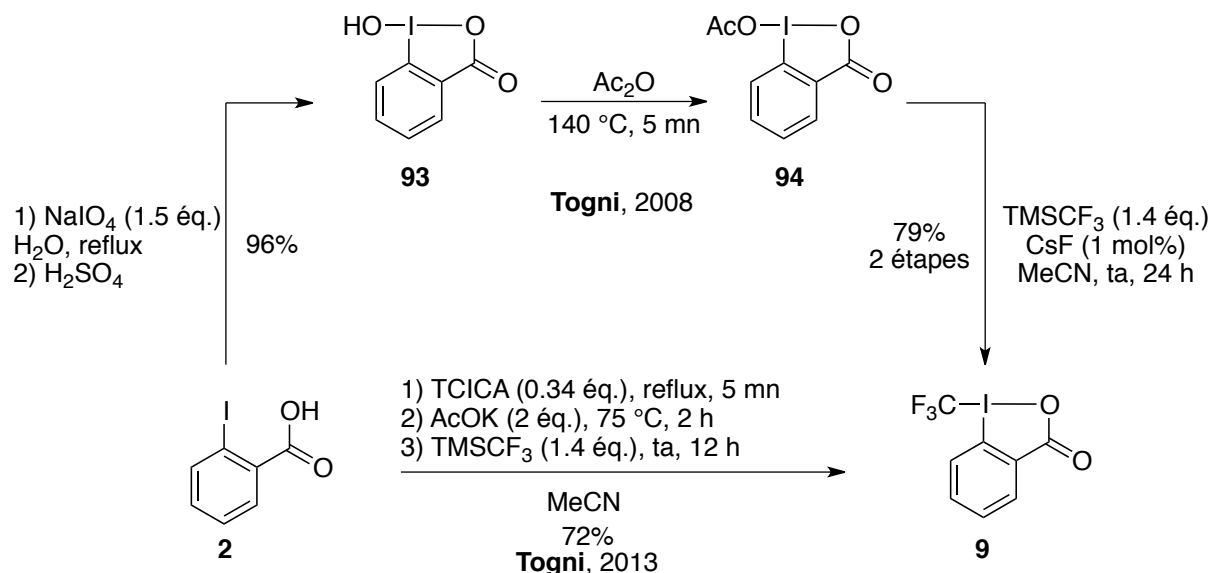


Schéma 44 : Synthèses de la benziodoxolone de Togni **9**.

La version benziodoxole était initialement synthétisée à partir du chloriodane **96** mis en réaction avec l'acétate d'argent pour générer quantitativement l'acétoxyiodane- λ^3 **97**. Comme précédemment, le trifluorométhyle est inséré grâce au réactif de Ruppert-Prakash et une quantité catalytique de CsF . Le réactif de Togni **71** est alors obtenu avec un rendement modeste de 46%.⁶⁴ Dans la nouvelle synthèse, 1.5 équivalents de *spray dried* KF sont utilisés pour générer le fluoroiodane correspondant, puis le TMSCF_3 est ajouté à basse température pour former **71** avec des rendements de l'ordre de 85 à 91% sur une trentaine de grammes (Schéma 45).⁶⁵

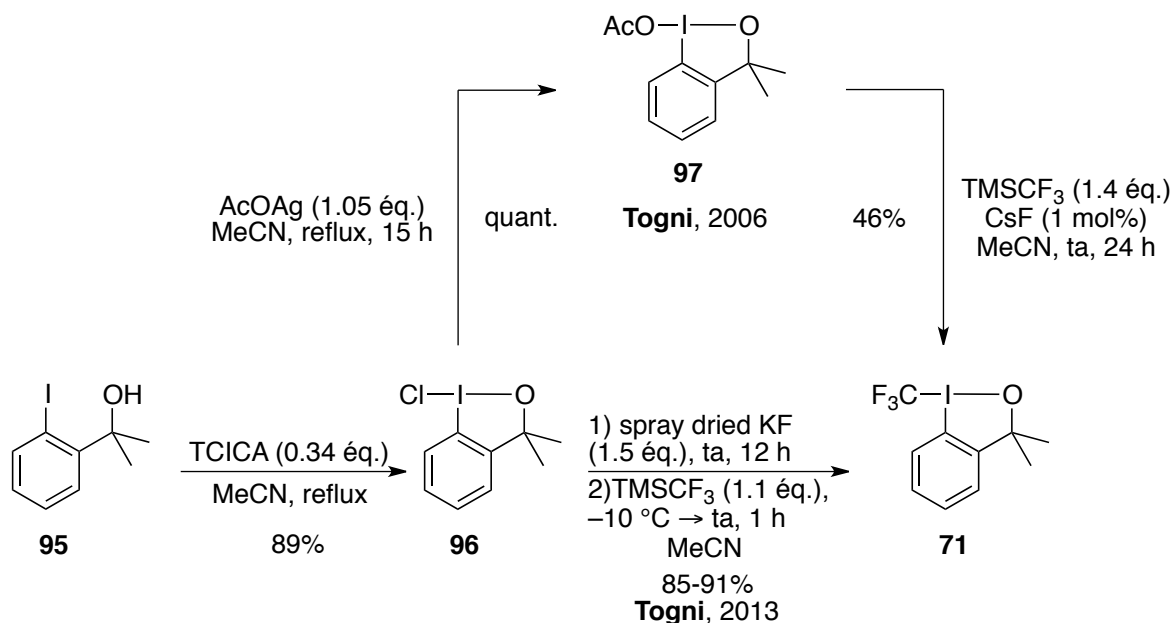


Schéma 45 : Synthèses du benziodoxole de Togni **71**.

Les réactifs de Togni sont des agents de trifluorométhylation dont l'utilisation a connu un essor particulier ces 5 dernières années. En effet, ils sont utilisés dans des réactions de trifluorométhylation de systèmes hétéroatomiques (thiol, alcool, phosphine, guanidine, pyrrole...), mais aussi pour la fonctionnalisation en α de cétones, d'aromatiques, d'alcynes, d'alcènes et d'allyles (Schéma 46). Cependant, la plupart de ces réactions nécessitent des acides de Lewis ou des métaux de transition pour activer la réactivité du réactif.^{66,67}

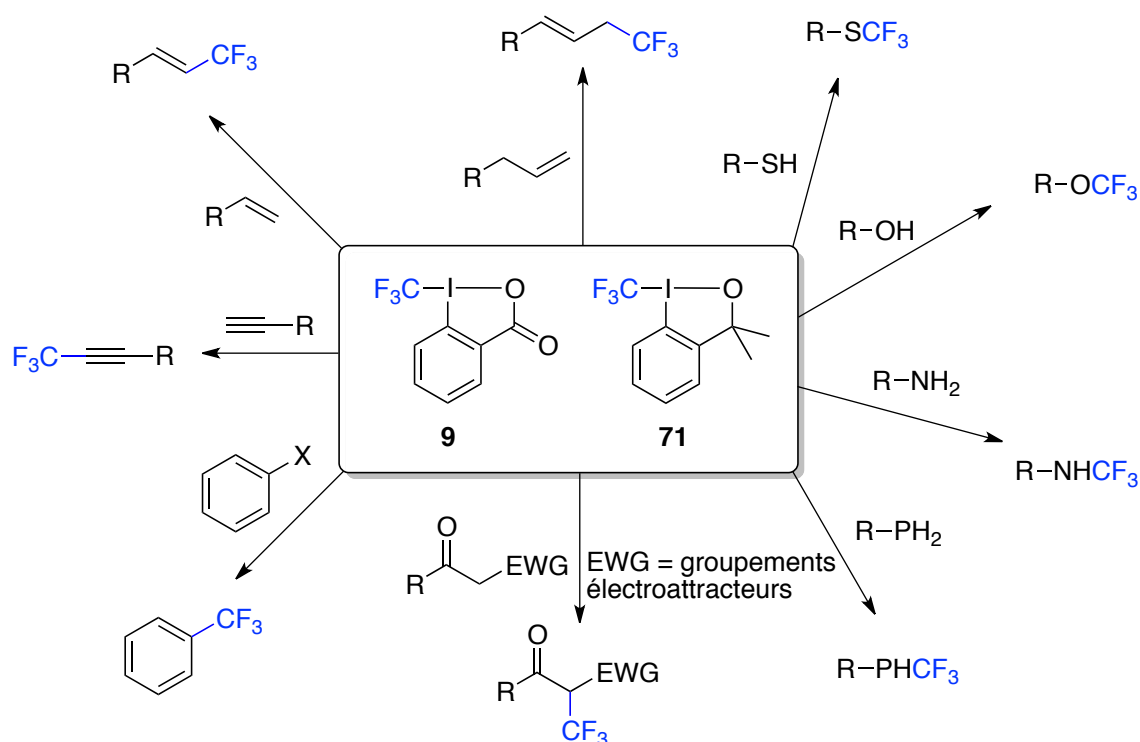


Schéma 46 : Réactions de trifluorométhylation à l'aide des réactifs de Togni.

En 2006, Togni utilise son réactif dans une réaction de trifluorométhylation du β -cétoester **98** à l'aide d'un agent de transfert de phase l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) et de 3 équivalents de K_2CO_3 dans l'acétonitrile pour obtenir le produit attendu **99** avec 67% de rendement (Schéma 47). En l'absence d'agent de transfert de phase et de base, le substrat est alkylé mais avec des rendements plus faibles (maximum 30%) et plusieurs produits de dégradation sont observés (CF_3H et CF_3I).⁴⁹

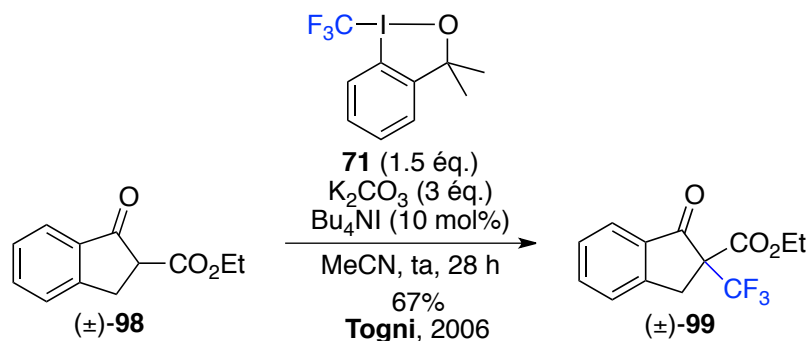


Schéma 47 : Trifluorométhylation de β -cétoester médiée par **71**.

Plus tard, Togni étudie la réactivité de son iodane- λ^3 vis-à-vis des phénols.⁶⁴ Le phénol **100** est tout d'abord déprotoné à l'aide de NaH en présence d'éther couronne qui dissocie les charges pour augmenter la réactivité du phénolate vis-à-vis du iodane **9**. Le produit d'éthérisation **101** et les produits de désaromatisation **102** et **103** sont obtenus en mélange et en quantité variable suivant les conditions expérimentales (nombre d'équivalents, température, additif) (Schéma 48). Dans cette réaction, Togni n'observe pas de sélectivité particulière entre les différents produits et il propose deux voies mécanistiques. La première est la formation d'un complexe par transfert de charges, suivie d'un transfert monoélectronique entre le phénolate et l'iodane puis une attaque du radical trifluorométhyle sur le radical cyclohexadiénone. La deuxième hypothèse consiste en un mécanisme par voie associative avec comme première étape l'échange de ligands entre le phénolate et le carboxylate sur la benziodoxolone, puis un second échange de ligands entre le carboxylate et le CF_3 pour libérer le trifluorométhylate qui peut jouer le rôle de nucléophile pour former les cyclohexadiénone **102** et **103**.

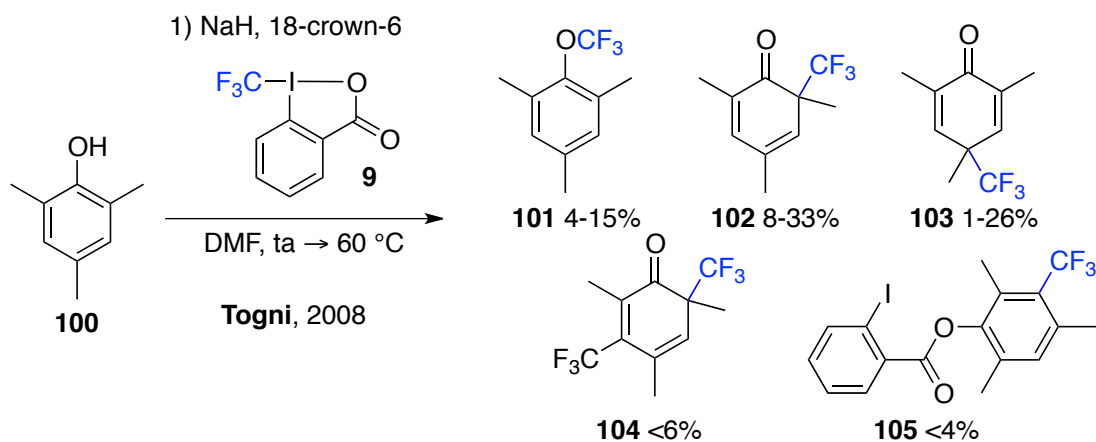
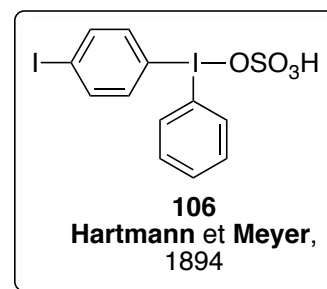


Schéma 48 : Trifluorométhylation désaromatisante de phénols médiée par **9**.

III.2.b. sp^2 : sels de diaryliodonium

Parmi tous les sels d'iodonium, les sels de diaryliodonium ont été les plus étudiés.^{68,69} La première synthèse d'un sel de diaryliodonium stable remonte à 1894 par Hartmann et Meyer. Le composé **106** a été synthétisé en dissolvant 5 g d'iodosobenzène dans 75 mL d'acide sulfurique, après ajout d'eau et 2 jours à température ambiante, l'hydrogénosulfate d'iodonium **106** a été isolé.⁷⁰



Actuellement, les synthèses modernes de sels de diaryliodonium se déclinent selon 4 voies d'accès (Schéma 49) :

- Synthèse d'un iodane- λ^3 organique (e.g. DIB, BTI...), puis échange de ligands avec un aryl Ar^2-H ou un aryl activé Ar^2-M . Accès aux sels de diaryliodonium dissymétriques ($Ar^1 \neq Ar^2$).
- Synthèse à partir d'un iodane inorganique (e.g. $OIOt$, KIO_3/I_2 ...) qui est traité avec un aryl Ar^2-H ou un aryl activé Ar^2-M . Accès aux sels de diaryliodonium symétriques ($Ar^1 = Ar^2$).
- Synthèse *one-pot* par l'oxydation *in situ* d'un iodoarène, puis échange de ligands avec un aryle. Accès aux sels de diaryliodonium dissymétriques ($Ar^1 \neq Ar^2$).
- Synthèse *one-pot* à partir de diiode, d'un arène et d'un oxydant. Accès aux sels de diaryliodonium symétriques ($Ar^1 = Ar^2$).

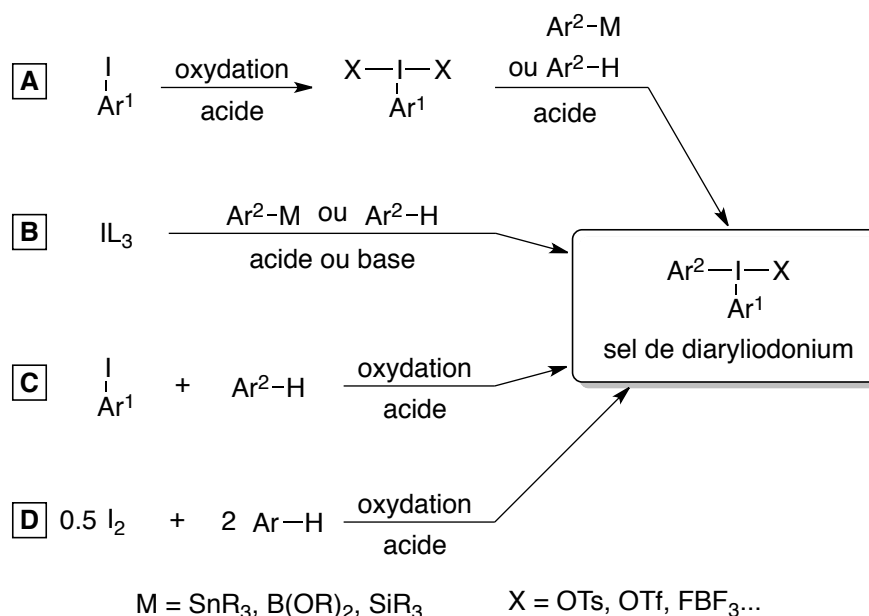


Schéma 49 : Voies de synthèses des sels de diaryliodonium.

Dans cette partie, nous détaillerons les principales synthèses des voies A et C qui sont les plus récentes et qui font appel à un iodoarène comme produit de départ.

A. Synthèse de sels de diaryliodonium à partir d'un iodane organique.

À l'aide du réactif **107**, Koser développe une nouvelle voie d'accès aux tosylates de diaryliodonium à partir d'un arène activé à l'aide d'un groupe TMS **108** dans l'acétonitrile au reflux. Cette méthode donne accès à des sels dissymétriques et symétriques avec des rendements allant de 29 à 63%.⁷¹ Cependant, les substituants des aromatiques sont limités à des groupements alkyles (Schéma 50).

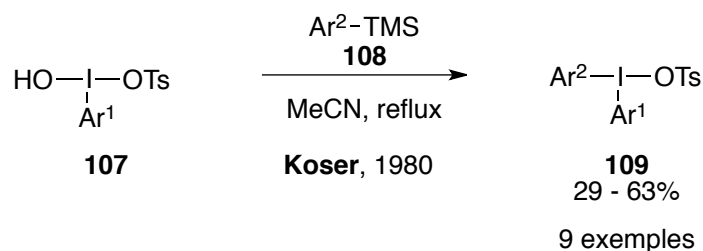


Schéma 50 : Synthèse de tosylates de diaryliodonium à partir de réactif de type Koser **107**.

En activant le DIB **4** avec l'acide triflique, Kitamura parvient à faire réagir des aryles non activés pour fournir des triflates de diaryliodonium **110** d'une plus grande diversité que ceux de Koser avec notamment la présence de groupements donneurs comme des alkyles et un méthoxy, mais aussi de groupements électroattracteurs (Cl, Br et I) avec de bons rendements compris entre 74 et 98% (Schéma 51).⁷²

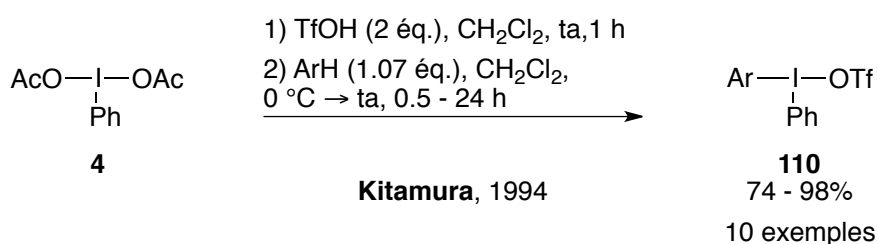


Schéma 51 : Synthèse de triflates de diaryliodonium à partir du réactif DIB **4**.

Quelques années plus tard, Widdowson modifie la procédure de Kitamura et utilise des acides aryles boroniques qui lui permettent d'obtenir des rendements similaires à ceux de Kitamura pour des aryles fonctionnalisés (74-97%). L'emploi d'acides boroniques rend possible l'introduction de groupement hétéroaromatique (furane, thiophène, benzofurane, benzothiophène) et conduit à des triflates d'hétéroaryl(phényl)iodonium **110** avec des rendements de 46 à 90% (Schéma 52).⁷³

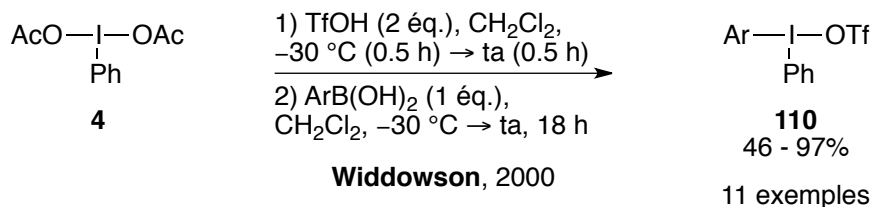


Schéma 52 : Synthèse de triflates de diaryliodonium à l'aide d'acides aryles boroniques à partir du DIB **4**.

Des dérivés stannilés peuvent être également employés pour insérer un ligand carboné.^{33,74} En 1999, Ochiai synthétise les binaphtyles C_1 -symétriques chiraux (*R*)-**112a-c** et (*R*)-**12** en utilisant du tétraphényle étain et du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ à partir des précurseurs diacétoxylés (*R*)-**111a-c** et (*R*)-**11**. Le binaphtyle C_2 -symétrique (*R*)-**112c** a été obtenu avec un excellent rendement de 90% (Schéma 53). Il réalise ainsi la première synthèse d'un iodane- λ^3 optiquement actif porteur d'un ligand carboné ainsi que la première phénylation asymétrique de β -cétoesters que nous détaillerons un peu plus tard (voir page 60).³³

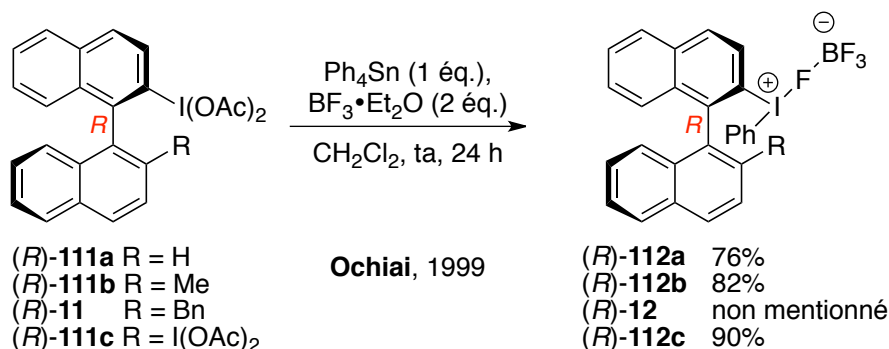


Schéma 53 : Synthèse d'iodanes- λ^3 binaphtyliques chiraux.

B. Synthèse *one-pot* de sels de diaryliodonium à partir d'un iodarène.

Les synthèses *one-pot* ont pour avantage une facilité de mise en œuvre avec l'oxydation *in situ* du iodoarène suivie de l'introduction de l'aryle sans l'isolement d'espèce(s) intermédiaire(s), potentiellement peu stable(s). L'accès aux sels de diaryliodonium dissymétriques et symétriques est également possible ce qui permet de moduler la réactivité de ces sels.

La première contribution à cette stratégie a été apportée par Kitamura avec l'utilisation du persulfate de potassium comme oxydant dans le TFA (Tableau 3, entrée 1).⁷⁵ À la fin de la synthèse, une solution de triflate de sodium est utilisée pour synthétiser le triflate correspondant. Cette méthode donne accès à l'introduction de substituants NO_2 et CF_3 sur l'aryle par exemple, mais elle nécessite un excès

d'oxydant, d'arène et l'utilisation du TFA comme solvant. Par la suite, Olofsson a beaucoup œuvré pour le développement de nouvelles voies d'accès rapide et efficace aux sels de diaryliodonium.⁷⁶⁻⁸⁰ Le *m*-CPBA est l'oxydant de choix et est utilisé en quantité quasi stoechiométrique dans ces réactions. De plus, en variant la source d'acide, des triflates (entrée 2),^{76,77} des tosylates (entrée 3)⁷⁹ et des tétrafluoroborates (entrée 5)⁷⁸ peuvent être synthétisés. D'autres oxydants comme le H₂O₂•urée en présence d'anhydride triflique dans le CH₂Cl₂ / TFE donne accès aux triflates de diaryliodonium (entrée 4).⁸⁰ Dans les conditions de l'entrée 2, de nombreux sels de diaryliodonium ont été préparés avec une tolérance de groupement fonctionnel impressionnante (alkyle, F, Cl, Br, I, OMe, NHAc, NO₂, CF₃, CO₂H, thiophène, pyridine) et des rendements allant de 51 à 92%.⁷⁷

$\begin{array}{c} \text{I} \\ \\ \text{Ar}^1 \end{array} + \text{Ar}^2\text{-Z} \xrightarrow[\text{conditions}]{\begin{array}{c} \text{oxydant} \\ \text{Acide} \end{array}} \begin{array}{c} \text{Ar}^2\text{-I-X} \\ \\ \text{Ar}^1 \end{array}$						
entrée	Ar ² -Z (éq.)	oxydant (éq.)	acide (éq.)	conditions	diaryliodonium	Auteur
1	Z = H (3 éq.)	1) K ₂ S ₂ O ₈ (4 éq.)	TFA (solvant)	TFA/CH ₂ Cl ₂ 38 °C, 20 h 2) TfONa _{aq} , ta, 8 h	X = OTf 58 - 78% 14 exemples	Kitamura , 2006
2	Z = H (1.1 éq.)	<i>m</i> -CPBA (1.1 éq.)	TfOH (2-3 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → ta, 10 mn - 22 h	X = OTf 51 - 92% 32 exemples	Olofsson , 2007
3	Z = H (1 éq.)	<i>m</i> -CPBA (1 éq.)	TsOH (1 éq.)	CH ₂ Cl ₂ /TFE, ta, 6 h	X = OTs 34 - 100% 9 exemples	Olofsson , 2008
4	Z = H (2 éq.)	H ₂ O ₂ •urée (2 éq.)	Tf ₂ O (4 éq.)	CH ₂ Cl ₂ /TFE, 40 °C, 3 h	X = OTf 41 - 86% 16 exemples	Olofsson , 2009
5	Z = B(OH) ₂ (1.1 éq.)	1) <i>m</i> -CPBA (1.1 éq.)	1) BF ₃ •OEt ₂ (2.5 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta, 0.5 h 2) Ar ² -B(OH) ₂ (1.1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → ta, 15 mn	X = BF ₄ 31 - 88% 24 exemples	Olofsson , 2008

Tableau 3 : Récapitulatif des synthèses *one-pot* de sels de diaryliodonium.

L'emploi de sels de diaryliodonium en synthèse a connu une augmentation importante ces dix dernières années notamment dans des réactions catalysées par des métaux de transition comme le cuivre ou le palladium pour la fonctionnalisation C-H d'aryles, d'indoles, de benzofurane et de benzothiophène, mais aussi dans des réactions de cyclisation ou d'arylation de thiols. Cependant, les sels de diaryliodonium sont de plus en plus utilisés dans des réactions sans métal avec l' α -fonctionnalisation de cétones ou de nitroalcane, la désaromatisation d'arénols et

67–69



Metal-cat
Cu ou Pd

58

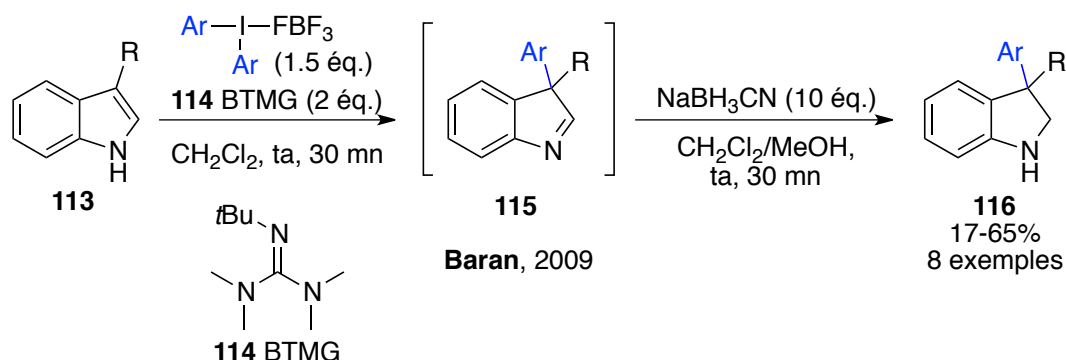


Schéma 55 : Désaromatisation racémique d'indoles.

En 2005, notre équipe s'est intéressée à la réactivité des naphthols en présence du $\text{Ph}_2\text{I} \cdot \text{Cl}$.⁸² Selon le substituant positionné en ortho du phénol, le ratio de produits d'éthérification et de désaromatisation varie (Schéma 56). En effet, avec des groupements électrodonneurs comme Me, OMe et NO, seul le produit de désaromatisation est obtenu avec respectivement 36%, 52% et 74% de rendement. Cependant, avec des groupements électroattracteurs comme l'ester de méthyle, l'éther de phényle **118d** est obtenu majoritairement avec 21% de rendement. Dans le cas du 2-nitro-1-naphthol **117e**, l'iodane- λ^3 **120** a pu être isolé quantitativement et il a dû être chauffé à 80 °C pour provoquer l'élimination réductrice par couplage de ligands et conduire ainsi à la formation du diaryléther **118e** avec un très bon rendement de 70%.

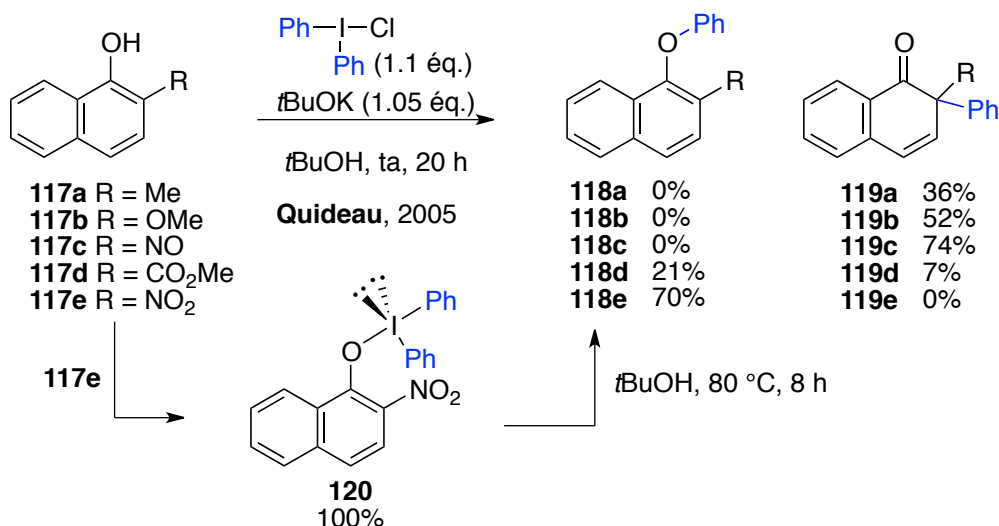


Schéma 56 : Phénylation *versus* désaromatisation de naphthols médiées par $\text{Ph}_2\text{I} \cdot \text{Cl}$.

Le dernier exemple concerne la phénylation énantiosélective de β -cétoesters décrite par Ochiai en 1999.³³ Après avoir réalisé la synthèse de différents iodanes- λ^3 binaphtyliques chiraux (*R*)-**112a-b** et (*R*)-**12**, il a évalué leur sélectivité vis-à-vis du β -cétoester ($\pm$)-**66** en présence de *tert*-butanolate de potassium dans le *tert*-butanol. Le meilleur excès a été obtenu avec l'iodane (*R*)-**12** (53%), mais ce résultat s'accompagne également d'une chute drastique du rendement en (*R*)-**67** (30%) (Schéma 57).

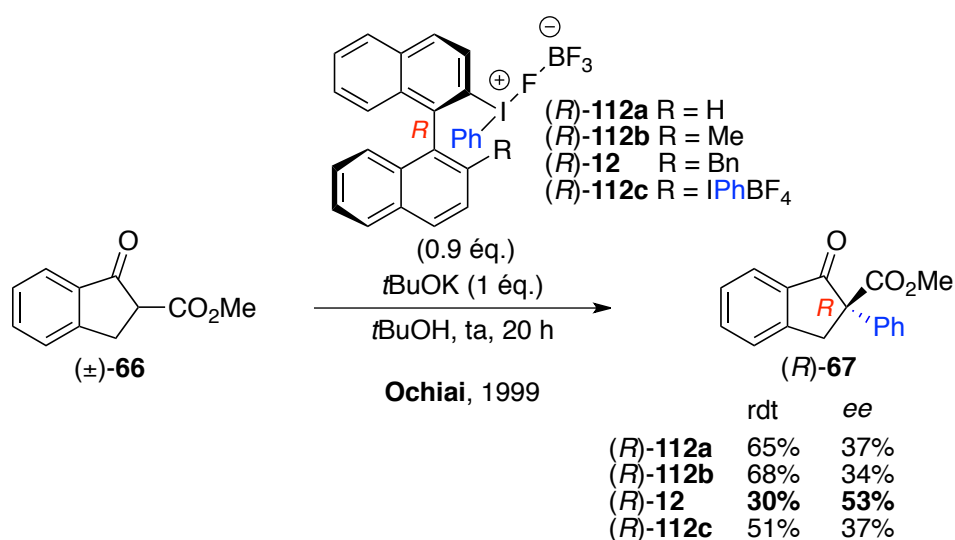


Schéma 57 : Phénylation énantiosélective de β -cétoesters.

III.2.c. sp^2 : sels d'alcényliodonium

Les sels d'alcényliodonium sont un peu moins étudiés que leurs analogues de type diaryliodonium, bien qu'il s'agisse d'une classe de ligands carbonés très intéressante et à un fort potentiel en synthèse. On trouve trois principales voies de synthèse pour accéder aux sels d'alcényliodonium (Schéma 58) :

- A. Synthèse à partir d'un iodane- λ^3 organique (*e.g.* DIB **4**, PhIO **3**...), en utilisant un alcényle activé.
- B. Addition nucléophile en β sur un sel d'alcényliodonium.
- C. Réaction de Diels-Alder sur un sel d'alcényliodonium.

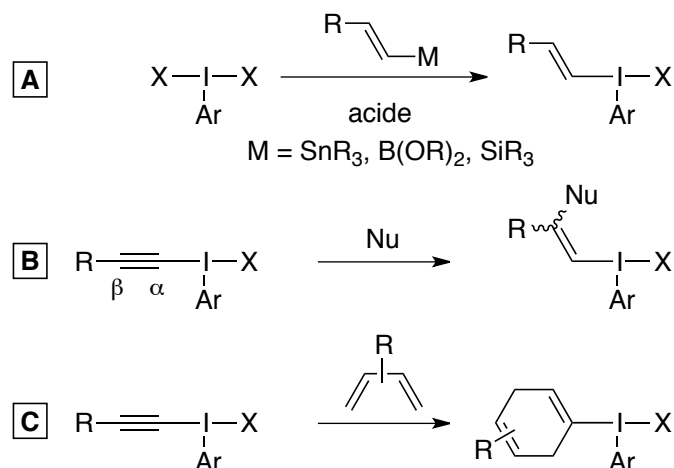


Schéma 58 : Principales voies de synthèse des sels d'alcényliodonium.

Nous détaillerons uniquement les synthèses relatives à la voie A, les deux autres étant assez anecdotiques. Une des synthèses mises au point par Ochiai fait appel au $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour activer l'iodosylbenzène **3** qui peut alors réagir avec différents alcènes activés sous forme de dérivés silylé **121a**,⁵⁰ d'étain **121b**⁵⁰ et d'acide borique **121c**.⁸³ Il synthétise ainsi une dizaine d'iodanes différents avec des rendements compris entre 60 et 95% pour la majorité des substrats (Schéma 59).

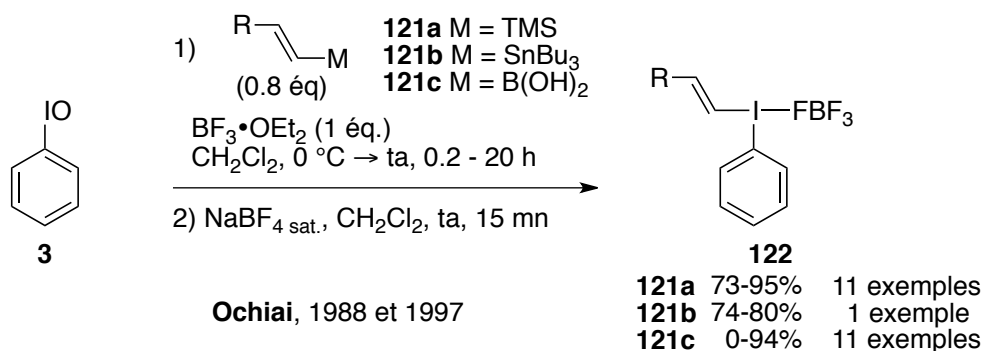


Schéma 59 : Synthèse de sels d'alcényliodonium à partir de l'iodosylbenzène **3**.

Cette année, Olofsson a publié une version de type alcénylbenziodoxolone en adaptant une de ses synthèses du TIPS-EBX que l'on détaillera dans la partie III.2.d. (voir page 65). Après l'oxydation *in situ* de l'acide iodobenzoïque **2** avec 1.1 équivalent de *m*-CPBA et 1 équivalent d'acide triflique pendant 1 heure, 2 équivalents d'alcényle activé sont ajoutés pour obtenir l'intermédiaire **124** (non isolé) qui forme ensuite la benziodoxolone **125** en conditions basiques (Schéma 60). La benziodoxolone **125** est obtenue avec de bons rendements pour les dérivés d'acide

borique **123a** (71%) et pinacol **123b** (59%). Cependant, seulement 5% du produit attendu sont isolés en utilisant le précurseur silylé **123c**.⁵¹

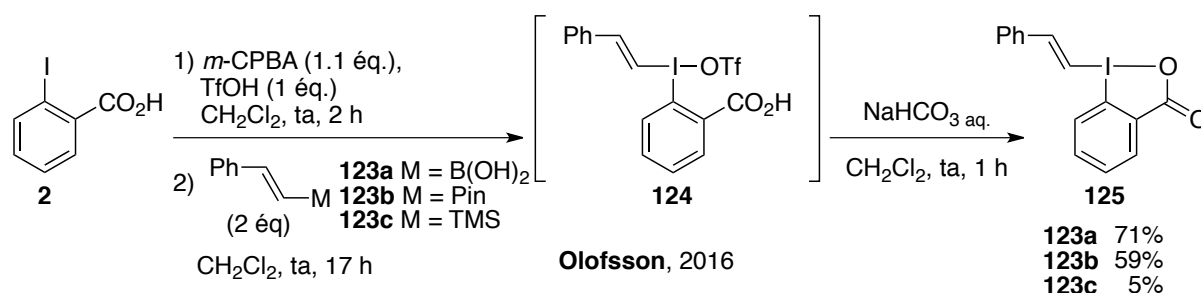


Schéma 60 : Synthèse d'alcényliodonium cycliques à partir de l'acide iodobenzoïque **2**.

Parmi les applications des sels d'alcényliodonium en synthèse, on peut relever l' α -fonctionnalisation de nitroalcanes **126** et de β -dicétones **127** publiée par Ochiai en 1997.⁸⁴ Dans le cas des nitroalcanes, il y a une compétition entre l'alcénylation et la phénylation avec un ratio 4:5 entre les deux produits **129** et **130**, tandis que dans le cas de la β -dicétone **127**, la sélectivité est beaucoup plus grande en faveur de la formation de l'alcène **131** avec un ratio de 9:1 entre **131** et **132** (Schéma 61).

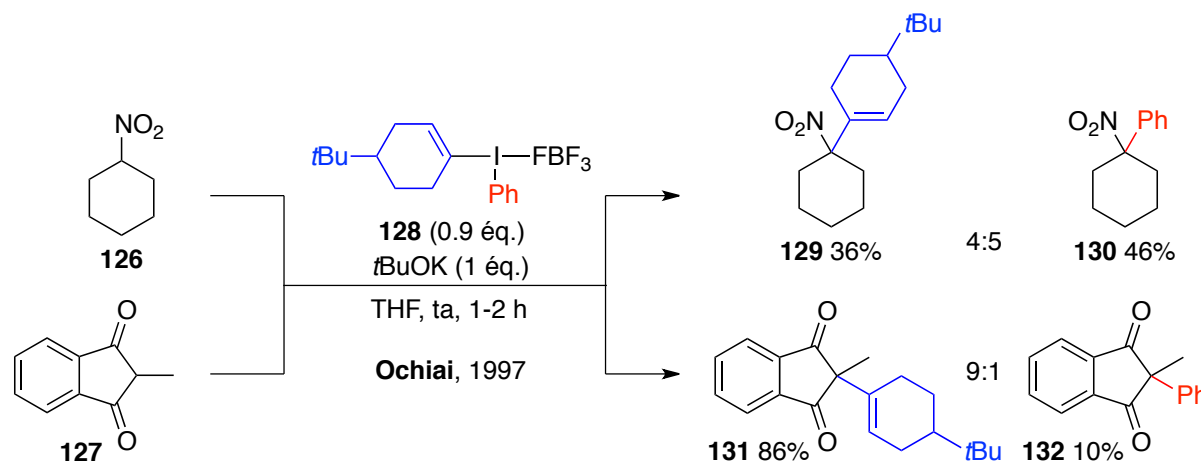


Schéma 61 : Alcénylation de nitroalcanes et de β -dicétones médiées par **128**.

Olofsson a testé la réactivité de son nouveau iodane- λ^3 **125** dans la réaction d'alcénylation de nitroalcanes d'Ochiai. Ce qui est intéressant, c'est qu'elle n'obtient pas la même distribution de produits. Seulement des traces de produit de phénylation sont observées que ce soit avec l'iodane **133** ou la benziodoxolone **125**. Avec l'iodane acyclique **133**, l'alcène linéaire **134** est obtenu majoritairement avec 55% de rendement, alors qu'avec l'iodane cyclique **125** c'est l'alcène terminal **135** qui est obtenu avec 36% de rendement. En réalisant l'alcénylation avec la benziodoxolone

125 dans le diméthoxyéthane (DME) pendant 72 h, Olofsson forme jusqu'à 57% de l'alcène terminal **135** (Schéma 62).⁵¹

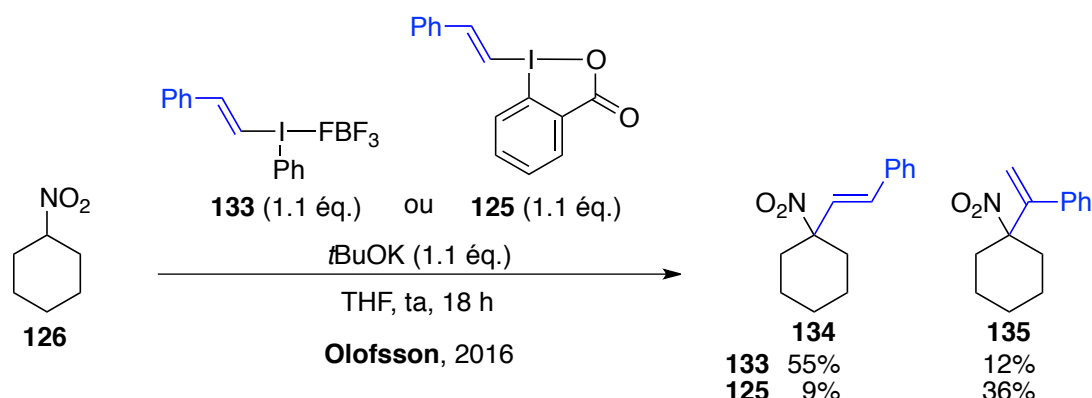


Schéma 62 : Comparaison de l'alcénylation de nitroalcanes avec des iodanes- λ^3 acyclique **133** et cyclique **125**.

Ces différents résultats nous montrent que selon les substrats et les ligands portés par l'iode, différents mécanismes entrent en jeu dans ces réactions d'alcénylation.

III.2.d. sp : sels d'alcynyliodonium/benziodoxol(one)

Les voies d'accès aux sels d'alcynyliodonium sont similaires à celles décrites pour les autres iodoniums, soit via (Schéma 63) :

- A. un échange de ligands avec un iodane- λ^3 organique (*e.g.* DIB, PhIO...), en utilisant un alcyne vrai ou activé.
- B. une oxydation d'un iodoarène suivie d'un échange de ligands *one-pot*.

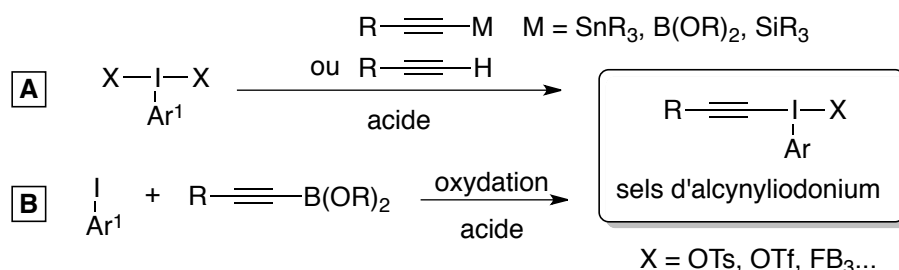


Schéma 63 : Principales voies de synthèses des sels d'alcynyliodonium.

La première synthèse d'un sel d'alcynyliodonium a été réalisée par Beringer en 1965 par addition à 0 °C du phénylacétylénure de lithium sur le dichloriodosylbenzène.⁸⁵ La nucléophilie de l'anion chlorure rend l'iodane instable à température ambiante, il se décompose en iodobenzène **1** et en chlorophénylacétylène.

Une des alternatives trouvées est l'utilisation de ligands peu nucléophiles comme les triflates, les tosylates ou les tétrafluoroborates. En 1993, Stang utilise un alcyne-étain pour synthétiser une quinzaine de triflates d'alcynyliodonium avec des rendements allant de 42 à 89%. De nombreuses fonctions chimiques comme des cétones, des amides, des esters, des éthers, des halogéno-alcanes sont tolérées sur l'alcyne **137** lors de la synthèse (Schéma 64).⁸⁶

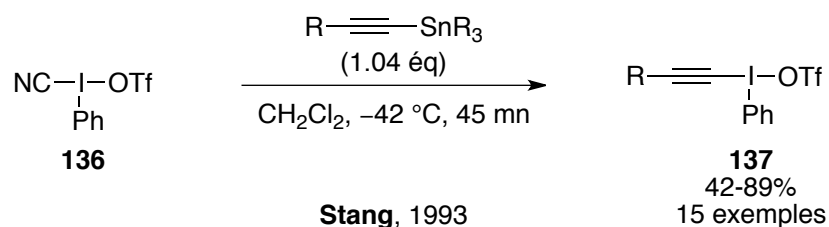


Schéma 64 : Synthèse de triflates d'alcynyliodonium **137**.

En 2013, Carroll compare les méthodes de synthèse de sels d'alcynyliodonium à partir du phénylacétylène **138a** ou d'alcynes activés **138b** et **138c** et s'intéresse à différents anions (TsO^- , TfO^- et CF_3COO^-). La synthèse des dérivés tosylés **139** est réalisée à partir du réactif de Koser, le meilleur résultat étant obtenu avec l'alcyne vrai alors que l'alcyne TMS ne donne aucun résultat (Schéma 65).⁸⁷

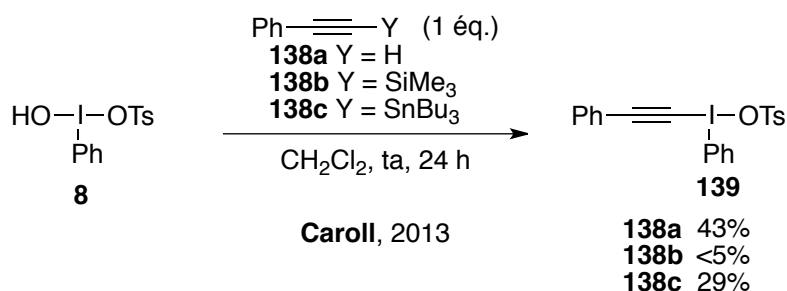
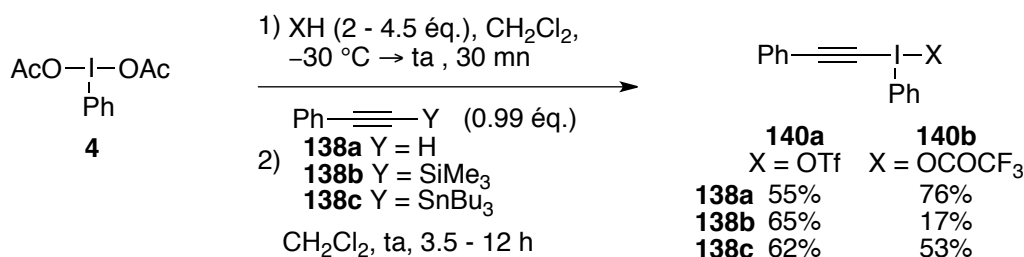


Schéma 65 : Synthèse de tosylates d'alcynyliodonium **139**.

Pour les sels d'alcynyliodonium **140a** et **140b**, la synthèse nécessite l'activation du DIB **4** avec 2 équivalents d'acide triflique ou 4.5 équivalents d'acide trifluoroacétique pendant 30 mn. Puis l'alcyne **138a-c** est ajouté à la réaction pour conduire au sel d'alcynyliodonium correspondant. Pour le triflate d'alcynyliodonium **140a**, les résultats sont similaires pour les trois précurseurs employés, mais dans le cas du trifluoroacétate d'alcynyliodonium **140b**, une sérieuse chute de rendement avec le phénylacétylène triméthysilylé **138b** est observée (Schéma 66).⁸⁷



Caroll, 2013

Schéma 66 : Synthèse de sels d'alcynyliodonium à partir du DIB **4**.

Olofsson a développé une méthode de synthèse *one-pot* des sels d'alcynyliodonium **143a** et **143b** en utilisant 1.1 équivalent de *m*-CPBA, un équivalent d'acide dans un mélange 1:1 CH₂Cl₂/TFE, suivi de l'ajout de 1.4 équivalent d'ester boronique **142**. L'absence du TFE dans cette réaction entraîne une chute de rendement à 60% dans le cas du tosylate et à 0% pour le triflate d'alcynyliodonium. Les meilleurs rendements sont obtenus avec l'acide tosiq (93-100%) par rapport à l'acide triflique (69-83%) (Schéma 67).⁸⁸

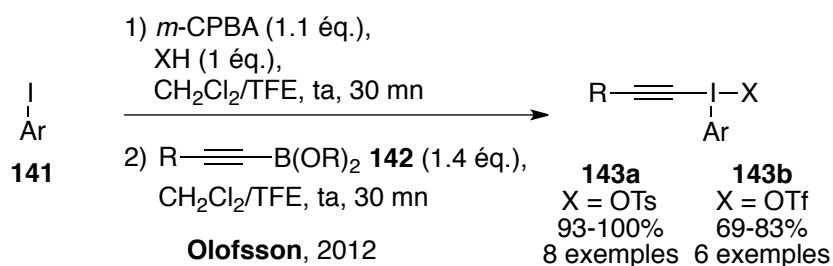


Schéma 67 : Synthèse *one-pot* de sels d'alcynyliodonium.

La synthèse d'analogues de type benziodoxolone a été réalisée en appliquant les mêmes conditions réactionnelles, à l'acide 2-iodobenzoïque **2** et à l'acide tosiq. À la fin de la réaction, un traitement légèrement basique (comme dans le cas de la synthèse des sels d'alcényliodonium vus précédemment page 62) permet d'obtenir six benziodoxolones avec des rendements allant de 71 à 90%.⁸⁸

Les sels d'alcynyliodonium sont de bons réactifs d'alcynylation. Ils ont été utilisés dans des réactions catalysées par des métaux (principalement Au et Pd) pour la fonctionnalisation de pyrroles, d'indoles, de thiophènes, dans des réactions de cycloéthérification ou pour la synthèse de furane. Les sels d'alcynyliodonium sont également utilisés dans des réactions sans métal. Ils sont utilisés dans la synthèse d'autres iodanes par réaction [4+2] ou [3+2] sur l'alcyne (voir partie III.2.c., pages 60-61). Ils ont été utilisés pour l'alcynylation en conditions basiques de thiols, d'acides

dicétones, de β -cétoesters, de β -cyanoesters et de β -nitroesters (Schéma 68).^{67,89}

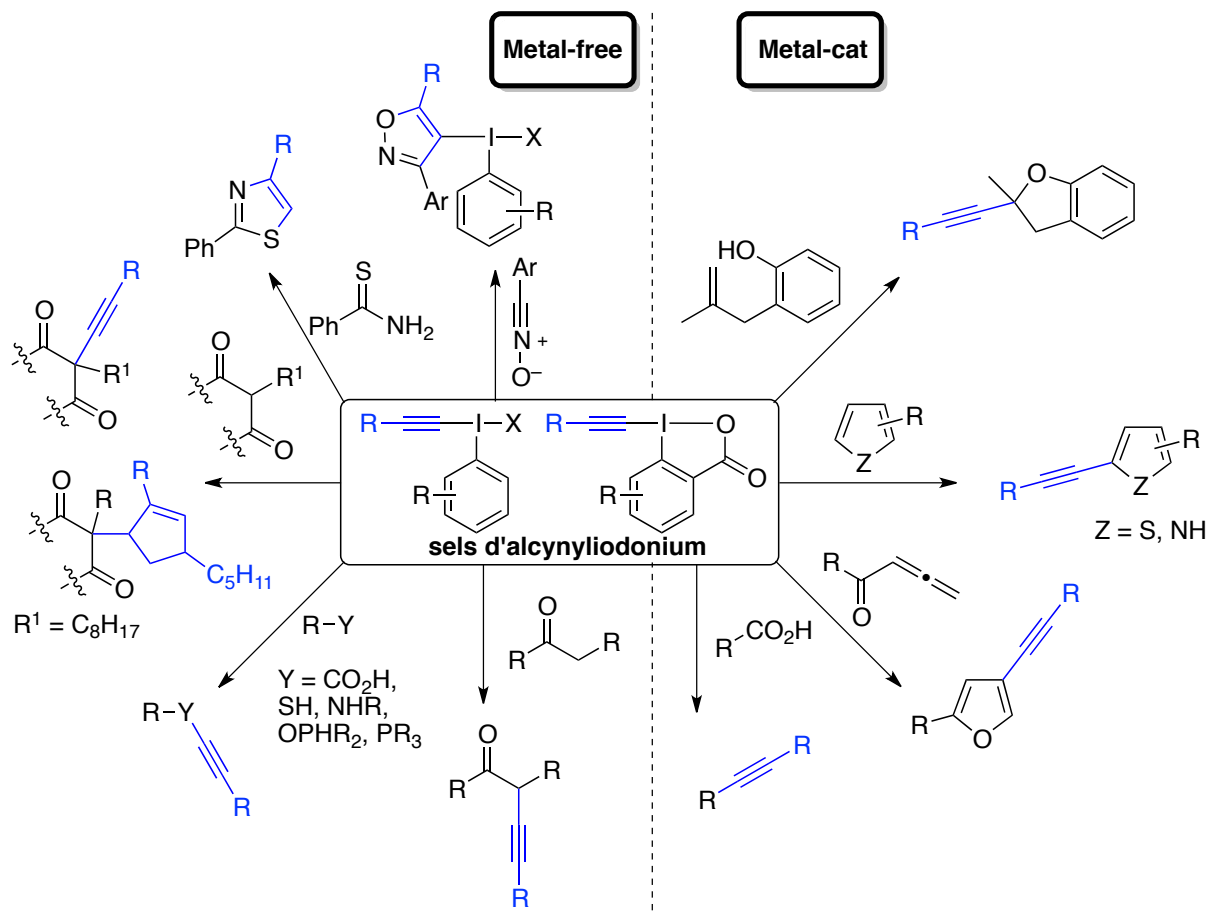


Schéma 68 : Utilisation de sels d'alcynyliodonium en synthèse.

Après avoir synthétisé le premier sel d'alcynyliodonium, le chlorure **145**, Beringer l'a engagé dans l'alcynylation de la β -dicétone **144**. Dans un premier temps, l'énolate de sodium est formé par traitement au *t*BuONa dans le *t*BuOH, et après ajout de l'iodane **145**, la β -dicétone alcynylée **146** est obtenue avec un bon rendement de 73% (Schéma 69).⁸⁵

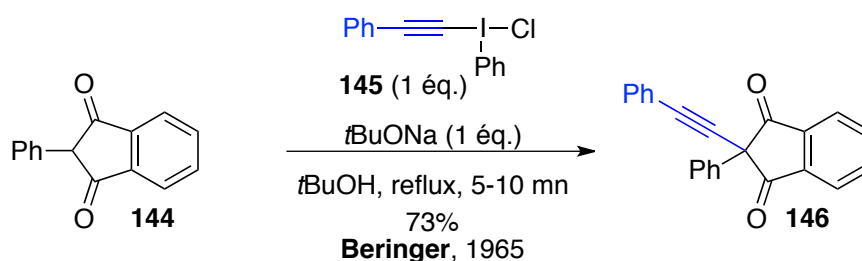


Schéma 69 : Première alcynylation à l'aide d'un sel d'alcynyliodonium.

Vingt ans plus tard, Ochiai reprend les travaux de Beringer⁸⁵ en utilisant les tétrafluoroborates d'alcynyliodonium **148** et **150** plus stables que leurs analogues

chlorés **145** employés par Beringer. Lors de la tentative d'alcynylation de **144** avec **148**, Ochiai observe la formation du cyclopentène **149** avec un très bon rendement de 84%, tandis qu'avec la β -dicétone **147** traitée avec **150**, il obtient 74% du produit d'alcynylation **151** (Schéma 70).⁹⁰

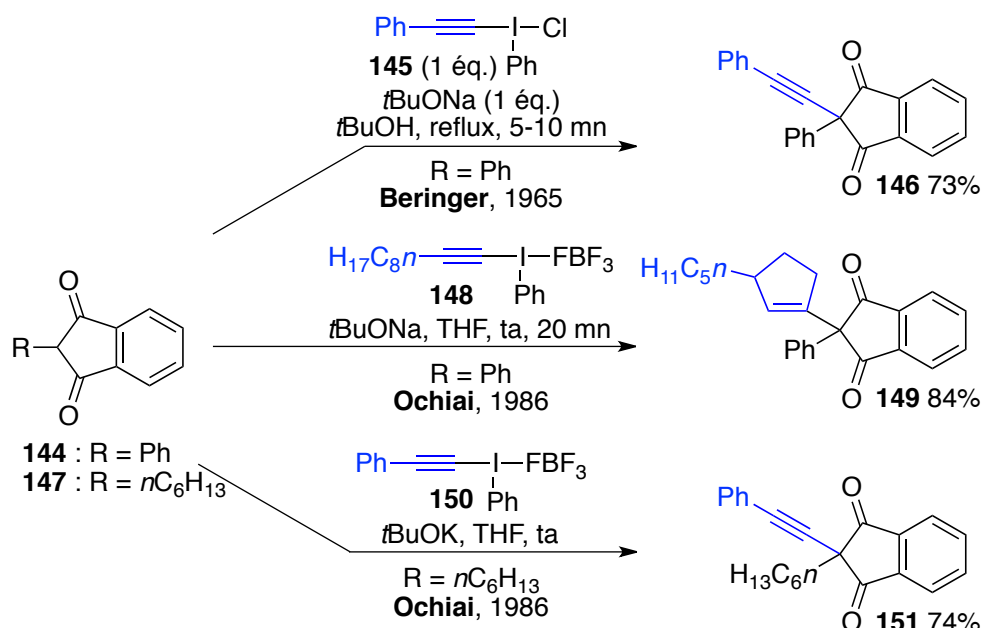


Schéma 70 : Résultats d'insertion C–H et d'alcynylation obtenus par Ochiai.

Ochiai propose un mécanisme qui commence par une attaque de l'énolate **152** sur le carbone β du tétrafluoroborate d'alcynyliodonium **150** pour donner l'intermédiaire **153** qui, après élimination α , génère le carbène **154** (Schéma 71). Ensuite, deux réactions peuvent entrer en compétition :

- La migration [1;2] du groupement porté par le carbène qui conduit à la formation de l'alcyne **151**.
- L'insertion du carbène dans une liaison C–H pour conduire à la formation du cyclopentène **155**.

Dans ce cas, la migration du phényle est plus rapide et l'alcyne est obtenu avec 74% de rendement et le cyclopentène **155** n'est pas observé.⁹⁰

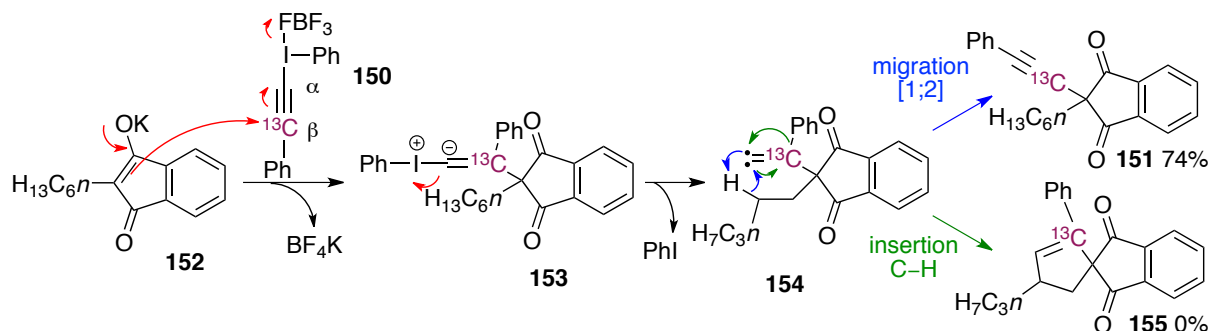


Schéma 71 : Proposition de mécanisme après marquage au ^{13}C .

De plus, le marquage au ^{13}C du carbone β de l'iodane- λ^3 **150** nous révèle que ce carbone est directement lié à la β -dicétone dans le produit **151**, ce qui va dans le sens du mécanisme proposé par Ochiai.

L'influence du cation joue également un rôle sur la réactivité vis-à-vis de l'iodane comme l'a observé Stang dans cette réaction d'alcynylation où l'énolate de lithium **156b** offre un meilleur rendement (95%) que l'énolate de potassium **156a** (58%) (Schéma 72).⁹¹

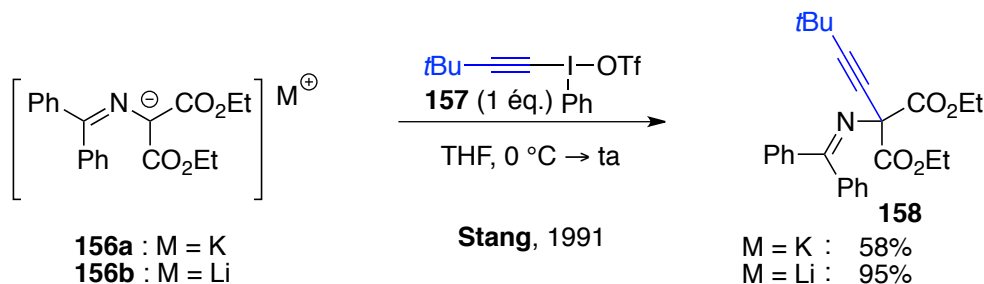


Schéma 72 : Influence du cation de l'énolate **156** sur l'alcynylation médiée par **157**.

En 2010, Waser exploite le TMS-EBX **10** dans des réactions d'alcynylation racémiques de β -céto-, cyano- et nitro-esters en présence de 1.4 équivalents de TBAF dans le THF.⁹² Les alcynes vrais **160** sont obtenus avec des rendements allant de 50 à 98% sur 16 exemples (Schéma 73). Un marquage au ^{13}C du carbone β de l'iodane **10** a confirmé l'attaque du nucléophile sur le carbone β , comme dans le cas décrit par Ochiai.⁹⁰

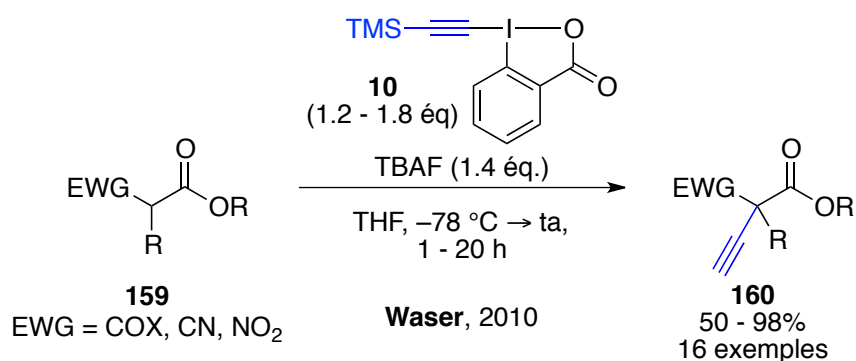


Schéma 73 : Alcynylation racémique de β -céto-, cyano- et nitro-esters médiée par **10**.

Quelques années plus tard, Waser développe une version asymétrique de l'alcynylation de β -cétoesters.¹¹ Pour cela, il utilise l'ammonium chiral de Maruoka (*S*)-**18** en quantité catalytique et obtient de bons rendements allant de 50 à 98% et

des excès allant jusqu'à 79% dans le cas où $R = \text{CMe}_2\text{Ph}$. En effet, le groupement ester doit être encombré pour obtenir de meilleures sélectivités (Schéma 74). Un an plus tard, Maruoka développe une réaction d'alcynylation suivie d'une cyclisation électrophile pour former des spiro-2(3*H*)-furanones.²⁷ En modifiant les conditions expérimentales, la sélectivité atteint jusqu'à 94% d'ee avec le β -cétoester **20** (Schéma 74).

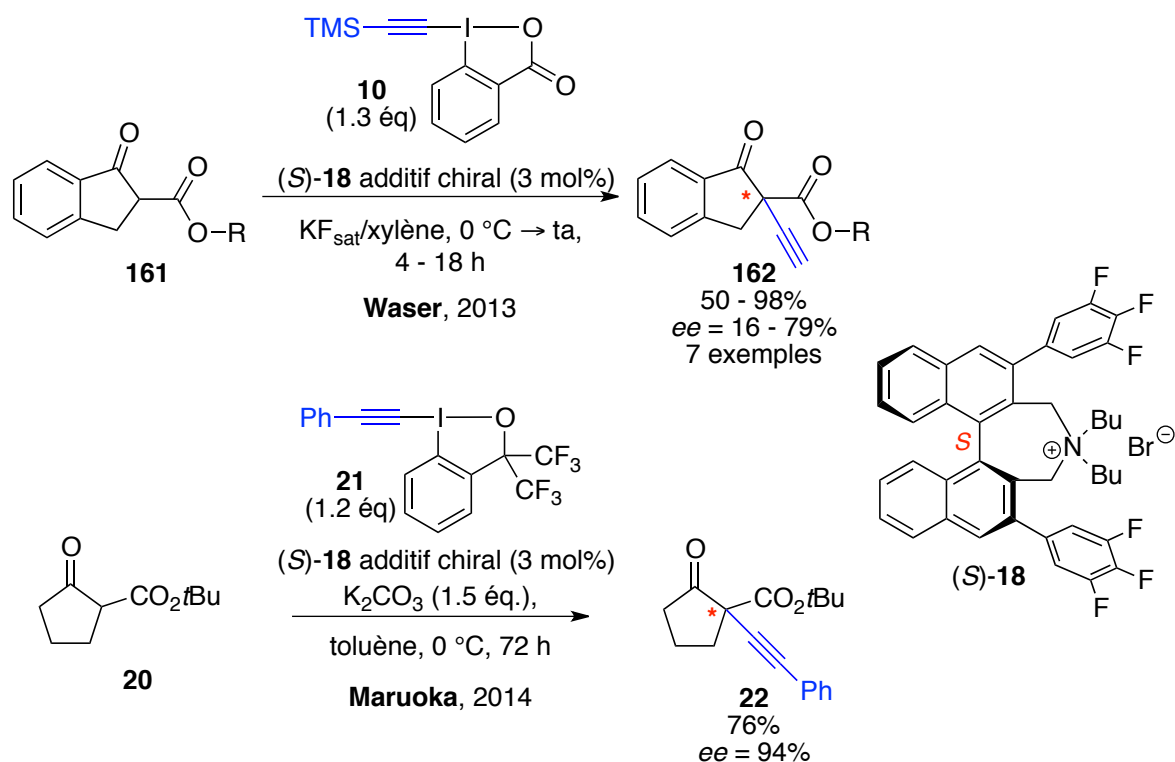


Schéma 74 : Alcynylation énantiosélective de β -cétoesters en présence de l'additif chiral (*S*)-**18**.

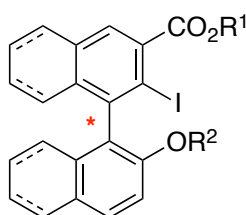
IV. Conclusions

La diversité et la richesse de la chimie des réactifs à base d'iode hypervalent en font un outil de choix pour la chimie organique. De plus, le développement d'iodanes chiraux pour accéder à de nouvelles transformations est en plein essor et concerne principalement le transfert de ligand hétéroatomique.

À ce jour, les iodanes porteurs de ligands carbonés sont extrêmement utilisés en synthèse organique, en effet, ils sont souvent une source électrophile de perfluoroalkyle, d'aryle, d'alcène ou d'alcyne. Cependant, il y a assez peu d'exemples de synthèse et d'utilisation d'iodanes chiraux porteurs d'un ligand carboné.

V. Objectifs de thèse

Dans ce contexte de développement de nouveaux iodanes chiraux pour des réactions asymétriques sans métal, les travaux menés récemment au sein du laboratoire ont conduit à l'élaboration d'une vingtaine d'iodoarènes chiraux, accessibles dans la plupart des cas sous la forme des deux énantiomères parmi lesquels figurent des biaryles C_1 - et C_2 -symétriques à chiralité axiale et des structures C_2 -symétriques de type *Salen* dont la chiralité est apportée par une diamine chirale (Schéma 75).



biaryles C_1 -symétriques

Binaphtyles

44 $R^1 = H, R^2 = Me$

163a $R^1 = H, R^2 = Bn$

163b $R^1 = H, R^2 = Tr$

164a $R^1 = R^2 = Me$

164b $R^1 = Me, R^2 = Bn$

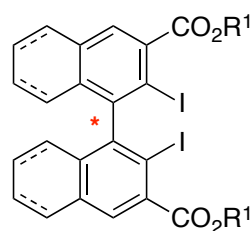
164c $R^1 = Me, R^2 = Tr$

Biphényles

165a $R^1 = H, R^2 = Me$

166a $R^1 = R^2 = Me$

166b $R^1 = Me, R^2 = Bn$



biaryles C_2 -symétriques

Binaphtyles

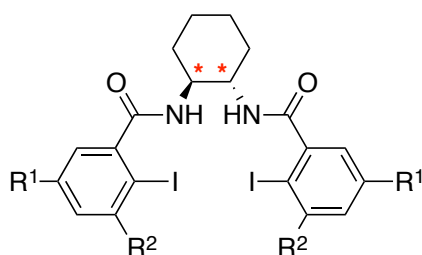
167 $R^1 = R^2 = H$

168 $R^1 = R^2 = Me$

Biphényles

169 $R^1 = R^2 = H$

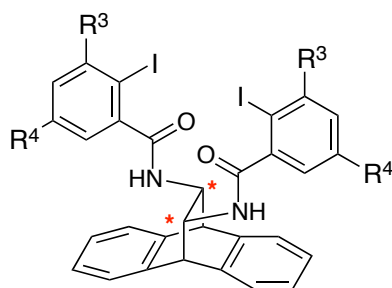
47 $R^1 = R^2 = Me$



170a $R^1 = R^2 = H$

170b $R^1 = H, R^2 = Me$

170c $R^1 = R^2 = Me$



171a $R^3 = R^4 = H$

171b $R^3 = R^4 = Me$

171c $R^3 = OMe, R^4 = H$

bis(iodoarènes) de type *Salen*

Schéma 75 : Iodoarènes chiraux développés au sein de l'équipe.

L'oxydation de ces iodoarènes par traitement au DMDO dans l'acétone a permis de générer soit des iodanes- λ^3 , soit des iodanes- λ^5 . Le degré d'oxydation de l'atome d'iode a été déterminé par analyse RMN ^{13}C .^{35,36} Les bis(iodanes- λ^5) (*R*)-**48** et (*S,S*)-**57** ont démontré leur efficacité dans des réactions d'oxygénation asymétrique comme la désaromatisation hydroxylante de phénols et la synthèse de substances naturelles comme le (+)-bisthymol **51** (94 % *ee* en utilisant (*R*)-**48** ; 69 %

ee en utilisant (*R,R*)-**171'**) et la (–)-bacchopétiolone **58** (91:9 dr avec (*S,S*)-**57**) (Schéma 76).

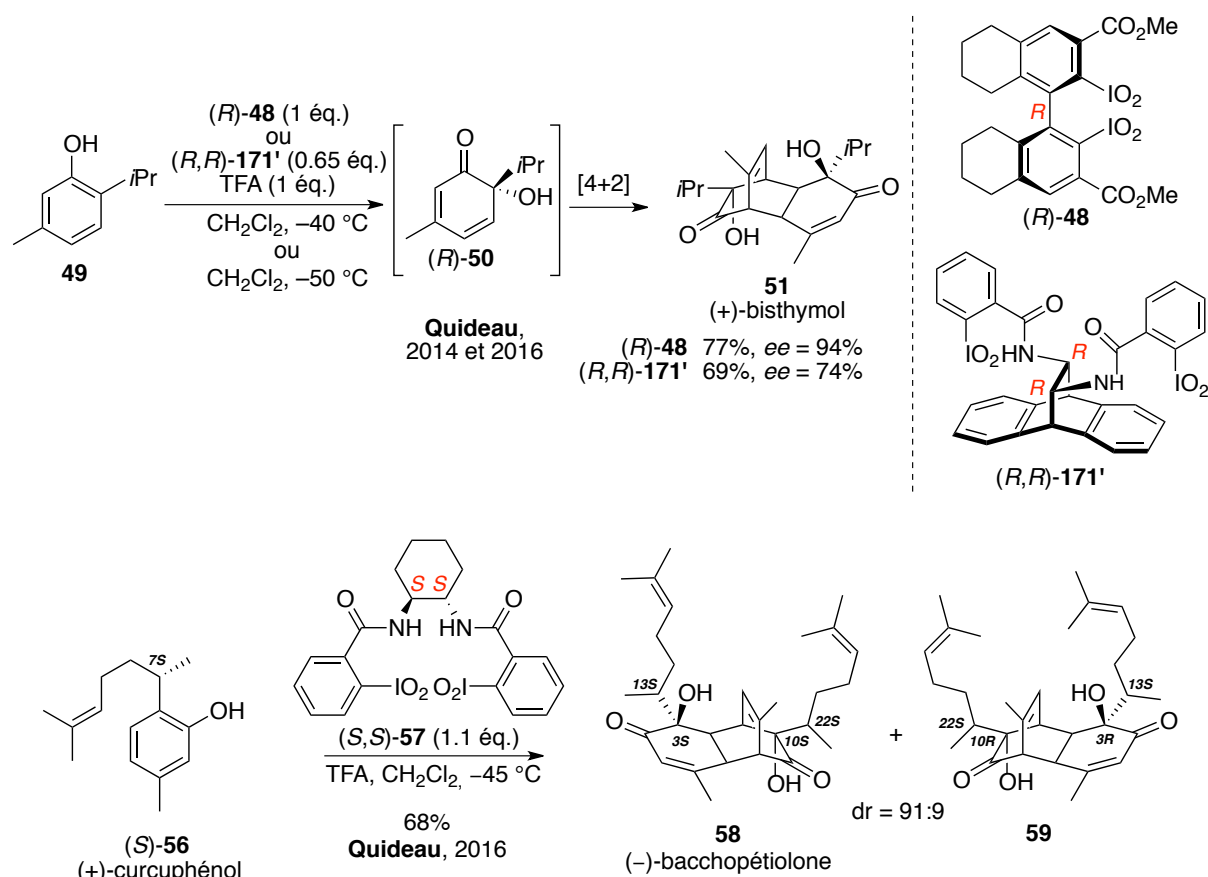


Schéma 76 : Synthèses du (+)-bisthymol **51** et de la (–)-bacchopétiolone **58**.

Mes travaux de thèse s'inscrivent dans la continuité de ces travaux et visent à exploiter les différents squelettes iodés chiraux accessibles au laboratoire en introduisant des ligands carbonés transférables **L(c)** (Schéma 77). Rappelons ici qu'il n'existe que très peu d'iodanes- λ^3 chiraux porteurs de ligands carbonés transférables **L(c)** dans la littérature^{33,47,48} et qu'à notre connaissance, un seul exemple de transfert asymétrique a été décrit à ce jour.³³

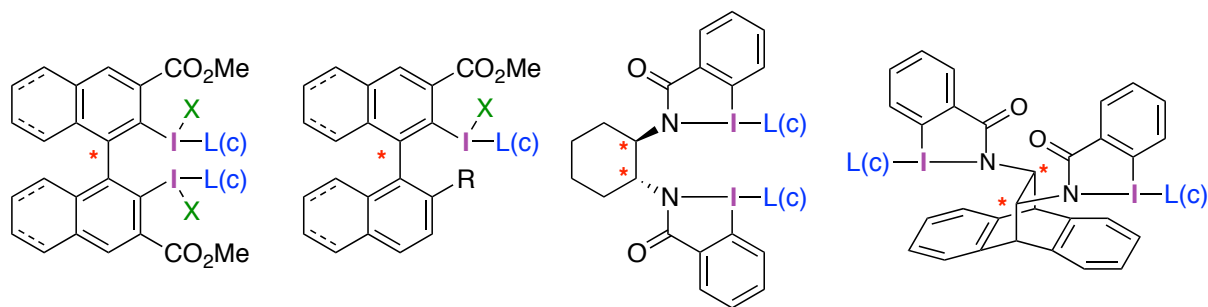


Schéma 77 : Iodanes- λ^3 chiraux porteurs de ligands carbonés transférables

Le premier objectif a donc porté sur la synthèse et la caractérisation d'iodanes- λ^3 chiraux porteurs d'un ligand carboné transférable $L(c)$. Le deuxième objectif s'est concentré sur l'étude de leur capacité à transférer le ligand carboné $L(c)$ sur un substrat, et à en évaluer la sélectivité.

V.1. Synthèse d'iodanes- λ^3 chiraux porteurs d'un ligand carboné transférable.

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 1 partie III, différentes voies de synthèse peuvent être employées pour introduire un ligand carboné transférable sur l'atome d'iode. Cependant, celles où l'iode est porté par le ligand carboné (cas des sels de perfluoroalkyliodonium), et celles où l'iode est introduit à partir de diiode ou d'iode inorganique (cas des sels de perfluoroalkyliodonium et des sels de diaryliodonium) ne peuvent être appliquées à nos composés chiraux.

Par conséquent, nous retiendrons uniquement les deux voies compatibles avec nos iodoarènes chiraux (Schéma 78) :

- A. Voie **A** : oxydation du iodoarène chiral (Ar^*-I) en iodanes- λ^3 à l'aide d'un oxydant $[O]$ en présence d'un acide HX , puis échange de ligands pour introduire le ligand carboné transférable $L(c)$.
- B. Voie **B** : synthèse *one-pot* en présence d'un oxydant $[O]$, d'un acide HX et d'une source de ligand carboné transférable $L(c)$.

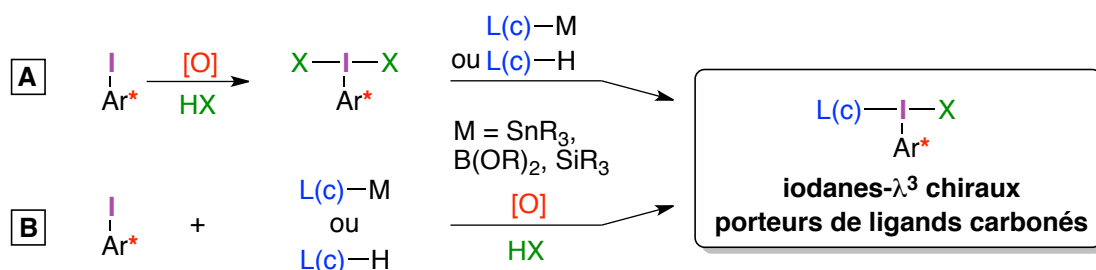


Schéma 78 : Voies de synthèse d'iodanes- λ^3 chiraux porteurs de ligands carbonés.

La voie **A** implique l'isolement de l'iodane intermédiaire avant de l'engager dans la seconde étape. Il sera alors possible de caractériser cet iodane- λ^3 et d'estimer sa pureté. Ces synthèses sont souvent plus longues car elles nécessitent plus de manipulations (*e.g.* évaporation, traitement aqueux, filtration, changement de solvant...) que les synthèses *one-pot* (voie **B**).

La voie **B** permet un accès rapide à l'iodane- λ^3 , mais la séparation des différents sous-produits de la réaction peut se révéler fastidieuse. De plus, en cas d'échec de la synthèse, l'identification de l'étape limitante (*e.g.* oxydation, échanges de ligands...) est plus difficile.

Quelle que soit la voie retenue, les conditions d'oxydation ([O], HX, solvant...) devront être sélectives d'une oxydation en iodane- λ^3 . Les oxydants [O] les plus courants devront être testés en priorité (e.g. *m*-CPBA, SelectFluor®, TCICA, DMDO...). Divers acides HX seront également envisagés (e.g. TsOH, TfOH, AcOH, TFA...) ainsi que divers solvants (e.g. MeCN, CH₂Cl₂, TFE...).

Quant aux ligands carbonés transférables L(c), ils sont souvent activés sous forme de dérivés de bore (acide boronique, ester boronique), de silicium (trialkylsilane) ou d'étain (trialkylstannane). Cependant, les deux premiers dérivés seront privilégiés en raison de leur faible toxicité sur l'Homme et l'environnement.

V.2. Caractérisation d'iodanes porteurs de ligands carbonés

La caractérisation des iodanes- λ^3 est une étape importante pour vérifier leur structure et leur degré d'oxydation, mais aussi la pureté des espèces synthétisées. Chaque famille de ligand carboné possède des signaux spectroscopiques caractéristiques (principalement en RMN ¹³C) qui nous aideront lors de la caractérisation des espèces formées (Chapitre - 1 - partie III.1., pages 48-49).

V.3. Évaluation de la capacité de transfert du ligand carboné sur divers substrats et mesure de l'efficacité de l'induction asymétrique.

Une fois la synthèse et la caractérisation des iodanes- λ^3 chiraux porteurs de ligands carbonés transférables réalisées, la preuve de transfert du ligand sur un substrat reste un challenge. En effet, les sels de diaryliodonium chiraux décrits par Wirth et Olofsson (Chapitre - 1 - partie II.3.c., pages 45-46) n'ont pas encore trouvé d'application dans des réactions d'arylation asymétrique.

Parmi les substrats les plus étudiés dans des réactions de transfert de ligands carbonés figurent les β -cétoesters et les β -dicétones. Le point commun de toutes ces réactions est l'utilisation d'une base pour former l'énolate correspondant dans un solvant polaire protique (*t*BuOH) ou polaire aprotique (THF) (Schéma 79).

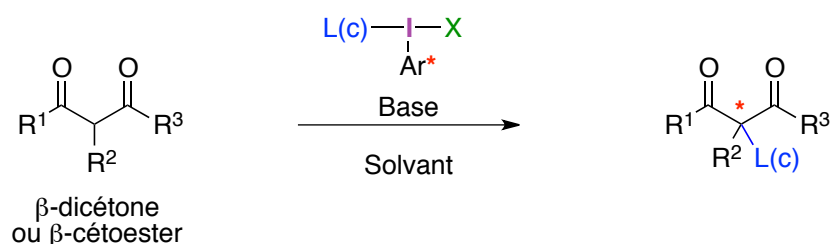


Schéma 79 : Réaction de transfert d'un ligand carboné L(c) sur des β -cétoesters ou des β -dicétones.

D'autres substrats comme des indoles, des oxindoles, des cétones, des arénols, des nitroalcane seront également envisagés. Une fois la preuve de transfert obtenue, la dernière étape consiste à mesurer l'excès énantiomérique et à évaluer la sélectivité de la réaction ainsi que l'efficacité de ces iodanes- λ^3 chiraux porteurs d'un ligand carboné transférable **L(c)**.

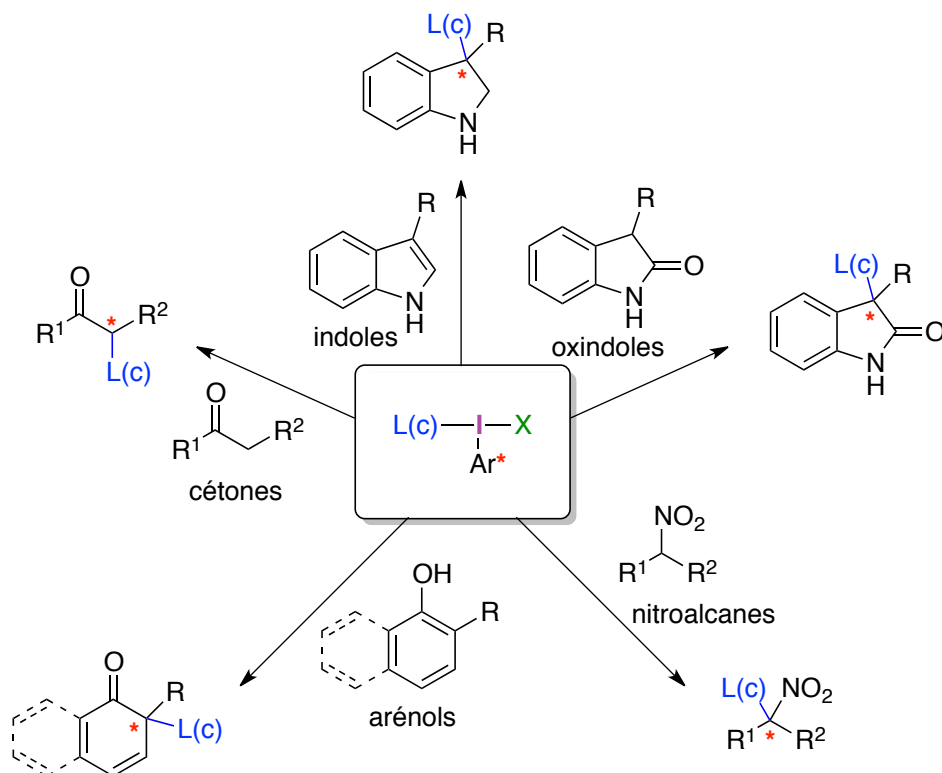


Schéma 80 : Transfert de ligands carbonés **L(c)** sur divers substrats.

Chapitre 2 - Résultats et discussion.

I. Synthèse des iodoarènes chiraux

Dans cette partie, nous nous intéresserons successivement à la synthèse des iodoarènes chiraux de type *Salen* puis à la synthèse des biaryles chiraux C_1 -et C_2 -symétriques. Pour chaque famille, nous présenterons la voie synthétique mise au point dans notre équipe et les quantités disponibles au laboratoire lors de mon arrivée en thèse. Ensuite, nous développerons les synthèses ainsi que les modifications et optimisations de ces réactions pour accéder aux iodoarènes chiraux.

I.1. Synthèse d'iodoarènes de type *Salen*

La synthèse des structures C_2 -symétriques de type *Salen* a été développée au laboratoire dans le cadre de la thèse du Dr. Coffinier.³⁶ Les structures de type *Salen* qui nous intéressent sont synthétisées par couplage entre une diamine chirale C_2 -symétrique (*i.e.*, la cyclohexyl-1,2-diamine **172** ou la 11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène **173**) et l'acide 2-iodobenzoïque **2** (Schéma 81). Les composés désirés sont obtenus facilement en utilisant 3.3 équivalents d'HBTU (hexafluorophosphate *N,N,N',N'*-tetraméthyl-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)uronium) et 3.2 équivalents de base de Hünig (DIEA, *N,N*-diisopropyléthylamine) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 h, avec des rendements compris entre 76 et 94% (Schéma 81).

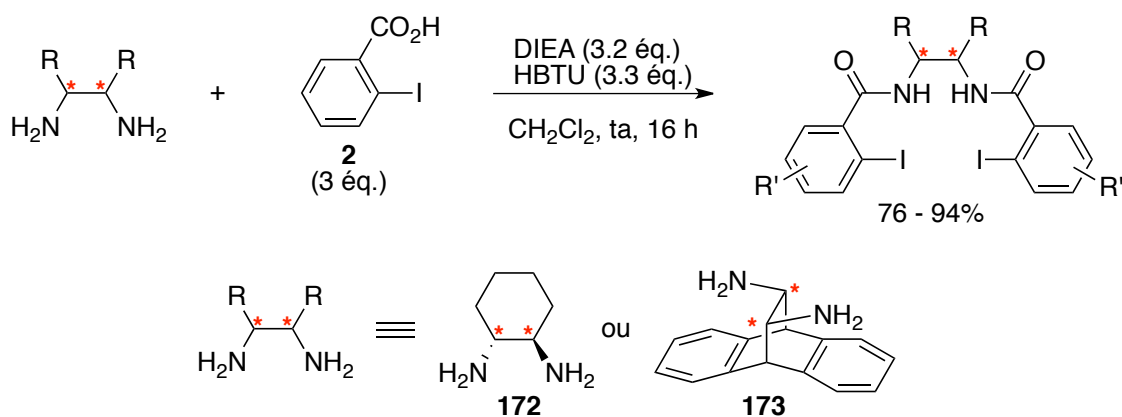
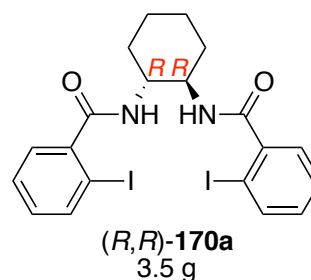


Schéma 81 : Synthèse des iodoarènes chiraux de type *Salen*.

Pour les essais d'oxydations et d'insertions de ligand carboné transférable (qui seront développés dans le Chapitre 2, partie II.1. pages 99-107), nous avons utilisé le composé (*R,R*)-**170a** présent en quantité suffisante (3.5 g) et ne nécessitant pas de travail de synthèse supplémentaire. Nous nous sommes également intéressés



au composé (*R,R*)-**171a** dont l'intermédiaire de synthèse ($\pm$)-**173** a été obtenu par le Dr. Coffinier en 5 étapes *via* une cycloaddition [4+2] entre l'anthracène **174** et le chlorure de fumaryle **175**, suivie d'un réarrangement de Curtius (Schéma 82).^{36,93}

La séparation des énantiomères de la diamine ($\pm$)-**173** s'effectue par dédoublement du mélange racémique à l'aide de l'acide mandélique (*S*)-**176**. Le mélange racémique est solubilisé dans le méthanol à température ambiante, puis l'acide mandélique (*S*)-**176** est ajouté en une fois dans le milieu réactionnel. La réaction est agitée pendant 16 h à température ambiante puis pendant 4.5 h aux reflux et finalement pendant 2.5 jours à température ambiante. À la fin de la réaction, le sel (*R,R,S*)-**177** insoluble est filtré et, après une hydrolyse basique, 550 mg de la diamine chirale (*R,R*)-**182** sont récupérés avec un rendement de 97%.^{36,93} Le filtrat contenant le sel énantiomériquement enrichi (*S,S,S*)-**177** a été évaporé et conservé.

En suivant le protocole mis au point au laboratoire, le contrôle de la pureté de la diamine (*R,R*)-**173** a été effectué en synthétisant le bis(amide) (*R,R*)-**179** et en l'injectant en HPLC chirale.^{36,94} Le bisamide (*R,R*)-**179** a été obtenu avec un excès énantiomérique >99% comme on peut le constater sur le chromatogramme, sachant que l'énantiomère correspondant (*S,S*)-**179** possède un temps de rétention de 18 min dans les mêmes conditions (Figure 1).

Pour terminer, nous avons réalisé le couplage entre la diamine énantio pure (*R,R*)-**173** et l'acide 2-iodobenzoïque **2** dans les conditions décrites précédemment pour obtenir 1.1 g de l'iodoarène chiral (*R,R*)-**171a** avec un rendement de 74% (Schéma 82).³⁶

Avec les 3.5 g de (*R,R*)-**170a** et les 1.1 g de (*R,R*)-**171a**, nous avons suffisamment de matériel pour tester les différentes conditions d'oxydation et d'insertion de ligand carboné que nous détaillerons dans la partie II.1. (pages 99-107) (Schéma 83).

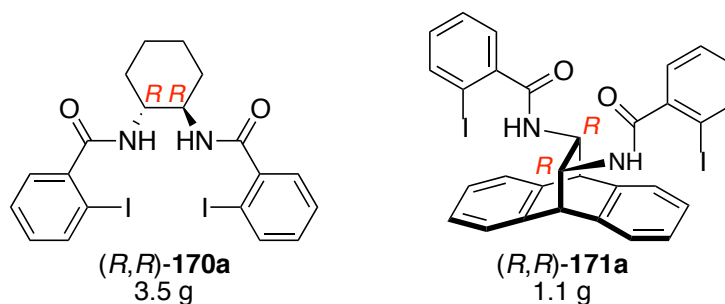
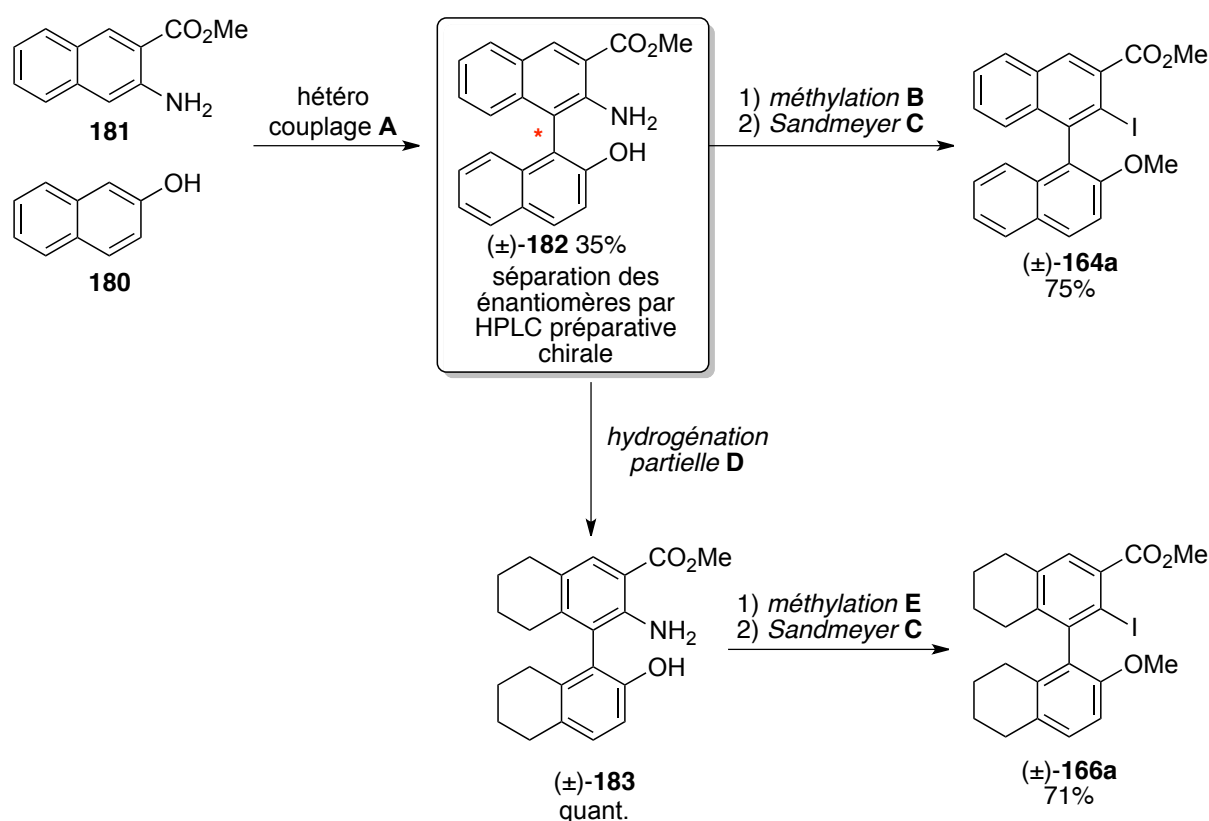


Schéma 83 : Iodoarènes chiraux de type *Salen* disponibles.

I.2. Synthèse d'iodoarènes C_1 -symétriques

Les iodoarènes C_1 -symétriques sont synthétisés par couplage oxydant entre le 2-naphtol **180** et la naphtylamine **181** pour fournir le biaryle racémique ($\pm$)-**182**.^{34,35,95} Il s'agit d'un intermédiaire clé qui donne accès au binaphtyle ($\pm$)-**164a** et au biphényle ($\pm$)-**166a**. Le composé ($\pm$)-**183** est obtenu après hydrogénation partielle du binaphtyle ($\pm$)-**182**. Le binaphtyle ($\pm$)-**182** et le biphényle ($\pm$)-**183** sont ensuite *O*-méthylés sélectivement puis une réaction de Sandmeyer est réalisée pour synthétiser les iodoarènes binaphtylique ($\pm$)-**164a** et biphénylique ($\pm$)-**166a**. Dans cette séquence synthétique, la séparation des deux énantiomères s'effectue par HPLC chirale semi-préparative au niveau de l'intermédiaire ($\pm$)-**182** (Schéma 84).^{34,35}

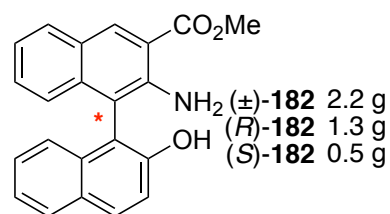


conditions : **A** : $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.5 éq.), $t\text{BuNH}_2$ (8 éq.), MeOH, ta, 2 j ; **B** : $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ (1.7 éq.), NaOH (1.5 éq.), aliquat 336 (10 mol%), $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), reflux, 6 h ; **C** : a) NaNO_2 (2.9 éq.), HCl, H_2O , 0 °C, 2 h ; b) KI (20 éq.), H_2O , 0 °C $\rightarrow$ 60 °C, 1 h ; **D** : Pd/C 10% (70 mm), H_2 (80 bar), 65 °C, 1 mL.mn⁻¹, EtOH ; **E** : MeI (1.1 éq.), LiOH (1.1 éq.), acétone, ta, 8 h

Schéma 84 : Synthèse des iodoarènes C_1 -symétriques.

I.2.a. Binaphtyles C_1 -symétriques

À mon arrivée au laboratoire 2.2 g de binaphtyle ($\pm$)-**182** avaient été synthétisés par le Dr. Bosset et il avait également séparé 1.3 g de l'atropoisomère (*R*)-**182** et 500 mg de l'atropoisomère (*S*)-**182**.



Le composé **181** est commun aux synthèses des biaryles C_1 -symétriques et C_2 -symétriques. Il est produit par simple estérification de l'acide 3-amino-2-naphtoïque **184** dans le méthanol et l'acide sulfurique au reflux (Schéma 85). La réaction est réalisée sur des échelles de 25 g sans difficulté particulière et ne nécessite pas de purification. Cependant, en janvier 2015, l'acide 3-amino-2-naphtoïque **184** pur à 100% n'était plus commercialisé par la société Acros. Le produit de substitution disponible chez Acros s'est révélé être pur à seulement 80%, ce qui nous a obligés à purifier le brut de la réaction d'estérification sur gel de silice. Durant ma thèse et avec l'aide de d'étudiants en stage, nous avons synthétisé 135 g du composé clé **181** (Schéma 85).

Le composé **181** peut être alors engagé dans le couplage avec le 2-naphtol **180**. Pour cela, 1.5 équivalents de chlorure de cuivre(II) sont mis en réaction avec 8 équivalents de *tert*-butylamine dans du méthanol fraîchement dégazé à une température de 0 °C. Les composés **180** et **181** sont ajoutés en solution dans le méthanol dégazé sur le complexe $\text{Cu}(\text{NH}t\text{Bu})_2$ préalablement formé. La réaction est agitée pendant 2 à 3 jours à l'abri de la lumière à température ambiante. À la fin de la réaction, le produit **182** est isolé avec 26% de rendement (rdt_{moy} : 22%) (Schéma 84). Le produit de départ **181** est récupéré en quantité variable (20-30%), ainsi que le binol résultant de l'homo couplage du 2-naphtol **180** (30-40%).^{35,95}

Pour les essais d'oxydation qui seront décrits dans la partie II, nous nous sommes concentrés sur le binaphtyle méthoxylé ($\pm$)-**164a**. Nous avons donc méthylé sélectivement le phénol en présence de diméthylsulfate et de soude dans un mélange biphasique. L'amine ($\pm$)-**185** a été obtenue avec des rendements compris entre 62 et 93% (rdt_{moy} : 85%). Le centre iodé a ensuite été introduit à l'aide d'une réaction de Sandmeyer. L'iodoarène racémique ($\pm$)-**164a** a été synthétisé avec des rendements allant de 21 à 75% (rdt_{moy} : 47%) (Schéma 84).^{34,35} La version « acide carboxylique » ($\pm$)-**44** de ce binaphtyle est aisément obtenue avec un rendement quantitatif par simple saponification à l'aide de 20 équivalents de lithine (LiOH) dans

un mélange MeOH/THF/H₂O (3:3:1) à température ambiante pendant 14 h (Schéma 85).³⁵

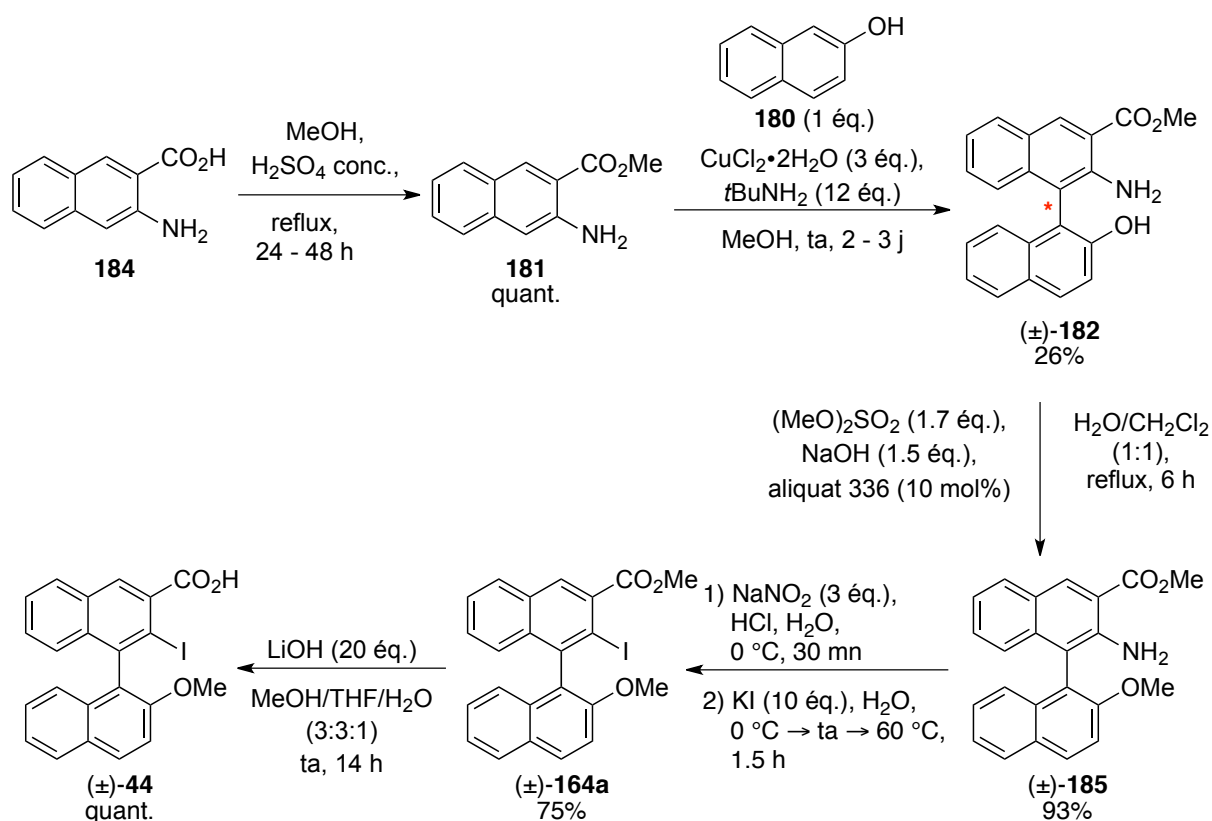


Schéma 85 : Synthèse des iodobinaphtyles (±)-164a et (±)-44.

Nous avons ainsi synthétisé deux iodobinaphtyles racémiques *C*₁-symétriques en quantité suffisante pour tester différentes conditions d'oxydation et d'insertion de ligand carboné transférable (Schéma 86).

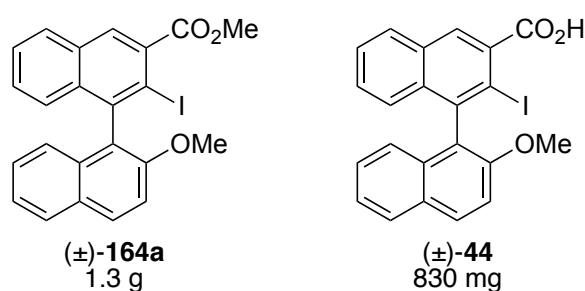


Schéma 86 : Quantités disponibles des iodoarènes racémiques (±)-164a et (±)-44.

I.2.b. Biphényles C_1 -symétriques

Les versions biphényles C_1 -symétriques sont synthétisées par hydrogénation partielle du binaphtyle ($\pm$)-**182**. Cette réaction a été réalisée à l'aide d'un appareil H-Cube, un système d'hydrogénation en flux continu qui permet de travailler sous pression d'hydrogène (jusqu'à 100 bars) et à haute température (jusqu'à 100°C). Ce système génère de l'hydrogène en continu ce qui est moins dangereux que de manipuler une boudruche ou une bouteille d'hydrogène. Selon l'état de la cartouche de catalyseur Pd/C (10%), un ou plusieurs cycles sont nécessaires pour convertir totalement le produit. À la fin du cycle, une simple évaporation du solvant permet d'obtenir le composé ($\pm$)-**183** avec un rendement quantitatif (Schéma 87).^{35,96}

Le biphényle ($\pm$)-**183** a ensuite été méthylé avec 1.1 équivalent de MeI et 1.2 équivalent de lithine dans l'acétone pour fournir l'amine ($\pm$)-**186** avec 64% de rendement. La réaction de Sandmeyer réalisée ensuite n'a curieusement donné qu'un rendement faible (31%) en iodoarène ($\pm$)-**166a**, mais nous a cependant permis d'obtenir 130 mg de l'iodobiphényle ($\pm$)-**166a**, quantité suffisante pour la poursuite des essais (Schéma 87).

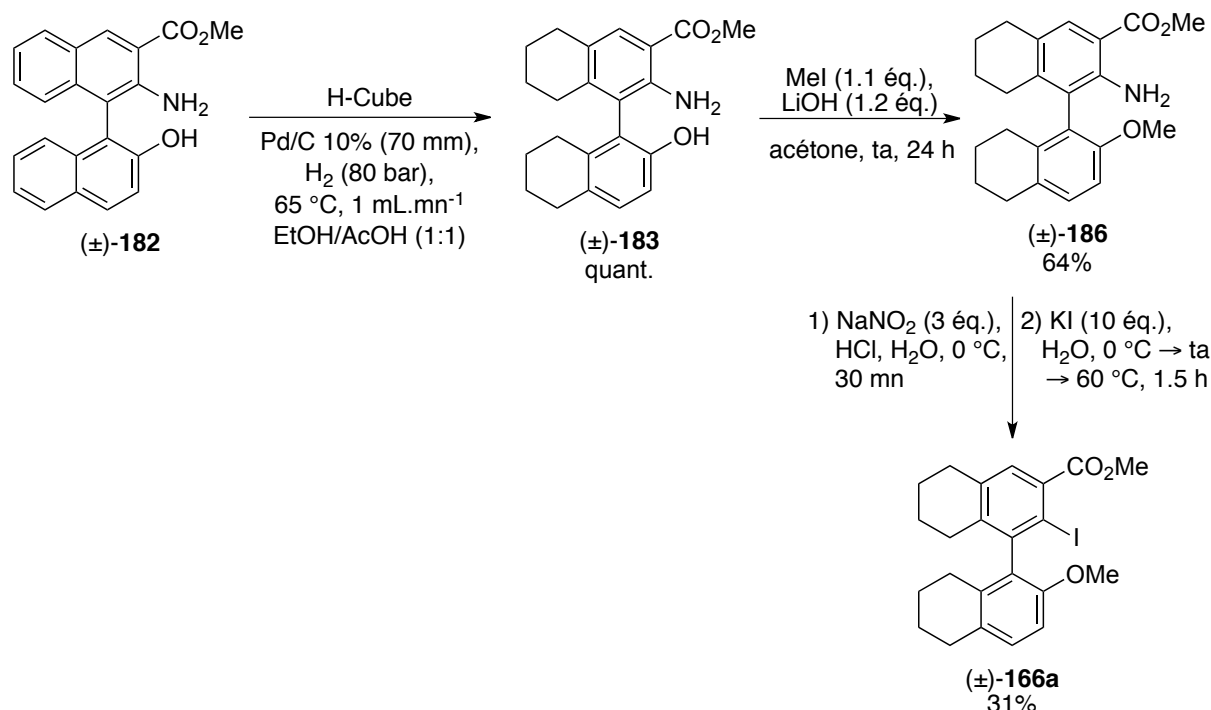
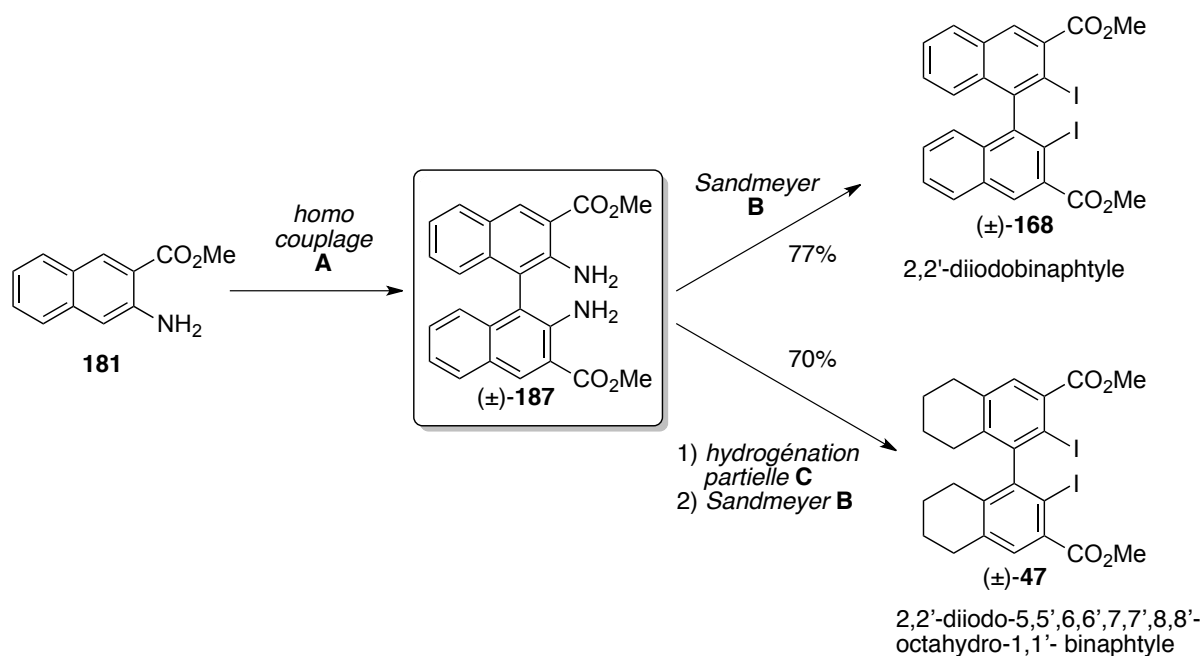


Schéma 87 : Synthèse de l'iodobiphényle ($\pm$)-**166a**.

I.3. Synthèse de bis(iodoarènes) C_2 -symétriques

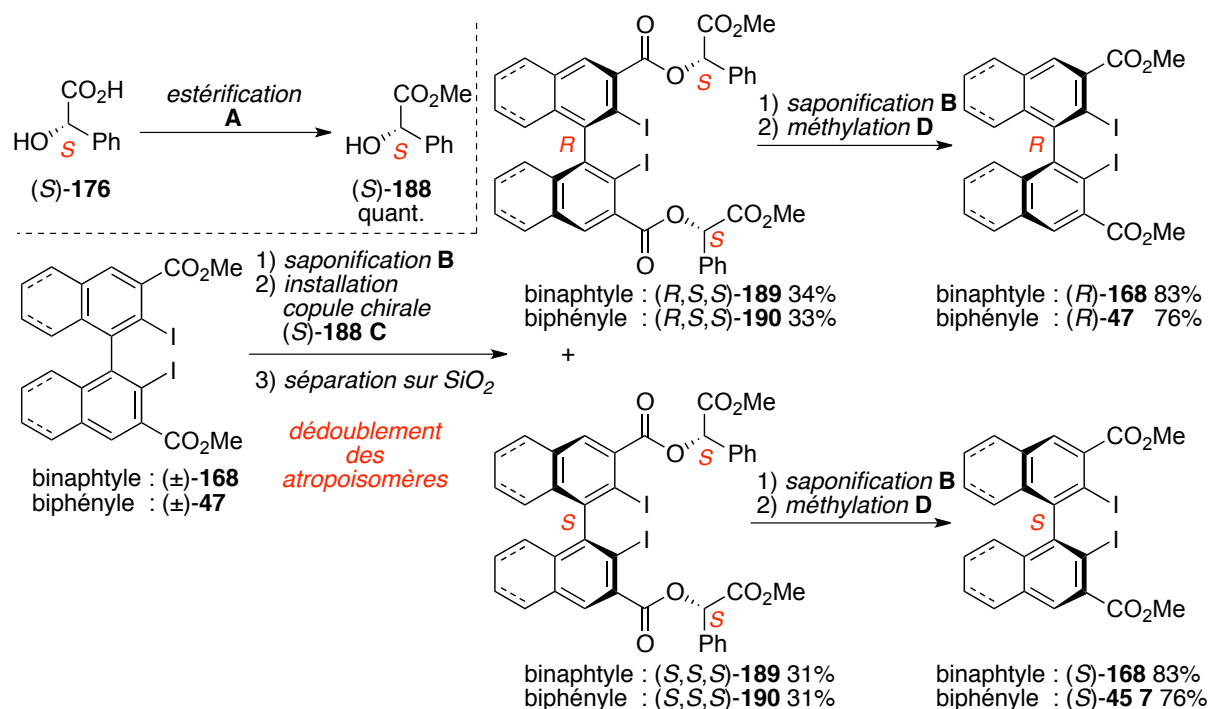
Les synthèses des bis(iodoarènes) C_2 -symétriques ont été développées par le Dr. Bosset dans le cadre de sa thèse au sein de notre équipe.³⁵ Ces composés sont synthétisés *via* une réaction d'homo couplage de la naphthylamine **181** pour donner l'intermédiaire ($\pm$)-**187** à partir duquel le 2,2'-diiodobinaphtyle racémique ($\pm$)-**168** est accessible grâce à une réaction de Sandmeyer tandis que le 2,2'-diiodo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphtyle ($\pm$)-**47** est synthétisé par hydrogénation partielle suivie d'une réaction de Sandmeyer (Schéma 88).



Conditions : **A** : $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.5 éq.), $t\text{BuNH}_2$ (8 éq.), MeOH, ta, 9 j ; **B** : a) NaNO_2 (6 éq.), HCl, H_2O , 0 °C, 2 h ; b) KI (20 éq.), H_2O , 0 °C $\rightarrow$ 60 °C, 1 h ; **C** : H-Cube, Pd/C 10% (70 mm), H_2 (80 bar), 65 °C, 1 mL.mn⁻¹ EtOH/AcOH (1:1)

Schéma 88 : Synthèse des bis(iodoarènes) racémiques ($\pm$)-**168** et ($\pm$)-**47**.

La synthèse des atropoisomères purs implique la formation puis la séparation sur gel de silice de diastéréoisomères. La copule (*S*)-**188** est synthétisée en une étape par estérification, catalysée par l'APTS, de l'acide mandélique (*S*)-**176** dans le méthanol. La réaction est quantitative, ne nécessite pas de purification et peut-être réalisée sur une échelle de 5 g. Les bisiodoarènes ($\pm$)-**168** et ($\pm$)-**47** sont saponifiés, puis la copule chirale (*S*)-**188** est installée par une réaction d'estérification de Steglich. Les diastéréoisomères ainsi obtenus sont séparés après une série de purifications sur gel de silice. Chaque composé est saponifié puis engagé dans une réaction de méthylation des acides carboxyliques pour fournir les bisiodoarènes atropoisomériquement purs (*R*)-**168**, (*S*)-**168**, (*R*)-**47** et (*S*)-**47** (Schéma 89).³⁵



conditions : **A** : APTS•H₂O (15 mol%), MeOH, reflux, 30 mn ; **B** : LiOH (30 éq.), MeOH/H₂O (6:1), 40 °C, 18 h ; **C** : 2) (*S*)-**188** (3.5 éq.), DIC (4 éq.), DMAP (15 mol%), CH₂Cl₂, ta, 3 j ; **D** : a) NaH (16 éq.), MeI (30 éq.), THF, ta, 18 h ; b) K₂CO₃ (10 éq.), MeI (10 éq.), acétone, ta, 18 h

Schéma 89 : Dédoublement des atropoisomères.

Lors de mon arrivée dans l'équipe, seuls les binaphtyles suivants étaient disponibles, en quantité relativement faible (quelques centaines de mg) (Schéma 90).

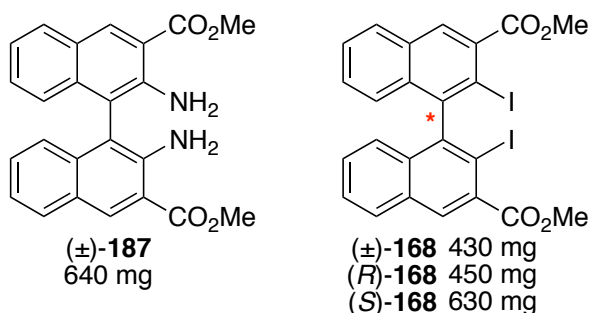


Schéma 90 : Stock des binaphtyles dans l'équipe.

I.3.a. Binaphtyles C_2 -symétriques

Le couplage est réalisé dans les mêmes conditions et avec les mêmes précautions que celles appliquées à la synthèse du composé C_1 -symétrique ($\pm$)-**182** décrites précédemment.^{35,95} La réaction peut être réalisée sur des échelles de 10 à 15 g de **181** et le brut produit est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec du toluène comme éluant. Cette montée en échelle a malheureusement conduit à la formation et à l'isolement d'un sous-produit, le carbazole **191** qui est élué tout au long de la purification. Le composé désiré ($\pm$)-**187** est ainsi isolé en mélange avec ce carbazole **191** mais dans l'acétate d'éthyle, ($\pm$)-**187** est solubilisé alors que **191** précipite ce qui permet de l'éliminer par simple filtration. Dans le meilleur des cas, le composé ($\pm$)-**187** est isolé avec 39% de rendement (rdt_{moy} : 26%) (Schéma 90). Durant ma thèse et avec l'aide de stagiaires, nous avons synthétisé 30 g de ce composé clé ($\pm$)-**187**. Dans cette réaction, à peu près 1/3 de carbazole **191** est formé et 20 à 30% du produit de départ **181**, qui n'a pas réagi, sont récupérés.

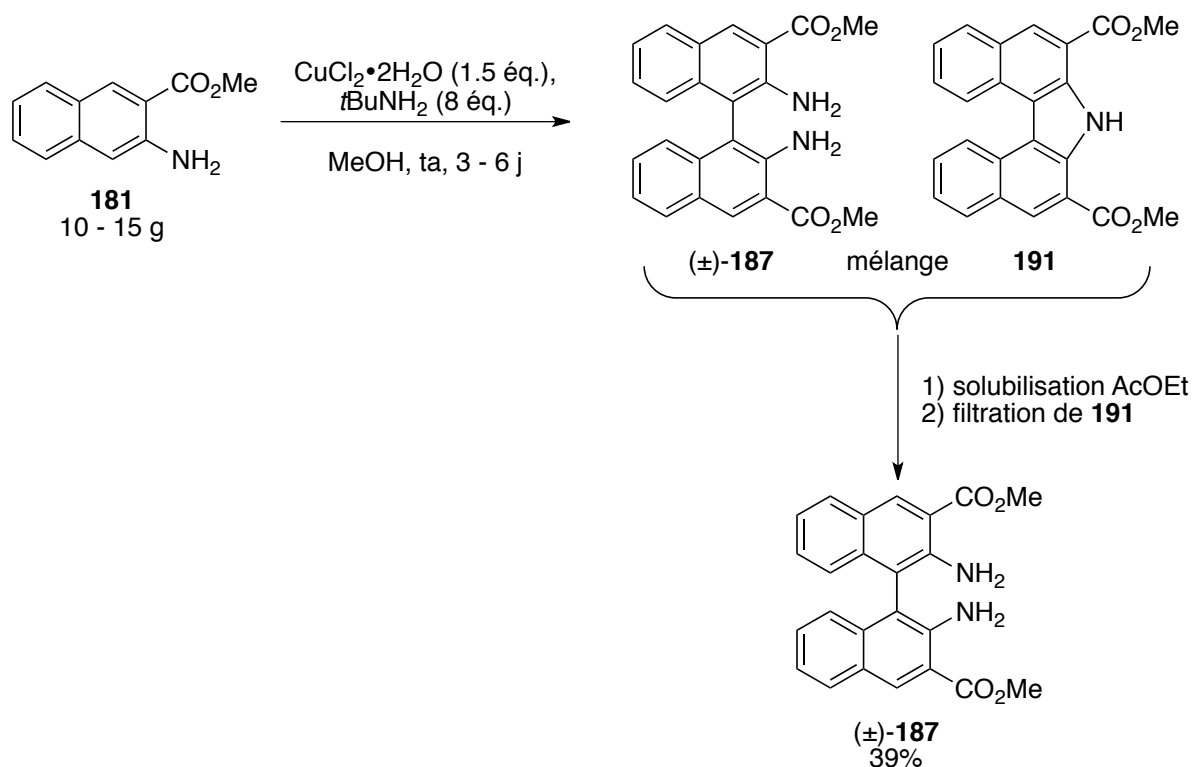
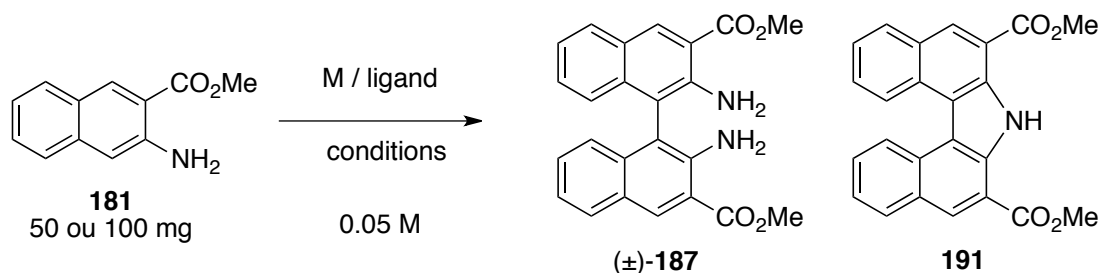


Schéma 91 : Synthèse par homo couplage de ($\pm$)-**187**.

Face à ce rendement modéré d'homocouplage de **181**, nous avons testé de nouvelles conditions de couplage pour générer le binaphtyle ($\pm$)-**187** (Tableau 4). Ces réactions ont été effectuées sur des échelles de 50 ou 100 mg. La première condition testée correspond à la version catalytique en $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) du

couplage précédent en présence d'oxygène (entrée 1).⁹⁵ Dans ce cas, le carbazole **191** est le produit majoritaire et seules des traces du composé désiré sont observées sur la RMN ¹H du produit brut. L'utilisation du couple CuCl₂•2H₂O/TMEDA⁹⁷ a conduit (entrée 2) au même résultat. L'emploi du complexe [CuCl(OH)•TMEDA]⁹⁷ en quantité catalytique n'a permis qu'une conversion très lente du substrat (entrée 3) tandis que la réaction en présence d'une quantité stœchiométrique de métal produit seulement 8% de (±)-**187**. Le complexe Cu(OAc)₂/DBU⁹⁸ n'a donné aucun résultat malgré les différents essais (entrées 5-7). Par la suite, nous avons essayé des conditions de couplage en condition hétérogène en utilisant Pd/C dans le TFA.⁹⁹ Après optimisation, nous avons obtenu un rendement de 27% (entrée 11) comparable à celui de notre système CuCl₂/*t*BuNH₂. Ici, un sous-produit inconnu difficilement séparable du produit désiré (±)-**187**, est formé. De plus, la réaction conduite dans le TFA entraîne des problèmes de coût et de sécurité pour la mise en échelle de cette réaction. Finalement, nous avons conservé les conditions initiales de couplage.



entrée	M / ligand	conditions	(±)- 187
1	CuCl ₂ •2H ₂ O (10 mol%) <i>t</i> BuNH ₂ (20 mol%)	MeOH, 65 °C, O ₂ , 19 h	trace (191 major.)
2	CuCl ₂ •2H ₂ O (10 mol%) TMEDA (2 éq.)	MeOH, 65 °C, O ₂ , 18 h	trace (191 major.)
3	[CuCl(OH)•TMEDA] ₂ (10 mol%)	MeOH, ta, O ₂ , 4 j	trace
4	[CuCl(OH)•TMEDA] ₂ (1 éq.)	MeOH, ta, O ₂ , 16 h	8%
5	Cu(OAc) ₂ (10 mol%, 24 h puis 1 éq.) DBU (1.2 éq.)	MeOH, ta, O ₂ , 8 j	pas de conversion
6	Cu(OAc) ₂ (10 mol%) DBU (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta, O ₂ , 8 j	pas de conversion
7	Cu(OAc) ₂ (1 éq.) DBU (1.2 éq., 6 h puis 2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta, O ₂ , 7 j	trace
8	Pd/C (20 mol%)	TFA, ta, O ₂ , 5 j	12%
9	Pd/C (10 mol%)	TFA, ta, O ₂ , 5 j	9%
10	Pd/C (10 mol%)	TFA/MeOH (1:1), ta, O ₂ , 18 h	trace (191 major.)
11	Pd/C (30 mol%)	TFA/MeOH (95:5), ta, O ₂ , 12 h	27%

Tableau 4 : Essais d'optimisation de la réaction d'homo-couplage de (±)-**187**.

L'atome d'iode est ensuite introduit sur le composé (±)-**187** grâce à une réaction de Sandmeyer. Cette étape est reproductible sur des échelles de 600 à 800 mg (rdt_{moy} : 69%) mais sur des échelles plus importantes (1 - 1.5 g), des chutes de rendement sont observées (<35%). En effet, sur ces quantités, l'ajout de KI entraîne la formation d'une mousse dans le milieu réactionnel qui peine à se résorber, malgré une agitation très vigoureuse, et qui peut entraîner la dégradation de l'azoture. Ensuite, (±)-**168** est soumis à une réaction de saponification pour accéder quantitativement au diacide (±)-**167** nécessaire pour le dédoublement des atropoisomères (Schéma 92).^{34,35}

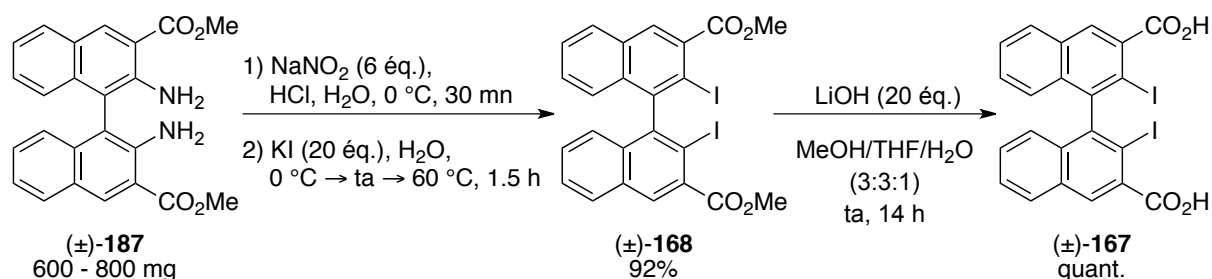


Schéma 92 : Synthèse des binaphtyles (±)-**168** et (±)-**167**.

Le dédoublement des atropoisomères (*R*)-**167** et (*S*)-**167** est réalisé par le couplage avec le mandélate de méthyle (*S*)-**188** dans les conditions d'estérification de Steglich, c'est-à-dire en présence de 4 équivalents de DIC, de 3.5 équivalents de mandélate de méthyle (*S*)-**188** et d'une quantité catalytique de DMAP. Les diastéréoisomères sont formés quantitativement et sont ensuite séparés par colonne chromatographique sur gel de silice. Suivant l'échelle de la réaction, 2 à 8 purifications sont nécessaires pour isoler les diastéréoisomères purs (*R,S,S*)-**189** et (*S,S,S*)-**189**. Généralement, les dernières fractions contenant des mélanges (~20%) sont conservées et purifiées à nouveau avec le produit brut de la réaction suivante (Schéma 93).³⁵

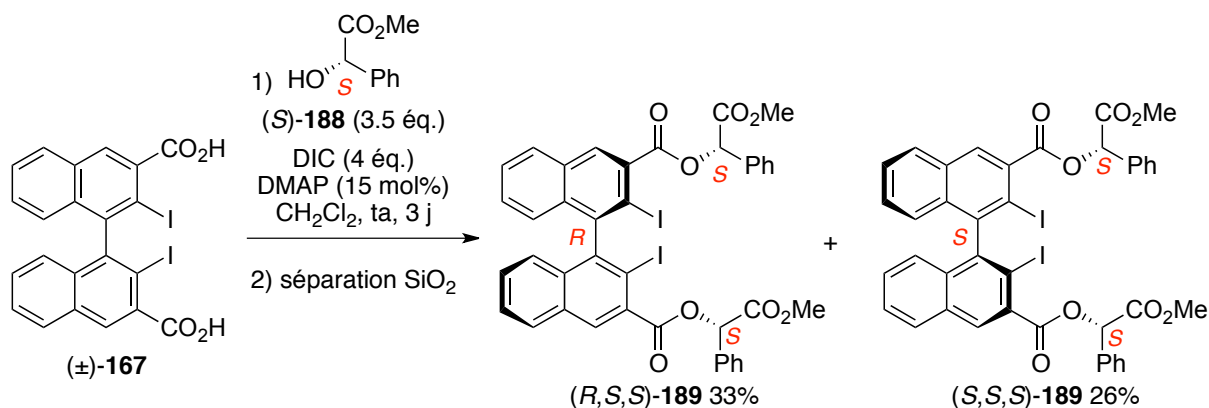
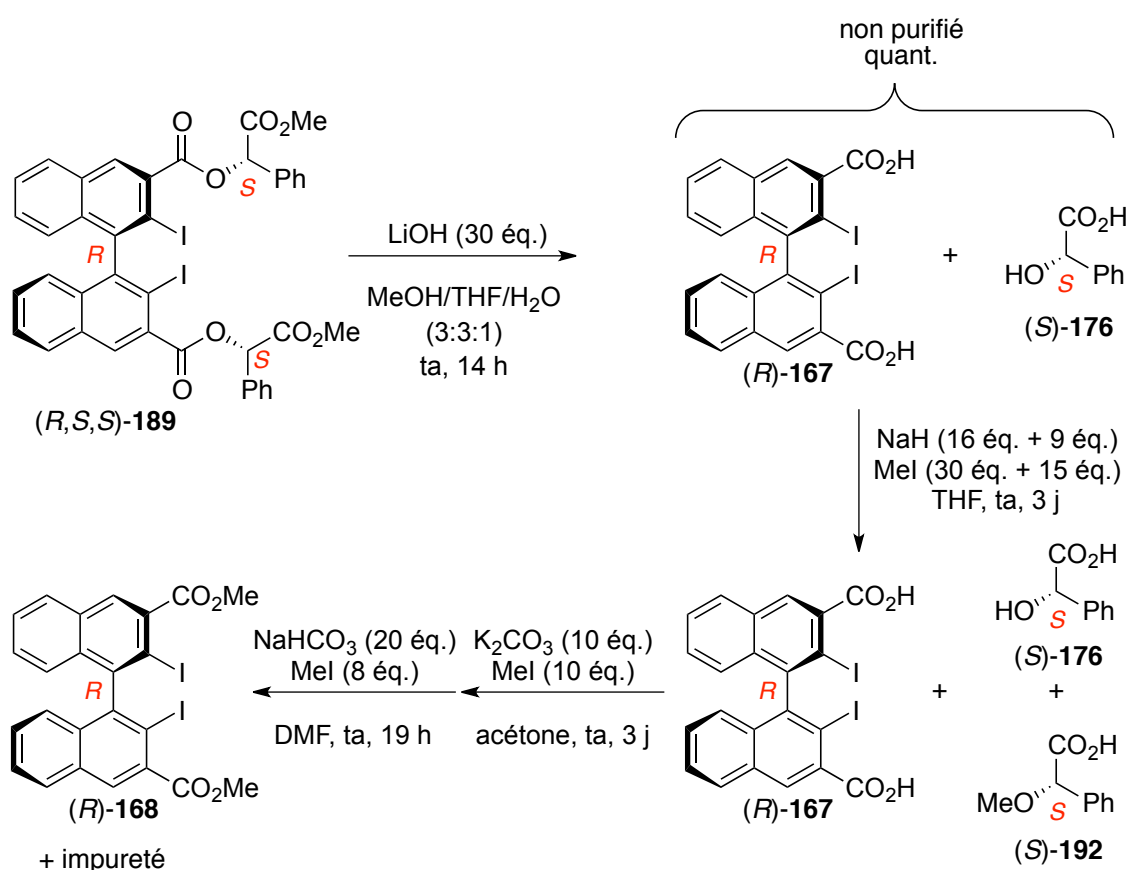


Schéma 93 : Dédoublement des atropoisomères à l'aide du mandélate de méthyle.

L'étape suivante consiste à couper la copule chirale pour générer nos binaphtyles énantiopurs (*R*)-**168** et (*S*)-**168** (Schéma 94). Pour cela, nous avons appliqué le protocole précédemment décrit par l'équipe (voir Schéma 88, page 86). La saponification des esters de (*R,S,S*)-**189** permet de former quantitativement le diacide (*R*)-**167** et l'acide mandélique (*S*)-**176** en mélange. Ce mélange est ensuite méthylé à l'aide d'un excès d'hydruure de sodium (16 équivalents) et d'iodométhane (30 équivalents). Après 2 jours, la réaction n'étant toujours pas complète, l'ajout de 9 équivalents de NaH et de 15 équivalents de MeI supplémentaires n'ont pas suffi à convertir totalement le substrat. Après 3 jours, la réaction a été arrêtée et le mélange de (*R*)-**167**, (*S*)-**176** et (*S*)-**192** a été engagé dans des conditions de méthylation dans l'acétone en présence de K₂CO₃ sans parvenir à une réaction complète. Finalement, la méthylation complète des produits du mélange a été réalisée dans le DMF avec 20 équivalents de NaHCO₃ et 8 équivalents de MeI. Malheureusement, le binaphtyle (*R*)-**168** tant attendu n'a pas pu être isolé parfaitement pur (impureté non identifiée).



Sch\u00e9ma 94 : Coupure de la copule *via* une s\u00e9quence de saponification/m\u00e9thylation.

Ce protocole s'est par cons\u00e9quent r\u00e9v\u00e9l\u00e9 assez fastidieux et frustrant, ce qui nous a conduit \u00e0 chercher une alternative. Finalement, la transest\u00e9rification du

diastéréoisomère (*R,S,S*)-**189** par traitement au méthanolate de sodium dans le THF est complète en moins de 10 minutes et fourni le binaphtyle pur (*R*)-**168** avec 80% de rendement (Schéma 95). Le composé (*S*)-**168** a été obtenu avec un rendement similaire (83%).

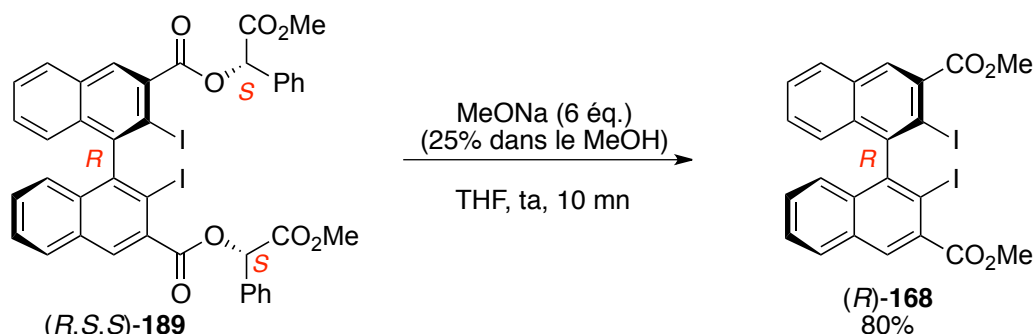


Schéma 95 : Coupure de la copule *via* une réaction de transestérification.

Lors du dédoublement des atropoisomères avec le mandélate de méthyle, la séparation des diastéréoisomères nécessite de nombreuses purifications sur gel de silice et constitue l'étape limitante de cette séquence. Nous avons donc voulu essayer d'autres copules chirales pour réaliser ce dédoublement et les copules de Nagao ont été choisies pour leur efficacité dans le dédoublement d'acides carboxyliques et d'acides aminés.^{100,101} Les deux formes thiazolidinethiones et oxazolidinethiones de ces composés ont été testées, mais seules les oxazolidinethiones sont détaillées ici car les thiazolidinethiones n'ont pas donné de résultat concluant.

La synthèse des copules de Nagao est très bien décrite dans la littérature et a pu être reproduite sans difficulté (Schéma 96).^{102,103} La phénylglycine (*R*)-**193** est estérifiée en présence de chlorure de thionyle dans le méthanol pour fournir quantitativement le sel (*R*)-**194** qui est ensuite réduit par traitement au NaBH₄ dans un mélange éthanol/eau pour générer l'amino alcool (*R*)-**195** avec 63% de rendement. La copule (*R*)-**196** est finalement synthétisée avec un rendement de 93% par réaction avec du CS₂ en conditions oxydantes (Schéma 96).

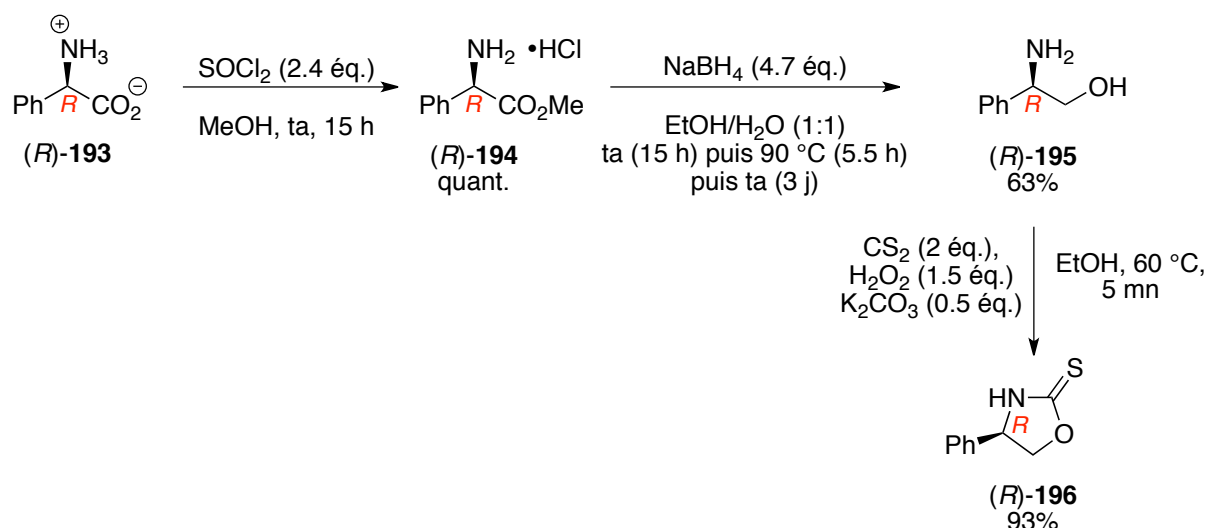


Schéma 96 : Synthèse de la copule de Nagao (*R*)-**196**.

Les conditions de couplage précédemment développées ont été appliquées avec succès entre la copule (*R*)-**196** et le diacide ($\pm$)-**167**. Le rendement global de la réaction est de 79% ce qui est légèrement inférieur à celui obtenu avec la copule au mandélate de méthyle (quantitatif). Cependant, le diastéréoisomère (*S,R,R*)-**197** précipite dans le méthanol, ce qui permet d'enrichir chaque diastéréoisomère avant de réaliser une purification sur silice. Après une première purification sur gel de silice pour chaque diastéréoisomère, les composés (*S,R,R*)-**197** et (*R,R,R*)-**197** sont obtenus avec respectivement 35% et 34% de rendement (Schéma 97). Ce protocole est plus efficace et présente un potentiel d'amélioration (rendement de couplage, cristallisation préférentielle).

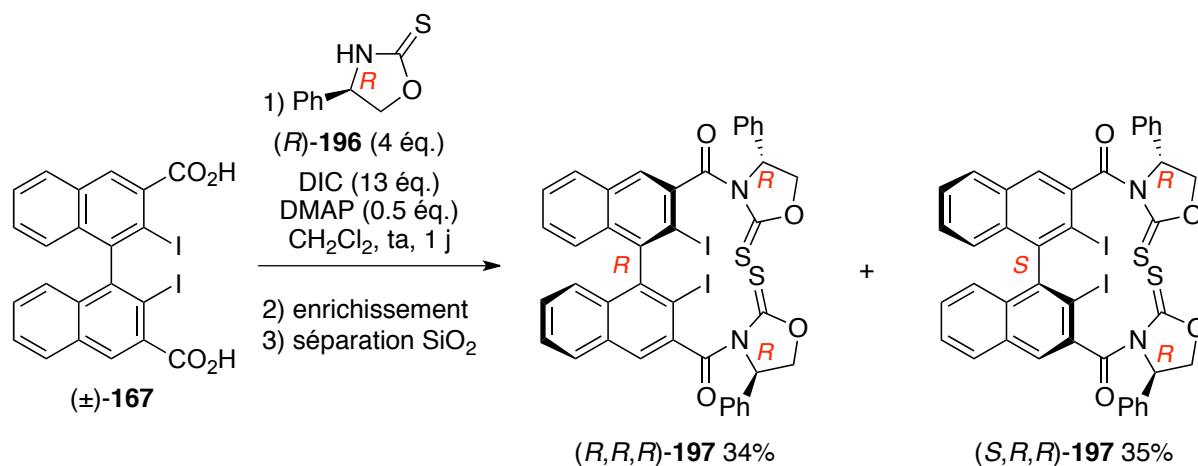


Schéma 97 : Dédoublage des atropoisomères à l'aide de la copule de Nagao.

La dernière étape est le clivage de la copule chirale. Plusieurs conditions ont été testées et seule l'utilisation de 4 équivalents de DMAP dans un mélange dichlorométhane/méthanol à reflux a conduit aux binaphtyles désirés (*R*)-168 mais avec un rendement moyen de 53% (Schéma 98). La faible solubilité des composés (*S,R,R*)-197 et (*R,R,R*)-197 dans les solvants organiques est peut-être la cause des faibles rendements observés. De plus, les temps de réaction assez longs au reflux s'accompagnent de risque de racémisation des composés. Pour ces raisons, les copules de Nagao n'ont finalement pas été retenues pour le dédoublage des iodoarènes C₂-symétriques.

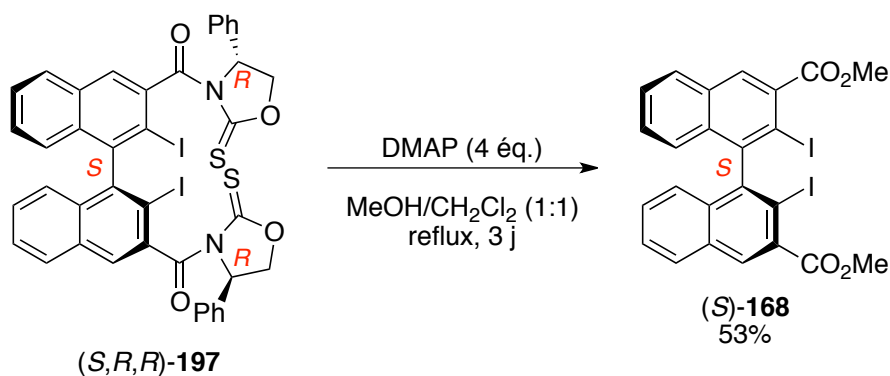


Schéma 98 : Coupure de la copule de Nagao.

I.3.b. Biphényles C_2 -symétriques

Le biphényle C_2 -symétrique ($\pm$)-**198** est synthétisé par hydrogénation partielle du binaphtyle ($\pm$)-**187** (Schéma 99). Dans des conditions similaires à celles décrites pour les biphényles C_1 -symétriques en utilisant un H-Cube.^{35,96} Une solution saturée de binaphtyle ($\pm$)-**187** dans un mélange éthanol / acide acétique (1:1) est hydrogénée sur une cartouche de Pd/C 10% de 70 mm, sous 80 bars d'hydrogène et à une température de 65 °C, avec des débits allant de 0.5 à 1 mL.mn⁻¹ (Schéma 99). Quelques grammes de ($\pm$)-**187** sont ainsi convertis en ($\pm$)-**198**.

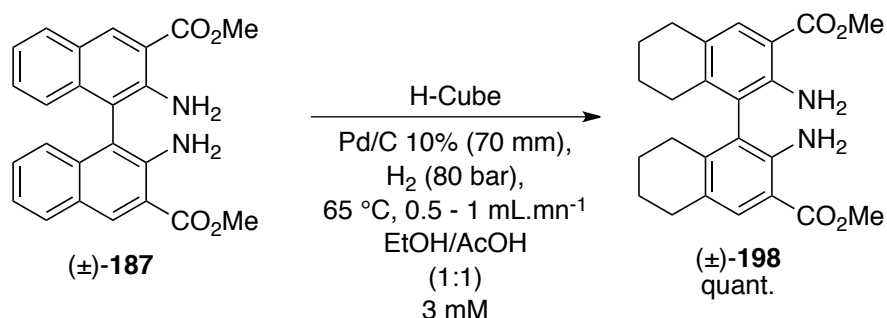


Schéma 99 : Hydrogénation partielle de ($\pm$)-**187** à l'aide du H-cube.

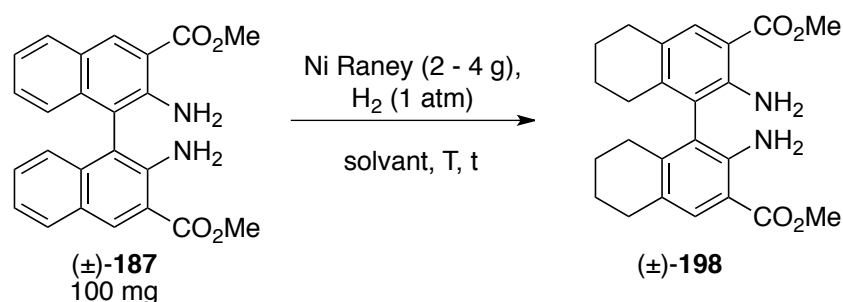
Cependant, au fil des utilisations successives du H-Cube, nous avons été confrontés à plusieurs problèmes:

- les cartouches de Pd/C sont assez sensibles, et perdent progressivement en efficacité au fur et à mesure des utilisations. De plus, si une cartouche n'est pas utilisée pendant plusieurs semaines, elle se dégrade et devient inefficace. Cette perte d'efficacité des cartouches rend indispensable plusieurs cycles d'hydrogénation pour parvenir à une conversion complète du substrat, rallongeant ainsi considérablement le temps de réaction.
- le composé ($\pm$)-**187** est peu soluble dans le mélange éthanol / acide acétique (1.2 g.L⁻¹). Une solution saturée de ($\pm$)-**187** est alors utilisée, mais nous avons constaté que notre composé cristallisait et/ou précipitait dans le système, causant des surpressions et l'arrêt de la machine (mise en sécurité). Malheureusement, le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle, deux solvants qui solubilisent bien notre composé et qui auraient pu être des solvants alternatifs pour la réaction d'hydrogénation sont incompatibles avec le H-Cube.

Malgré des temps de réaction assez longs (15 à 20 h), une quantité relativement faible de produits (±)-**198** hydrogénés a été obtenue (360 mg).

Pour pallier aux problèmes croissants liés à l'utilisation du H-Cube, nous avons testé d'autres conditions d'hydrogénation. Une des méthodes que nous avons considérée, est l'utilisation du Nickel de Raney car elle ne nécessite pas de hautes pressions d'hydrogène.^{104,105} Dans les conditions décrites par Ding,¹⁰⁵ l'hydrogène est généré *in situ* grâce à l'isopropanol et le Nickel de Raney en conditions aqueuses basiques. Or, la présence des esters de méthyle sur (±)-**187**, sensibles à la saponification, nous empêche l'utilisation de conditions basiques. L'hydrogène est donc ajouté à l'aide d'une baudruche.

Le premier essai réalisé dans les conditions *i*PrOH/H₂O a fourni le biphenyle (±)-**198** avec un rendement modéré de 62% malgré une conversion complète du substrat selon le suivi par CCM (Tableau 5). Cette perte de masse probablement due à la filtration sur Célite ou à une saponification des esters (entrée 1). Il faut souligner la faible solubilité de notre composé dans ce mélange de solvant. L'ajout d'acétate d'éthyle dans le milieu réactionnel permet d'augmenter la solubilité de (±)-**187**, mais offre seulement un rendement moyen de 54% en (±)-**198**. Les dernières conditions testées sont un mélange THF/MeOH/H₂O (3:3:1), avec lequel, après 3 jours de réaction, le biphenyle (±)-**198** a été isolé avec 91% de rendement. Malheureusement ces différentes conditions ont souffert de répétabilité.



entrée	solvant	T	t	(±)- 198
1	<i>i</i> PrOH/H ₂ O (1:1)	90 °C	1 j	62%
2	<i>i</i> PrOH/H ₂ O/EtOAc (1:1:1)	90 °C	2 j	54%
3	THF/MeOH/H ₂ O (3:3:1)	80 °C	3 j	91%

Tableau 5 : Conditions d'hydrogénation partielle de (±)-**187** au Nickel de Raney testées.

L'utilisation d'assez grande quantité de Nickel de Raney inflammable à l'air (2 à 4 g pour seulement 100 mg de (±)-**187**), d'une boudruche d'hydrogène et des temps de chauffe assez longs (risque d'évaporation du solvant pendant la nuit) nous ont convaincu d'abandonner cette méthode.

Finalement, la solution a été trouvée grâce à l'utilisation d'un autoclave. (±)-**187** est hydrogéné quantitativement en 24 h en présence de 15 mol% de Pd/C (à 10%) et sous 60 à 70 bars d'hydrogène (Schéma 100).⁹⁶ En l'espace d'une semaine, nous avons synthétisé près de 11g de (±)-**198**.

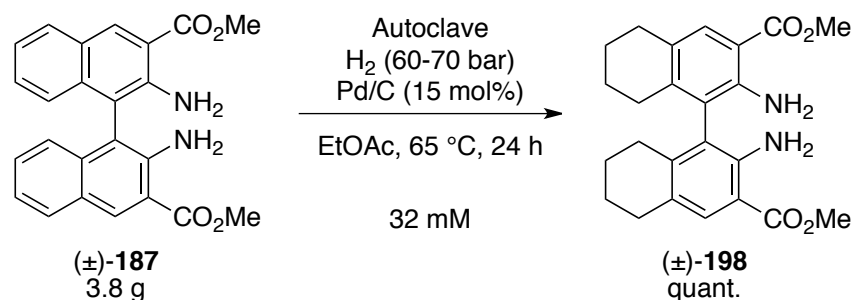


Schéma 100 : Hydrogénation partielle de (±)-**187** au Pd/C.

La diamine (±)-**198** obtenue est alors convertie en diiodobiphényle (±)-**47** avec des rendements compris entre 59 et 96% par une double réaction de Sandmeyer (rdt_{moy} : 83%). Le diester est ensuite saponifié pour générer quantitativement le biphenyle (±)-**169** qui est prêt à être engagé dans le dédoublement des atropoisomères à l'aide de la copule de mandélate de méthyle (*S*)-**188** (Schéma 100).³⁵ Le rendement de la réaction est quantitatif et après plusieurs purifications sur gel de silice 37% de (*R,S,S*)-**190** (rdt_{moy} : 28%) et 40% (*S,S,S*)-**190** (rdt_{moy} : 30%) sont isolés (Schéma 101). Le reste des diastéréoisomères en fraction mixte est conservé et purifié à nouveau avec d'autres fractions mixtes.

La transestérification du composé (*R,S,S*)-**190** est quantitative et peut être réalisée sur des échelles de 500 mg à 3.1 g sans observer de chute du rendement (Schéma 101). La coupure des copules du composé (*S,S,S*)-**190** est également quantitative.

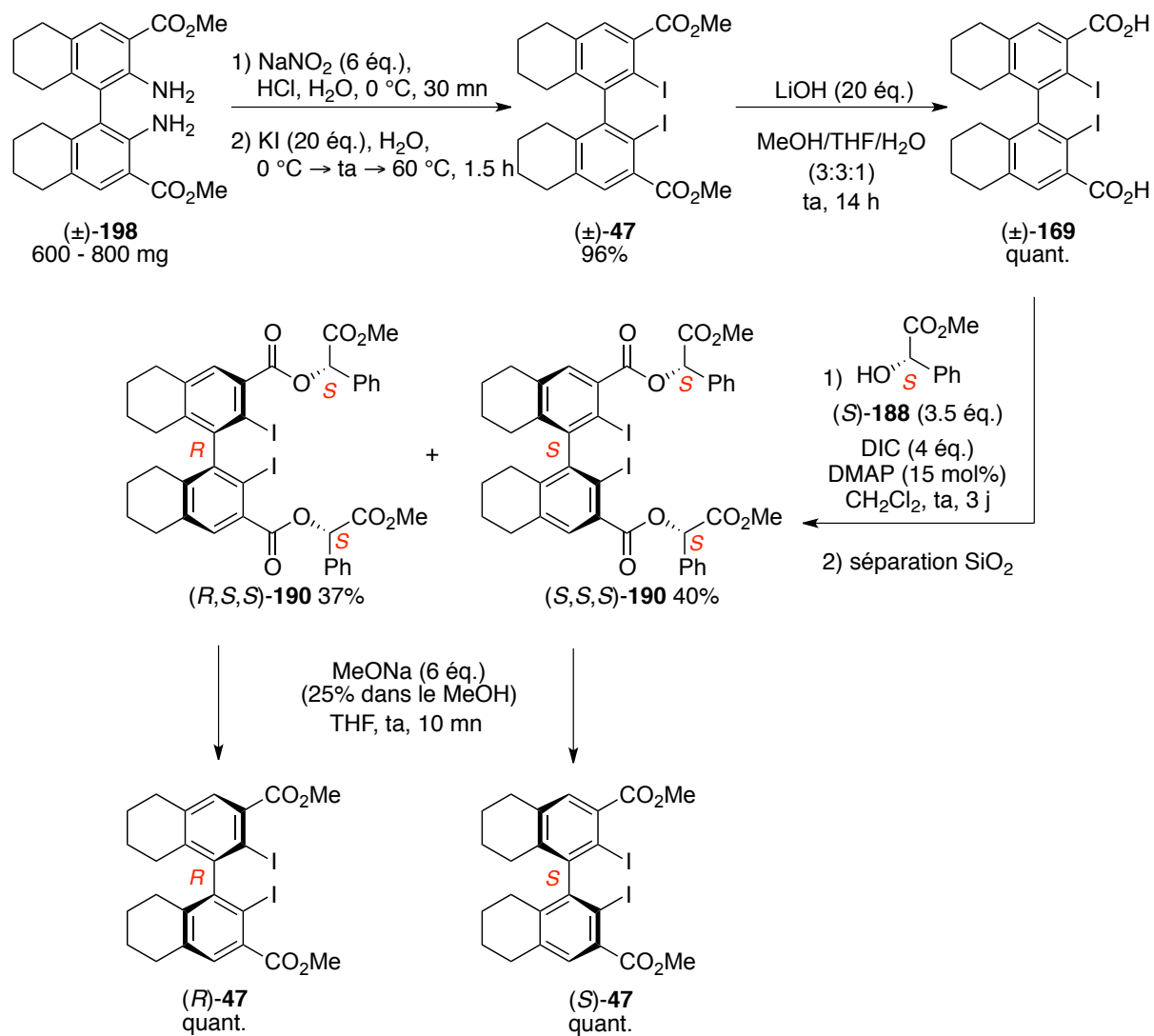


Schéma 101 : Synthèse des biphényles (*R*)-**47** et (*S*)-**47**.

I.4. Conclusion.

Nous avons maintenant à notre disposition plusieurs iodoarènes chiraux (Schéma 102). Dans un premier temps, nous allons essayer d'oxyder ces structures puis une fois cette première étape effectuée, nous tenterons de réaliser l'insertion de ligands carbonés transférables sur ces iodanes- λ^3 .

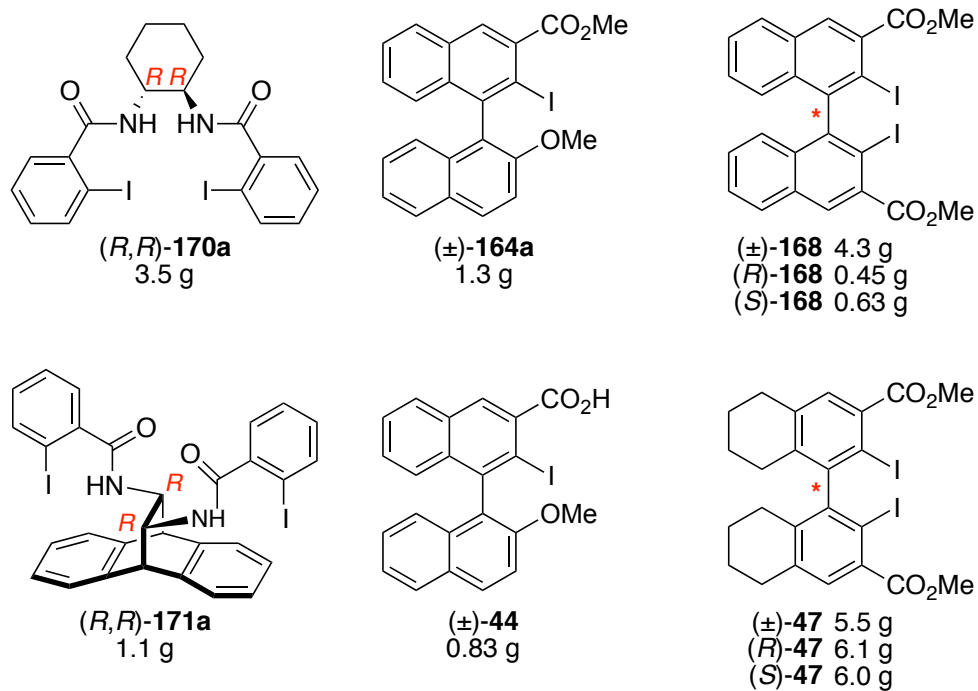


Schéma 102 : Iodoarènes chiraux disponibles pour les essais d'oxydation.

II. Synthèse d'iodanes- λ^3 porteurs de ligands carbonés transférables.

Dans cette partie, nous nous intéresserons à la synthèse d'iodanes- λ^3 porteurs de ligands carbonés transférables. Dans une première partie, nous présenterons les différents essais effectués sur les iodoarènes chiraux de type *Salen*, puis une deuxième partie sera consacrée aux tentatives d'oxydation réalisées sur les biaryles C_1 -symétriques. Dans une troisième partie, nous exposerons les essais sur les binaphtyles C_2 -symétriques et enfin ceux sur les biphényles C_2 -symétriques. Dans chaque partie, nous détaillerons certains aspects de la caractérisation de ces iodanes- λ^3 .

II.1. À partir de bis(iodoarènes) de type *Salen*

L'oxydation des bis(iodoarènes) de type *Salen* par traitement au diméthyldioxirane (DMDO) conduit exclusivement à des bis(iodanes- λ^5).³⁶ Le Dr Coffinier n'a observé aucune oxydation des bis(iodoarènes) de type *Salen* en présence d'oxydants classiques tels que le *m*-CPBA ou l'oxone. Nous avons donc testé d'autres oxydants sélectifs de la synthèse d'iodane- λ^3 comme le sont, par exemple, l'acide trichloroisocyanurique (TCICA) utilisé dans la synthèse du réactif de Togni **9**⁶⁵ ou le SelectFluor® employé par Shreeve pour préparer le DIB **4**¹⁸ (Schéma 103).

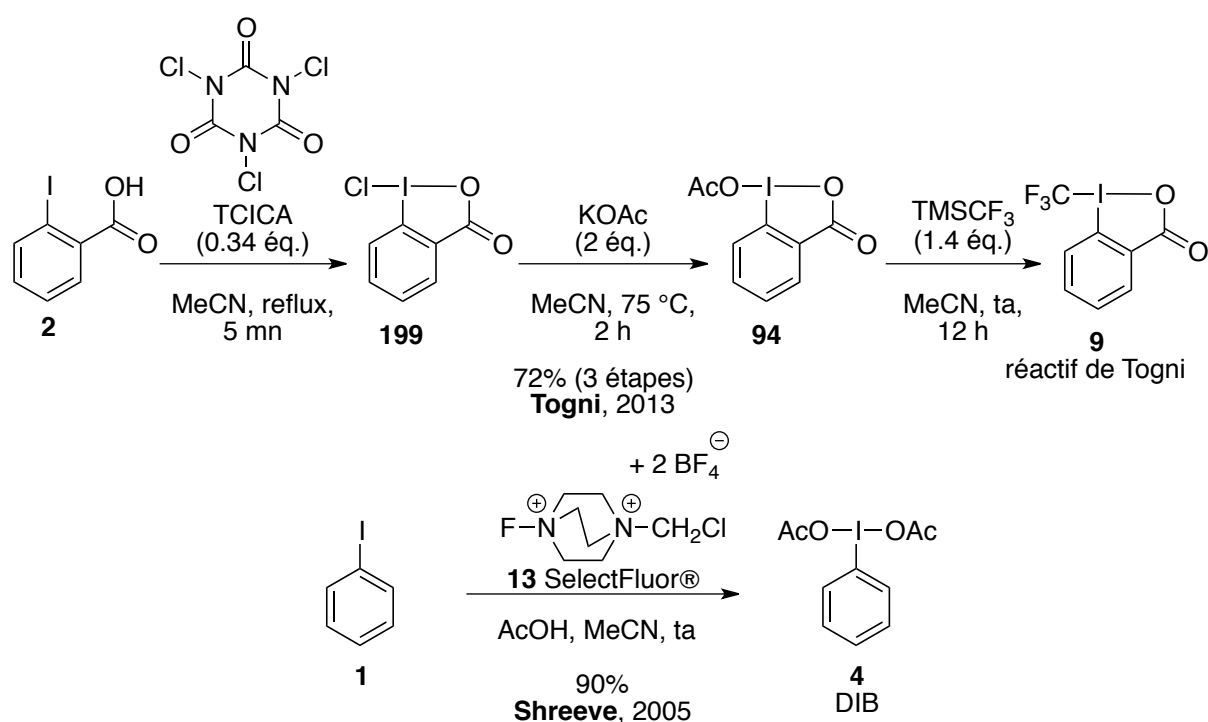


Schéma 103 : Exemples d'oxydation au TCICA et au SelectFluor®.

En utilisant un excès de TCICA (3.9 équivalents de Cl^+) dans l'acétonitrile fraîchement distillé en chauffant à 75 °C, le bis(iodoarène) (*R,R*)-**170a** est quantitativement converti en bis(iodane- λ^3) (*R,R*)-**200**. Une simple filtration sur Célite (Schéma 104) permet d'isoler le produit sous la forme d'un solide jaune. La réaction à température ambiante est plus lente (~ 3 jours) à cause de la faible solubilité du substrat (*R,R*)-**170a** dans l'acétonitrile.

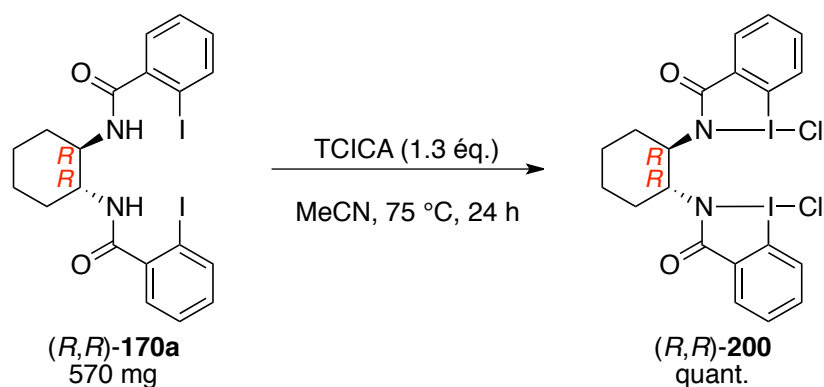


Schéma 104 : Oxydation du iodoarène (*R,R*)-**170a** avec le TCICA.

Le degré d'oxydation du bis(iodane) (*R,R*)-**200** a été confirmé par RMN ^{13}C dans le CDCl_3 . En effet, le déplacement chimique du carbone C_{ipso} à 116.7 ppm est caractéristique d'un iode (III). Quant aux signaux attribués au CH lié à l'amide et au CO de l'amide, ils correspondent respectivement aux déplacements chimiques observés à 58.2 et 166.7 ppm (Figure 2).

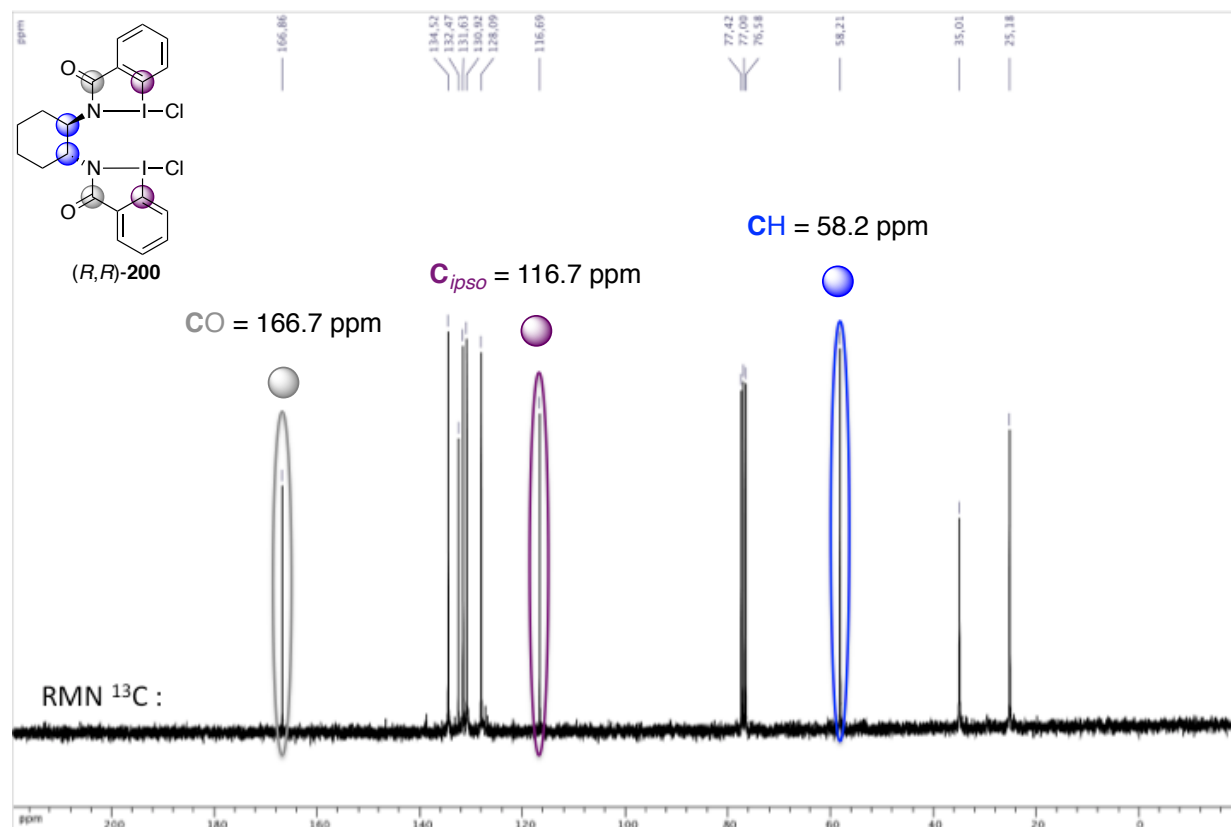


Figure 2 : Spectre RMN ^{13}C dans le CDCl_3 de (*R,R*)-**200**.

L'action de 2 équivalents d'acétate de potassium sur le bis(iodane- λ^3) (*R,R*)-**200** dans l'acétonitrile distillé permet de former très proprement un nouveau iodane- λ^3 , obtenu après évaporation à sec, avec un léger excès de masse. Cela est probablement dû à la présence de KCl formé au cours de la réaction. Le rendement n'est donc pas donné pour cette transformation. Nous envisageons deux structures possibles pour ce bis(iodane- λ^3) (Schéma 105) :

- une structure de type (*R,R*)-**201** qui possède un pont μ -oxo entre les deux centres iodés. Cette structure de type diacétate μ -oxo-diiodosyl est similaire à celles décrites par Ochiai (*R*)-**203**¹⁷ et Kita (*R*)-**39**.³¹
- un bis(iodane- λ^3) cyclique de type benziodazole (*R,R*)-**202** analogue au iodane- λ^3 **204**.¹⁰⁶

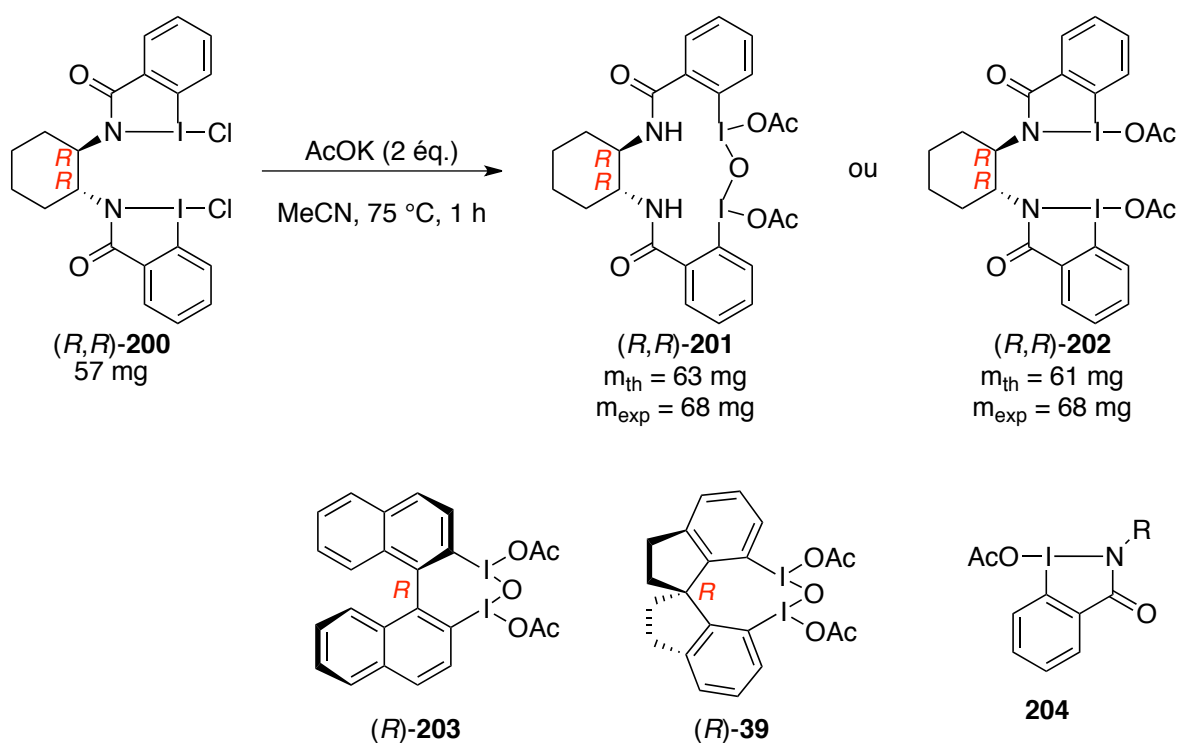


Schéma 105 : Réaction d'échange de ligands sur (*R,R*)-**200**.

A ce stade, nous ne pouvons pas discriminer les deux propositions de structure. Une analyse par spectrométrie de masse devrait permettre cette discrimination (pics moléculaires respectivement attendus à $m/z = 708$ pour (*R,R*)-**201** et $m/z = 690$ pour (*R,R*)-**202**), mais les iodanes sont connus pour leur sensibilité dans ces conditions d'analyse : ils peuvent subir des processus de dismutation (*i.e.* $2 \text{ I(III)} \rightarrow \text{I(I)} + \text{I(V)}$), d'échanges de ligands avec le solvant d'analyse (*i.e.* MeOH), de perte d'un fragment (*i.e.* si (*R,R*)-**201** perd H_2O et conduit à l'obtention de la masse de (*R,R*)-**202**). La RMN, ^1H et ^{13}C , reste donc la meilleure technique d'analyse des

iodanes, même si elle n'apporte que peu d'information sur les ligands hétéroatomiques de l'atome d'iode.

Le spectre RMN ^1H indique qu'il s'agit d'un composé C_2 -symétrique. De plus, grâce à l'intégration des protons des signaux des acétates CH_3 ($\delta = 2.14$ ppm, 6H) par rapport à ceux des CH en α de l'amide ($\delta = 4.36 - 4.39$ ppm, 2H), nous constatons qu'il y a un ligand acétate sur chaque atome d'iode (Figure 3).

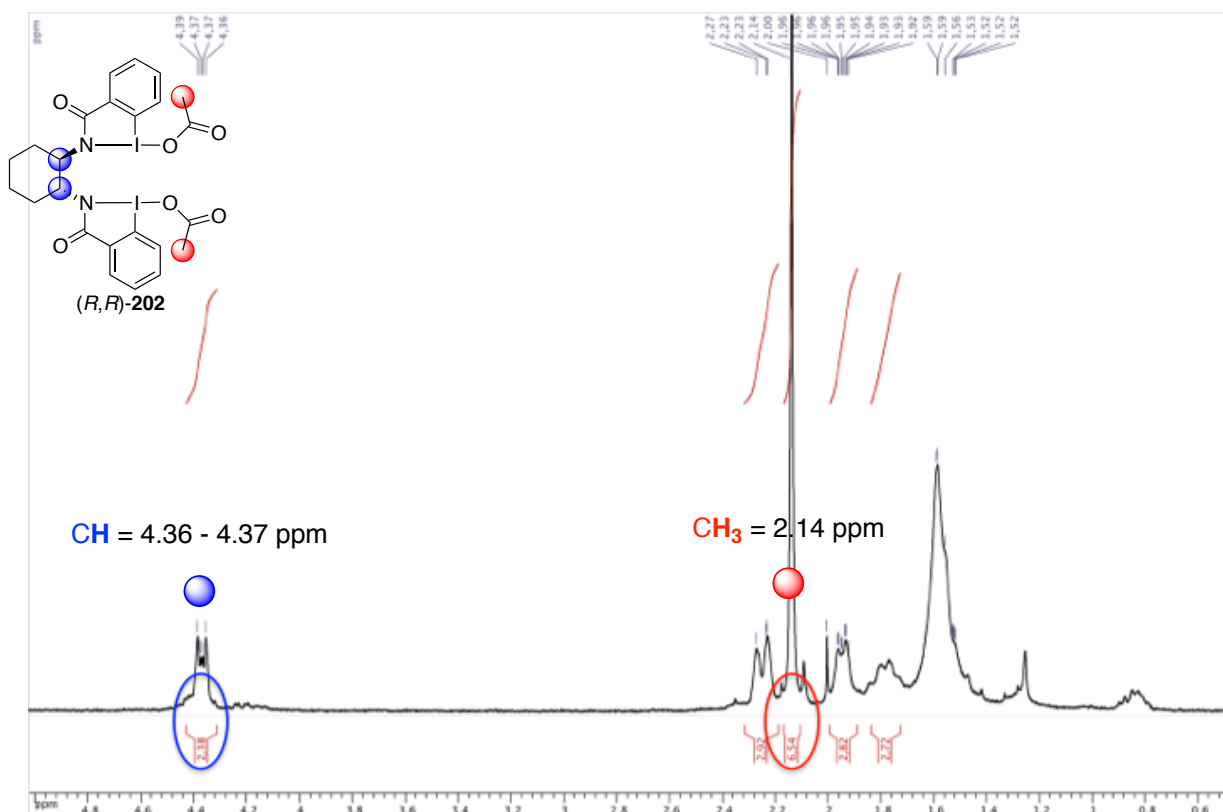


Figure 3 : Spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 de (R,R) -**202**.

La comparaison des données du spectre RMN ^1H aux valeurs de déplacement chimique de composés connus nous a permis de dégager une tendance visant à discriminer la structure cyclique et le composé présentant un pont μ -oxo (Figure 4). Les groupes acétates de ces derniers ont des déplacements chimiques légèrement plus blindés ($\delta = 1.79$ à 1.99 ppm) que ceux du DIB **4** ($\delta = 1.99$ ppm) pris ici comme référence, tandis que ceux des benziodazoles **204** ont des déplacements chimiques plus légèrement déblindés ($\delta = 2.07$ à 2.17 ppm). Le déplacement chimique de notre composé ($\delta = 2.14$ ppm) serait donc plus proche d'une structure cyclique de type bis(benziodazole) du type (R,R) -**202**.

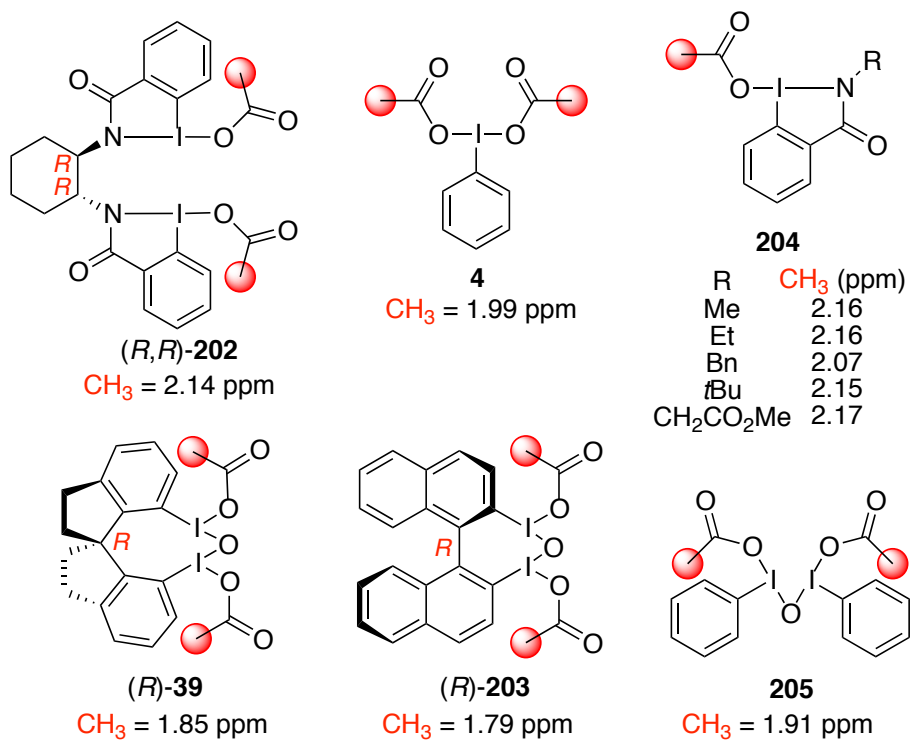


Figure 4 : Déplacements chimiques des acétates en RMN ¹H dans le CDCl₃.

La RMN ¹³C peut-elle nous aider à confirmer la tendance dégagée par l'analyse des déplacements chimiques en RMN ¹H ?

La RMN ^{13}C nous permet de confirmer la symétrie de la molécule et qu'il s'agit bien d'un iodane- λ^3 ($\delta\text{C}_{\text{ipso}} = 117.3$ ppm). Les signaux de l'acétate sont observés avec des déplacements chimiques de 177.2 ppm pour le CO et de 21.6 ppm pour le CH_3 . Le signal CH porteur de l'amide résonne à 58.2 ppm et le CO de l'amide à 166.7 ppm, comme dans le cas du composé chloré (*R,R*)-**200** (Figure 5).

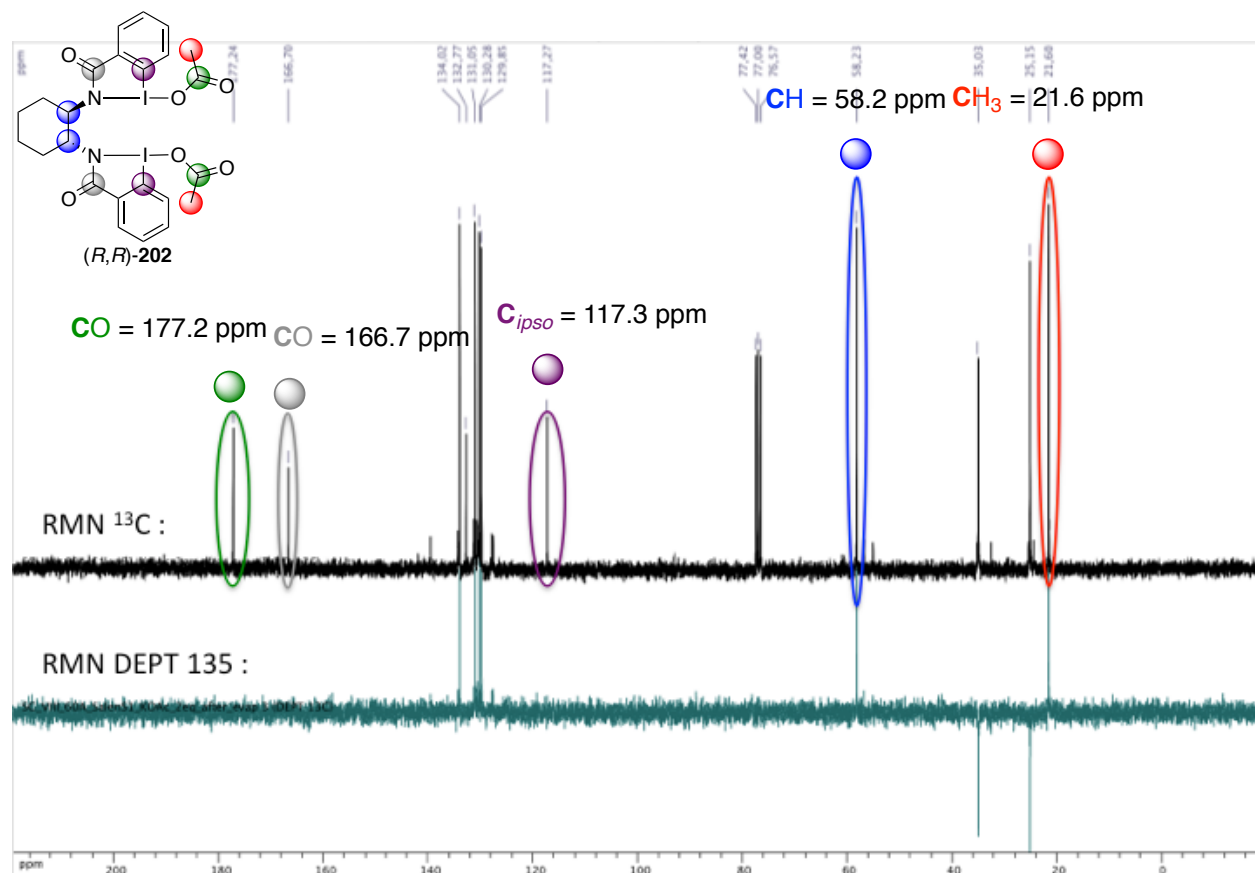


Figure 5 : Spectres RMN ^{13}C et DEPT-135 dans le CDCl_3 de (*R,R*)-**202**.

Les valeurs de déplacement chimique des C_{ipso} , CO , et CH_3 en RMN ^{13}C de plusieurs iodanes- λ^3 sont compilées dans le Tableau 6. Pour les composés (*R*)-**39**, **206** et (*R,R*)-**202**, $\delta\text{C}_{\text{ipso}} = 116.6 - 117.3$ ppm et pour le DIB **4** et **205**, $\delta\text{C}_{\text{ipso}} = 122.5 - 123.8$ ppm. Pour l'ensemble de ces structures, le déplacement chimique du carbonyle CO de l'acétate est compris entre 176.8 et 177.9 ppm, alors que celui du méthyle CH_3 se situe dans l'intervalle 21.2 - 21.9 ppm. Nous n'observons pas de tendance claire qui se dégage de l'analyse des déplacements chimiques en RMN ^{13}C et il nous est donc impossible de conclure pour l'une ou l'autre des familles de composés sur la base de la RMN ^{13}C .

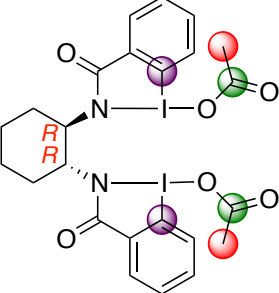
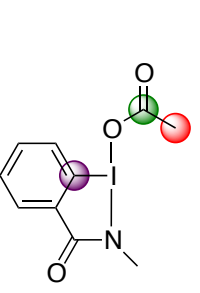
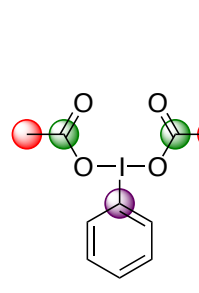
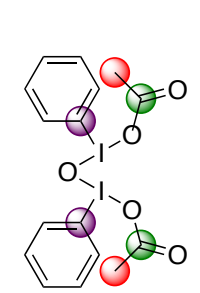
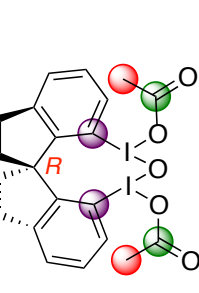
				
$C_{ipso} = 117.3 \text{ ppm}$	$C_{ipso} = 116.7 \text{ ppm}$	$C_{ipso} = 122.5 \text{ ppm}$	$C_{ipso} = 123.8 \text{ ppm}$	$C_{ipso} = 116.6 \text{ ppm}$
$CO = 177.2 \text{ ppm}$	$CO = 177.9 \text{ ppm}$	$CO = 177.4 \text{ ppm}$	$CO = 176.8 \text{ ppm}$	$CO = 177.2 \text{ ppm}$
$CH_3 = 21.6 \text{ ppm}$	$CH_3 = 21.9 \text{ ppm}$	$CH_3 = 21.2 \text{ ppm}$	$CH_3 = 21.7 \text{ ppm}$	$CH_3 = 21.4 \text{ ppm}$

Tableau 6 : Déplacements chimiques en RMN ^{13}C dans le $CDCl_3$ de plusieurs iodanes- λ^3 .

En conclusion, sur la base de la RMN 1H et en comparaison avec les données de la littérature, nous proposons une structure de type bis(benziodazole) pour le composé **(R,R)-202**.

Le composé **(R,R)-202** a également été synthétisé en une étape par réaction de **(R,R)-170a** avec le SelectFluor®^{18,31} dans un mélange acétonitrile / acide acétique chauffé à 50 °C pendant 1 h. Après filtration et évaporation du solvant, un léger excès de masse est à nouveau obtenu (Schéma 106). L'analyse RMN 1H indique également la formation d'un sous-produit non identifié. Cette méthode s'avère moins efficace que la précédente (TCICA puis AcOK).

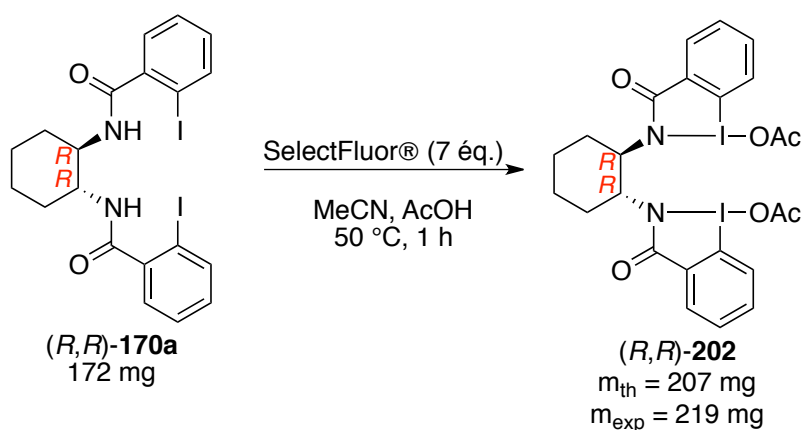


Schéma 106 : Synthèse du bis(iodane- λ^3) **(R,R)-202** à l'aide du SelectFluor®.

L'insertion d'un ligand acétate sur le benziodazole (*R,R*)-**202** est encourageante pour la synthèse d'un analogue chiral du réactif de Togni. Nous avons donc engagé (*R,R*)-**202** dans une réaction en présence de 2.8 équivalents de réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃) dans l'acétonitrile fraîchement distillé à température ambiante. Aucune évolution n'ayant été observée après 4 h de réaction, 5 équivalents de TMSCF₃ ont donc été ajoutés et le milieu réactionnel a été chauffé à 50 °C pendant 14 h (Schéma 107).⁶⁵ Lors du suivi de la réaction par RMN ¹H, nous avons observé la lente dégradation du bis(iodane-λ³) (*R,R*)-**202**.

L'activation du bis(iodane-λ³) (*R,R*)-**202** par l'intermédiaire d'un ligand tosylate en utilisant l'APTS dans un mélange CH₂Cl₂ / trifluoroéthanol (TFE) (méthode **A**) ou dans l'acétonitrile (méthode **B**) a été infructueuse (Schéma 107). Dans les deux cas, la formation du bis(iodoarène) (*R,R*)-**170a** est observée, ainsi que celle de différents produits de dégradation.

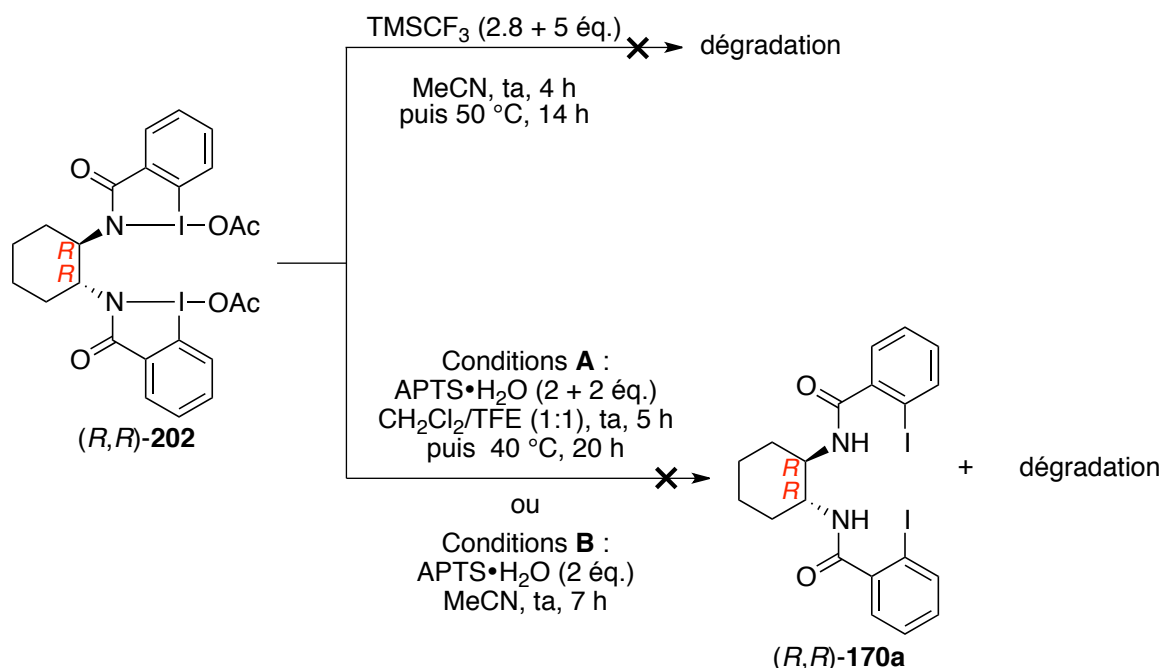


Schéma 107 : Tentative d'échange de ligands sur (*R,R*)-**202**.

Le bis(iodoarène) de type anthracényle (*R,R*)-**171a** a également été oxydé en utilisant TCICA (Schéma 108). Cette fois-ci, la réaction a été menée à température ambiante pour éviter toute réaction de rétro [4+2]. Plusieurs équivalents de TCICA ont été ajoutés au fur et à mesure du suivi RMN ¹H, pour arriver à conversion complète du substrat au bout de 21 h (Schéma 108). Sur le spectre RMN ¹³C, le déplacement chimique à 116.2 ppm est attribué au C_{ipso}, ce qui est caractéristique d'un iode (III).

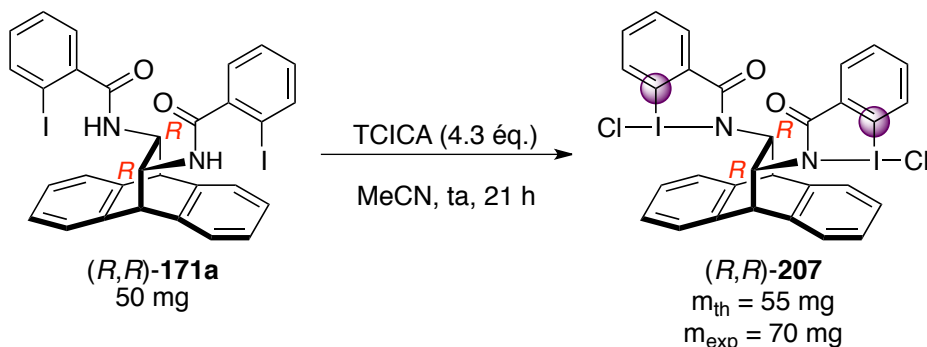


Schéma 108 : Oxydation de $(R,R)\text{-171a}$ avec du TCICA.

L'oxydation et l'introduction de ligands carbonés transférables sur les bis(iodoarènes) de type *Salen* n'ont pas été plus approfondies.

II.2. À partir d'iodoarènes biaryliques C_1 -symétriques

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la méthode *one-pot* mise au point par Olofsson pour la synthèse des sels d'alcynyliodonium⁸⁸ (voir chapitre 1 – partie III.2.d) et rappelée dans le Schéma 109.

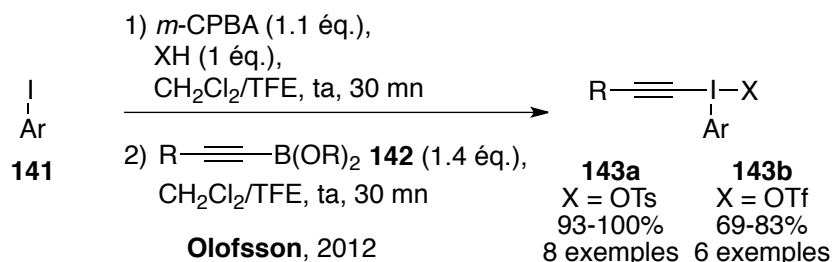


Schéma 109 : Synthèse des sels d'alcynyliodonium par Olofsson.

Appliquée à nos composés binaphtyliques en version acide carboxylique $(\pm)\text{-44}$ ou ester de méthyle $(\pm)\text{-164a}$, cette méthode ne s'est pas montrée efficace. En effet, l'oxydation au *m*-CPBA en présence d'acide tosiq dans un mélange CH_2Cl_2 / TFE à température ambiante provoque une lente dégradation de l'iodoarène $(\pm)\text{-44}$ ou $(\pm)\text{-164a}$ (Schéma 110). L'ajout d'un équivalent d'ester boronique **207** au milieu réactionnel n'a pas permis la formation d'un produit majoritaire. Seuls des produits de dégradation de l'iodoarène sont obtenus dans les deux réactions.

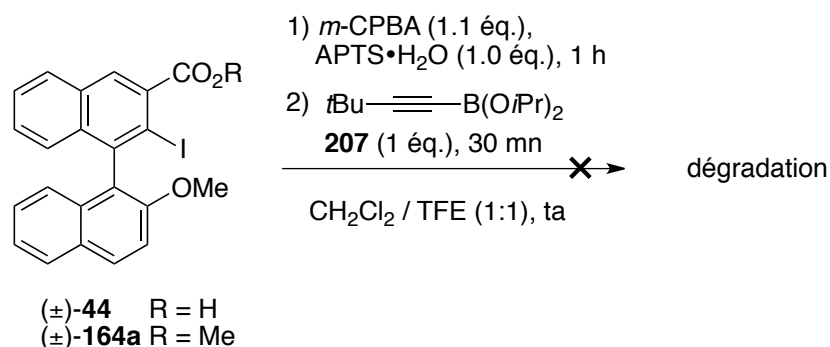
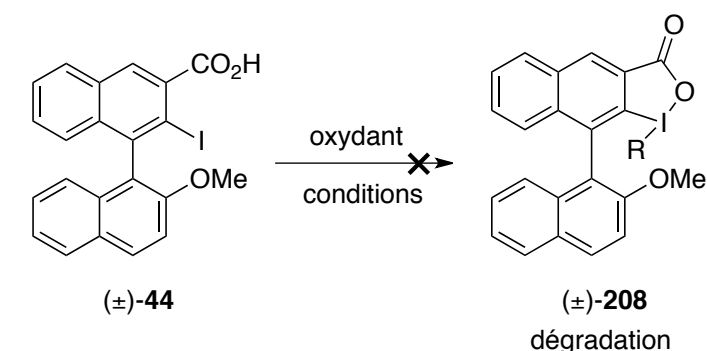


Schéma 110 : Tentative de synthèse *one-pot* de sels d'alcynyliodonium.

Le TCICA qui a permis une oxydation propre des bis(iodoarènes) de type *Salen*, a été testé sur le binaphtyle acide (±)-**44** pour la formation de la benziodoxolone (±)-**208** (R = Cl) (Schéma 111). L'oxydation a tout d'abord été effectuée en présence de 0.34 équivalents de TCICA à reflux dans l'acétonitrile fraîchement distillé. La dégradation du substrat a alors été observée en RMN ¹H au bout de 5 mn (entrée 1). Les essais d'oxydation à température ambiante (entrée 2) et à -30 °C (entrée 3) ont abouti au même résultat négatif. Le SelectFluor® a ensuite été envisagé comme alternative. L'oxydation de (±)-**44** en présence 3 équivalents de SelectFluor® dans un mélange MeCN / AcOH à température ambiante pendant une nuit a conduit à la dégradation de (±)-**44** (entrée 4). Lors du suivi de la réaction par RMN ¹H, la disparition de (±)-**44** est constatée au bout d'une heure de réaction (entrée 5). L'oxydation de (±)-**44** avec 3 équivalents de SelectFluor® dans l'acétonitrile pur dans le but de former une fluorobenziodoxolone a également échoué (entrée 6).



entrée	oxydant	conditions	R
1	TCICA (0.34 éq.)	MeCN, reflux, 5 mn	Cl
2	TCICA (0.34 éq.)	MeCN, ta, 1.5 h	Cl
3	TCICA (0.34 éq.)	MeCN, -30 °C, 2 h	Cl
4	SelectFluor® (3 éq.)	MeCN/AcOH, ta, 14 h	OAc
5	SelectFluor® (3 éq.)	MeCN/AcOH, ta, 1 h	OAc
6	SelectFluor® (3 éq.)	MeCN, ta, 2 h	F

Schéma 111 : Tentatives d'oxydation du iodoarène (±)-**44**.

Finalement, nous avons testé des conditions d'oxydation précédemment décrites au laboratoire³⁵ : l'oxydation au DMDO (4 équiv.) du composé (±)-**44** donne exclusivement l'iodane-λ³ (±)-**209** avec 92% de rendement. L'accès à un analogue chiral du réactif de Togni passe par l'introduction d'un ligand acétoxy sur le centre iodé. Pour cela, deux méthodes ont été testées (Schéma 112) :

- les conditions **A** font appel à un mélange acétate de potassium / anhydride acétique dans l'acétonitrile distillé, à température ambiante pendant 3 h. Ensuite, 2 équivalents de TMSCF_3 sont ajoutés et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 1 h.
- les conditions **B** font appel à un mélange acide acétique / anhydride acétique, puis à l'ajout de 2 équivalents de TMSCF_3 .

Lors du suivi réactionnel par RMN ^{19}F , le signal caractéristique d'une liaison I– CF_3 compris entre –25 et –45 ppm n'est malheureusement pas observé. Le spectre RMN ^1H fait apparaître plusieurs produits de dégradation.

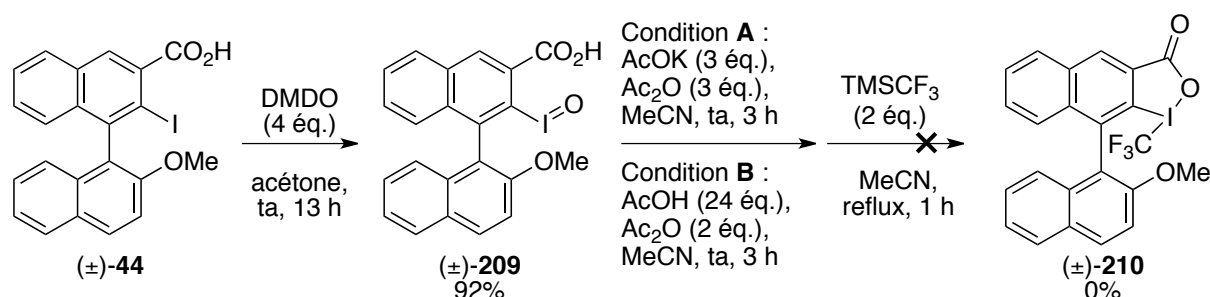


Schéma 112 : Essais de synthèse d'un analogue chiral du réactif de Togni (±)-210.

Le SelectFluor® a été testé sur les versions ester de méthyle de l'iodobinaphtyle (±)-164a et de l'iodobiphényle (±)-166a. Les diacétoxy-iodanes- λ^3 (±)-211 et (±)-212 sont générés avec succès dans un mélange acétonitrile /acide acétique, puis sont engagés dans un processus d'échange de ligands avec 1 équivalent d'acide tosiq, avant qu'un équivalent d'ester boronique **207** soit ajouté dans un mélange CH_2Cl_2 / TFE à température ambiante (Schéma 113). Hélas, les sels d'alcyneiodonium (±)-213 ou (±)-214 ne sont pas obtenus et seuls des produits de dégradation et l'iodoarène de départ sont observés sur le spectre RMN ^1H du produit brut.

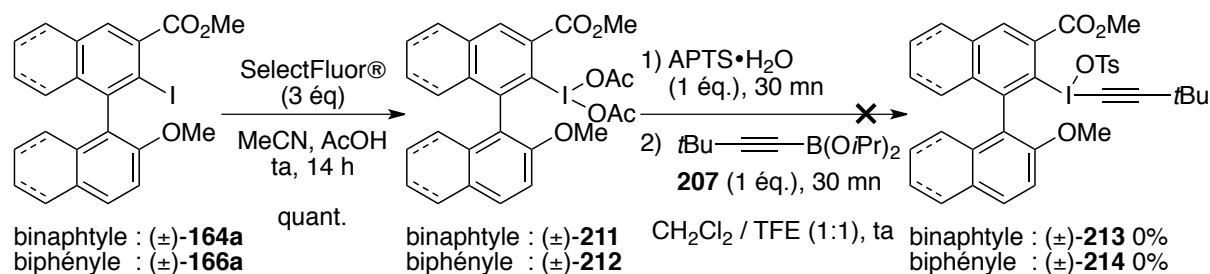


Schéma 113 : Essais d'insertion d'un alcyne sur les biaryles C_1 -symétriques (±)-164a et (±)-166a.

Le suivi par RMN ^1H de la réaction réalisée avec le binaphtyle ($\pm$)-**164a** est présenté dans la Figure 6. Le signal du **H** aromatique de l'iodoarène ($\delta = 8.26$ ppm) est déblindé jusqu'à $\delta^{\text{H}} = 8.80$ ppm après oxydation. Après l'ajout d'un équivalent d'APTS, la dégradation partielle du iodane- λ^3 ($\pm$)-**211** est observée ainsi que l'apparition de l'iodoarène ($\pm$)-**164a**. Après l'addition d'un équivalent d'ester boronique, de nouveaux produits non identifiés apparaissent sur le spectre RMN ^1H (Figure 6).

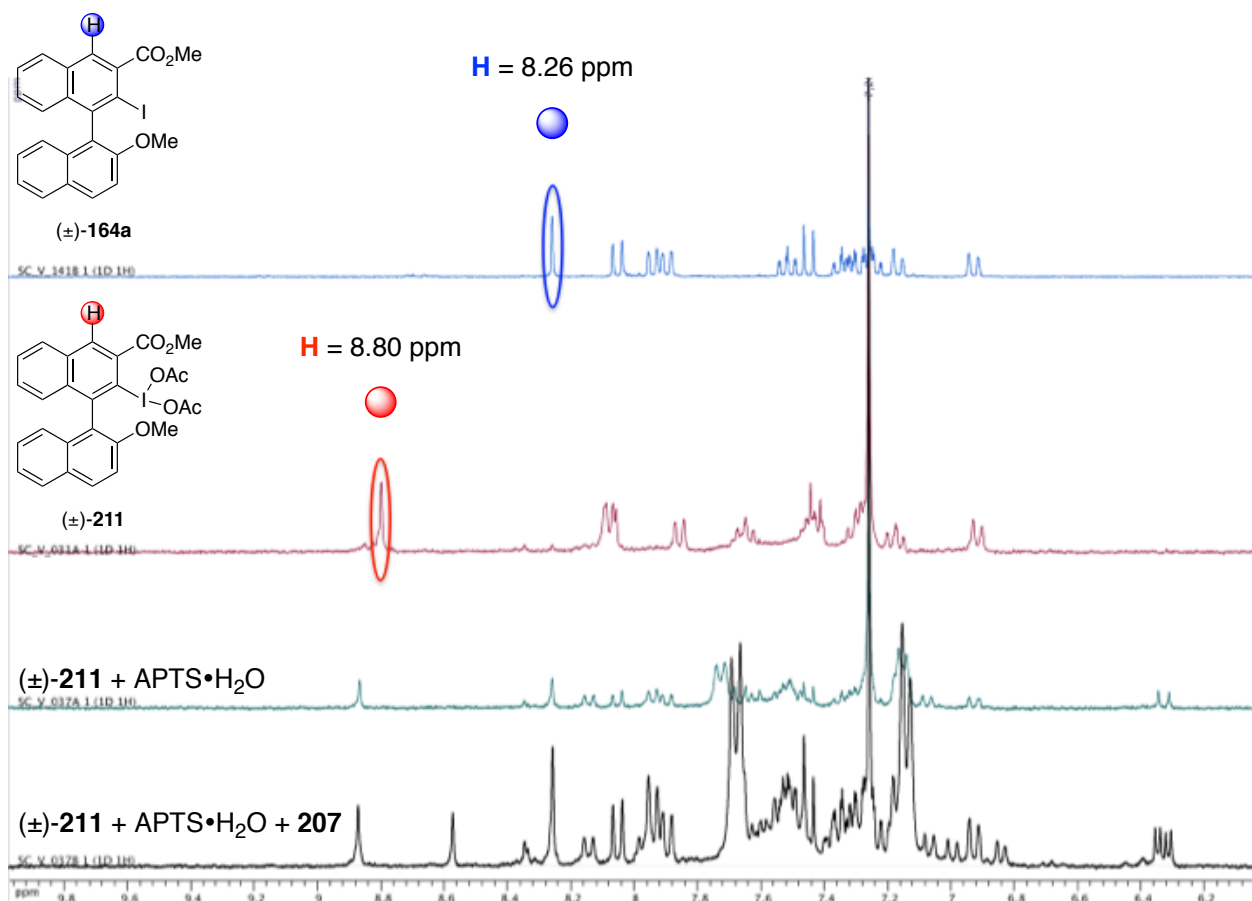


Figure 6 : Suivi réactionnel par RMN ^1H dans le CDCl_3 .

Ces quelques résultats négatifs nous ont amené à travailler parallèlement sur les bis(iodoarènes) biaryliques C_2 -symétriques.

II.3. À partir de bis(iodoarènes) biaryliques C_2 -symétriques

À mon arrivée au laboratoire, le Dr Bosset venait d'obtenir un résultat très intéressant. L'oxydation du biphenyle ($\pm$)-**47** au SelectFluor® dans un mélange MeCN / AcOH lui a permis de former le composé ($\pm$)-**215** (Schéma 114), avant d'effectuer un premier échange de ligand avec l'acide tosiue et d'ajouter l'ester boronique **207** dans l'acétonitrile. Il a ainsi observé le tosylate d'alcynyliodonium ($\pm$)-**216**! La RMN ^1H de ($\pm$)-**216** permet d'identifier le singulet du *t*Bu, les signaux des

tosylates ainsi que les signaux du squelette octahydro-1,1'-binaphtyle. Cependant, le composé ($\pm$)-**216** s'est dégradé durant l'analyse RMN ^{13}C et sa caractérisation complète n'a pas pu être réalisée. Ce résultat préliminaire est malgré tout très important car il prouve que l'insertion de ligands carbonés transférables est réalisable sur les iodoarènes chiraux développés au laboratoire. Ce résultat est aussi le point de départ de mes travaux de thèse.

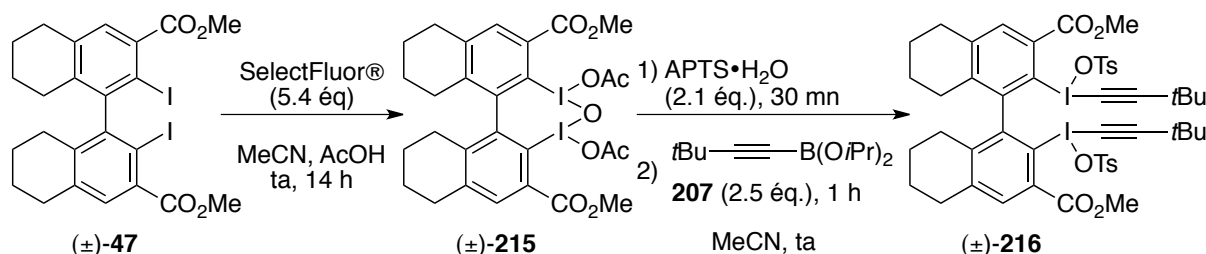


Schéma 114 : Synthèse du tosylate d'alcynyliodonium ($\pm$)-**216**.

Les réactions d'optimisation de la synthèse des sels d'alcynyliodonium ont été réalisées sur le binaphtyle ($\pm$)-**168**, plus accessible que son homologue biphényle ($\pm$)-**47**.

Nous avons tout d'abord essayé la méthodologie *one-pot* d'Olofsson qui permet un accès simple et rapide aux sels d'alcynyliodonium. Cette méthode a été testée sur les dérivés acide carboxylique ($\pm$)-**177** et ester de méthyle ($\pm$)-**168** des bis(iodoarènes) binaphtyliques.⁸⁸ Hélas, nous ne formons pas les sels d'alcynyliodonium attendus, mais seulement des produits de dégradation du substrat binaphtyle (Schéma 115).

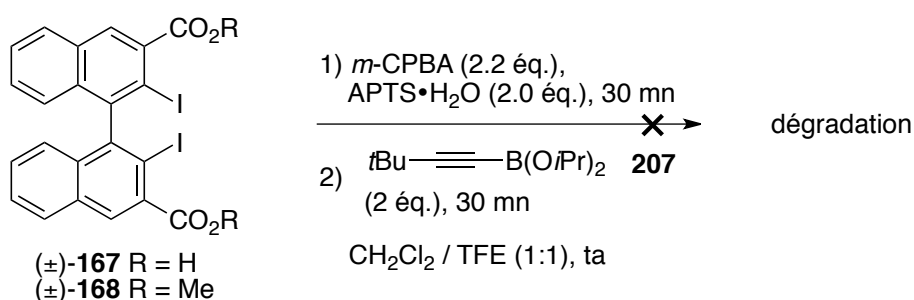


Schéma 115 : Tentative de synthèse *one-pot* des sels d'alcynyliodonium.

Nous nous sommes donc intéressés à la séquence réactionnelle découverte par le Dr. Bosset et nous avons cherché à optimiser les conditions de synthèse du sel d'alcynyliodonium ($\pm$)-**216**. Comme nous l'avons déjà vu, le SelectFluor® a été utilisé par exemple pour la formation du DIB **4** par Schreeve¹⁸ et pour la synthèse de l'iodane chiral (*R*)-**39** par Kita³¹ (Schéma 116). Dans la synthèse de Kita, l'acétonitrile

est évaporé, puis un traitement aqueux suivi d'une extraction avec du CH_2Cl_2 sont effectués pour éliminer les sous-produits issus du SelectFluor®. Après séchage et concentration de la phase organique, l'iodane (*R*)-**39** est ensuite précipité dans l'hexane.

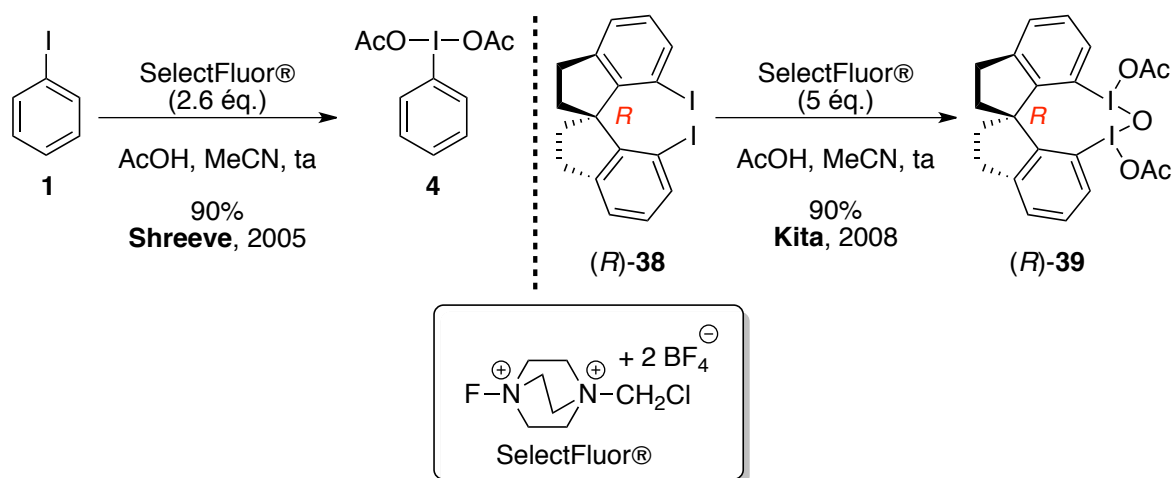


Schéma 116 : Rappel des synthèses d'iodanes- λ^3 avec du SelectFluor®.

Dans notre cas, le bis(iodoarène) ($\pm$)-**168** est oxydé en présence de 7 équivalents de SelectFluor® dans un mélange acétonitrile / acide acétique, à température ambiante. La formation du bis(iodane- λ^3) est observé par RMN ^1H après une nuit de réaction. Lors des essais de traitement aqueux, nous avons observé la formation de l'iodoarène ($\pm$)-**168** par réduction du bis(iodane- λ^3) formé. La réaction a alors été évaporée à sec, puis solubilisée dans le CH_2Cl_2 et enfin filtré pour éliminer les résidus de SelectFluor®. La RMN ^1H dans le $\text{DMSO}-d_6$ a confirmé l'absence de toutes traces d'impureté.

Comme pour les bis(iodanes- λ^3) de type *Salen*, deux structures sont possibles pour le produit issu de l'oxydation au SelectFluor® : le diacétoxy- μ -oxo-diiodosyl binaphtyle ($\pm$)-**217** et le bis(diacétoxy)iodane- λ^3 ($\pm$)-**218** (Schéma 117). Encore une fois, un léger excès de masse est obtenu, ce qui rend le calcul de rendement impossible.

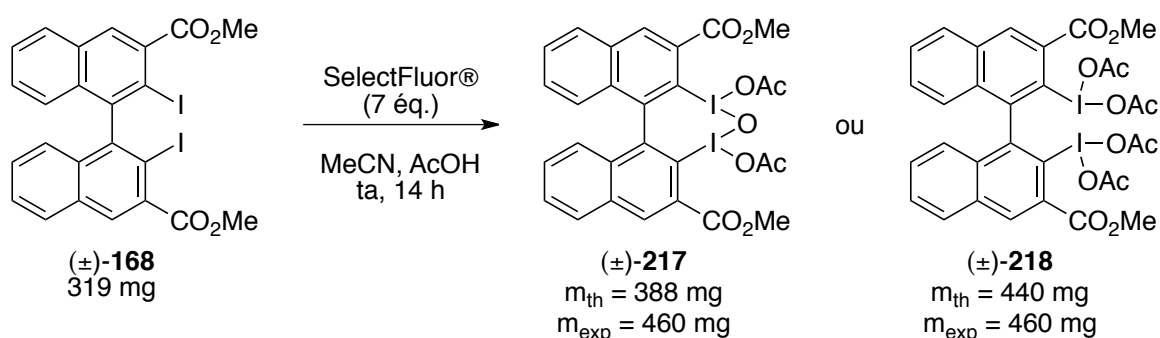


Schéma 117 : Oxydation du binaphtyle ($\pm$)-**168** en présence de SelectFluor®.

Seule la RMN ^1H a pu être réalisée dans le CDCl_3 . En effet, l'iodane est peu soluble dans ce solvant deutéré et la réduction de l'iodane est observée durant le temps d'analyse. Le même constat de la réduction de l'iodane a été fait dans le $\text{DMSO}-d_6$. Comme on peut le voir sur le spectre RMN ^1H , le signal des ligands acétoxy est mal résolu (singulet large) (Figure 7). De plus, le signal des acétates CH_3 intègre pour 9H ($\delta = 2.09$ ppm) par rapport au signal des ester de méthyle CH_3 qui est calibré à 6H ($\delta = 4.08$ ppm). On observe le même rapport d'intégration sur la RMN ^1H de la structure (*R*)-**39** de Kita, même si le signal des acétoxy est mieux défini (singulet, $\delta = 1.85$ ppm, 9H). Sans preuve supplémentaire, nous admettrons la structure ($\pm$)-**217** comportant un pont μ -oxo analogue aux composés de Kita (*R*)-**39**³¹ et d'Ochiai (*R*)-**203**¹⁷ vus précédemment.

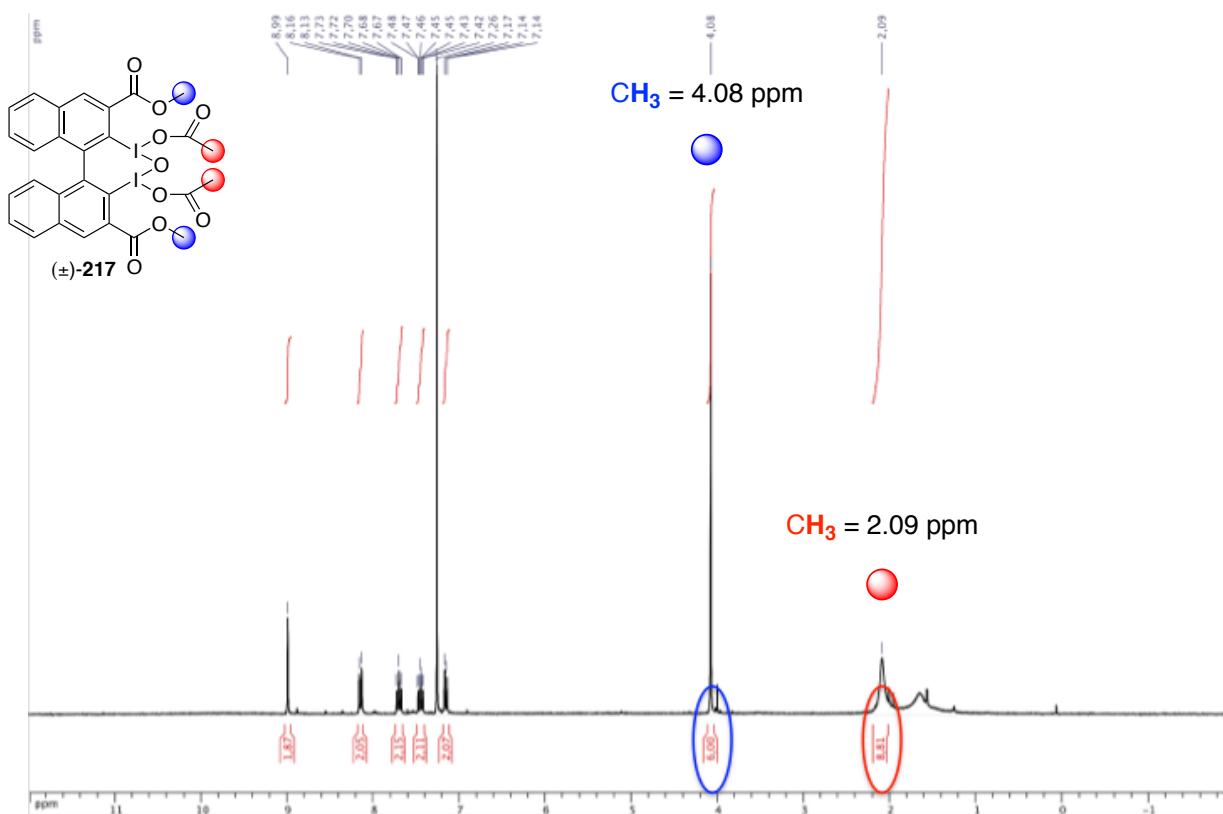
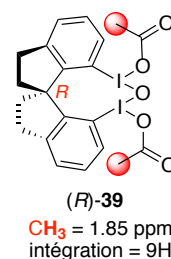


Figure 7 : Spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 de ($\pm$)-**217**.

Une proposition de mécanisme est envisagée pour expliquer la formation du diacétoxy- μ -oxo-diiodosyl binaphtyle ($\pm$)-**217** (Schéma 118). L'oxydation de l'iodoarène ($\pm$)-**168** en présence de SelectFluor® et d'acide acétique génère le bis(fluoro-acétoxy)iodane- λ^3 ($\pm$)-**219** : l'emploi de l'acide acétique en tant que solvant déplace l'équilibre vers la formation du bis(diacétoxy)iodane- λ^3 ($\pm$)-**218**. L'acétonitrile

et l'acide acétique ne sont pas distillés pour cette réaction et il est possible que l'eau résiduelle soit l'élément clé vers la formation du pont μ -oxo. Après un échange de ligands entre l'eau et un groupe acétoxy pour former le composé ($\pm$)-**220**, l'équilibre évolue vers la formation du diacétoxy- μ -oxo-diiodosyl ($\pm$)-**217** potentiellement plus stable que le bis(diacétoxy)iodane- λ^3 ($\pm$)-**218**.

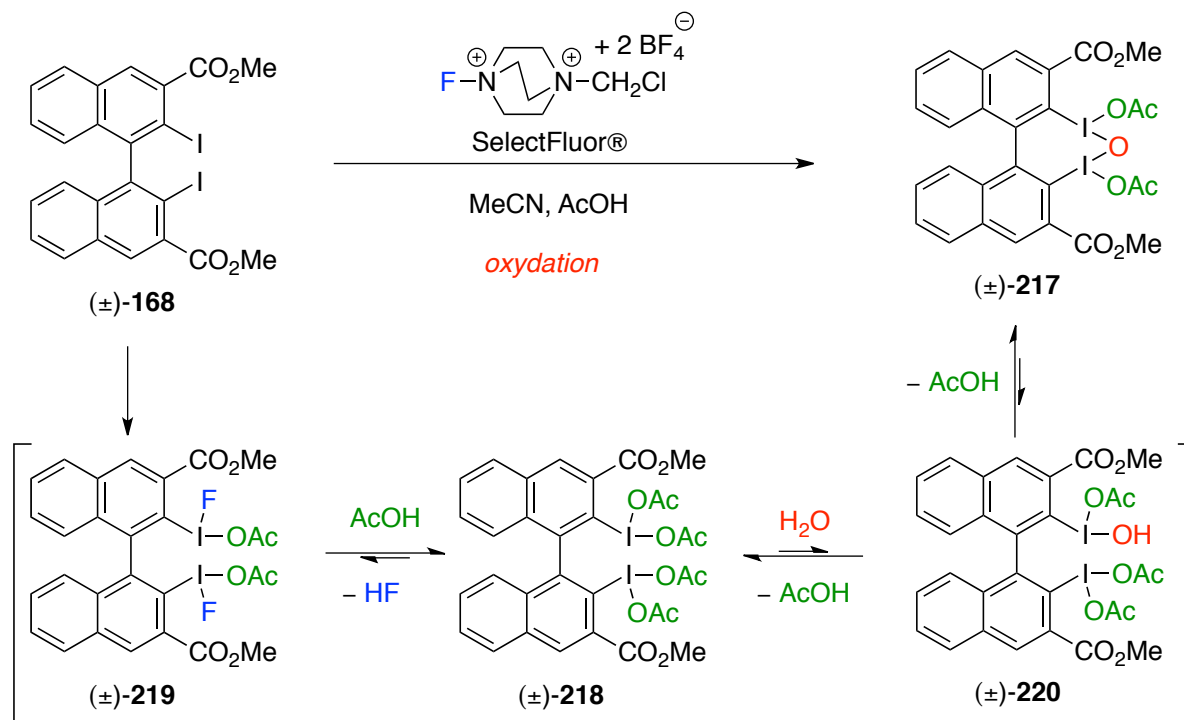


Schéma 118 : Formation du diacétoxy- μ -oxo-diiodosyl binaphtyle ($\pm$)-**217**.

La deuxième étape vers la synthèse des sels d'alcynyliodonium est l'échange des ligands acétatoxy par des tosyloxy. Cette réaction a été réalisée en additionnant 2 équivalents d'acide tosiq à l'iodane- λ^3 ($\pm$)-**217** dans l'acétonitrile, à température ambiante pendant 30 mn (Schéma 119). Après évaporation du solvant, on isole quantitativement le ditosyloxy- μ -oxo-diiodosyl ($\pm$)-**221**. Aucun excès de masse n'est observé. Le rendement est calculé sur les deux étapes (oxydation au SelectFluor® et échange de ligands).

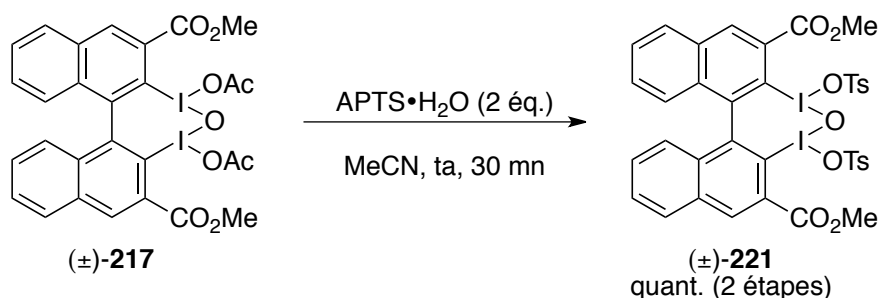


Schéma 119 : Formation du ditosyloxy- μ -oxo-diiodosyl binaphtyle ($\pm$)-**221**.

Le suivi réactionnel par RMN ^1H de ces étapes est présenté sur la Figure 8. Le déplacement chimique du H_4 de l'iodoarène ($\pm$)-**168** est de 8.36 ppm. Après l'oxydation au SelectFluor®, cet hydrogène est déblindé jusqu'à $\delta\text{H}_4 = 8.99$ ppm dans ($\pm$)-**217**, et après l'échange de ligands avec le tosylate, il atteint $\delta\text{H}_4 = 9.06$ ppm dans ($\pm$)-**221**. Pour le développement de version *one-pot*, chaque étape pourra être suivie en RMN ^1H .

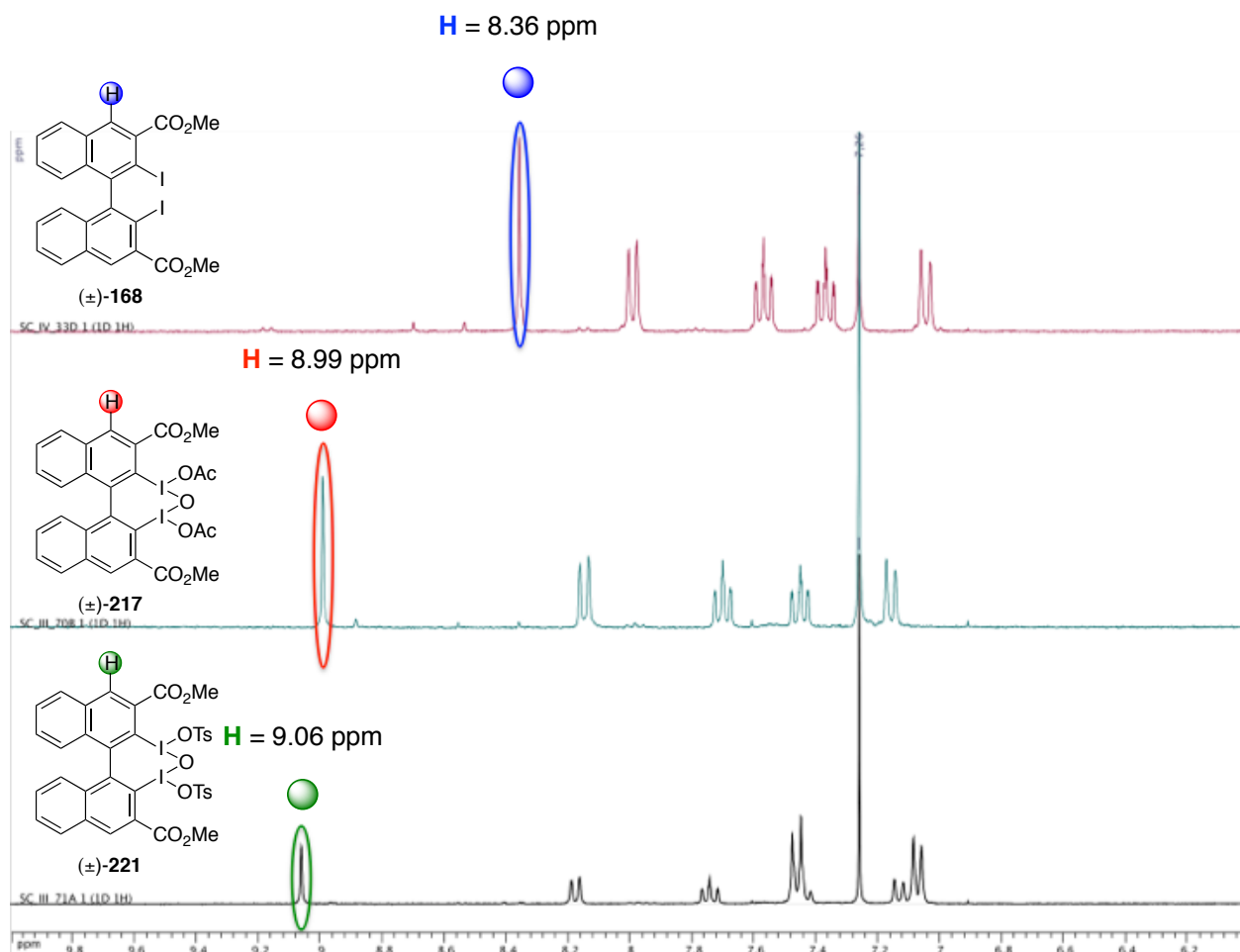
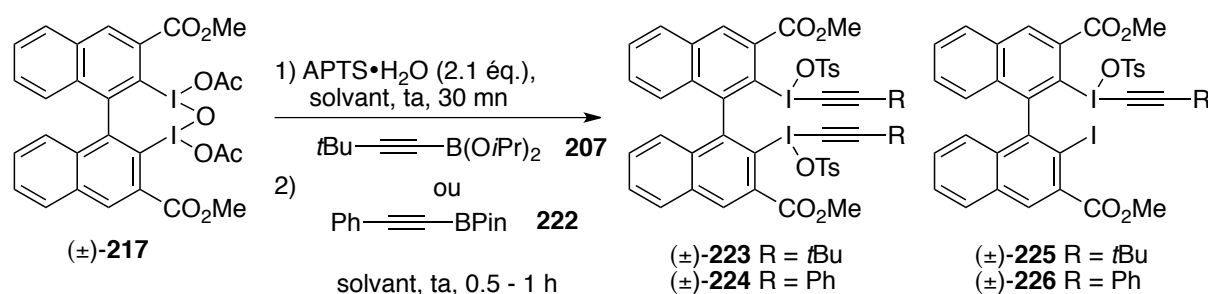


Figure 8 : Suivi réactionnel en RMN ^1H dans le CDCl_3 .

Finalement, nous avons testé l'insertion de ligands carbonés transférables sur l'iodane- λ^3 ($\pm$)-**217**, préalablement activé sous la forme de tosylate (Tableau 7). Pour cela, nous avons repris les conditions utilisées par le Dr Bosset pour la synthèse de ($\pm$)-**216** et le premier essai a donc été réalisé dans l'acétonitrile à température ambiante. Après ajout de l'ester boronique **207** et 30 minutes supplémentaires d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le spectre RMN ^1H du produit brut indique qu'il s'agit d'un mélange de produits C_2 -symétrique ($\pm$)-**223** et C_1 -symétrique ($\pm$)-**225** dans un ratio 1:0.6 (entrée 1). Lorsque l'ester boronique **222** est utilisé on observe cette fois-ci le produit C_1 -symétrique ($\pm$)-**226** et le bis(iodoarène)

(±)-**168** de départ dans un ratio de 1:0.4 (entrée 2). L'emploi d'un mélange CH₂Cl₂ / TFE similaire aux conditions de synthèse des sels d'alcynyliodonium d'Olofsson a été la solution pour former efficacement le bis(alcynyl-iodane λ³) (±)-**223** (entrée 3). À la fin de la réaction, le solvant est évaporé à sec et le brut est séché à la rampe à vide. Des lavages répétés avec des petits volumes d'Et₂O (3 x 5 mL) fournissent (±)-**223** avec 90% de rendement sur les trois étapes. Cependant, l'utilisation de l'ester boronique **222** dans le mélange CH₂Cl₂ / TFE a conduit à la formation de plusieurs produits de dégradation (entrée 4). Il semble que le groupement R porté par l'alcyne influence notablement la synthèse de l'iodane.



entrée	alcyne	solvant	R	produits (ratio)
1	207 (2.1 éq.), 0.5 h	MeCN	<i>t</i> Bu	(±)- 223 / (±)- 225 (1:0.6)
2	222 (2.1 éq.), 0.5 h	MeCN	Ph	(±)- 226 / (±)- 268 (1:0.4)
3	207 (2.1 éq.), 1 h	CH ₂ Cl ₂ / TFE (1:1)	<i>t</i> Bu	(±)- 223 90% (3 étapes)
4	222 (2.1 éq.), 1 h	CH ₂ Cl ₂ / TFE (1:1)	Ph	dégradation

Tableau 7 : Optimisation de la synthèse des bis(alcynyl-iodanes-λ³).

Le nombre d'équivalent d'APTS utilisés lors de la synthèse a aussi une importance. Avec 2.1 équivalents d'acide tosiq, on obtient l'iodane-λ³ (±)-**223** + APTS avec 90% de rendement (Schéma 120). L'excès d'acide tosiq est visible sur le spectre RMN ¹H : l'intégration des signaux du tosylate (5.5) est supérieure à celle attendue dans le cas où deux OTs seraient présents dans la structure (4) (Figure 9). Ce problème a été résolu en diminuant la quantité d'acide tosiq à 1.65 équivalents, ce qui équivaut à 1 tosylate par atome d'iode (Figure 9). Dans ce cas le bis(iodane-λ³) (±)-**223** est isolé avec un rendement global de 85%.

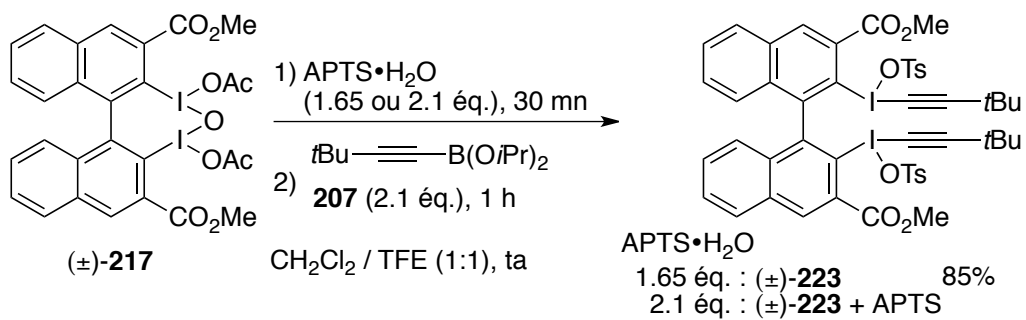


Schéma 120 : Influence du nombre d'équivalents d'APTS sur la synthèse.

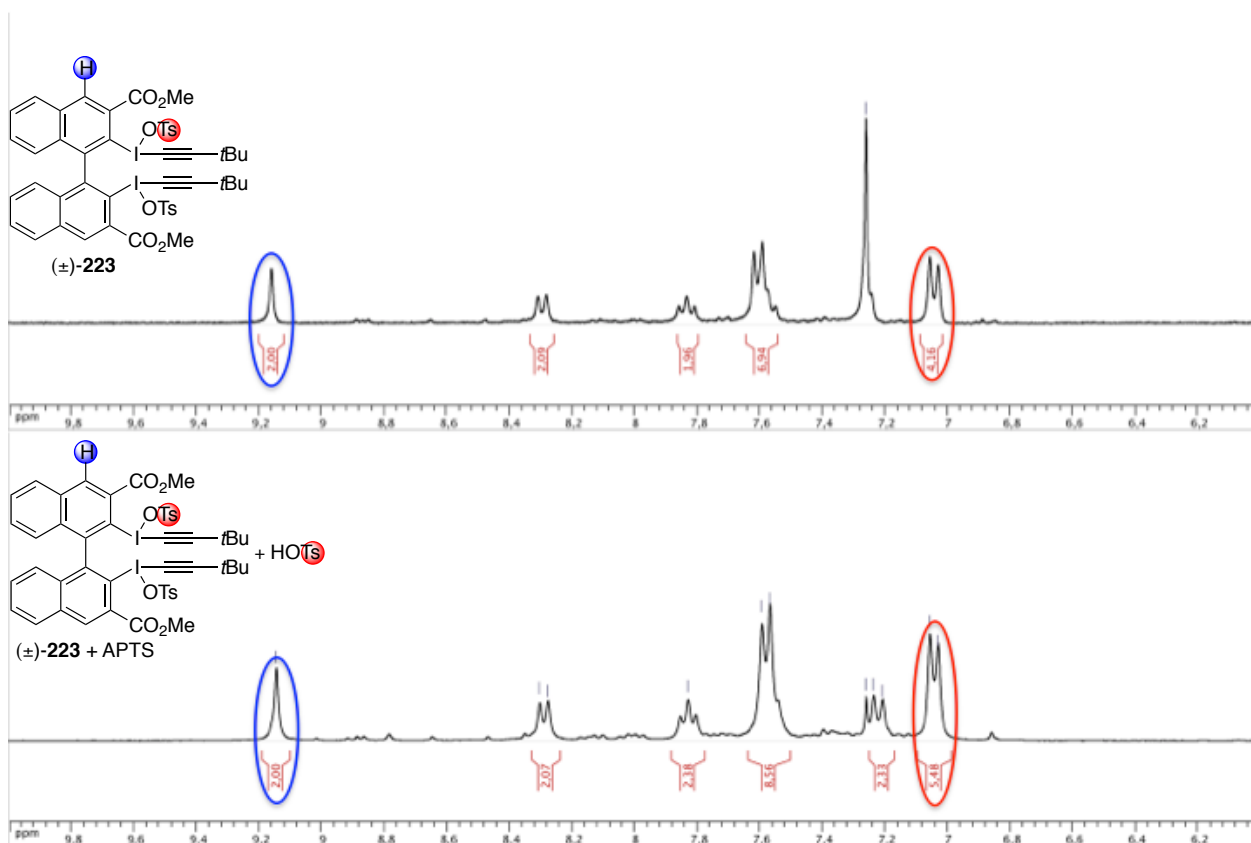


Figure 9 : Spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 de $(\pm)\text{-223}$ et $(\pm)\text{-223} + \text{APTS}$.

La caractérisation de cet iodane par RMN ^{13}C a confirmé qu'il s'agissait d'un iodane- λ^3 grâce au déplacement chimique caractéristique du C_{ipso} à 114.6 ppm. Quant au déplacement chimique du C_{β} de l'alcyne, il est à $\delta = 120.4$ ppm et entre bien dans la gamme de valeur de la littérature ($\delta\text{C}_{\beta} = 110 - 120$ ppm)⁵² (Figure 10).

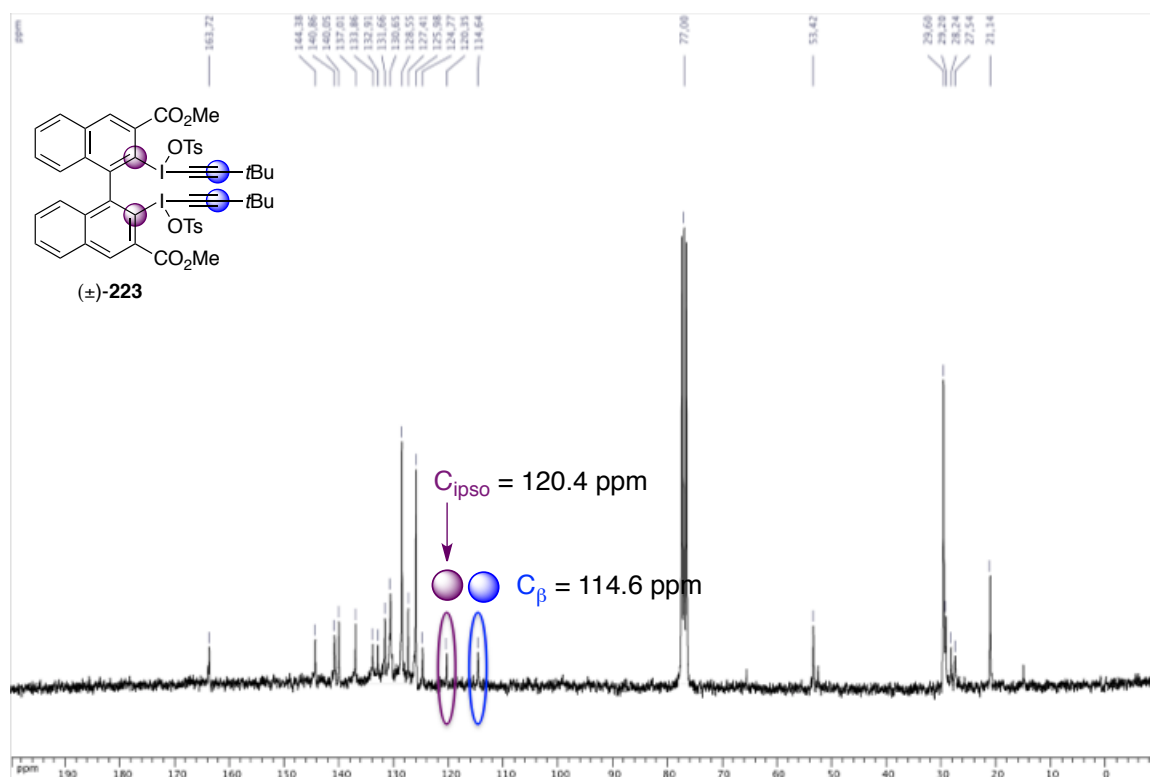


Figure 10 : Spectre RMN ^{13}C dans le CDCl_3 de $(\pm)\text{-223}$.

Sur le spectre IR, on observe également la bande d'intensité faible de l'alcyne à $\nu = 2184\text{ cm}^{-1}$, valeur caractéristique de la triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$ des sels d'alcynyliodonium ($\nu = 2190 - 2100\text{ cm}^{-1}$) (Figure 11).⁵²

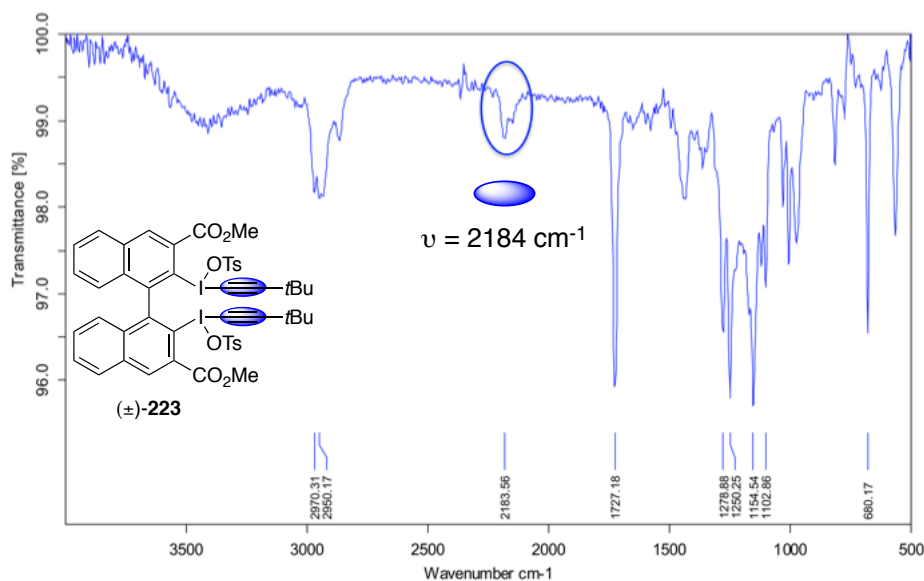


Figure 11 : Spectre IR de $(\pm)\text{-223}$.

II.4. À partir de bis(iodoaènes) biphényles C_2 -symétriques

II.4.a. Synthèse des ditosylates de bis(alcynyl-iodane- λ^3)

Le même protocole d'oxydation au Selectfluor® a été appliqué à la version biphényle ($\pm$)-**47** (Tableau 8). Le diacétoxy- μ -oxo-diiodosyl biphényle ($\pm$)-**215** est obtenu avec un léger excès de masse et est engagé dans la synthèse des tosylates de bis(alcynyl-iodane- λ^3).

L'introduction d'un alcyne porteur d'un groupement *t*Bu (Tableau 8, entrée 1) ou *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) (entrée 2) s'effectue sans difficulté en utilisant les esters boroniques **207** et **227**. Les bis(alcynyl-iodanes- λ^3) correspondants ($\pm$)-**216** et ($\pm$)-**228** sont obtenus avec respectivement 78% et 82% de rendement. Dans le cas de l'ester boronique **222a**, porteur d'un groupement phényle (entrée 3), un mélange d'iodane C_1 -symétrique et de l'iodoarène ($\pm$)-**47** est obtenu. L'utilisation de l'ester boronique **222b** (R = *n*Pr) entraîne la dégradation complète de l'iodane- λ^3 en plusieurs sous-produits (entrée 4), tandis que la réaction avec l'ester boronique porteur d'un alcyne vrai **222c** (R = H) provoque la réduction complète de l'iodane- λ^3 pour former ($\pm$)-**47** (entrée 5).

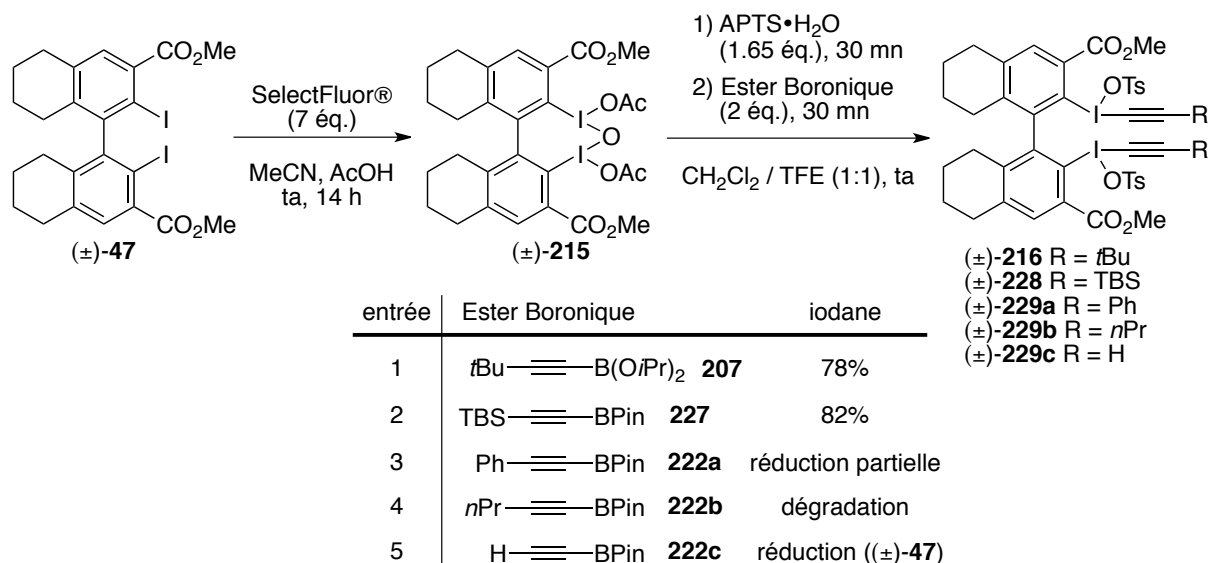


Tableau 8 : Synthèse des bis(alcynyl-iodanes- λ^3) ($\pm$)-**216** et ($\pm$)-**228**.

La synthèse des versions atropopures des ditosylates de bis(alcynyl-iodanes- λ^3) **216** et **228** a également été réalisée avec des rendements compris entre 80 et 85% (Schéma 121).

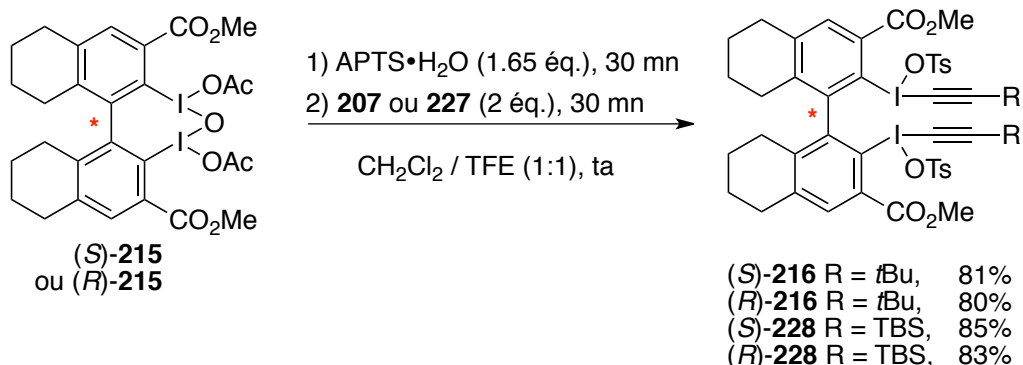


Schéma 121 : Synthèse des bis(alcynyl-iodanes- λ^3) chiraux **216** et **228**.

La caractérisation par RMN ¹³C des iodanes (±)-**228** et (±)-**216** a confirmé qu'il s'agit d'iodanes- λ^3 . Pour le bis(alcynyl-iodanes- λ^3) (±)-**228**, le C_{ipso} résonne à 120.4 ppm et le déplacement chimique du C_β est à δ = 113.7 ppm (Figure 12).

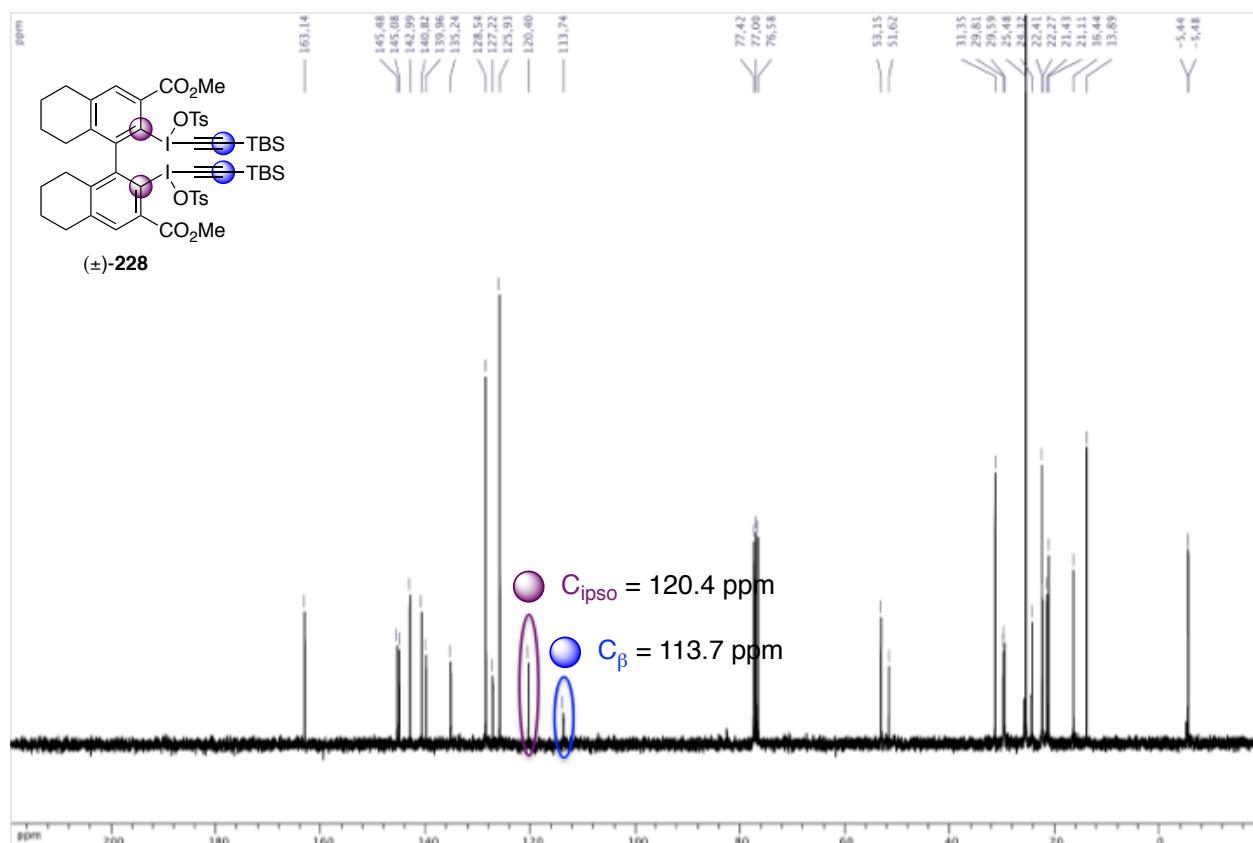


Figure 12 : Spectre RMN ¹³C dans le CDCl₃ de (±)-**228**.

Les carbones ont été identifiés grâce à une expérience HMBC (Figure 13). En effet, on observe une corrélation entre le C_{ipso} (δ = 120.4 ppm) et le H_{ar} (δ = 8.23 ppm), tandis que le C_β (δ = 113.7 ppm) corrèle avec les CH₃ du TBS (δ = 0.05 ppm et 0.09 ppm) (Figure 13.)

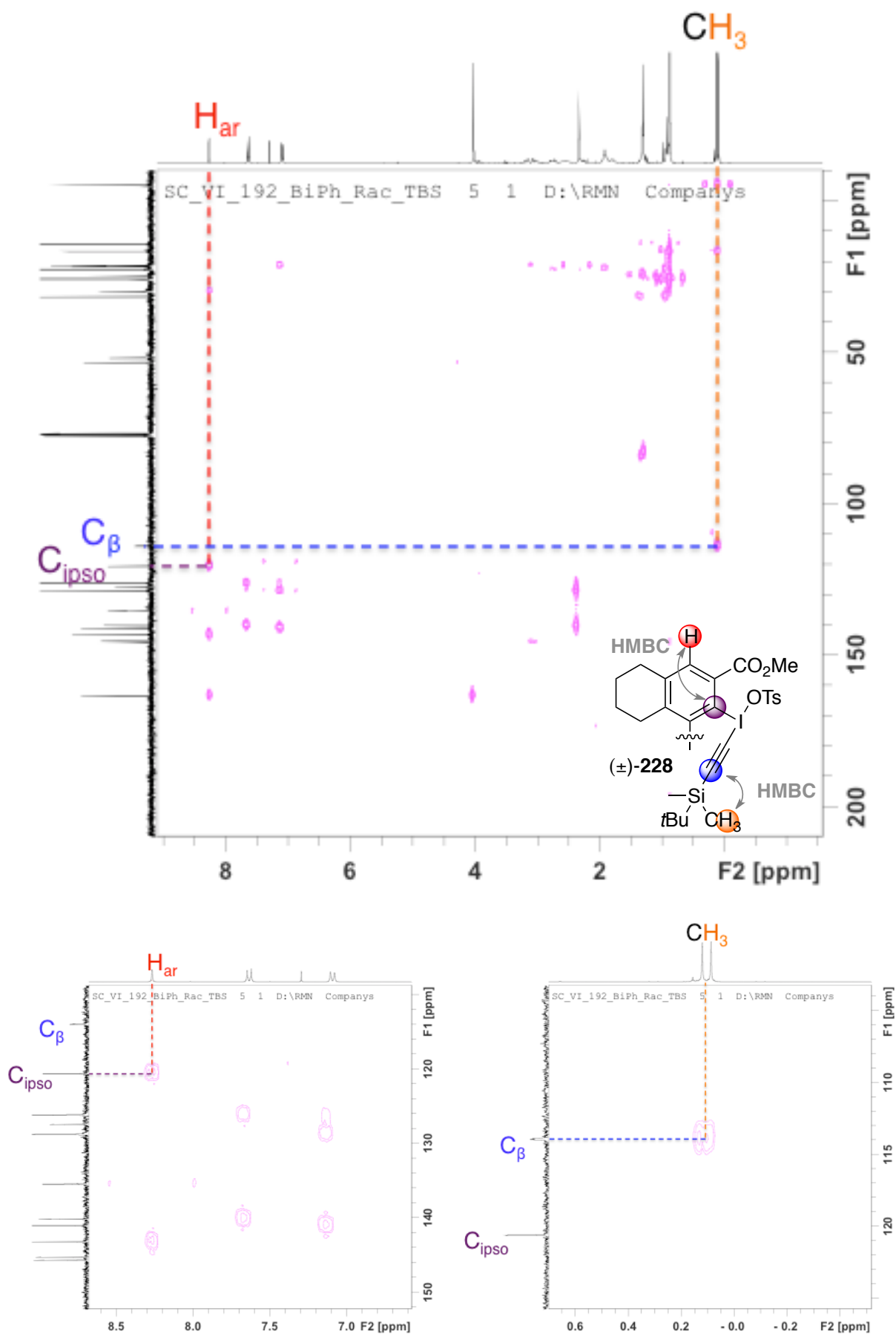


Figure 13 : HMBC dans le $CDCl_3$ de (±)-228.

Dans le cas du bis(alcynyl-iodane- λ^3) ($\pm$)-**216**, on observe les déplacements chimiques suivants : $\delta C_{ipso} = 119.7$ ppm et $\delta C_{\beta} = 114.9$ ppm (Figure 14).

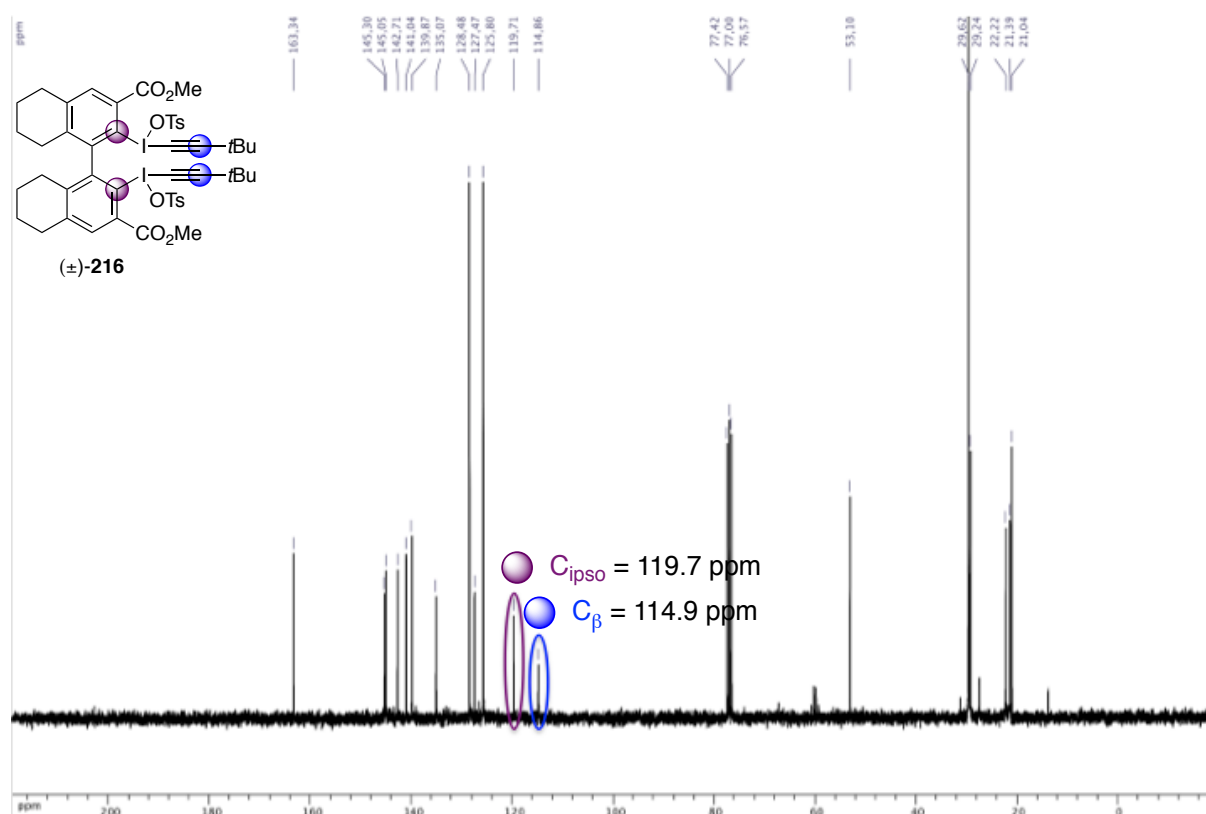


Figure 14 : Spectre RMN ^{13}C dans le $CDCl_3$ de ($\pm$)-**216**.

Les carbones ont été identifiés grâce à une expérience HMBC (Figure 15). En effet, on observe une corrélation entre le C_{ipso} ($\delta = 119.7$ ppm) et le H_{ar} ($\delta = 8.07$ ppm), tandis que le C_{β} ($\delta = 114.9$ ppm) est en interaction avec les CH_3 du tBu ($\delta = 1.04$ ppm) (Figure 15.)

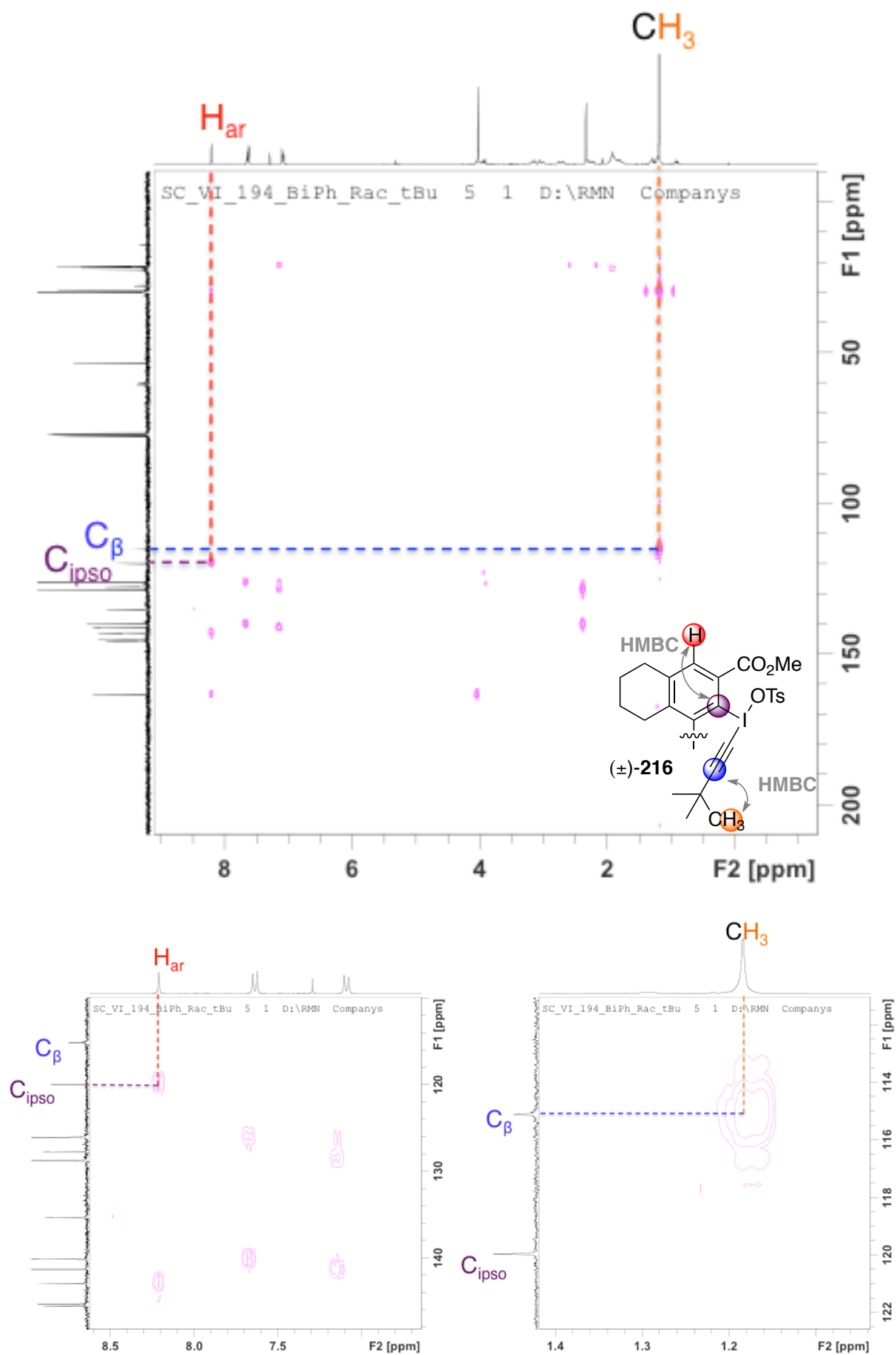


Figure 15 : HMBC dans le CDCl₃ de (±)-216.

Les bis(alcynyl-iodanes- λ^3) ($\pm$)-**216** et ($\pm$)-**228** ont également été caractérisés par IR. La bande caractéristique d'intensité faible de l'alcyne est bien visible à $\nu = 2184 \text{ cm}^{-1}$ pour le composé ($\pm$)-**216**, cependant on ne l'observe pas sur le spectre du composé ($\pm$)-**228** (Figure 16).

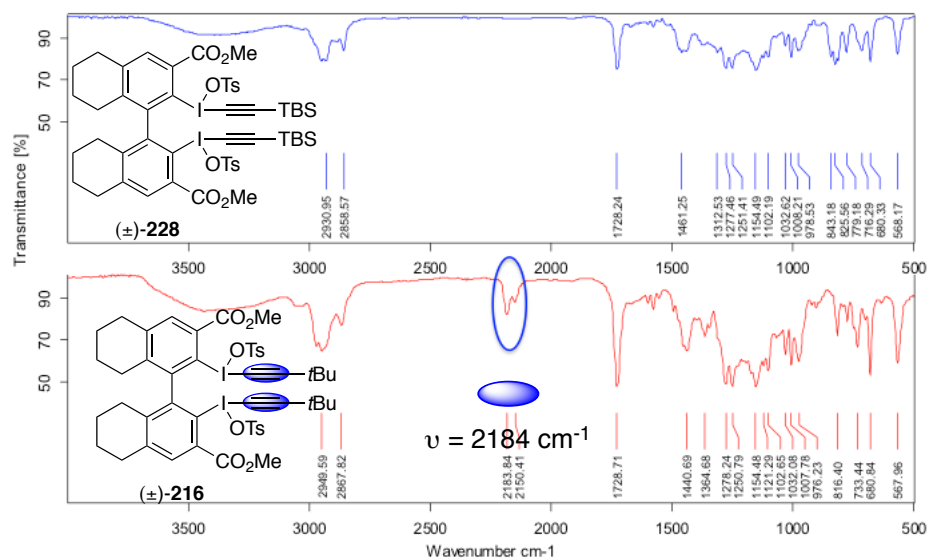


Figure 16 : Spectre IR de ($\pm$)-**216** et ($\pm$)-**228**.

Nous avons également essayé de recristalliser les bis(alcynyl-iodanes- λ^3) ($\pm$)-**216** et ($\pm$)-**228** pour les analyser en diffraction des rayons X, ce qui nous aurait permis de confirmer les structures de nos composés. Malheureusement, nous n'avons pu obtenir de cristaux exploitables pour ces composés malgré les différentes techniques que nous avons essayées (évaporation lente, diffusion liquide-liquide et diffusion liquide-gaz) et les nombreux systèmes de solvant utilisés (solvant polaire : CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, Et_2O , MTBE... ; solvant apolaire : *n*pentane, *n*hexane, *n*heptane, cyclohexane, toluène...).

II.4.b. Synthèse de différents bis(alcynyl-iodane- λ^3)

Dans le but d'étudier une série de sels de bis(alcynyliodonium), nous nous sommes intéressés à la synthèse de bis(alcynyl-iodane- λ^3) avec d'autres ligands hétéroatomiques. L'addition directe de l'ester boronique **207** sur le diacétoxy- μ -oxo-diiodosyl biphenyle ($\pm$)-**215** dans un mélange CH_2Cl_2 / TFE à température ambiante entraîne la réduction de l'iodane- λ^3 ($\pm$)-**215** en bis(iodoarène) ($\pm$)-**47** (Schéma 122).

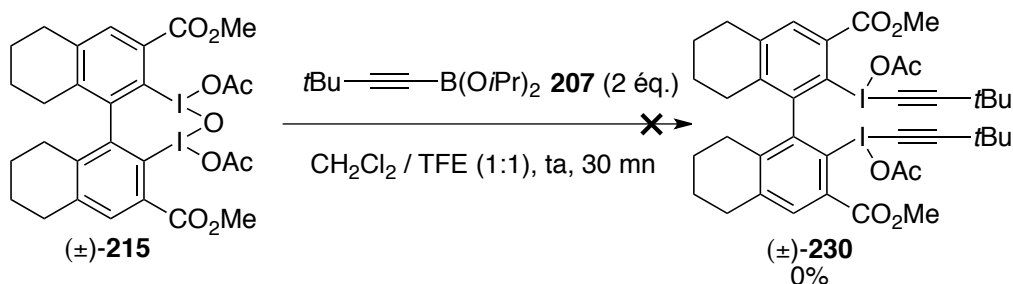


Schéma 122 : Tentative de synthèse du diacétate d'alcynyliodonium ($\pm$)-**230**.

La synthèse d'analogues bis(tétrafluoroborate) a également été tentée. Comme dans les cas des ditosylates, nous procédons à un premier échange de ligands entre l'acétate et le tétrafluoroborate (Schéma 123). Après un contrôle par RMN ^1H pour vérifier que l'échange de ligands a bien eu lieu, l'ester boronique **207** est ajouté, mais aucune réaction n'a lieu entre les deux partenaires. Seule la réduction de l'iodane- λ^3 ($\pm$)-**231** en ($\pm$)-**47** a lieu au fil du temps.

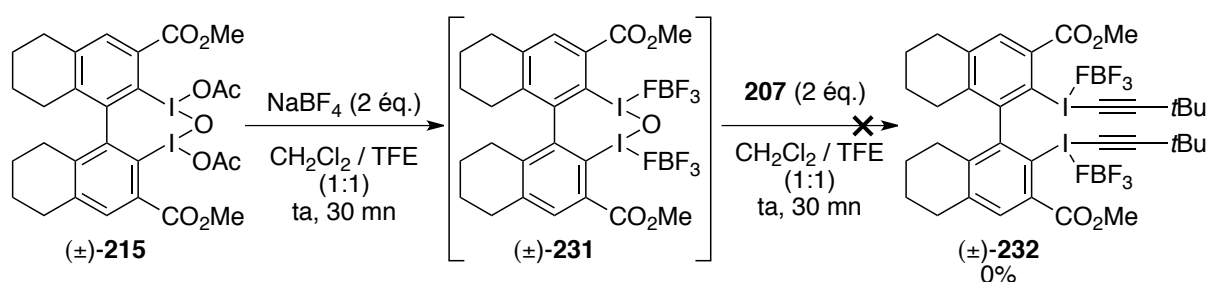


Schéma 123 : Tentative de synthèse du bis(tétrafluoroborate) d'alcynyliodonium ($\pm$)-**232**.

L'ajout de 2 équivalents d'acide trifluoroacétique sur le composé (±)-**215** fournit quantitativement le bis(trifluoroacétoxy)-μ-oxo-diiodosyl biphényle (±)-**233** après évaporation du mélange CH₂Cl₂ / TFE (Schéma 124). Cet iodane-λ³ est alors engagé avec différentes sources d'alcyne comme les esters boroniques **207** et **222a** ou le phényl acétylène **234**. Dans tous les cas, on observe la réduction de l'iodane-λ³ accompagnée de multiples produits de dégradation.

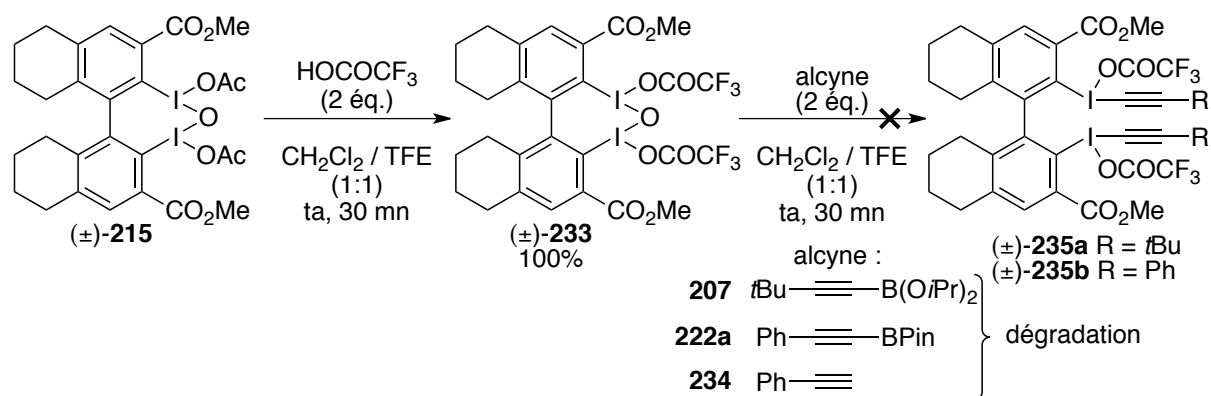


Schéma 124 : Tentative de synthèse du bis(trifluoroacétate) d'alcynyliodonium (±)-**235a** et (±)-**235b**.

Enfin, l'activation du diacétoxy-μ-oxo-diiodosyl biphényle (±)-**215** avec deux équivalents d'acide triflique a été réalisée dans le dichlorométhane refroidie à -78 °C. L'échange de ligands a été contrôlé par RMN ¹H, puis l'ester boronique **207** a été ajouté à la solution à -78 °C. Après évaporation du solvant, le ditriflate de bis(alcynyl-iodane-λ³) (±)-**237** a été isolé à hauteur de 61%. Nous avons réussi à le caractériser par RMN ¹³C (δ_{Cipso} = 122.1 ppm et le $\delta_{\text{C}\beta}$ = 117.9 ppm) (Schéma 125). Ce composé est malgré tout assez instable en solution et n'a pas pu être testé dans des réactions de transferts d'alcyne.

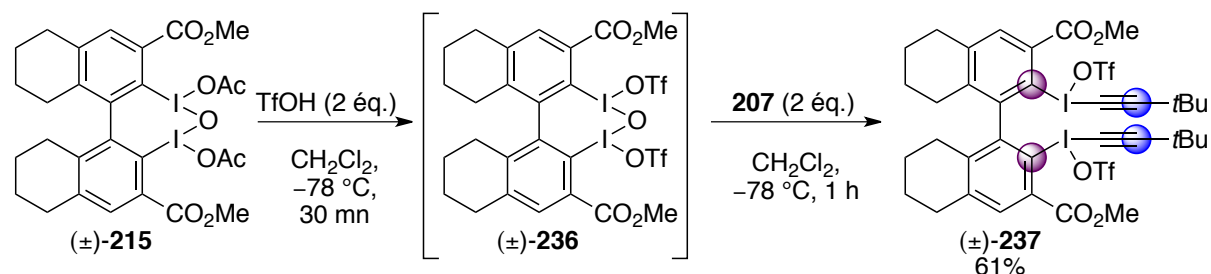


Schéma 125 : Synthèse du bis(triflate) d'alcynyliodonium (±)-**237**.

II.4.c. Synthèse d'iodanes porteurs de ligands carbonés (CF₃, allyl, aryl et vinyl)

La réussite de la synthèse de deux ditosylates de bis(alcynyl-iodane- λ^3) **216** et **228** nous a encouragés à tenter d'insérer d'autres ligands carbonés. Nous avons choisi la méthodologie la plus concluante jusqu'à présent, c'est-à-dire l'activation avec l'acide tosiue du diacétoxy- μ -oxo-diiodosyl biphenyle ($\pm$)-**215**, puis l'ajout d'une source de ligand carboné activé (TMS, B(OR)₂, B(OH)₂ ou SnR₃) dans un mélange CH₂Cl₂ / TFE (1 :1).

i) Tentative d'insertion d'un ligand trifluorométhyle.

L'introduction d'un groupement trifluorométhyle sur l'iodane- λ^3 ($\pm$)-**215** a été tentée. Après échange de ligands entre l'acide tosiue et l'acétate, 2.2 équivalents de TMSCF₃ et 0.1 équivalent de CsF ont été ajoutés à température ambiante (Schéma 126). Au bout de 30 mn, le suivi réactionnel effectué par RMN ¹H et ¹⁹F n'indiquait aucune évolution, seulement la lente réduction de l'iodane- λ^3 . 2.2 équivalents de TMSCF₃ ainsi que 0.4 équivalents de CsF ont été ajoutés à la réaction. Finalement, au bout d'une heure de réaction, seul le bis(iodoarène) ($\pm$)-**47** est observé sur le spectre RMN ¹H du produit brut.

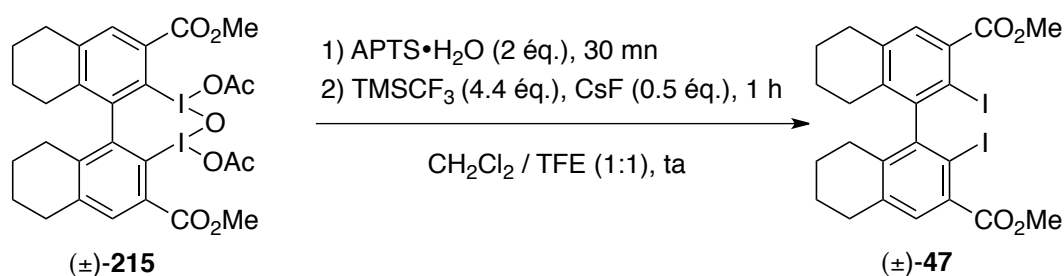


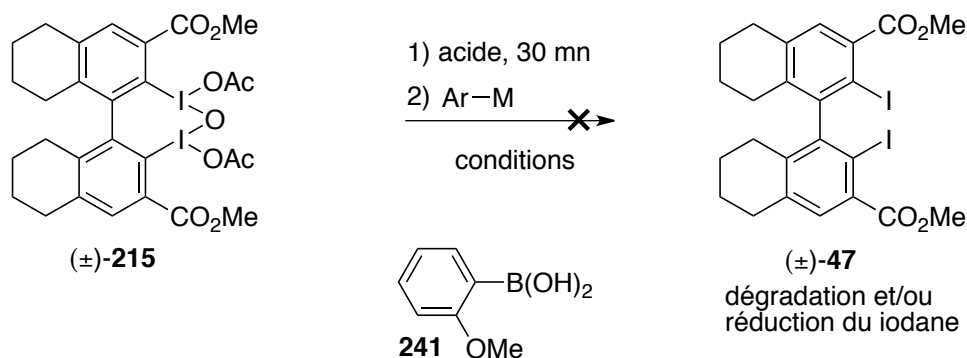
Schéma 126 : Tentative d'insertion d'un ligand trifluorométhyle sur l'iodane- λ^3 ($\pm$)-**215**.

ii) Introduction d'un ligand carboné de type allyl

L'insertion d'un ligand de type allyl sur l'iodane- λ^3 ($\pm$)-**215** a également suscité notre intérêt. Cependant, après l'ajout de 2.2 équivalents d'allyltriméthylsilane **238a** ou d'ester pinacolique de l'acide allylboronique **238b**, seul l'iodoarène ($\pm$)-**47** est observé par RMN ¹H (Schéma 127). On note aussi la possible présence en RMN ¹H

128

Nous nous sommes inspirés de ces protocoles pour essayer d'introduire des aryles sur nos composés chiraux (Tableau 9). Dans un premier temps, nous avons testé les conditions utilisées pour la synthèse des ditosylates de bis(alcynyl-iodane- λ^3) **216** et **228** (entrée 1). Après addition de 2.2 équivalents de PhBPIn, aucune réaction entre les réactifs n'est observée, mais seulement la lente réduction de l'iodane- λ^3 . Au bout de 2 h, seul l'iodoarène ($\pm$)-**47** est observé (entrée 1). L'acide boronique **241** a ensuite été utilisé (entrée 2-4). Malgré les changements de système de solvant (CH_2Cl_2 / TFE entrée 2, CH_2Cl_2 / MeCN entrée 3 et MeCN entrée 4) les résultats donnent des profils similaires en RMN ^1H : un mélange de bis(iodoarène) ($\pm$)-**47** et de différents produits de dégradation. Le tributylphényl étain n'a pas donné de résultat concluant dans le dichlorométhane, que ce soit avec une activation de ($\pm$)-**215** à l'APTS (entrée 5) ou au $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (entrée 6). Dans les deux cas, seuls des produits de dégradation sont observés.



entrée	acide	Ar-M	conditions
1	APTS•H ₂ O (2 éq.)	PhBPIn (2.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ / TFE (1:1), ta, 2 h,
2	APTS•H ₂ O (1.65 éq.)	241 (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ / TFE (1:1), ta, 30 mn,
3	APTS•H ₂ O (1.65 éq.)	241 (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ / MeCN (4:1), ta, 30 mn
4	APTS•H ₂ O (1.65 éq.)	241 (2 éq.)	MeCN, ta, 1 h
5	APTS•H ₂ O (2 éq.)	<i>n</i> Bu ₃ SnPh (2.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta, 1 h
6	BF ₃ •Et ₂ O (4 éq.)	<i>n</i> Bu ₃ SnPh (2.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta, 1 h

Tableau 9 : Tentatives de synthèse de sels de diaryliodonium à partir de ($\pm$)-**215**.

iv) Synthèse de tosylates d'alcényliodonium.

L'introduction d'alcènes sur nos composés a également été envisagée (Schéma 129). Cependant, aucune de nos tentatives n'a été fructueuse. L'utilisation de dérivés d'acide boronique **242a,b** ou d'ester d'acide boronique **243a-d** a conduit à la dégradation et/ou à la réduction de l'iodane- λ^3 (Schéma 129).

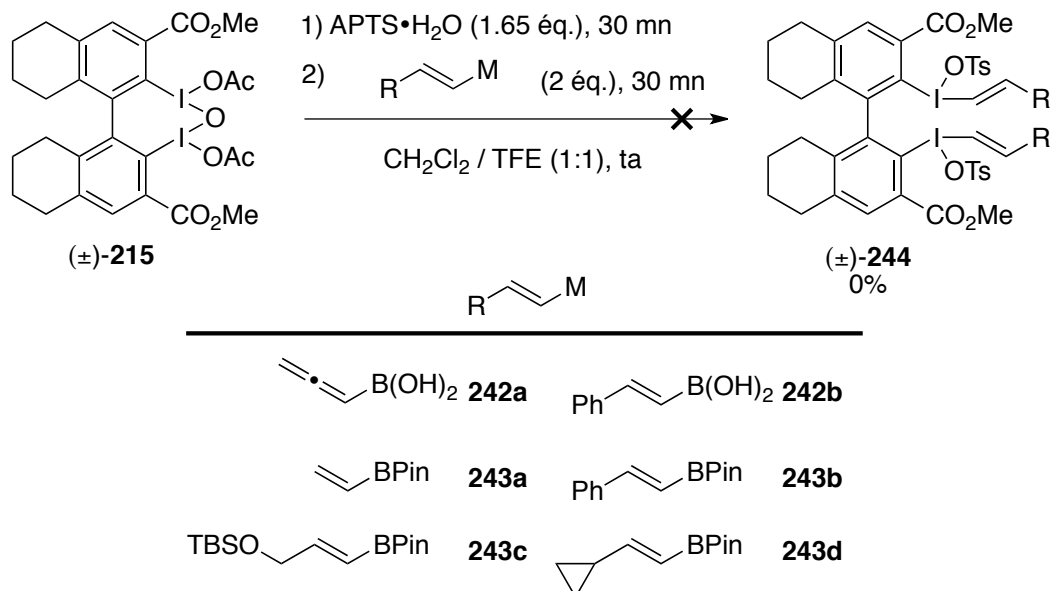


Schéma 129 : Tentatives de synthèses de ditosylate d'alcényliodonium.

II.5. Conclusion

Nous avons atteint notre premier objectif : la synthèse des iodanes- λ^3 chiraux porteurs de ligands carbonés **223**, **216** et **228** (Schéma 130). La recristallisation de ces composés pour l'analyse en diffraction des rayons X est une des priorités de notre projet pour confirmer les structures de ces composés. Pour cela nous avons initié une collaboration avec le Pr. Protasiewicz (Case Western Reserve University, USA), qui est un des spécialistes de la recristallisation des iodanes. Nous allons maintenant étudier leur capacité de transfert sur différents substrats et mesurer l'efficacité de l'induction asymétrique.

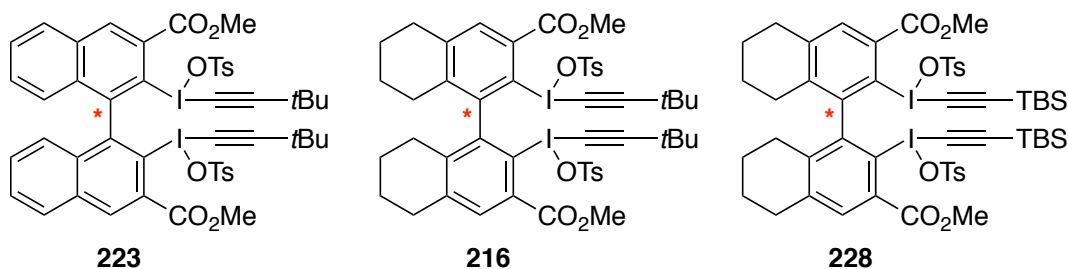


Schéma 130 : Ditosylates de bis(alcynyl-iodane- λ^3) chiraux **223**, **216** et **228**.

III. Évaluation de la capacité de transfert du ligand carboné et mesure de l'efficacité de l'induction asymétrique.

III.1. Indoles et oxindoles

Les indoles ont été envisagés comme substrats pour étudier la capacité de transfert de ligands carbonés de nos iodanes- λ^3 . Dans la désaromatisation d'indole, un centre quaternaire potentiellement chiral est créé. Le contrôle de la stéréochimie est intéressant (Schéma 131) car les indolénines et les indoléines sont des motifs présents dans divers produits naturels.⁸¹

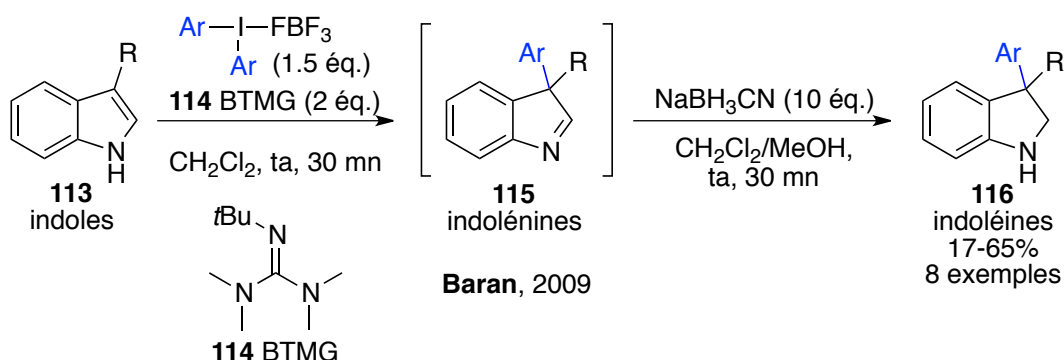


Schéma 131 : Rappel de la désaromatisation d'indoles par Baran.

Les conditions décrites par Baran pour la désaromatisation d'indoles⁸¹ ont été appliquées sur le scatole **245** en présence de l'iodane racémique ($\pm$)-**223** (Schéma 132). Ni cet essai ni les suivants (variation de la base et de la température) n'ont été concluants. En effet, le bis(iodane- λ^3) ($\pm$)-**223** se dégrade avant d'avoir réagi avec l'indole. En RMN ^1H , l'indoline ($\pm$)-**246** n'est pas observée sur le spectre du produit brut. Les indoles n'ont pas fait l'objet d'essais supplémentaires dans la suite de notre étude.

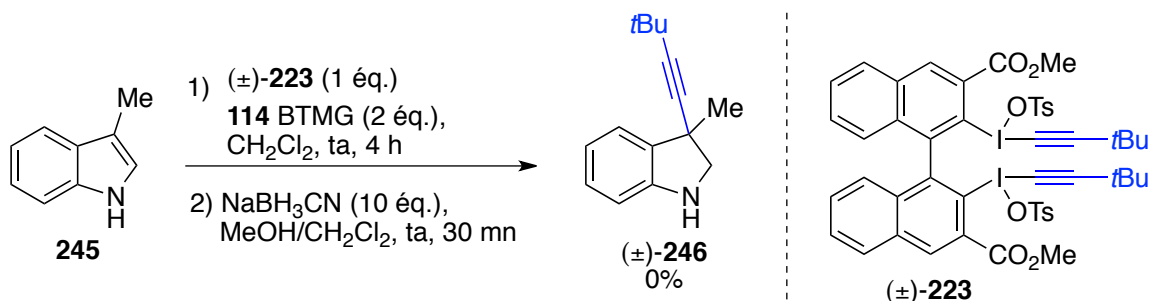


Schéma 132 : Tentative de désaromatisation alcynylante d'indoles.

L' α -alcynylation d'oxindoles a ensuite été étudiée. Le substrat **247** est dans un premier temps mis en présence de 3 équivalents de base de Hünig pendant 1 heure

dans le THF à température ambiante. Puis un équivalent de bis(alcynyl-iodane- λ^3) ($\pm$)-**228** est additionné à la réaction. Après 24 h d'agitation, le produit d'alcynylation ($\pm$)-**248** n'est pas formé, et seul le biaryl **249** issu de la dégradation (réduction et déshalogénation) du iodane ($\pm$)-**228** est isolé avec 70% de rendement (Schéma 133). La structure de ce composé a été confirmée par diffraction des rayons X. Sa formation est assez surprenante et nous n'avons actuellement pas d'explication à proposer. K_2CO_3 et $tBuOK$ ont également été employés dans cette réaction mais n'ont pas permis l'alcynylation du composé ($\pm$)-**247**.

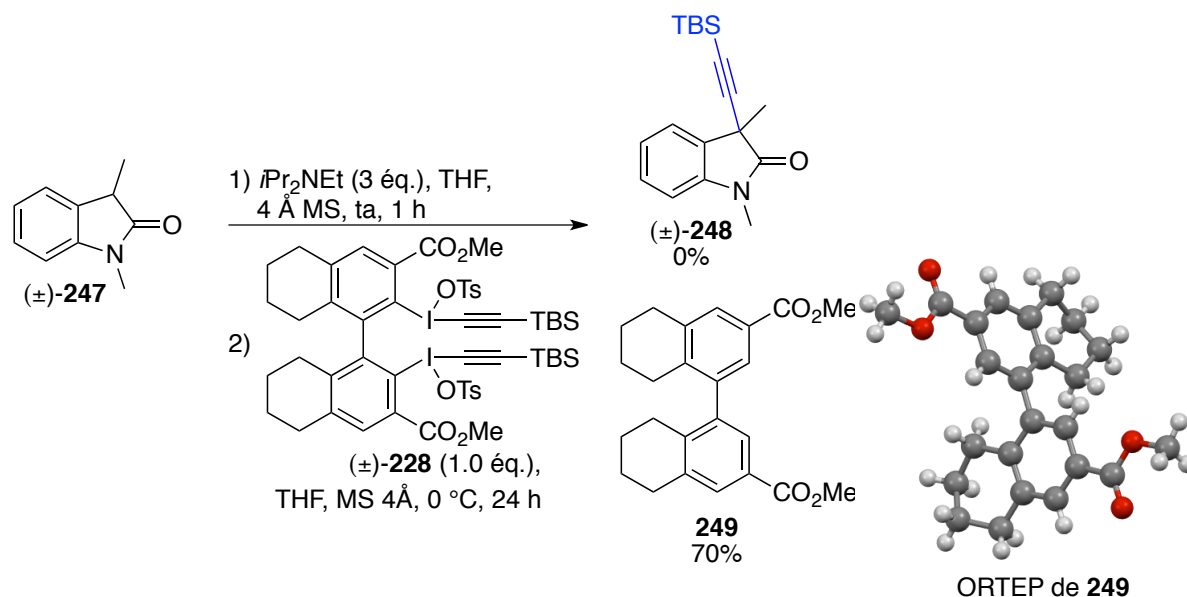


Schéma 133 : Essai d'alcynylation de l'oxindole ($\pm$)-**247**.

Ces quelques essais préliminaires de transfert de ligand alcynyle sur des hétérocycles azotés n'ayant pas été concluants, nous avons concentrés nos efforts sur l'alcynylation de β -cétoesters, substrats très souvent étudiés dans la littérature pour diverses réactions d' α -fonctionnalisation.^{11,27,33,49,85,90,92}

III.2. β -cétoesters

Comme nous l'avons présenté dans le chapitre 1 partie III.2.d. (pages 68-69) Waser¹¹ et Maruoka²⁷ ont développé une réaction d'alcynylation asymétrique de β -cétoesters (Schéma 134). En employant un iodane- λ^3 achiral **10** ou **21** (en quantité stoechiométrique) assisté de l'ammonium chiral de Maruoka (*S*)-**18** (en quantité catalytique), les meilleures sélectivités atteignent 74% d'*ee* dans le cas de Waser et 94% d'*ee* dans le cas de Maruoka lorsque l'ester est stériquement encombré (β -cétoesters **161** et **20**).^{11,27}

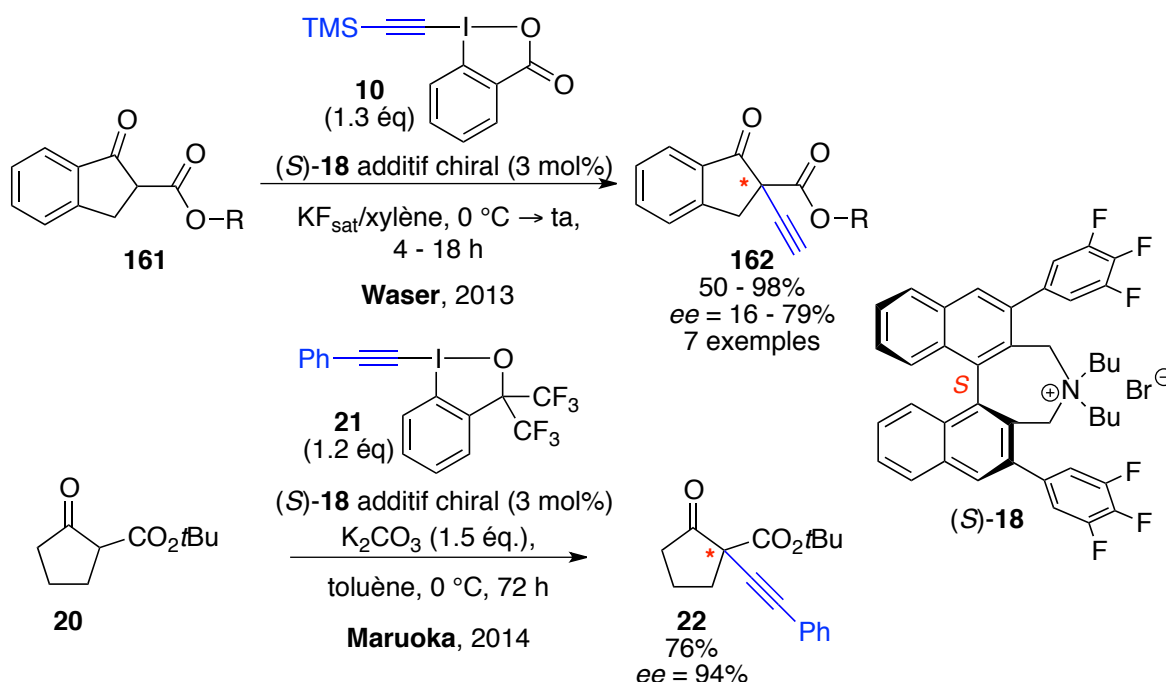


Schéma 134 : Alcynylation énantiosélective de β -cétoesters.

Dans le cas de la phénylation asymétrique du β -cétoester ($\pm$)-**66a** par Ochiai (Schéma 135), l'énolate est généré en présence de *t*BuOK dans le *t*BuOH à température ambiante pendant une heure.³³ Le sel de diaryliodonium chiral (*R*)-**12** est ensuite ajouté en une seule portion sur la solution d'énolate et conduit au composé (*R*)-**67** avec un rendement modeste de 30% et un *ee* modéré de 53%

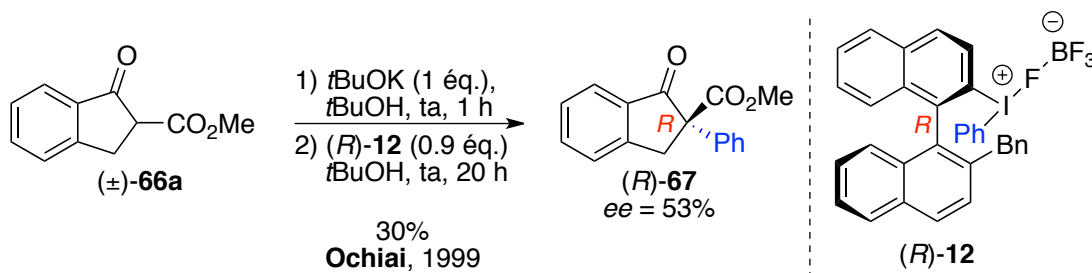


Schéma 135 : Phénylation énantiosélective du β -cétoester ($\pm$)-**66a**.

Nous avons choisi le β -cétoester ($\pm$)-**66a** pour évaluer la capacité de transfert d'alcyne de nos bis(iodanes- λ^3). La synthèse du β -cétoester ($\pm$)-**66a** est réalisée en une étape avec 95% de rendement à partir de l'indanone **250a** selon un protocole de la littérature (Schéma 136).⁹²

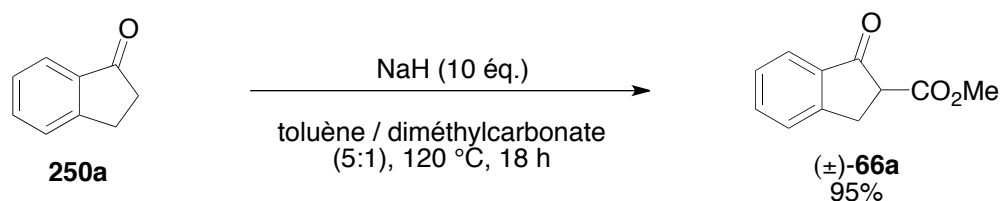


Schéma 136 : Synthèse du β -cétoester ($\pm$)-**66a**.

Ensuite, les conditions réactionnelles que nous avons employées pour traiter ce β -cétoester sont légèrement différentes de celle développées par Ochiai : la réaction est tempérée à 30 °C pour éviter tout risque de gel du *t*BuOH (T_F = 23 - 26 °C) et du tamis moléculaire 4Å est ajouté pour éliminer les traces d'eau (Schéma 136). Après formation de l'énolate, 1 équivalent de bis(iodane- λ^3) **223** ou **216** est ajouté en une seule fois à la réaction. Le produit d'alcynylation ($\pm$)-**251a** est obtenu avec 75% de rendement avec l'iodane binaphtylique racémique ($\pm$)-**223**. Ce résultat est encourageant car il prouve la faisabilité du transfert d'un ligand carboné de type alcyne par notre iodane chiral sur un substrat de type β -cétoester.

Afin de déterminer la configuration absolue des produits d'alcynylation, une séparation des deux énantiomères de **251a** a été réalisée par HPLC chirale sur une colonne semi-préparative IA (250 x 20 mm) avec un mélange d'éluant hexane/*i*PrOH (90:10). Plusieurs injections de 10 mg de substrat racémique (m_{tot} = 30 mg) ont fourni les énantiomères (*S*)-**251a** et (*R*)-**251a** avec des rendements, respectivement de 4% et 33%. La pureté de chaque énantiomère a ensuite été contrôlée par HPLC chirale analytique sur une colonne AS-H (Figure 17). Les énantiomères (*S*)-**251a** et (*R*)-**251a** ont aussi été cristallisés et analysés par diffraction des rayons X, ce qui nous a permis de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie de chaque énantiomère (Figure 17).

En version atropopure, le bis(alcynyl-iodane- λ^3) (*R*)-**223** conduit à la formation de **251a** avec un rendement de 60% et un excès énantiomérique modeste de 24% (en faveur de l'énantiomère (*S*)-**251a**). La version biphénylique (*S*)-**216** offre quant à elle un rendement similaire de 61% en (*R*)-**251a** et un excès modéré de 58% en faveur de l'énantiomère opposé (*R*)-**251a** (Schéma 137). Ces premiers résultats

d'induction asymétrique sont prometteurs pour la suite de l'optimisation de la réaction.

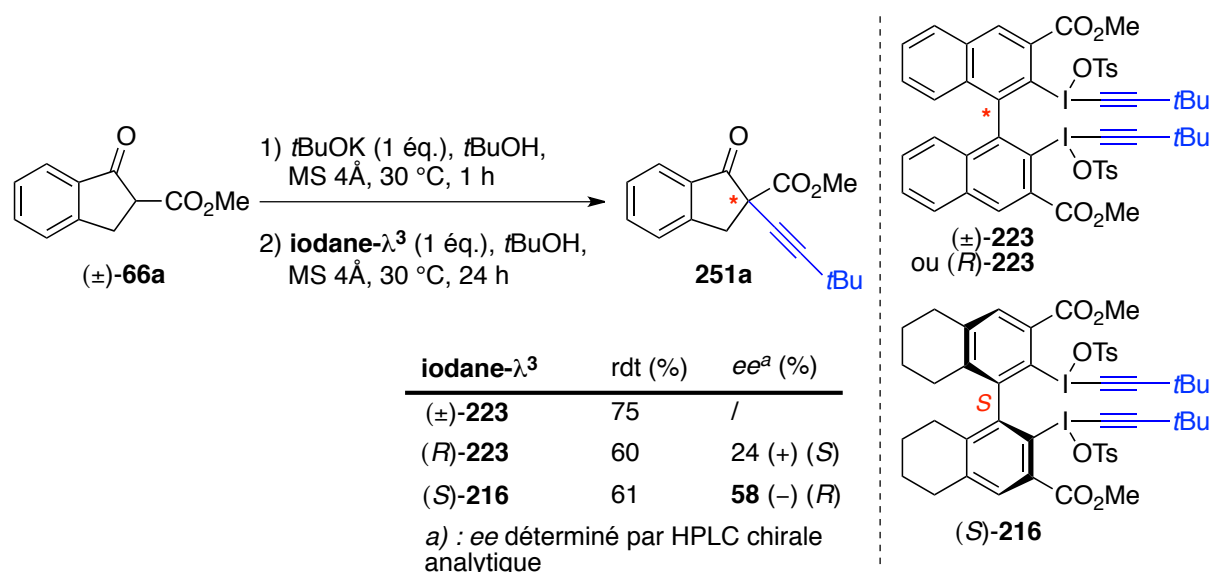


Schéma 137 : Alcynylation énantiosélective du β-cétoester (±)-**66a**.

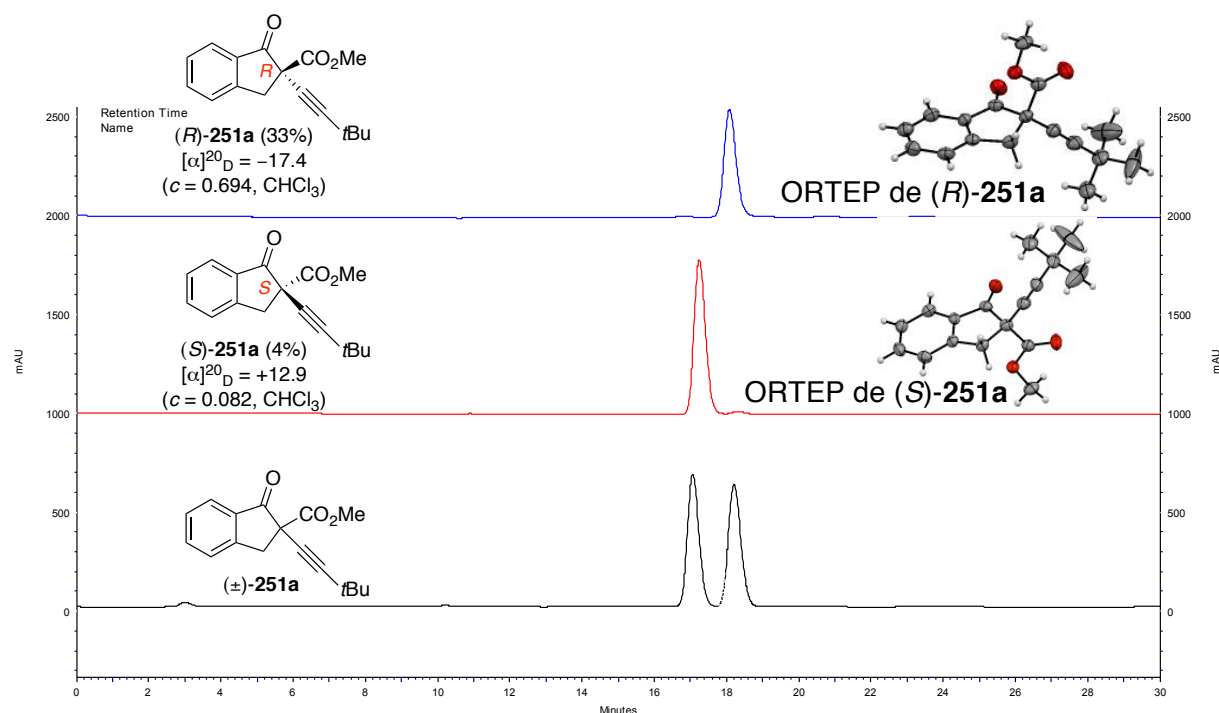
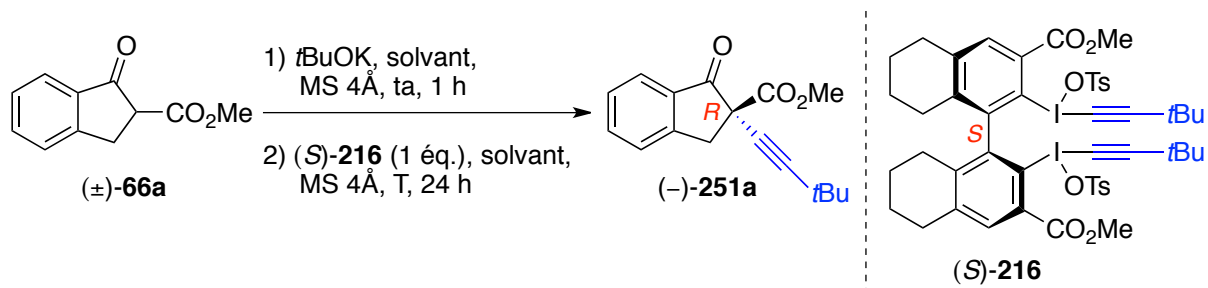


Figure 17 : Colonne AS-H, *n*hex/*i*PrOH (90:10), 0.3 mL.mn⁻¹, détection UV à 245 nm, temps de rétention : (*S*)-**251a** = 17.2 mn ; (*R*)-**251a** = 18.1 mn.

Comme dans les réactions d'oxygénation asymétrique, les iodanes de structure biphenylique semblent plus sélectifs que ceux de type binaphtyle. Nous étudierons donc préférentiellement l'induction d'asymétrie des bis(alcynyl-iodane- λ^3) biphenyliques **216** et **228** dans la suite de notre étude.³⁵

III.2.a. Optimisation du solvant

Dans le but d'améliorer l'induction d'asymétrie, nous nous sommes intéressés à l'influence du solvant. Nous avons donc conservé les mêmes conditions expérimentales en faisant varier uniquement le solvant (Tableau 10, entrée 1 - 6). Comme nous l'avons vu précédemment, le premier transfert d'alcyne sur ($\pm$)-**66a** a été effectué avec l'iodane (*S*)-**216** avec un *ee* de 58% en faveur de (*R*)-**251a** dans le *t*BuOH, solvant protique polaire (Tableau 10, entrée 1). Les essais avec les solvants polaires aprotiques comme le DMF et le DME conduisent à des rendements (respectivement 40% et 47% pour (*R*)-**251a**) et des sélectivités (45% *ee* dans les deux cas) légèrement inférieurs par rapport à la réaction conduite dans le *t*BuOH (entrée 2 et 3). Lorsque le dichlorométhane est employé, on observe une légère hausse du rendement (55%), mais l'induction est encore de 45% en faveur de (*R*)-**251a** (entrée 4). L'utilisation du toluène conduit à un bien meilleur rendement de 83% en (*R*)-**251a** mais au détriment du *ee* qui chute à 23% (entrée 5). Finalement, le THF se révèle être un bon compromis entre le rendement (71%) et l'excès énantiomérique (53%), tout en offrant la possibilité d'étudier l'influence de la baisse de la température (pour rappel *t*BuOH qui se solidifie vers 23 - 26 °C). L'influence de la température et celle du nombre d'équivalents de *t*BuOK ont été étudiées (Tableau 10, entrée 6 - 9). Aucune réactivité n'est constatée à -78 °C (entrée 7) mais la réaction d'alcynylation du substrat ($\pm$)-**66a** est observée à -40 °C, et (*R*)-**251a** est obtenue avec un rendement de 47% et un *ee* de 64%. Le rendement de la réaction augmente jusqu'à 90% en présence de 3 équivalents de *t*BuOK tout en conservant une bonne sélectivité de 67% en faveur de (*R*)-**251a**. L'emploi d'un excès de base permet probablement de neutraliser l'acidité résiduelle du bis(alcynyl-iodane- λ^3) (*S*)-**216** provenant de l'APTS utilisé lors de sa synthèse et de générer ainsi quantitativement l'énolate de ($\pm$)-**66a**.



entrée	<i>t</i> BuOK (éq.)	solvant	T (°C)	rdt (%)	ee ^a (%)
1	1	<i>t</i> BuOH	30	61	58 (-)
2	1	DMF	ta	40	45 (-)
3	1	DME	ta	47	45 (-)
4	1	CH ₂ Cl ₂	ta	55	45 (-)
5	1	toluène	ta	83	23 (-)
6	1	THF	ta	71	53 (-)
7	1	THF	-78	0	—
8	1	THF	-40	47	64 (-)
9	3	THF	-40	90	67 (-)

a) : ee déterminé par HPLC chirale analytique

Tableau 10 : Optimisation de la réaction d'alcynylation de (±)-**66a**.

III.2.b. Optimisation de la base

Lors de la seconde phase d'optimisation, nous avons étudié l'influence du cation de l'énolate du β -cétoester sur la sélectivité de la réaction d'alcynylation (Tableau 11). Aucune réactivité n'a été observée avec K_2CO_3 ou Na_2CO_3 à $-40\text{ }^\circ\text{C}$. La réaction se déroule lentement à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, entraînant un temps de réaction assez long (72 h) (Tableau 11, entrée 2-3), mais les rendements obtenus en (*R*)-**251a** sont bons, voire excellents (respectivement 95% et 79%). Cependant, les sélectivités sont inférieures (respectivement 59% et 49%) à celle obtenue avec *t*BuOK à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (*ee* = 67%). Dans le cas du Cs_2CO_3 , la réaction est conduite à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 48 h (entrée 4) et (*R*)-**251a** est isolé avec un rendement moyen de 52%. L'excès énantiomérique (64%, entrée 4) est proche de celui obtenu avec le *t*BuOK (67%, entrée 1). L'utilisation de la base de Hünig dans la réaction d'alcynylation fournit (*R*)-**251a** avec un bon rendement de 89%, mais la sélectivité chute à 49% comme avec Na_2CO_3 (entrée 5). L'utilisation de *t*BuOK offre donc les meilleurs résultats. Cette base a été conservée pour la suite de notre étude.

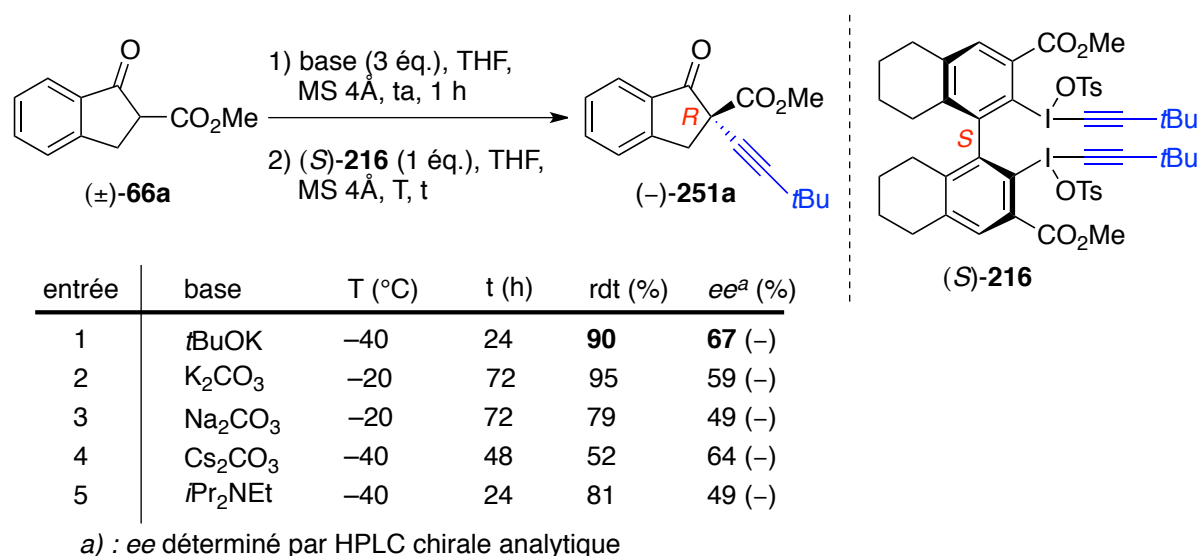


Tableau 11 : Optimisation de la base.

L'introduction d'un groupement alcyne silylé est très intéressante d'un point de vue synthétique car, après déprotection, l'alcyne vrai offre un large panel de réactions (*i.e.*, couplages de Sonogashira, hydroboration, métathèse, cycloaddition de Huisgen...). Les meilleures conditions (3 équivalents de *t*BuOK, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h) appliquées au bis-(TBS-alcynyl-iodane- λ^3) (*S*)-**228** permettent de générer quantitativement le β -cétoester alcynylé **252a** avec 68% de *ee* (Tableau 12, entrée 1). Le substituant de l'alcyne ne semble donc avoir que peu d'influence sur le

rendement (90-99%) et la sélectivité (67-68%) de la réaction d'alcynylation de ($\pm$)-**66a** (**251a**, Tableau 11, entrée 1 et **252a** Tableau 12, entrée 1). Une baisse de la température à -60 ou -78 °C n'améliore pas l'induction d'asymétrie (64% dans les deux cas) et conduit à **252a** avec un rendement légèrement inférieur (respectivement 80% et 74%) (entrée 2-3). L'emploi de l'atropoisomère (*R*)-**228** produit **252a** avec 90% de rendement et 58% d'excès énantiomérique en faveur de l'énantiomère opposé (entrée 4). L'alcynylation de ($\pm$)-**66a** en présence de 0.6 équivalent du bis(iodane- λ^3) (*R*)-**228** génère seulement 41% de **252a** avec 51% d'*ee* (entrée 5). Ce dernier résultat semble montrer que dans ces conditions, un seul des deux alcynes présents sur le bis(alcynyl-iodane- λ^3) est transféré sur le β -cétoester ($\pm$)-**66a**.

($\pm$)-**66a** 252a

(*S*)-**228**
ou (*R*)-**228**

entrée	228 (éq.)	T (°C)	t (h)	rdt (%)	<i>ee</i> ^a (%)
1	(<i>S</i>)- 228 (1.0)	-40	24	99	68
2	(<i>S</i>)- 228 (1.0)	-60	48	80	64
3	(<i>S</i>)- 228 (1.0)	-78	48	74	64
4	(<i>R</i>)- 228 (1.0)	-40	24	90	58
5	(<i>R</i>)- 228 (0.6)	-40	24	41	51

a) : *ee* déterminé par HPLC chirale analytique

Tableau 12 : Optimisation de la température.

III.2.c. Champ d'application

La synthèse de plusieurs β -cétoesters ($\pm$)-**66b-f** à partir des cétones ($\pm$)-**250b-f** commerciales a été réalisée par l'action de 10 équivalents de NaH dans un mélange toluène / diméthylcarbonate chauffé à 120 °C pendant 18 h. Les β -cétoesters ($\pm$)-**66b-f** ont été synthétisés avec des rendements compris entre 46% et 99% (Schéma 138). Le β -cétoester ($\pm$)-**66i** est généré par transestérification du 2-phénylpropan-2-ol **253** sur le β -cétoester ($\pm$)-**66a** dans le cyclohexane à reflux avec un rendement de 39%. Les β -cétoesters ($\pm$)-**66g-h** sont disponibles chez Aldrich (Schéma 138).

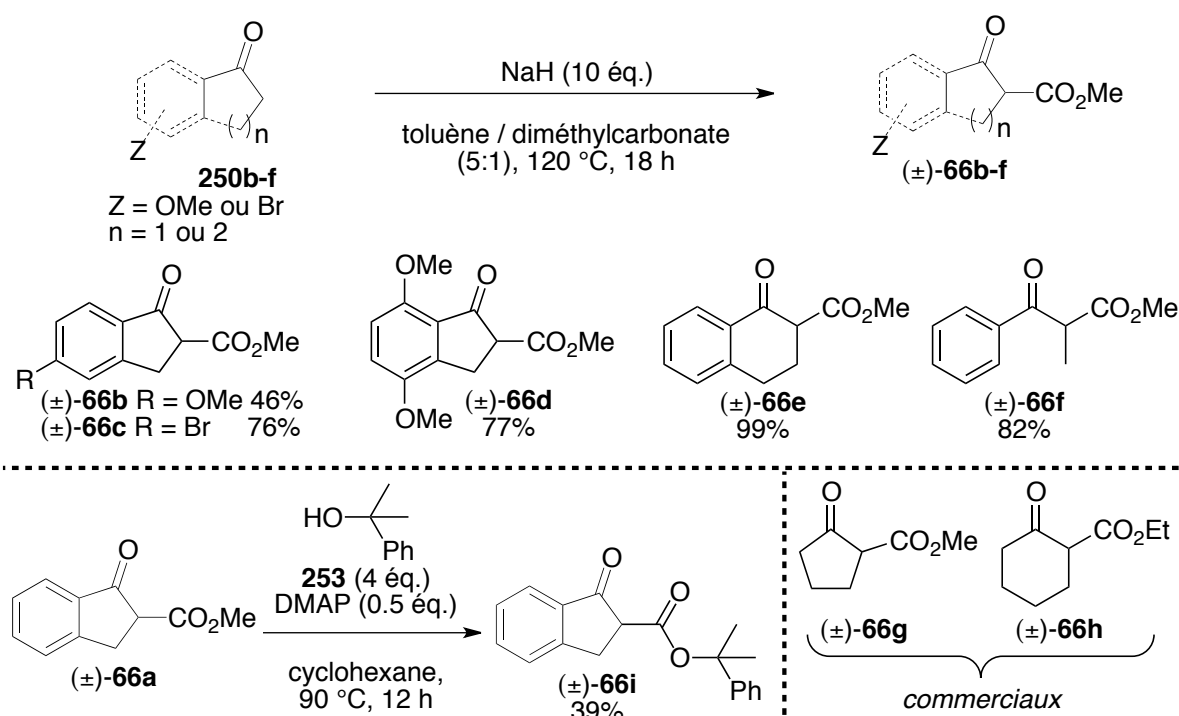


Schéma 138 : Synthèse des β -cétoesters ($\pm$)-**66b-i**.

Les conditions optimales d'alcynylation ont été appliquées à la série de β -cétoester ($\pm$)-**66a-i** (Schéma 139). Le substrat est dans un premier temps déprotoné en présence de 3 équivalents de *t*BuOK dans le THF à température ambiante pendant 1 h. Ensuite, la solution est refroidie à -40°C et 1 équivalent d'iodane (*S*)-**228** est ajouté, puis la réaction est maintenue à -40°C pendant 24 h. La présence d'un groupement méthoxy en position 5 du squelette de l'indanone conduit au composé **252b** avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 61% comparable au composé **252a** ($ee = 68\%$), tandis qu'un groupement électroattracteur comme le brome sur la même position, fait légèrement chuter le rendement de **252c** (80%) et la sélectivité (52% de ee). La plus faible sélectivité ($ee = 27\%$) est obtenue

pour la 4,7-diméthoxyindanone **252d**, le rendement étant également moins bon avec 64%. Le β -cétoester dérivé de la tétralone ($\pm$)-**66e** est alcynylé pour donner **252e** avec un bon rendement de 83% et une induction de 59%. Les substrats aliphatiques comme les β -cétoesters dérivés de la pentanone ($\pm$)-**66g** et de la cyclohexanone ($\pm$)-**66h** ont également été alcynylés avec (*S*)-**228** avec de bons, voire d'excellents rendements (respectivement 98% et 87%). Cependant des excès énantiomériques modestes ont été mesurés pour les composés **252g** (*ee* = 52%) et **252h** (*ee* = 39%). Le β -cétoester alcynylé acyclique **252f** est généré avec 81% de rendement et l'excès énantiomérique de 42% n'a pu être mesuré que sur le composé désilylé correspondant. Un groupement encombré sur l'ester de l'indanone ($\pm$)-**66i** n'a que peu d'influence sur l'excès énantiomérique mesuré pour **252i** (*ee* = 61%), mais le rendement chute à 67%.

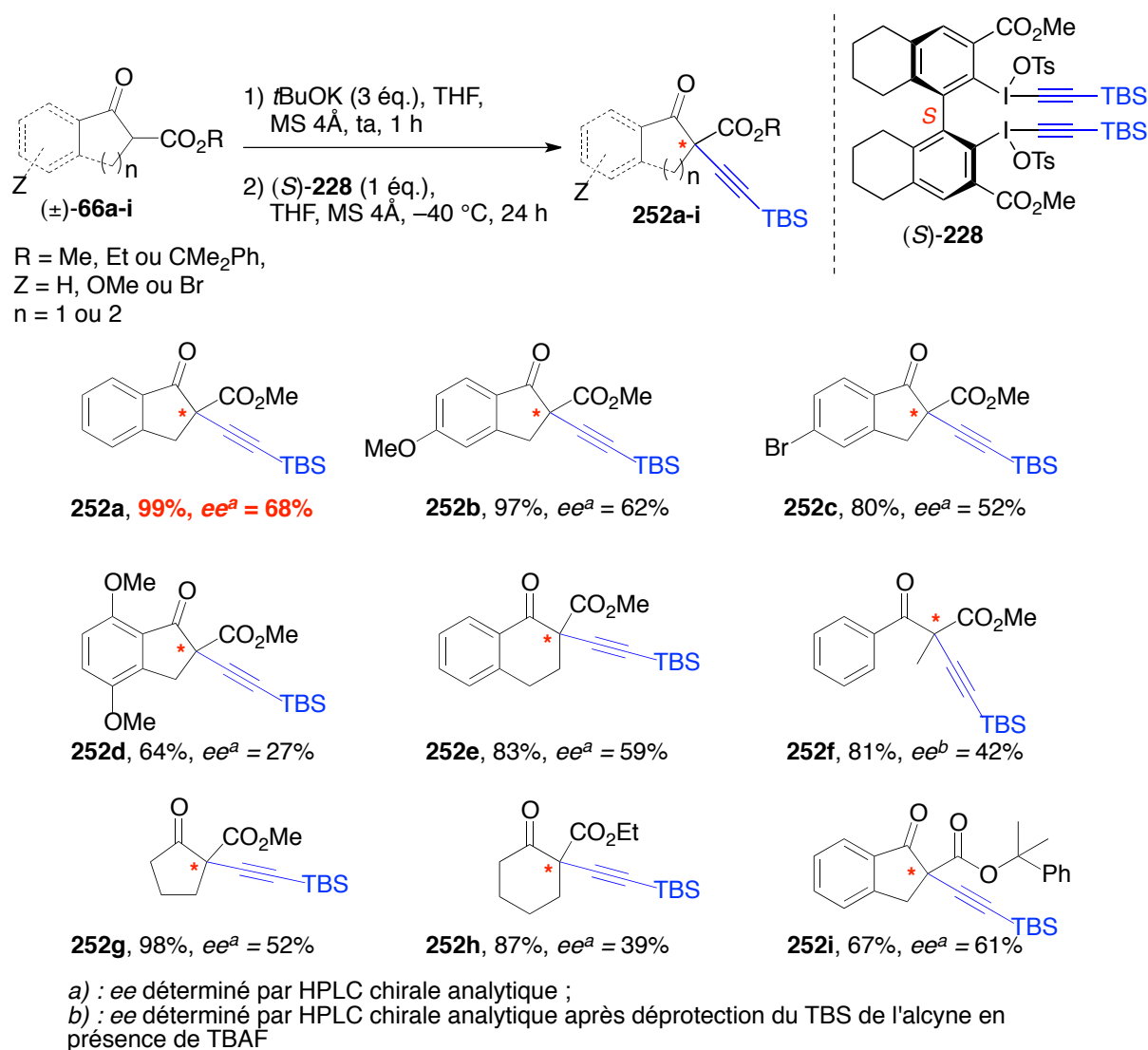


Schéma 139 : Alcynylation asymétrique des β -cétoesters ($\pm$)-**66a-i** médiée par (*S*)-**228**.

Nos meilleurs résultats sont comparables à ceux décrits par Waser avec l'utilisation de TMS-EBX **10** et d'un additif chiral (*S*)-**18** (Schéma 140). L'iodane- λ^3 achiral **10** est utilisé en quantité stoechiométrique (1.3 équivalents) en présence d'une quantité catalytique (3 mol%) d'un sel d'ammonium chiral (*S*)-**18**. Il est important de rappeler que l'approche de Waser nécessite la synthèse de β -cétoesters dérivés de l'indanone possédant des esters encombrés. En effet, dans ce cas seulement, de bonnes sélectivités sont observées (**19i** *ee* = 79% et **19j** *ee* = 65%). Cependant, lorsque l'ester est très encombré (*i.e.* ($\pm$)-**66k** R = OAdamantyl), une chute de l'excès énantiomérique est observée (**19k** *ee* = 55%). De plus, aucune induction n'est observée avec l'ester de méthyl du β -cétoester ($\pm$)-**66a** et un faible excès énantiomérique est mesuré à partir de l'amide ($\pm$)-**66l** (**19l** *ee* = 16%).

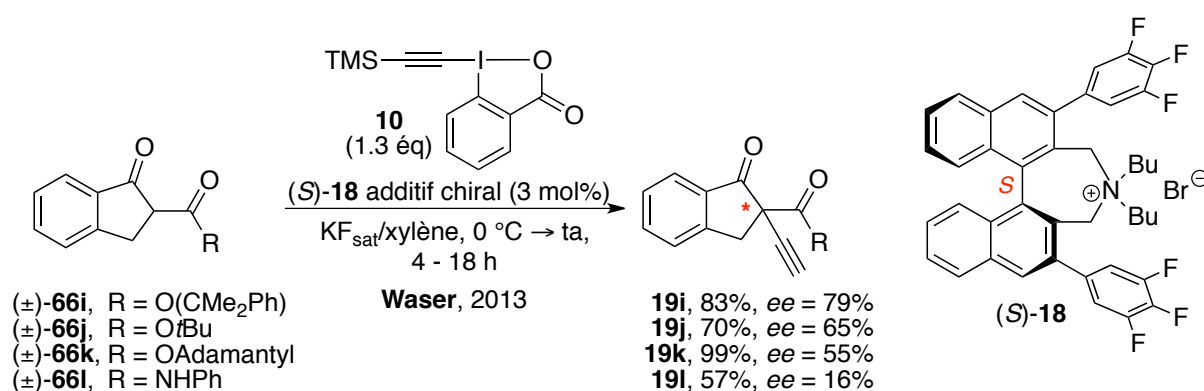


Schéma 140 : Exemples d'alcynylation de plusieurs substrats par Waser médiée par **10** en présence de l'additif chiral (*S*)-**18**.

Dans nos travaux, la chiralité est portée par le ditosylate de bis-(alcynyl-iodane- λ^3) et des sélectivités supérieures à 60% sont atteintes, y compris pour des substrats non encombrés.

À ce stade, nous avons réfléchi au(x) mécanisme(s) mis en jeu dans cette réaction d'alcynylation de β -cétoesters et à la possibilité de rationaliser l'induction d'asymétrie observée dans notre réaction.

III.2.d. Proposition d'explication mécanistique.

Différentes hypothèses mécanistiques sont proposées dans la littérature pour la réaction d'alcynylation de β -cétoesters médiée par des iodanes.

En marquant au carbone 13 le carbone β du sel d'alcynyliodonium **150**, Ochiai a déterminé que le C -énolate de la β -dicétone **152** attaque le carbone β du sel d'alcynyliodonium **150** (*voie a*).⁹⁰ Il ne mentionne pas la possibilité d'un échange de ligands avec le tétrafluoroborate (*voie b*) comme Waser le propose dans son mécanisme détaillé plus bas. Puis s'ensuit la formation de l'ylure d'iodonium **153** qui subit une **élimination α** pour donner le carbène **154** (Schéma 141). Deux réactions entrent en compétition :

- la **migration [1;2]** du groupement phényle.
- la réaction **d'insertion du carbène dans une liaison C-H**.

Dans le cas du groupement phényle, la migration [1;2] est plus rapide et la β -dicétone alcynylée **151** est isolée avec 74% de rendement.

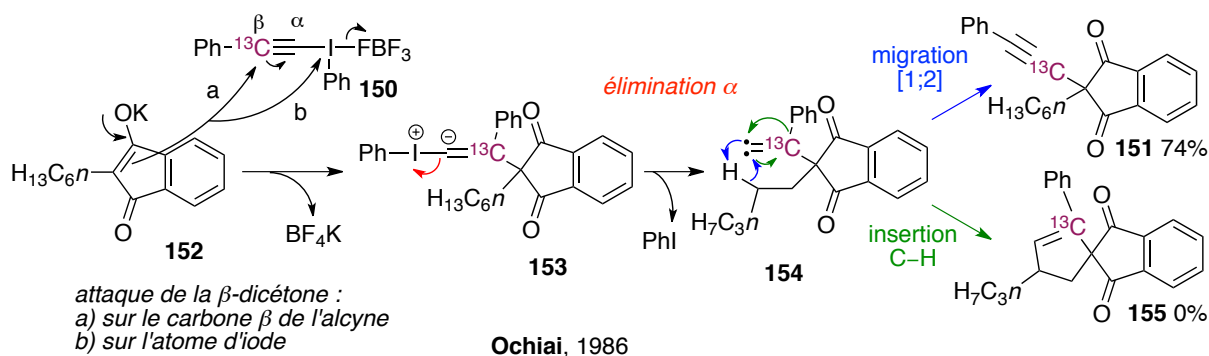


Schéma 141 : Proposition de mécanisme par Ochiai.

C'est aussi un marquage au carbone 13 qui a permis à Waser d'étayer sa proposition de mécanisme pour la réaction d'alcynylation énantiosélective de β -cétoesters (Schéma 142).^{11,92} Le TMS-EBX **10**, dont le carbone β est marqué au ^{13}C , est désilylé par le fluorure d'ammonium chiral (*S*)-**18** pour former **B** et l'énolate d'ammonium chiral **A**.

Deux voies sont alors possibles :

- Comme dans le cas d'Ochiai, le *C*-énolate **A** peut attaquer le carbone β marqué au ^{13}C de **B** (voie a). Cependant, Waser écarte cette possibilité car lorsque la réaction est conduite avec un triflate d'alcynyliodonium acyclique, aucune énantiosélectivité n'est observée dans cette réaction. Waser écarte donc la création d'une liaison carbone-carbone en premier lieu (voie a).
- Waser privilégie l'échange de ligands entre l'*O*-énolate **A** et le carboxylate de l'iodane **B** (voie b) pour générer **C**, responsable de l'étape de stéréoinduction. En effet, dans l'espèce **C**, l'ammonium chiral N^*R_4 est associé au carboxylate en *ortho* du iodane.

Waser propose un **réarrangement intramoléculaire** de l'espèce **C** conduisant à l'ylure **D**, qui subit une **élimination α** pour former le carbène **E**. Comme dans le cas de la proposition de mécanisme d'Ochiai, un réarrangement [1;2] du carbène **E** génère le β -cétoester alcynylé **19j**. Lors de l'étape d'**élimination α** , la paire d'ions **F** est également formée. Par métathèse d'ions avec le KF, le fluorure d'ammonium (*S*)-**18b** est régénéré et peut ainsi réintégrer le cycle catalytique. Le marquage au ^{13}C du carbone β du TMS-EBX **10** montre que le carbone marqué est directement lié au carbone du β -cétoester **19j**.

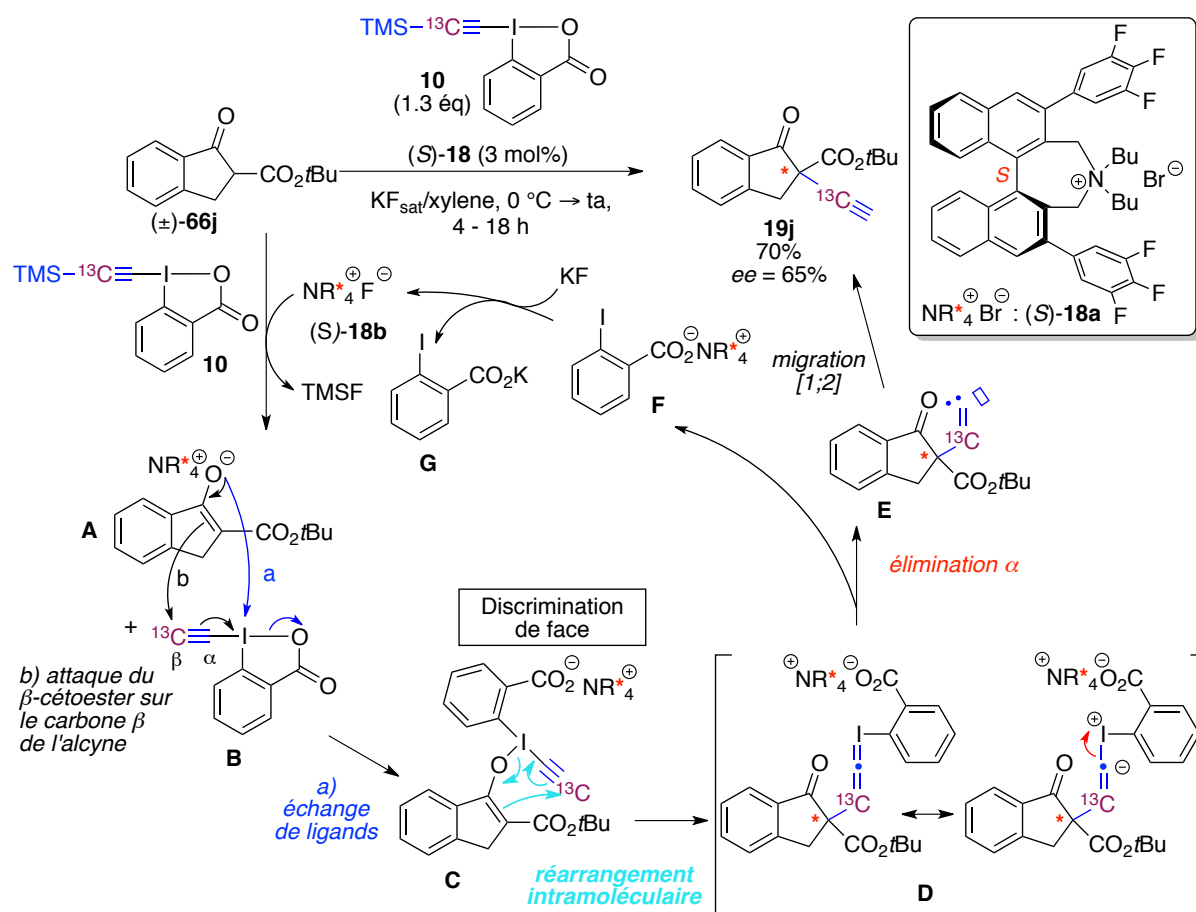


Schéma 142 : Proposition de mécanisme par Waser.

Nous avons rassemblé l'ensemble des hypothèses mécanistiques pour la réaction d'alcynylation des β -cétoesters dans le Schéma 143. Le tosylate d'alcynyliodonium a été choisi comme analogue à nos ditosylate de bis(alcynyl-iodane- λ^3) **236** ou **240**.

La voie a est similaire à celle décrite par Ochiai. Il s'agit d'un mécanisme où le C-énolate vient attaquer le carbone β de l'alcynyl iodonium pour former l'ylure **E**. Comme dans les cas des mécanismes proposés par Ochiai et Waser, l'ylure **E** peut subir une élimination α qui conduit au carbène **F** dont le réarrangement [1;2] génère le β -cétoester alcynylé **G**.

Les autres hypothèses font intervenir en premier un échange de ligands entre le tosylate et le O-énolate (voie b) comme le propose Waser, ou un échange de ligand entre le tosylate et le C-énolate (voie c). La voie b conduit à l'espèce **A** et la voie c fournit le composé **B**. Les espèces **A** et **B** sont en équilibre par tautomérie de l'énolate.

Le mécanisme de couplage de ligands de type LC que nous avons abordé dans le Chapitre 1 (partie I.4.b., pages 25-26) peut également être envisagé dans les hypothèses mécanistiques. Comme nous l'avons vu dans la partie consacrée au couplage de ligands, le couplage de ligands de type LC est permis entre deux ligands en positions apicales ou entre deux ligands en positions équatoriales d'après les règles de Woodward-Hoffmann. Dans le composé **B**, l'alcyne et le C-énolate sont en position apicale. Le couplage de ligands de type LC est donc permis (règles de Woodward-Hoffmann) et peut générer le β -cétoester alcynylé **G**.

La réaction de couplage de deux ligands apicaux peut sembler surprenante. Cependant, grâce au réarrangement conformationnel de type pseudorotation de Berry, le conformère **B** peut se réarranger en l'espèce **C**. Dans le composé **C**, l'alcyne et le C-énolate sont maintenant en positions équatoriales, un couplage de ligands de type LC est donc permis pour former le β -cétoester alcynylé **G**.

L'espèce **C** est en équilibre avec **D** par tautomérie, le O-énolate et l'alcyne sont en positions équatoriales. Le réarrangement intramoléculaire proposé par Waser peut intervenir dans le conformère **D** fournissant le ylure **E**. Cet ylure peut subir une élimination α pour former le carbène **F** qui peut alors se réarranger en **G** comme Ochiai et Waser l'ont décrit dans leurs propositions de mécanismes.

Le conformère **D** est en équilibre avec **A** par pseudorotation de Berry, le O-énolate et l'alcyne se retrouve alors en positions apicales. Nous avons également

décrit un autre type de couplage de ligand dans le Chapitre 1 : le type **LC'**. Ce type de couplage de ligand peut être envisagé dans le conformère **A**, où le *O*-énolate et l'alcyne sont en positions apicales. Le couplage de type **LC'** est donc permis selon les règles de Woodward Hoffmann et conduit au β -cétotoester alcynylé **G**.

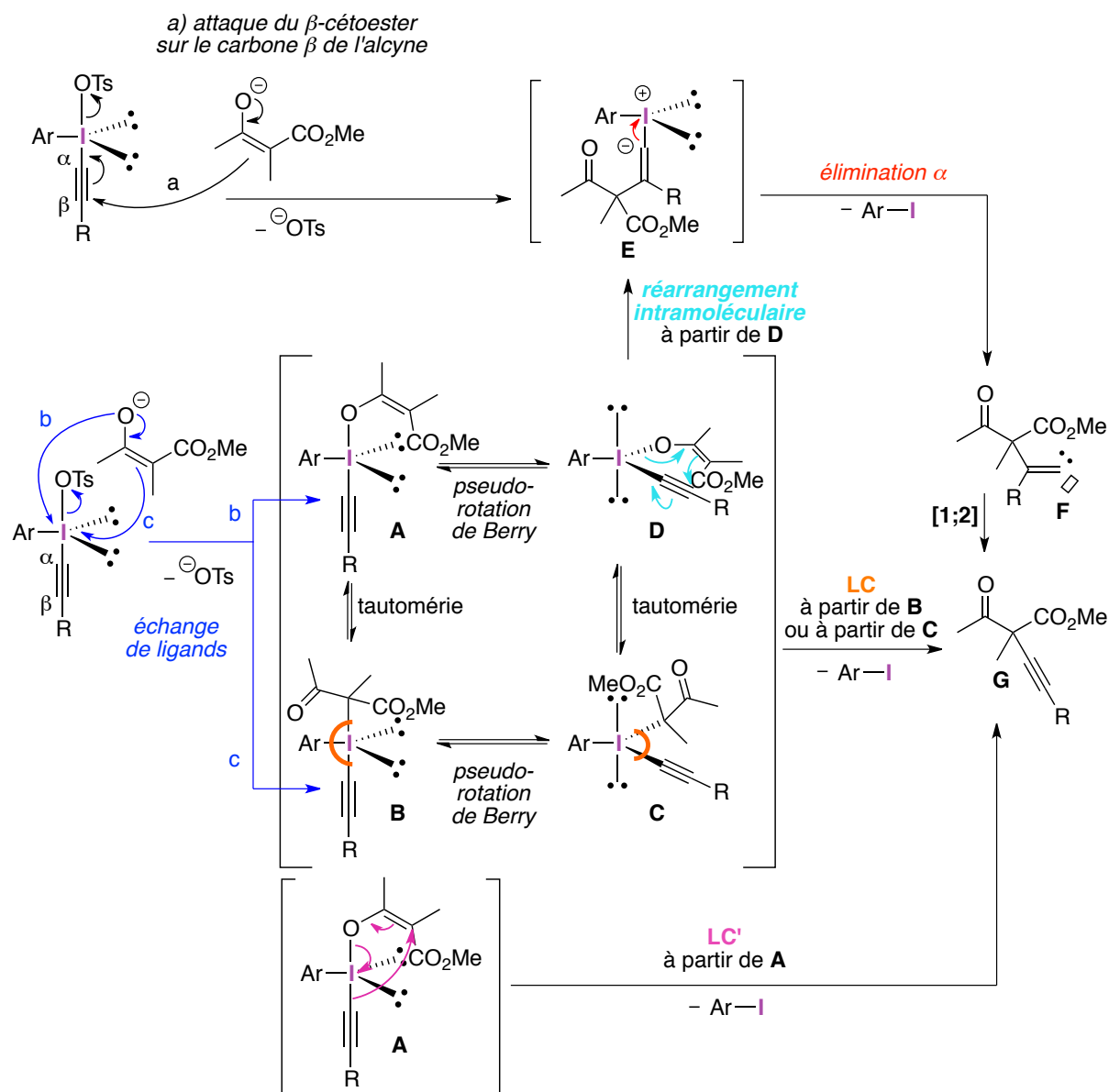


Schéma 143 : Différentes propositions de mécanisme pour l'alcynylation de β -cétotoester.

Les différentes voies réactionnelles possibles rendent la rationalisation assez complexe. En plus de l'incertitude sur le(s) mécanisme(s), nous avons été confronté à un autre problème : l'organisation spatiale des ligands tosylates et alcynes autour de l'iode. Comme nous l'avons déjà vu, ces structures n'ont pu être caractérisées par diffraction des rayons X. Cette information sur l'arrangement spatial de nos iodanes est importante car elle va influencer la tentative de rationalisation d'induction d'asymétrie de nos réactions d'alcynylation. Pour cela, nous allons nous baser sur les hypothèses suivantes :

- La liaison hypervalente 3c-4e est entre le ligand alcyne et le ligand tosylate.
- L'organisation spatiale des ligands de nos iodanes est la même pour les alcynes **tBu 216** et **TBS 228**.
- La structure C_2 -symétrique est conservée.
- Un seul des deux centres iodés intervient dans le mécanisme (expérimentalement, un seul des deux alcynes est transféré sur le β -cétoester)

À l'aide d'un modèle moléculaire, nous avons identifié 3 conformères possibles pour nos iodanes (Schéma 144) :

Le conformère **I** est C_1 -symétrique, en effet, les représentations **Ia** et **Ib** sont identiques. Ce conformère ne sera pas retenu pour la suite de l'étude.

Les conformères **II** et **III** sont C_2 -symétriques. L'interaction stabilisante entre le carbonyle de l'ester et le centre iodé oxydé serait présente dans ces deux conformères. Il semblerait que sur la base du modèle moléculaire, le conformère **II** soit moins favorable de part la gêne stérique entre le substituant de l'alcyne (**tBu** ou **TBS**) et le cycle hydrogéné du biphenyle (représentation **IIb**). Même si une gêne stérique dans le conformère **III** entre les deux liaisons alcynes (représentation **IIIb**) est observée, il semblerait qu'elle soit moins importante que dans le conformère **II**.

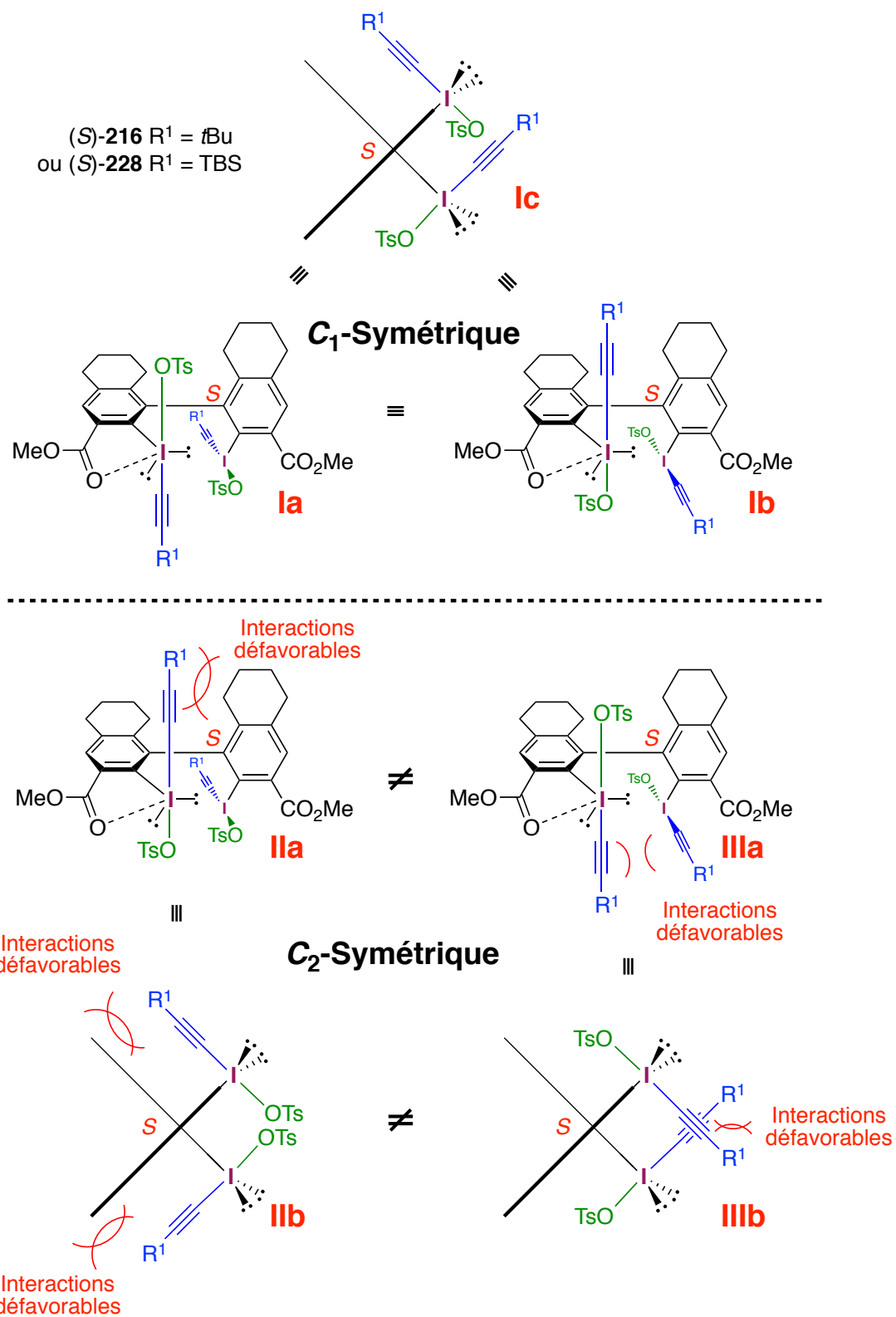


Schéma 144 : Représentation de conformères possibles des composés (S)-**216** et (S)-**228**.

Sur la base de ces hypothèses, nous avons choisi la conformation **III** comme structure pour l'étude de l'induction d'asymétrie dans la réaction d'alcynylation du β -cétoester ($\pm$)-**66a** en présence du bis(alcynyl-iodane- λ^3) (*S*)-**216** (Schéma 145). En effet, nous savons que l'énantiomère (*R*)-**251a** est formé majoritairement au cours de cette réaction.

L'attaque du *C*-énolate sur le carbone β de l'alcyne (*voie a*) est défavorisée à cause de l'encombrement stérique généré par le substituant de l'alcyne ainsi que l'interaction stabilisante entre le carbonyle de l'ester et le centre iodé oxydé.

De plus, la gêne stérique occasionnée par les alcynes (*voie e*) et par le squelette biarylique (*voie d*) obligerait l'énolate à effectuer l'échange de ligands en passant par la même face que le ligand tosylate (*voie b* et *c*).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'échange de ligands entre le *O*-énolate et le tosylate peut conduire aux espèces **A1** et **A2** (*voie b*), tandis que l'attaque du *C*-énolate sur l'atome d'iode génère les composés **B1** et **B2** (*voie c*).

La discrimination des deux faces de l'énolate est possible sur ces espèces, en effet, l'espèce **A2** est défavorable à cause des répulsions stériques entre l'aromatique du β -cétoester et le squelette biarylique, et évoluerait vers le composé **A1** où l'encombrement stérique est minimisé. La même observation peut être effectuée avec le composé **B2** où des interactions défavorables conduiraient à la formation privilégiée de l'espèce **B1**.

Les espèces **A1** et **B1** expose la face *Re* du β -cétoester qui permettrait de conduire préférentiellement au β -cétoester alcynylé de configuration *R* (*R*)-**251a** majoritaire par les différents mécanismes évoqués précédemment (**LC**, **LC'** et **réarrangement intramoléculaire** / **élimination α**). Alors que dans les représentations **A2** et **B2**, les répulsions stériques déstabilisantes entre le cycle aromatique du β -cétoester et le squelette biarylique expliqueraient la formation du β -cétoester alcynylé de configuration *S* (*S*)-**251a** minoritaire.

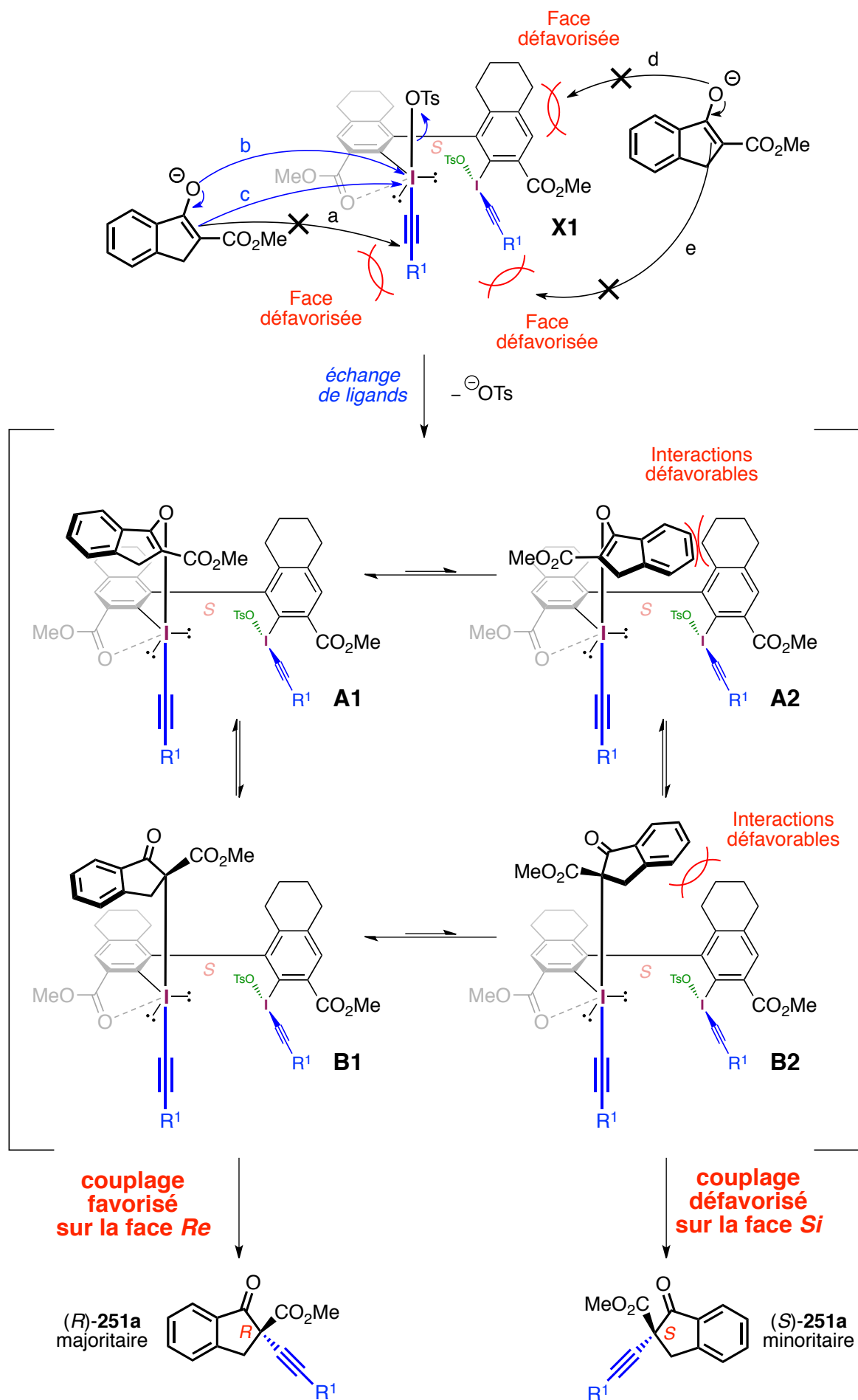


Schéma 145 : Hypothèse de la discrimination des deux faces du β -cétoester.

III.3. Naphtols

III.3.a. Optimisation des conditions réactionelles

La désaromatisation de naphtols a également été explorée au cours de nos travaux. Un exemple de transfert de ligand carboné sur des arénols a été décrit par notre équipe en 2005.⁸² Dans la réaction d'un naphtol *ortho*-substitué avec Ph₂ICl en conditions basiques, le groupement en *ortho* influe sur la formation préférentielle de l'éther de phényle **118** ou du produit de désaromatisation **119**. Les groupements électroattracteurs (CO₂Me **117d** et NO₂ **117e**) conduisent préférentiellement à la formation de l'éther de phényle **118**, alors que les groupements électrodonneurs (Me **117a**, OMe **117b** et NO **117c**) conduisent préférentiellement au produit désaromatisé **119** (Schéma 146).

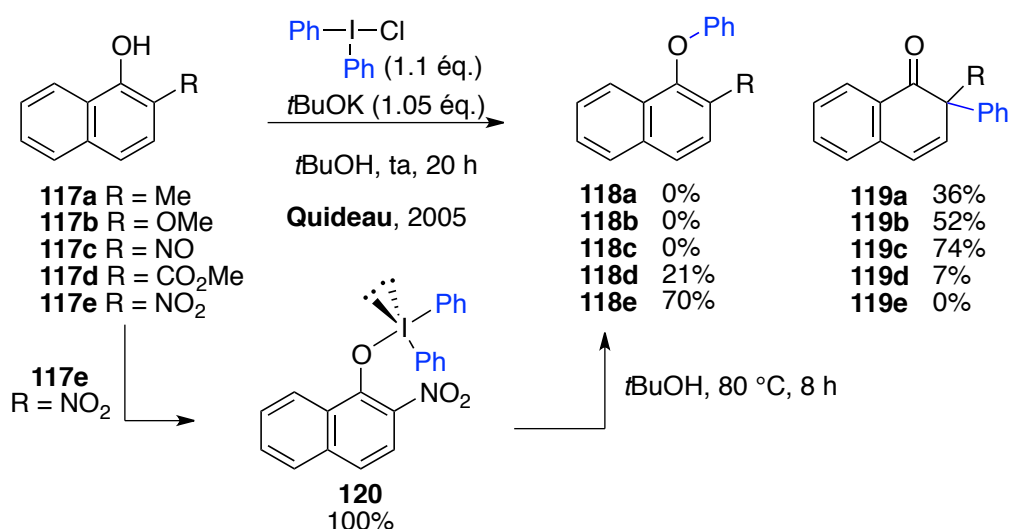


Schéma 146 : Phénylation *versus* désaromatisation de naphtols.

Pour notre étude, nous avons choisi le 2-méthoxynaphtol **254a**, composé commercial dont le groupement OMe devrait favoriser la désaromatisation.

Les premiers essais se sont concentrés sur la réactivité du naphtol **254a** vis à vis de nos bis(iodanes- λ^3). Lorsque le 2-méthoxynaphtol **254a** est mis en présence du bis(alcynyl-iodane- λ^3) racémique ($\pm$)-**223** dans le dichlorométhane à température ambiante, aucune réactivité n'est observée. Seul le substrat de départ **254a** et des produits de dégradation du naphtol sont observés sur la RMN ¹H du produit brut de la réaction (Schéma 147). Le substrat a ensuite été activé sous forme de naphtolate.

Pour cela, le *O*-silyl- α -naphtol **255a** est déprotégé en présence de 1.1 équivalent de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le THF à température ambiante pendant 15 mn, puis le bis(alcynyl-iodane- λ^3) ($\pm$)-**223** est ajouté à la réaction (Schéma 147). Après 1 h à température ambiante, le naphtol désaromatisé **256a** est isolé avec 27% de rendement. Malgré ce faible rendement, il s'agit à notre connaissance du premier exemple de désaromatisation alcynylante d'arénol. Forts de ce résultat, nous avons poursuivi l'investigation dans le but d'améliorer le rendement de l'alcynylation et d'évaluer l'induction asymétrique avec nos bis(iodanes- λ^3) chiraux.

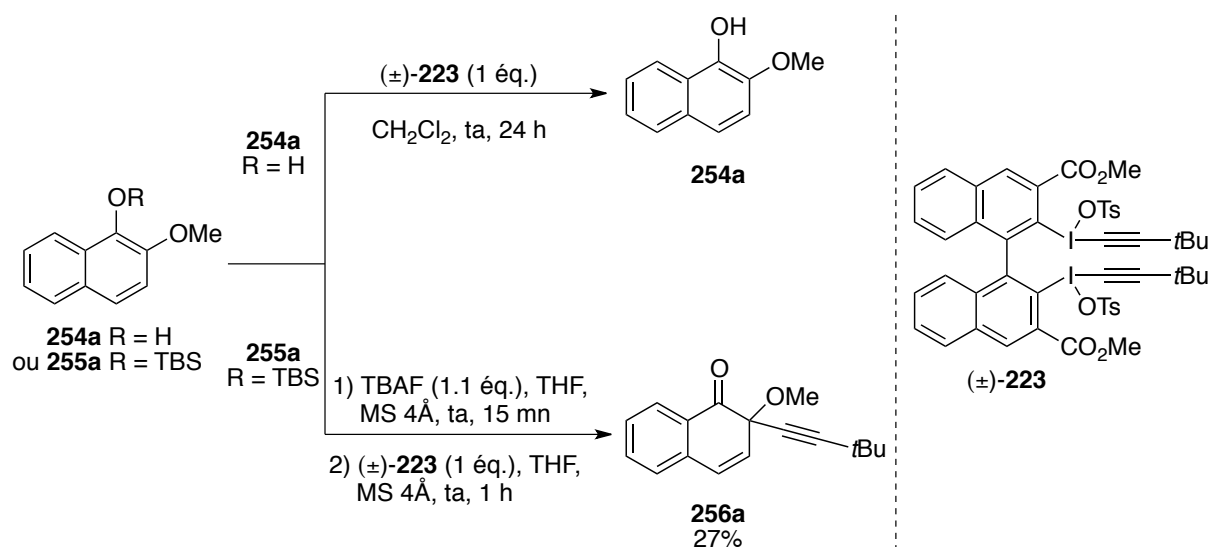
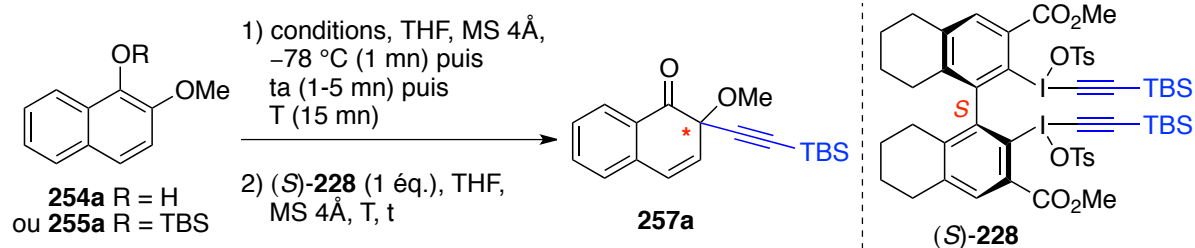


Schéma 147 : Réaction de désaromatisation alcynylante de naphtol.

L'optimisation de cette réaction a été effectuée avec l'iodane biphenylique (S)-**228** qui est en général plus efficace que son homologue binaphtylique (S)-**223**. Une attention particulière a été portée à la première étape de génération du naphtolate (Tableau 13). En effet, pour assurer une désilylation complète du substrat **255a**, sans entraîner la dégradation du naphtolate, le TBAF est ajouté à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis le milieu réactionnel est remonté à température ambiante pendant 1 à 5 mn. La désilylation complète de **255a** est alors contrôlée par CCM. Le milieu réactionnel est ensuite à nouveau refroidi à la température indiquée pendant 15 mn. L'iodane- λ^3 (S)-**228** peut alors être ajouté au milieu réactionnel (Tableau 13). Pour ces réactions, le ratio entre le produit de désaromatisation **257a** et le naphtol désilylé **254a** est mesuré sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel. Lorsque la réaction est effectuée à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec 1.1 équivalent de TBAF, le produit de désaromatisation (ratio **257a/254a** de 61:39) est généré avec un rendement moyen de 49% et un bon excès énantiomérique de 67% (Tableau 13, entrée 1). L'ajout d'une solution de naphtolate dans le THF à une solution d'iodane- λ^3 (S)-**228** refroidie à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ n'apporte que peu d'amélioration de la sélectivité (72%) mais provoque une chute nette de rendement en produit attendu **257a** (25%, ratio **257a/254a** de 46:53) (entrée 2). L'utilisation de 3 équivalents de *t*BuOK sur le naphtol **254a** entraîne une chute du rendement (33%, ratio **257a/254a** de 39:61) mais aussi de l'excès énantiomérique (20%) (entrée 3). Comme dans le cas des β -cétoesters, une partie du naphtolate est probablement neutralisée par l'acidité résiduelle présente dans l'iodane- λ^3 (S)-**228** comme en attestent les conversions moyennes mesurées en RMN ^1H . L'ajout de 3 équivalents de base de Hünig dans la réaction améliore sensiblement la conversion (ratio **257a/254a** de 70:30) et fournit **257a** avec 67% de rendement et un bon excès énantiomérique de 74% (entrée 4). À $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, la conversion complète du substrat **254a** est observée, **257a** est alors isolé quantitativement avec une sélectivité moins importante de 56%. Lorsque la réaction est réalisée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 36 h, une conversion moyenne est obtenue (ratio **257a/254a** de 48:52) et **257a** est isolé avec 45% de rendement alors que la sélectivité augmente jusqu'à 75% *ee* (entrée 6). Finalement, le meilleur compromis entre le rendement et l'excès énantiomérique a été trouvé en effectuant la réaction à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 1.5 h, suivi de 2 h à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dans ces conditions, le naphtol **254a** est entièrement consommé d'après l'analyse par RMN ^1H et **257a** est isolé avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 71% (entrée 7).



entrée	naphtol	conditions	T (°C)	t (h)	ratio 257a/254a	rdt (%)	ee ^a (%)
1	255a	TBAF (1.1 éq.)	-40	4	61:39	49	67
2	255a	TBAF (1.1 éq.)	-40	4	46:53	25	72
3	254a	<i>t</i> BuOK (3 éq.)	-78	1	39:61	33	20
4	255a	TBAF (1.1 éq.), <i>i</i> Pr ₂ NEt (3 éq.)	-40	2	70:30	67	74
5	255a	TBAF (1.1 éq.), <i>i</i> Pr ₂ NEt (3 éq.)	0	2	100:0	99	56
6	255a	TBAF (1.1 éq.), <i>i</i> Pr ₂ NEt (3 éq.)	-78	36	48:52	45	75
7	255a	TBAF (1.1 éq.), <i>i</i> Pr ₂ NEt (3 éq.)	-78 puis 0	1.5 2	100:0	78	71

a) : ee déterminé par HPLC chirale analytique

Tableau 13 : Optimisation des conditions de désaromatisation.

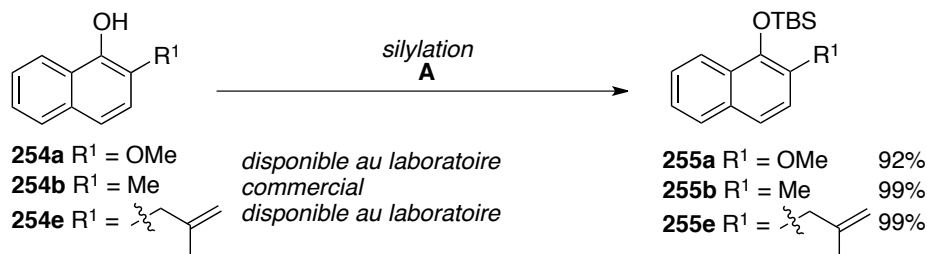
III.3.b. *O*-silyl- α -naphtols

Après avoir méticuleusement optimisé les conditions réactionnelles, nous avons voulu les éprouver sur différents *O*-silyl- α -naphtol **255a-i** (Schéma 147). Le 2-méthylnaphtol **254b** est disponible chez Aldrich et les naphtols **254a** et **254e** ont été synthétisés précédemment au laboratoire. Les naphtols **254a,b,e** ont été silylés en présence de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyl (TBSOTf) avec des rendement compris entre 92 - 99%.

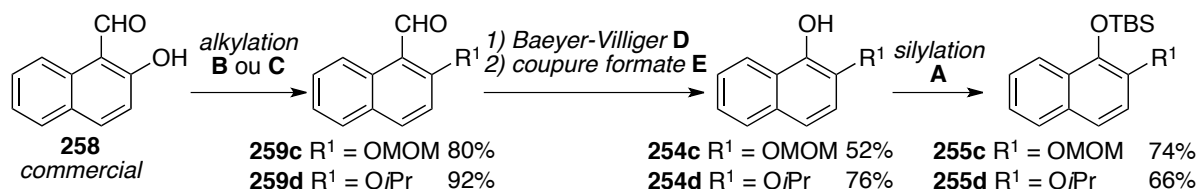
Le 2-(méthoxyméthoxy)naphtol **254c** et le 2-*isopropoxy*naphtol **254d** ont été synthétisés *via* une réaction d'alkylation du 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde **258** commercial avec des rendements respectivement de 80% et 92%. Ensuite, une réaction de Baeyer-Villiger, suivie de la coupure du formiate généré a été réalisée avec 52% de rendement pour **254c** et 76% de rendement pour **254d**. La silylation des naphtols **254c** et **254d** a permis de générer les *O*-silyl- α -naphtols **255c** et **255d** avec des rendements respectivement de 74% et 66%.

Nous avons également synthétisé des *O*-silyl- α -naphtols **255f-j** substitués en position 4. Pour cela, nous avons procédé à la bromation des naphtols **254a,b,d** en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS), suivie d'une étape de silylation pour fournir les composés **255f-h** avec des rendements après deux étapes compris entre 15% et 69%. La bromation des naphtols **254c** et **254e** a échoué.

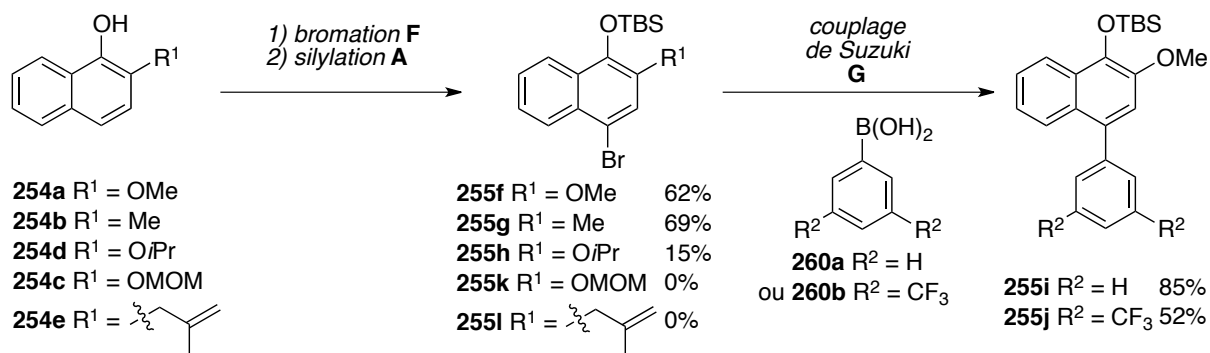
Un couplage de Suzuki-Miyaura a été réalisé entre le *O*-silyl- α -naphtol **255f** et les acides boroniques **260a,b** pour générer les *O*-silyl- α -naphtols **255i** et **255j** avec respectivement 85% et 52% de rendement. Nous disposons de 9 nouveaux substrats de type *O*-silyl- α -naphtol **255b-j** à tester dans la réaction de désaromatisation alcynylante asymétrique médiée par nos bis(iodanes- λ^3) chiraux.



Conditions : **A** : TBSOTf (1.5 éq.), Et₃N (3 éq.), CH₂Cl₂, ta ou -78 °C → ta, 30 mn



Conditions : **B** : MOMCl (1 éq.), NaH (1.5 éq.), THF, 0 °C → ta, 3 h ; **C** : *i*PrI (2 éq.), K₂CO₃ (4 éq.), acétone, reflux, 8 h ; **D** : *m*-CPBA (1 éq.), CH₂Cl₂, ta, 18 h ; **E** : MeONa (1 éq.), THF, ta, 10 mn ; **A** : TBSOTf (1.5 éq.), Et₃N (3 éq.), CH₂Cl₂, ta ou -78 °C → ta, 30 mn



Conditions : **F** : NBS (1 éq.), MeCN, ta, 30 mn ; **A** : TBSOTf (1.5 éq.), Et₃N (3 éq.), CH₂Cl₂, ta ou -78 °C → ta, 30 mn ; **G** : **260a** ou **260b** (1.5 éq.), K₂CO₃ (6 éq.), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), toluène / EtOH / H₂O (4.5:1:2), 100 °C, 16 h

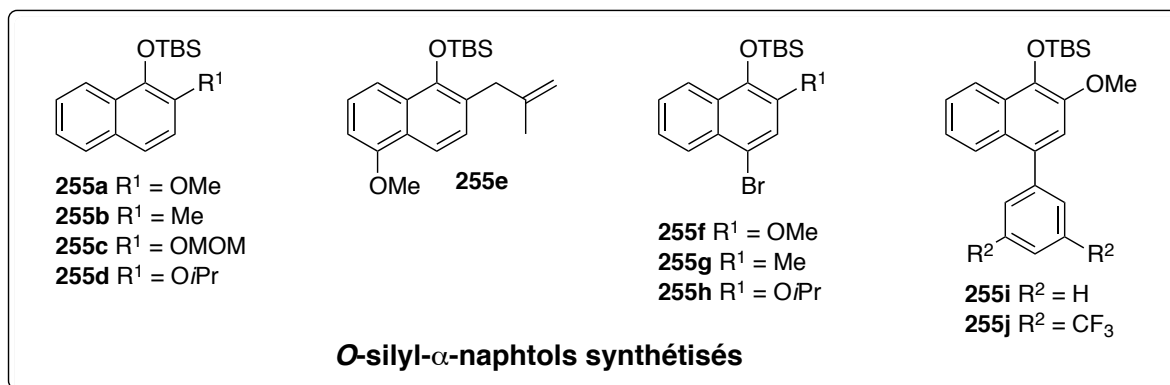
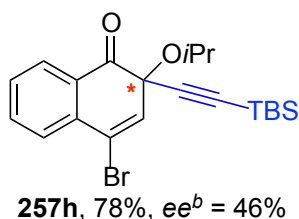
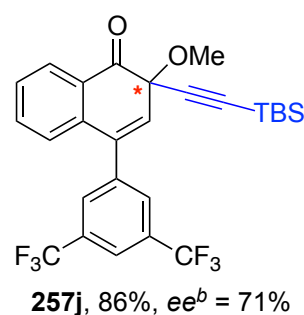
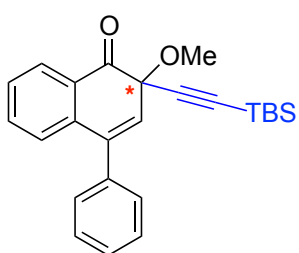
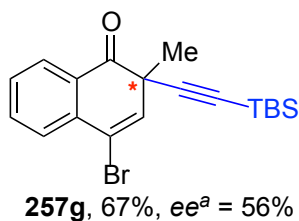
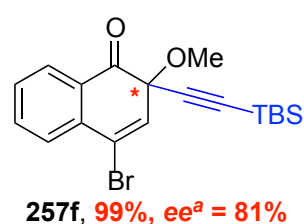
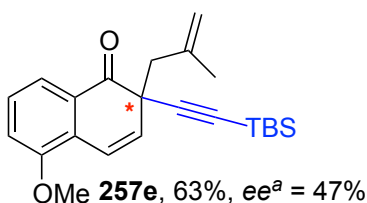
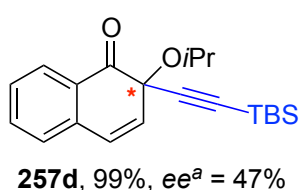
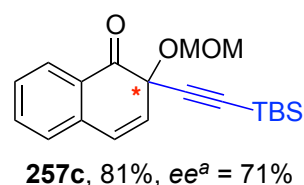
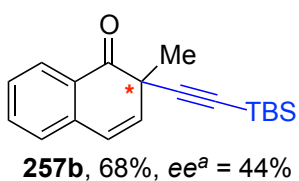
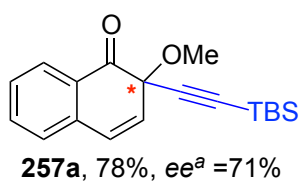
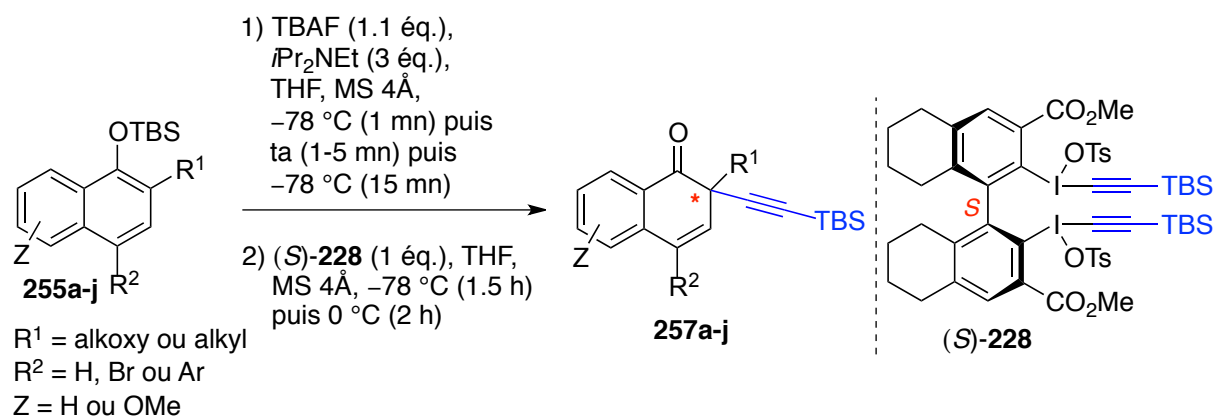


Schéma 148 : Synthèse des O-silyl-α-naphthols **255a-j**.

Les *O*-silyl- α -naphhtols **255a-j** ont été engagés dans les conditions optimisées de désaromatisation alcynylante en présence du bis(iodane- λ^3) biphénylique (*S*)-**228** (Schéma 149). Comme nous l'avons vu précédemment, la désaromatisation alcynylante du *O*-silyl- α -2-méthoxynaphtol **255a** permet d'isoler **257a** avec 78% de rendement et 71% d'excès énantiomérique. Dans le cas du groupement OMOM en ortho du naphhtol, le produit **257c** est synthétisé avec un rendement similaire et la même valeur de 71% *ee*. Le composé **255d** présente un groupement *isopropoxy* plus encombré, et le produit désaromatisé alcynylé **257d** est isolé avec un rendement quantitatif et une sélectivité de 47% inférieure à celle des composés moins encombrés **257a** ($R^1 = \text{OMe}$) et **257c** ($R^1 = \text{OMOM}$). Les composés **257b** et **257e** porteurs de groupements alkyle sont obtenus avec de bons rendements (respectivement 68% et 63%) et une sélectivité de 44% *ee* pour **257b** et de 47% *ee* pour **257e**. Ces valeurs sont inférieures à celles de leurs analogues alkoxy **257a** ($R^1 = \text{OMe}$) et **257c** ($R^1 = \text{OMOM}$) (*ee* = 71%). Le composé **257f** possédant un groupement méthoxy en position 2 et un brome en position 4 est isolé quantitativement avec un très bon excès énantiomérique de 81%, soit une augmentation de sélectivité par rapport à **257a** (*ee* = 71%). Il s'agit du plus haut excès énantiomérique obtenu dans nos réactions d'alcynylation asymétrique. Ce gain de sélectivité dans l'induction d'asymétrie pour les composés *O*-silyl-4-bromonaphhtols a été observé dans la version méthyle avec un passage de 44% *ee* pour **257b** à 56% *ee* pour **257g** (les rendements sont similaires dans les deux cas respectivement 68% et 67%). Cependant, en version *isopropoxy* le composé bromé **257h** est obtenu avec une sélectivité de 46% proche de celle de son homologue **257d** (*ee* = 47%). Le rendement du composé bromé **257h** (78%) est inférieur à celui obtenu pour **257d** (99%). Les composés alcynylés **257i** et **257j** sont synthétisés avec de bons rendements, respectivement 69% et 86%, et des excès énantiomériques de 70% et 71%. Ces valeurs de rendements et d'*ee* sont similaires à celles obtenues pour les composés alkoxylés **257a** ($R^1 = \text{OMe}$) et **257c** ($R^1 = \text{OMOM}$), démontrant le peu d'influence de la présence en position 4 des groupements aryles (**257i** et **257j**, *ee* ~70%) par rapport à celle du brome (**257f**, *ee* = 81%).

En conclusion, lorsque la réaction de désaromatisation alcynylante des *O*-silyl- α -naphhtols **255a-j** est réalisée avec le bis(iodane- λ^3) biphénylique (*S*)-**228**, les versions 2-alkoxy peu encombrées OMe **257a** et OMOM **257c** offrent de meilleures inductions d'asymétrie que celles possédant un groupe alkoxy plus encombré O*Pr*

257d, un groupe alkyl Me **257b** ou allyl **257e**. La substitution en position 4 du naphthol par un groupement électroattracteur comme le brome permet d'augmenter légèrement la sélectivité (comparaison des couples **257a/257f** et **257b/257g**).

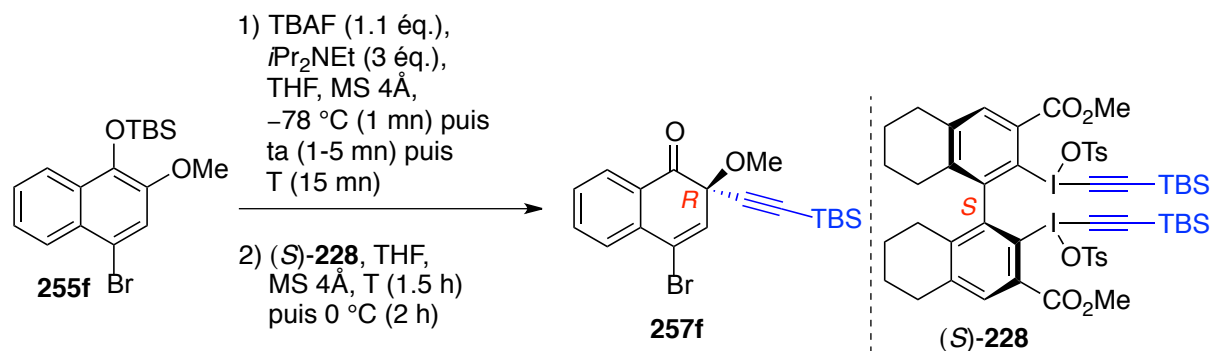


a) : *ee* déterminé par HPLC chirale analytique ;
b) : *ee* déterminé par HPLC chirale analytique après déprotection du TBS de l'alcyne en présence de TBAF

Schéma 149 : Alcynylation asymétrique des *O*-silyl- α -naphthols **255a-j**.

Nous avons alors poursuivi l'optimisation de cette réaction d'alcynylation asymétrique sur notre meilleur substrat, le *O*-silyl-4-bromo-2-méthoxynaphtol **255f** (Tableau 14). Dans le but de mieux comprendre cette réaction et l'induction d'asymétrie de nos bis(iodanes- λ^3), nous avons voulu déterminer quel énantiomère est formé majoritairement. Pour cela, un mélange enrichi à 80% *ee* de **257f** a été séparé par HPLC chirale sur une colonne semi-préparative IA (250 x 20 mm) avec un mélange hexane/CHCl₃ (90:10) pour éluant. Plusieurs injections de 10 mg de substrat à 80% d'*ee* ($m_{\text{tot}} = 90$ mg) ont fourni les énantiomères (*S*)-**257f** et (*R*)-**257f** avec des rendements de 7% et 72% respectivement. La pureté énantiomérique a été contrôlée par HPLC chirale analytique sur une colonne IA (Figure 18). Le composé (*R*)-**257f** a été cristallisé puis analysé par diffraction des rayons X, ce qui nous a permis de déterminer sa configuration absolue (Figure 18).

La montée en échelle de la réaction a été réalisée sur 0.15 mmol (55 mg) de **255f** et a conduit à des résultats reproductibles pour la formation de **257f** (95% de rendement 84% *ee*, entrée 2). De plus, 98% du bis(iodoarène) (*S*)-**47** est isolé à l'issue de la réaction après une purification sur gel de silice et peut ainsi être recyclé. Lorsque la réaction est conduite à -95 °C pendant 1.5 h, puis à 0 °C durant 2 h, **257f** est isolé avec 97% de rendement et un *ee* de 80% (entrée 3) similaire à la réaction réalisée à -78 °C (*ee* = 81%, entrée 1) ce qui démontre qu'un travail à plus basse température n'est pas nécessaire. L'utilisation de 0.6 équivalent de (*S*)-**228** conduit à la formation de **257f** sans perte significative de rendement (86%) et avec un excès énantiomérique de 78%. Dans ces conditions réactionnelles, les deux ligands alcynes semblent être transférés sur le substrat (entrée 4).



entrée	255f (mmol)	(<i>S</i>)- 228 (éq.)	T (°C)	rdt (%)	ee ^a (%)
1	0.05	1	-78	99	81 (-)
2	0.15	1	-78	95	84 (-)
3	0.05	1	-95	97	80 (-)
4	0.05	0.6	-78	86	78 (-)

a) : ee déterminé par HPLC chirale analytique

Tableau 14 : Optimisation des conditions sur l'*O*-silyl- α -naphthol **255f**.

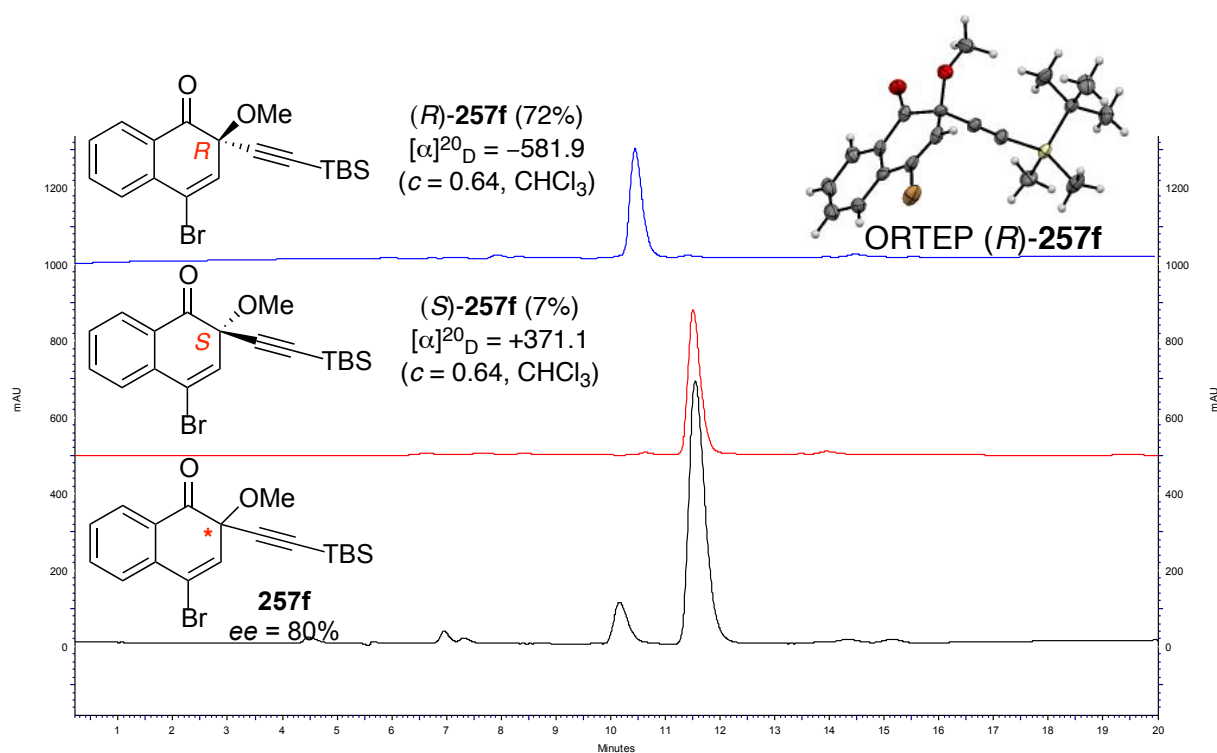


Figure 18 : Colonne IA, *n*hex/CHCl₃ (90:10), 0.3 mL.mn⁻¹, détection UV à 254 nm, temps de rétention : (*S*)-**257f** = 10.2 mn ; (*R*)-**257f** = 11.6 mn.

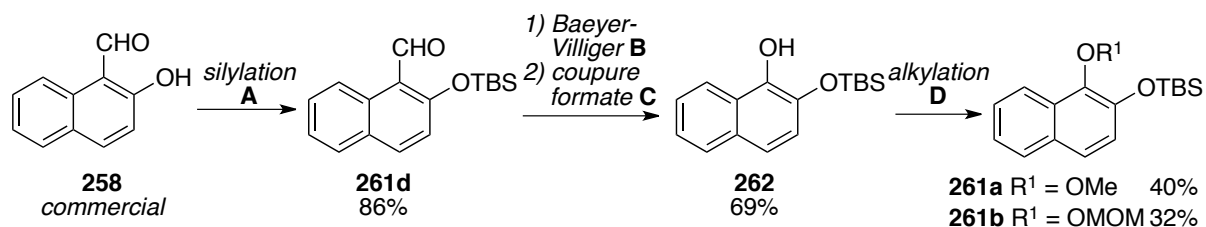
III.3.c. *O*-silyl- β -naphtols

Les conditions de désaromatisation alcynylante ont également été appliquées à une série de *O*-silyl- β -naphtols substitués en position 1 **261a-e**, dont les synthèses sont décrites dans le schéma 150. La préparation des substrats comportant un groupement OMe (**261a**) ou un OMOM (**261b**) a été réalisée en commençant par une silylation du 2-hydroxynaphtaldéhyde commercial **258** avec un rendement de 86% pour donner **261d**. Une réaction de Baeyer-Villiger suivie de la coupure du formiate généré permet d'accéder au naphtol **262** avec un rendement de 69%. L'alkylation de **262** en présence de MeI ou de MOMCl permet d'isoler respectivement **261a** (40%) et **261b** (32%).

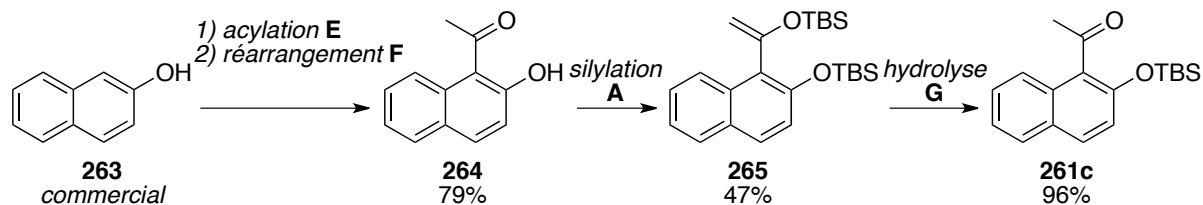
L'acylation du 2-naphtol **263** suivie d'un réarrangement de Fries permet de synthétiser le naphtol **264** avec 79% de rendement. La silylation de ce naphtol **264** s'accompagne de la formation de l'éther d'énol silylé de la fonction acétyle **265** (47%) qui est ensuite hydrolysé pour former le composé **261c** avec 96% de rendement.

Quant au *O*-silyl- β -naphtol **261e**, il est synthétisé par une méthylation sélective de l'acide carboxylique du naphtol commercial **266** avec 50% de rendement pour donner **267** dont la silylation fournit **261e** avec 96% de rendement.

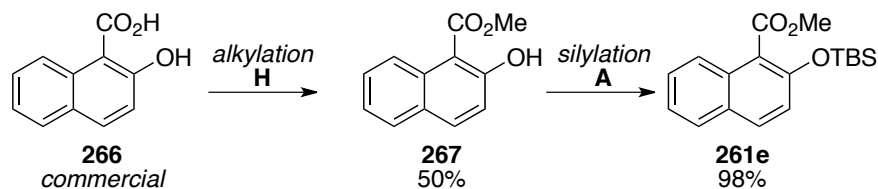
Parmi cette série de composés, deux *O*-silyl- β -naphtols **261a** et **261b** offriront une comparaison avec leurs régioisomères *O*-silyl- α -naphtols **255a** et **255b** tandis que les *O*-silyl- β -naphtols **261c-e** nous permettront d'étudier l'influence de groupements électroattracteurs dans la réaction de désaromatisation alcynylante asymétrique.



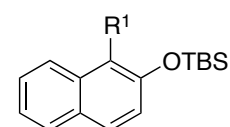
Conditions : **A** : TBSOTf (1.5 éq.), Et₃N (3 éq.), CH₂Cl₂, -78 °C → ta, 30 mn ; **B** : *m*-CPBA (1 éq.), CH₂Cl₂, ta, 18 h ; **C** : MeONa (1 éq.), THF, ta, 10 mn ; **D** : MeI (10 éq.) ou MOMCl (5 éq.), NaH (2 éq.), DMF, -30 °C, 1 h



Conditions : **E** : AcCl (1.2 éq.), Et₃N (3 éq.), CH₂Cl₂, ta, 30 mn ; **F** : AlCl₃ (3 éq.), PhCl, 110 °C, 30 mn ; **A** : TBSOTf (1.5 éq.), Et₃N (3 éq.), CH₂Cl₂, -78 °C → ta, 30 mn ; **G** : HCl 37% / AcOEt / H₂O (1:2:2), ta, 10 mn



Conditions : **E** : (MeO)₂SO₂ (3 éq.), NaHCO₃ (2 éq.), acétone, reflux, 10 h ;
A : TBSOTf (1.5 éq.), Et₃N (3 éq.), CH₂Cl₂, -78 °C → ta, 30 mn ;



261a R¹ = OMe
261b R¹ = OMOM
261c R¹ = Ac
261d R¹ = CHO
261e R¹ = CO₂Me

O-silyl-β-naphtols synthétisés

Schéma 150 : Synthèse des O-silyl-β-naphtols **261a-e**.

Les conditions précédemment décrites ont tout d'abord été appliquées aux *O*-silyl- β -naphthols alkoxylés **261a** et **261b**. Les produits désaromatisés **268a** et **268b** ont été obtenus avec des rendements respectivement de 67% (Tableau 15, entrée 1) et de 40% (entrée 2) et une sélectivité moyenne de 49% pour **268a** et de 46% en faveur de **268b**. Ces résultats de rendement et de sélectivité sont plus faibles que ceux obtenus pour les *O*-silyl- α -naphthols **257a,b** (ee = 71%). Dans le cas du groupement acétyle, le produit de désaromatisation attendue **268c** n'est pas observé mais l'éther d'alcyne et d'aryle **269** est isolé avec 26% de rendement (entrée 3). Le composé a été cristallisé puis analysé par diffraction des rayons X. Dans le cas de l'aldéhyde **261d** et de l'ester de méthyle **261e**, aucun des produits de désaromatisation ou d'éther d'alcyne n'est observé par RMN ^1H des produits bruts issus de la réaction (entrée 4 et 5).

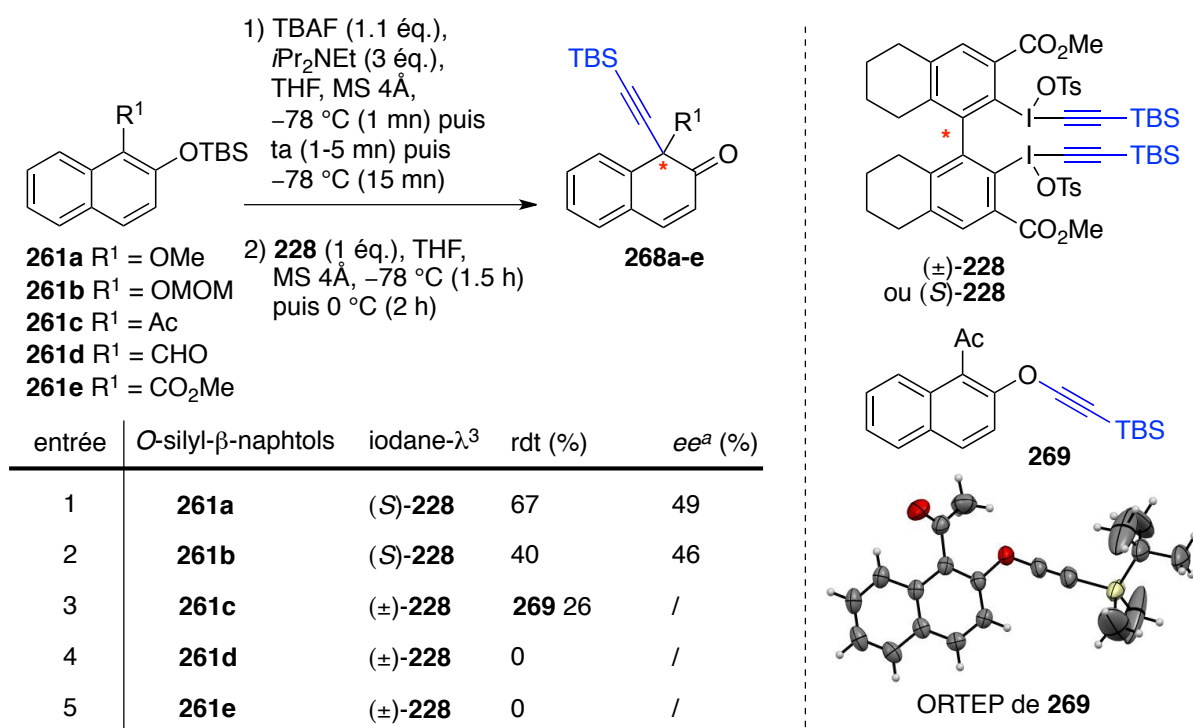


Tableau 15 : Alcynylation asymétrique des *O*-silyl- β -naphthols **261a-j**.

III.3.d. Proposition d'explication mécanistique.

À notre connaissance, aucun exemple de désaromatisation alcynylante d'arénols n'a été décrit dans la littérature. Les deux exemples les plus proches concernent la trifluorométhylation désaromatisante de phénols réalisée par Togni⁶⁴ et la phénylation désaromatisante de naphthols développée au sein de notre équipe⁸² (Schéma 151). Lorsque le 2,4,6-triméthylphénol **100** est traité avec la benzodioxolone **9**, Togni obtient un mélange de produits trifluorométhylés **101-105**, mais aucune sélectivité particulière n'est observée. Dans le cas de la phénylation désaromatisante d' α -naphthols, le groupement en *ortho* du naphthol influence la sélectivité de la réaction. En effet, les groupements électrodonneurs en *ortho* du naphthol (**117a-c**) favorisent la formation du produit issu de la désaromatisation **119a-c**, tandis que les groupements électroattracteurs **117d,e** génèrent préférentiellement les diaryléthers **118d,e**. Lorsque le 2-nitronaphthol **117e** est mis en réaction avec le $\text{Ph}_2\text{I-Cl}$, l'iodane- λ^3 **120** où le 2-nitronaphthol est ligand de l'iode est isolé avec 100% de rendement. Ce composé doit être chauffé à 80 °C dans le *tert*-butanol pour générer l'éther de phényl **118e**.

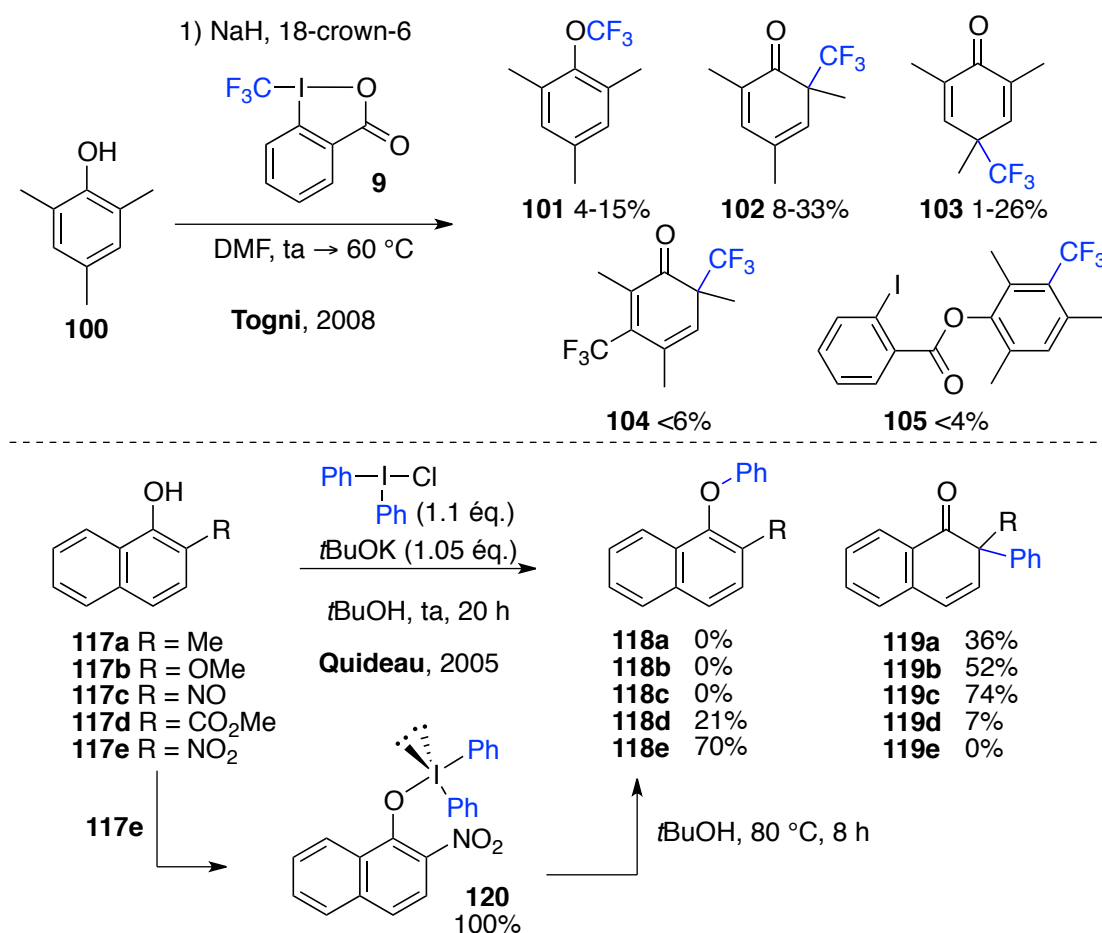


Schéma 151 : Exemples de désaromatisation d'arénols.

Puisqu'aucun exemple de désaromatisation alcynylante d'arénols n'a été décrite à notre connaissance, nous proposerons donc des mécanismes inspirés par des mécanismes de désaromatisation d'arénols (chapitre 1, partie II.3.b. page 36), ainsi que des mécanismes proposés pour la réaction d'alcynylation de β -cétoesters vu dans le Chapitre 2 (partie III.2.b., page 143).

Le mécanisme de type dissociatif, fait intervenir un échange de ligands entre le *O*-phénolate et le tosylate (voie *a*) pour conduire au composé **A** similaire au résultat obtenu au sein de notre équipe avec le 2-nitronaphtol **117e**. Un échange de ligands entre le *C*-phénolate et le tosylate (voie *b*) peut également être envisagé. Dans le mécanisme dissociatif, les espèces **A** et **B** peuvent se décomposer pour générer le cation phénoxonium **C**. La formation du cation phénoxonium implique la perte de l'information chirale portée par l'iodane et peut donc être écartée (Schéma 152).

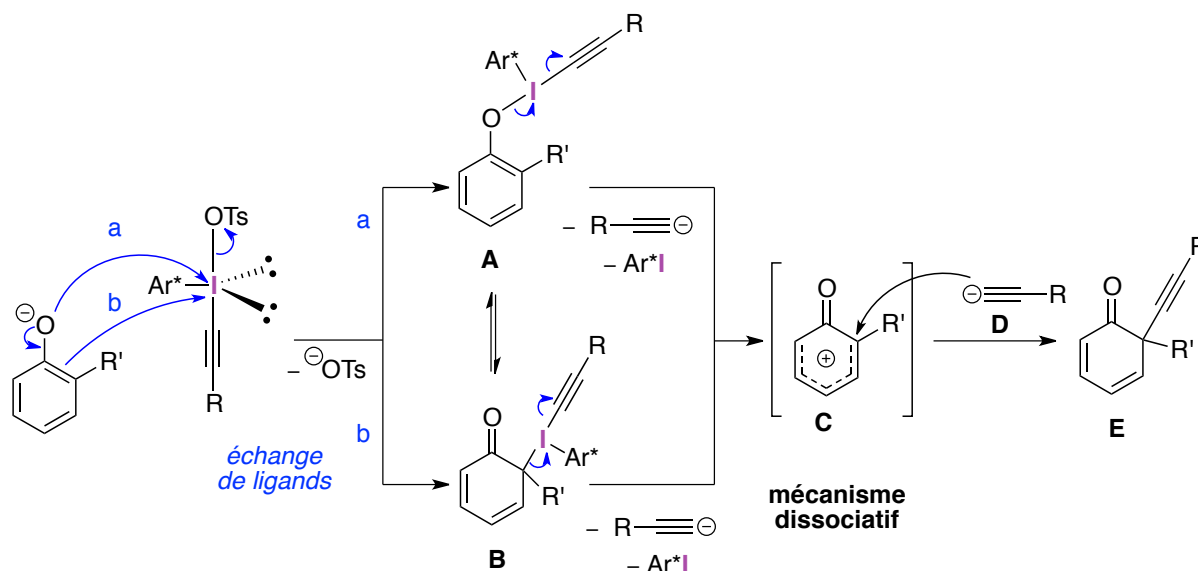


Schéma 152 : Mécanisme dissociatif pour la réaction d'alcynylation désaromatisante.

Nous avons rassemblé l'ensemble des hypothèses mécanistiques pour la réaction d'alcynylation désaromatisante des α -naphtolates dans le Schéma 153. Le tosylate d'alcynyliodonium a été choisi comme analogue à nos ditosylates de bis(alcynyl-iodane- λ^3) **216** ou **228**.

Le premier mécanisme envisageable est l'attaque du *C*-phénolate sur le carbone β du tosylate d'alcynyliodonium (voie *a*) pour former l'ylure **E**. Ce mécanisme est similaire à celui proposé par Ochiai pour l'alcynylation des β -cétoesters (Chapitre – 2, partie III.2.b., page 143). L'ylure **E** peut subir une **élimination α** pour générer le carbène **F** qui se réarrange pour former le produit désiré **G**.

Les autres hypothèses mécanistiques mettent en jeu un **échange de ligands** entre le tosylate du sel d'alcynyliodonium et le phénolate (*voies b et c*). Ce type d'échange de ligands a été observé pour la phénylation du 2-nitronaphtol **117e** dans les travaux de notre équipe (Schéma 151) et est également proposé par Waser pour l'alcynylation énantiosélective de β -cétoesters (Chapitre – 2, partie III.2.b., pages 144-145). La *voie b* résulte de l'échange de ligands entre le tosylate et *O*-phénolate pour former l'espèce **A**. La *voie c* consiste en l'attaque du *C*-phénolate sur l'atome d'iode et l'échange avec le tosylate du iodane- λ^3 pour générer le composé **B**. Les composés **A** et **B** sont en équilibre par tautomérie du phénolate.

Le mécanisme de couplage de ligands de type **LC** que nous avons traité dans le Chapitre – 1 (partie I.4.b., pages 25-26) et que nous avons également abordé dans les propositions de mécanismes pour l'alcynylation de β -cétoesters, est possible pour cette réaction. Le couplage de ligands de type **LC** est permis entre deux ligands en positions apicales ou entre deux ligands en positions équatoriales d'après les règles de Woodward-Hoffmann. Le composé **B** peut donc coupler le ligand alcyne avec le *C*-phénolate pour former le produit **G**.

Après une pseudorotation de Berry le composé **B** peut réarranger spatialement le ligand alcyne et le ligand cyclohexa-2,4-diénone en position équatoriale dans l'espèce **C**, le couplage de ligands **LC** permet de générer le composé **G**.

L'espèce **C** est en équilibre avec **D** par tautomérie, le *O*-phénolate et l'alcyne sont alors en positions équatoriales. Un mécanisme de type **réarrangement intramoléculaire** similaire à celui proposé par Waser permet de générer l'ylure **E**. Cet ylure peut subir une **élimination α** pour former le carbène **F** qui peut alors se réarranger en **G** comme Ochiai et Waser l'ont décrit dans leurs propositions de mécanismes.

La pseudorotation de Berry du conformère **D** permet de générer **A**, le *O*-phénolate et l'alcyne se retrouvent alors en positions apicales. Nous avons également décrit un autre type de couplage de ligands dans le Chapitre 1 et le Chapitre 2: le type **LC'**. Ce type de couplage de ligands peut être envisagé dans le conformère **A**, où le *O*-phénolate et l'alcyne sont en positions apicales. Le couplage de type **LC'** est donc permis selon les règles de Woodward Hoffmann et conduit à la cyclohexa-2,4-diénone alcynylé **G**.

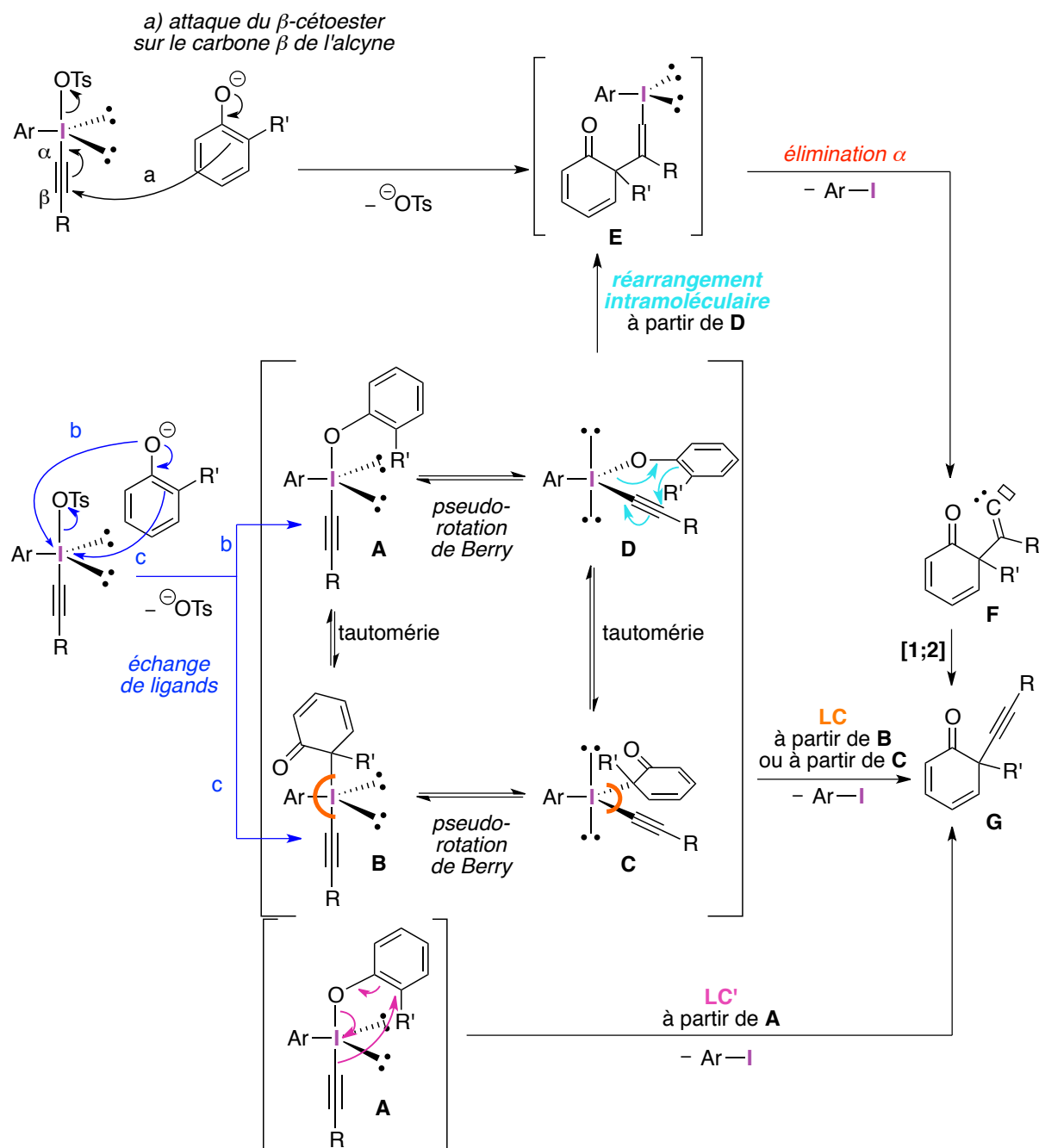


Schéma 153 : Différentes propositions de mécanismes pour l'alcynylation désaromatisante de phénols.

Comme nous l'avons vu pour la proposition de mécanisme de la réaction d'alcynylation de β -cétoesters (Chapitre – 2, partie III.2.b., pages 148-149), l'iodane- λ^3 (S)-**228** peut adopter différents conformères. Nous avons choisi le conformère **III** pour continuer notre analyse de l'induction d'asymétrie (Schéma 154).

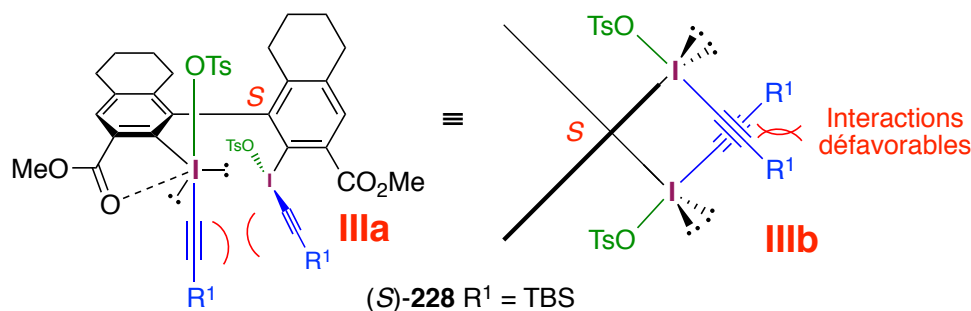


Schéma 154 : Conformère étudié pour la proposition d'induction d'asymétrie.

Dans le cas de l'alcynylation désaromatisante de naphtol, les deux alcynes sont transférés sur le substrat sans perte d'énantiosélectivité. Nous formulerons l'hypothèse suivante : les deux centres iodés sont indépendants l'un de l'autre et un seul centre iodé intervient dans le mécanisme. Le bis(alcynyliodane- λ^3) (S)-**228** et *O*-silyl-4-bromo-2-méthoxynaphtol **255f** ont été choisis pour illustrer la proposition de mécanismes car nous connaissons l'énantiomère (*R*)-**257f** majoritaire formé au cours de la réaction. (Schéma 155).

L'approche du naphtolate pourrait s'effectuer sur la face la moins encombrée, c'est-à-dire la même face que le ligand tosylate (*voie b* et *c*). En effet, le squelette du biaryle (*voie d*) ainsi que les ligands alcynes (*voie e*) occasionneraient une gêne stérique empêchant l'approche du naphtolate. Une attaque sur le carbone β de l'alcyne similaire à celle décrite par Ochiai peut être écartée à cause de la gêne stérique générée par l'ester du carbonyle et le substituant de l'alcyne (*voie a*).

L'échange de ligands entre le *O*-phénolate et le tosylate peut conduire aux espèces **A1** et **A2** (*voie b*), tandis que l'attaque du *C*-phénolate sur l'atome d'iode génère les composés **B1** et **B2** (*voie c*).

Les espèces **A2** et **B2** seraient moins favorable à cause des répulsions stériques déstabilisantes entre le naphtol et le squelette biarylique, et évolueraient vers la formation respectivement du composé **A1** et **B1** où le groupement méthoxy moins encombré n'aurait que peu d'interaction avec l'aryle.

Suivant les différents mécanismes envisagés précédemment (**LC**, **LC'** et réarrangement intramoléculaire / élimination α), les espèces **A1** et **B1** conduiraient au naphtol désaromatisé de configuration *R* majoritaire (*R*)-**257f**. Alors que les composés **A2** et **B2** exposeraient la face *Si* du naphtol qui conduiraient au produit de désaromatisation *S* minoritaire (*S*)-**257f**.

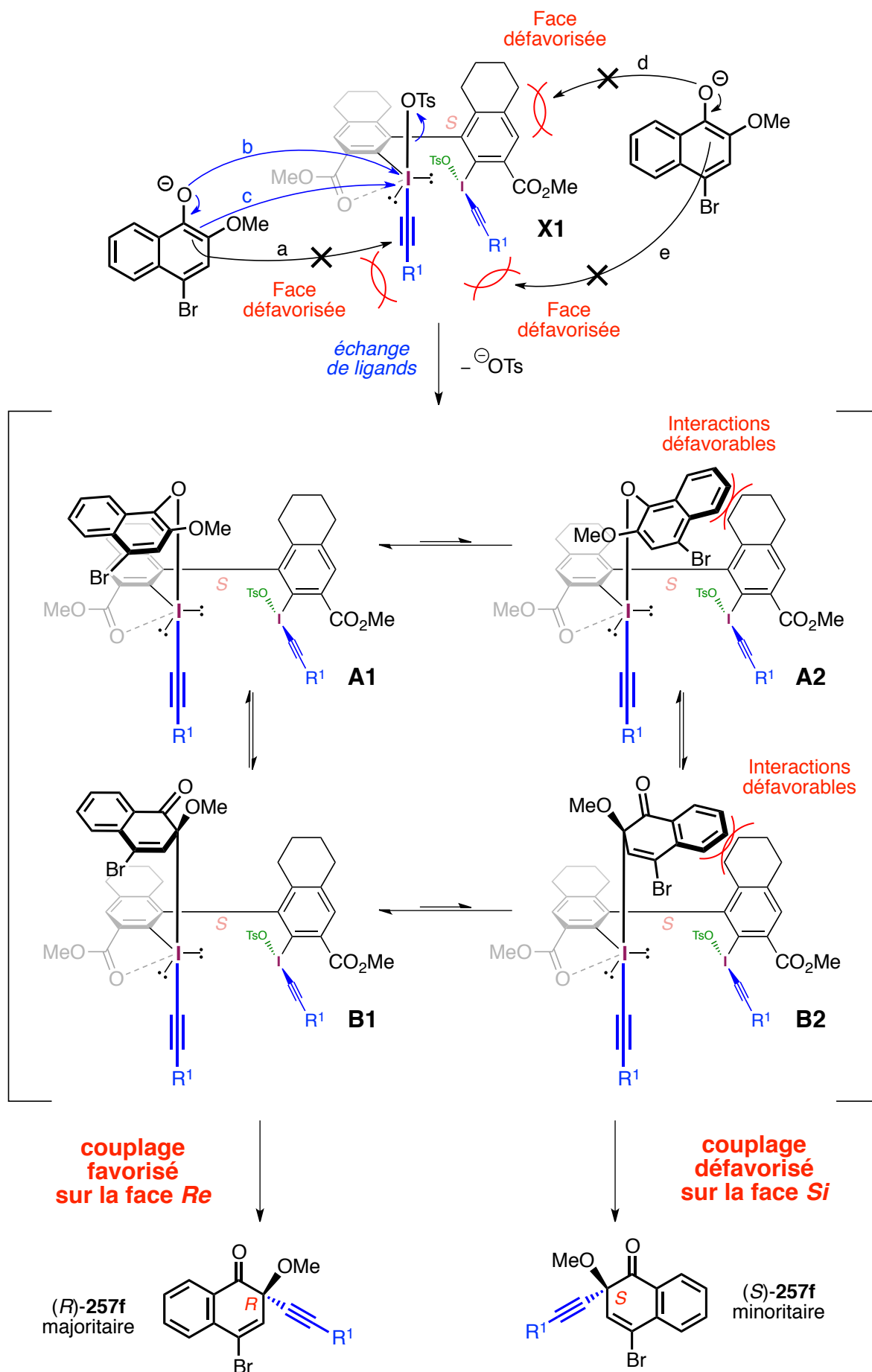


Schéma 155 : Proposition de rationalisation de l'induction d'asymétrie des α -naphthols.

IV. Conclusion générale et perspectives

Mes travaux de thèse ont consisté à synthétiser et à caractériser des iodanes- λ^3 chiraux porteurs de ligands carbonés transférables puis à les utiliser dans des réactions de transfert asymétrique de ligands carbonés sur différents substrats. Après de nombreuses investigations, bien que de nombreux essais d'insertion de ligands carbonés (CF_3 , allyle, aryle et vinyle) sur nos structures aient été infructueux, nous avons réussi à introduire des alcynes sur des iodanes- λ^3 chiraux biphényliques. La synthèse des bis(alcynyl-iodanes- λ^3) chiraux **216** et **228** a été effectuée grâce à une oxydation au SelectFluor® suivie de deux échanges de ligands successifs avec l'APTS puis les esters boroniques **207** et **227**. L'emploi d'un mélange (1:1) de solvants dichlorométhane/TFE et l'utilisation de 1.65 équivalents d'APTS ont été les éléments clés pour la mise au point de la synthèse de ces iodanes avec un rendement global d'environ 80%. La caractérisation de ces composés a été effectuée par RMN ^1H , ^{13}C et IR ; ces analyses nous ont permis de confirmer la présence du ligand alcyne sur l'atome d'iode. La recristallisation de ces composés pour l'analyse par diffraction des rayons X est actuellement en cours avec la collaboration du Pr. John Protasiewicz (Case Western Reserve University, USA) (Schéma 156).

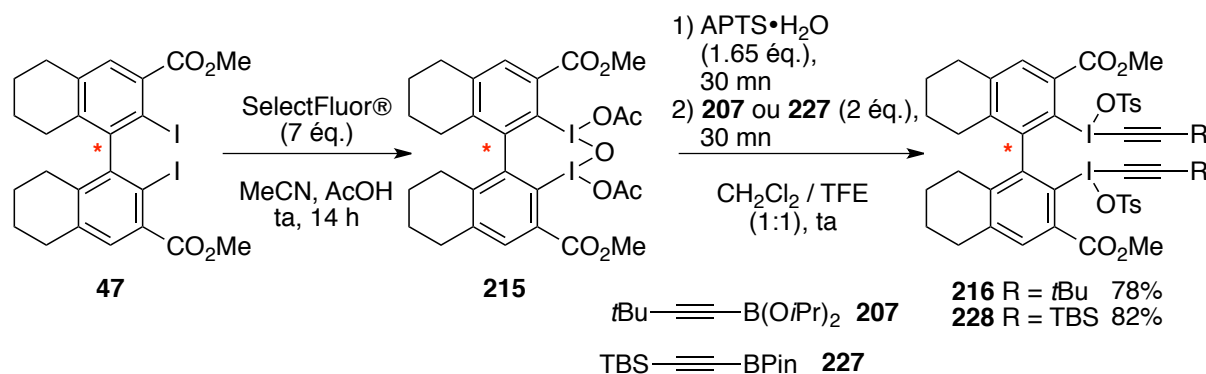


Schéma 156 : Voie de synthèse utilisée pour l'obtention des iodanes- λ^3 chiraux porteurs de ligands carbonés transférables.

Ces nouveaux bis(alcynyl-iodanes- λ^3) chiraux ont été engagés avec succès dans des réactions d'alcynylation asymétrique de β -cétoesters et de naphthols. Plusieurs β -cétoesters ont ainsi été alcynylés en présence de 3 équivalents de *t*BuOK dans le THF à $-40\text{ }^\circ\text{C}$; les rendements sont bons voire excellents et les excès énantiomériques atteignent 68% *ee*. Ces résultats sont supérieurs, aussi bien en rendement qu'en induction d'asymétrie, à ceux décrits par Ochiai pour la phénylation de β -cétoesters médiée par un iodane- λ^3 binaphtylique chiral. Ces

travaux sont également comparables aux meilleurs résultats de la littérature sur l' α -alcynylation de β -cétoesters médiée par un iodane achiral en présence d'un ammonium chiral.

Les travaux concernant l'alcynylation désaromatisante de naphthols constituent un résultat sans précédent. En effet, à notre connaissance il s'agit du premier exemple de désaromatisation énantiosélective d'un arénol, médiée par un iodane chiral, au cours de laquelle un ligand carboné est transféré sur le substrat. Cette réaction d'alcynylation désaromatisante d'*O*-silyl-naphthols a été réalisée en présence de TBAF et de 3 équivalents de base de Hünig. Le contrôle minutieux de la température nous a permis d'atteindre de bons rendements (40 à 99%) et de très bonnes sélectivités, les excès énantiomériques atteignant les 84% (Schéma 157).

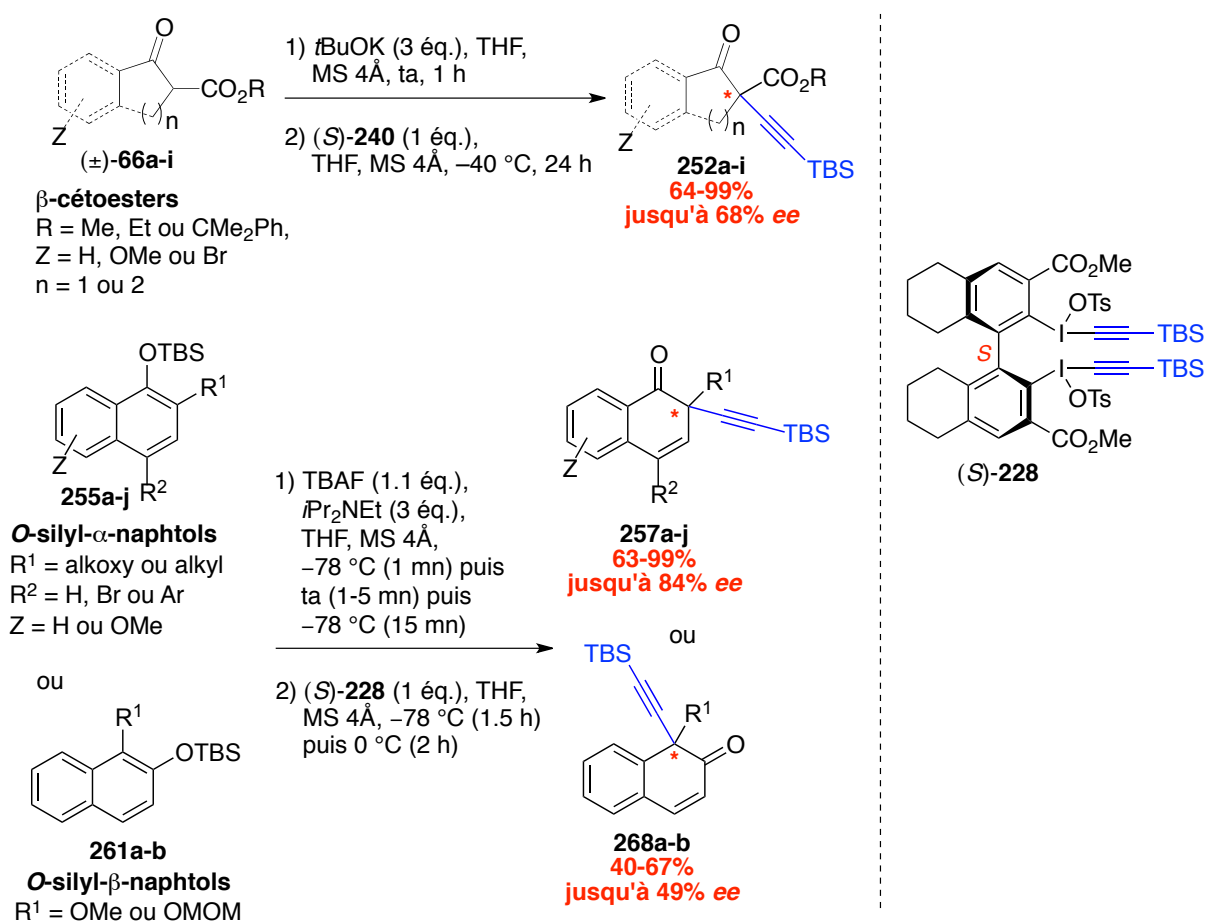


Schéma 157 : Récapitulatif des résultats obtenus lors de l'alcynylation asymétrique médiée par (*S*)-**228**.

Ces résultats montrent que les objectifs que nous nous étions fixés au début de ma thèse, c'est à dire la synthèse et la caractérisation de nouveaux iodanes chiraux porteurs de ligands carbonés ainsi que leurs applications dans des réactions de transferts asymétriques sans métal, sont atteints.

Au regard de ces résultats, la recherche et l'optimisation de nouvelles conditions d'insertion de ligands carbonés sur des iodanes- λ^3 chiraux peuvent être poursuivies afin d'étendre le panel de ligands carbonés transférables **L(c)** (e.g. trifluorométhyle, allyle, vinyle, phényle, alcyne, cyano...) et d'exploiter le potentiel prometteur des iodoarènes chiraux (e.g. biphenyle C_2 -symétrique **270**, biphenyle C_1 -symétrique **271** et type *Salen* **272**) dans des réactions de transferts asymétriques de ligands carbonés sur divers substrats (e.g. (ox)indoles, phénols, nitroalcanes...) (Schéma 158).

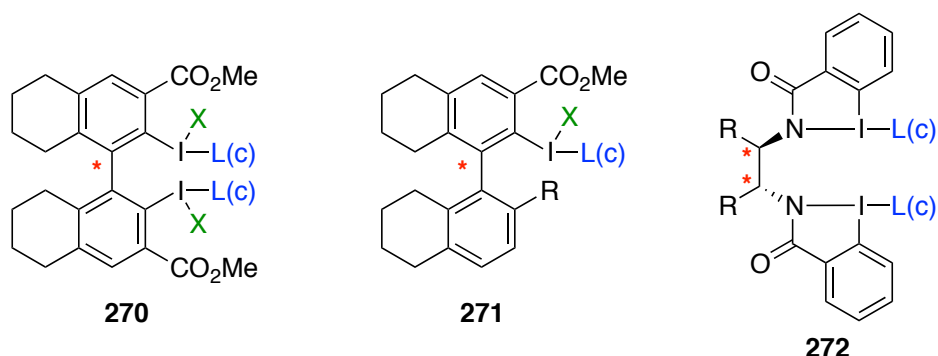


Schéma 158 : Structures de iodanes- λ^3 chiraux porteurs de divers ligands carbonés transférables **L(c)**.

La création **stéréocontrôlée** de **liaisons carbone-carbone** médiée par le bis(alcynyl-iodanes- λ^3) chiral **228** est très intéressante car elle offre de nombreuses possibilités de fonctionnalisation de l'alcyne-TBS (*i.e.* désilylation puis couplage de Sonogashira, hydroboration, métathèse, cycloaddition de Huisgen...). L'exploitation de cette alcynylation asymétrique est aussi envisageable pour la synthèse totale de produits naturels comme l'Aquayamycine et l'Ochracénomycine A.

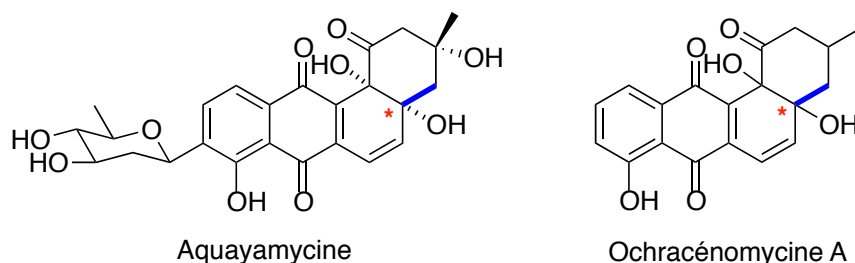


Schéma 159 : Produits naturels pouvant être synthétisés par une réaction d'alcynylation asymétrique médiée par le bis(alcynyl-iodanes- λ^3) chiral **228**.

Chapitre 3 - Partie expérimentale

I. General information

All moisture and oxygen sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under Ar. Dichloromethane (CH_2Cl_2) and toluene were dried using a MBraun SPS-800 system and an alumina column under Ar prior to use. THF and Et_2O were distilled from Na/benzophenone. Acetone, cyclohexane, hexanes, ethyl acetate (EtOAc), dimethylsulfoxide (DMSO) and 2,2,2-trifluoroethanol (TFE) were used as received. Commercially available reagents were purchased either from Aldrich, Alfa Aesar or Acros, and used as received. Reactions run at room temperature were performed between 20 and 25 °C. Solvent evaporations were conducted under reduced pressure at 35 °C unless otherwise noted (*e.g.*, volatile compounds). Column chromatography was carried out under positive pressure using 40-63 mm silica gel and the indicated solvents [v/v; used without purification, including petroleum ether (PET, boiling range 40-60 °C)].

II. Analysis techniques

II.1. Melting points (m.p.)

Melting points of either recrystallized solids or amorphous powders were measured in open capillary tubes, using a digital Büchi B-540 melting point apparatus, and are uncorrected.

II.2. Specific optical rotation ($[\alpha]_{\text{D}}$)

Optical rotations were determined on a Krüss P3001 digital polarimeter at $\lambda = 589 \text{ nm}$ (*i.e.*, sodium D line), using a 0.5 mL cell ($l = 0.5 \text{ dm}$), and are given as $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (concentration in $\text{g} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$ solvent).

II.3. Circular dichroism (CD)

Circular dichroism (CD) measurements were performed on a Jasco J-815 spectropolarimeter. Spectra were recorded between 400 and 180 nm, at the indicated concentration in acetonitrile (HPLC grade, using a quartz cell with a path length of 2 mm (Hellma Analytics). Sample temperature was regulated at 20 °C. Data

were collected in a continuous scan mode with a data pitch of 0.1 mm, a scanning speed of 100 nm/min, a 2 nm bandwidth, and 2 accumulations per sample.

II.4. Infrared spectroscopy (IR)

IR spectra were recorded between 4000 and 400 cm^{-1} with a Bruker IFS55 (OPUS/IR 3.0.2) FT-IR spectrometer, and all samples were dissolved in dichloromethane before analysis as a thin film on a zinc-selenium pellet after solvent evaporation.

II.5. Nuclear magnetic resonance (NMR)

II.5.a. ^1H NMR

^1H -NMR spectra of samples in the indicated solvent were run at 300 MHz on a Bruker DPX-300 spectrometer. Chemical shifts are given in ppm (δ) comparatively to the residual solvent signal, which was used as an internal reference (acetone- d_6 : δ = 2.05 ppm; CDCl_3 : δ = 7.26 ppm; DMSO- d_6 : δ = 2.50 ppm). Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz), and the following abbreviations are used to describe the signal multiplicity: s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

II.5.b. ^{13}C NMR

^{13}C -NMR spectra of samples in the indicated solvent were run at 75.5 MHz on a Bruker DPX-300 spectrometer. Chemical shifts are given in ppm (δ) comparatively to the residual solvent signal, which was used as an internal reference (acetone- d_6 : δ = 29.84 ppm; CDCl_3 : δ = 77.0 ppm; DMSO- d_6 : δ = 39.52 ppm).

II.6. Mass spectrometry (MS)

Low resolution (LRMS) mass spectra were obtained by electrospray ionization (ESIMS), and were recorded on a Thermo Finnigan LCQ Deca XP spectrometer using an ion trap mass with an electrospray source under atmospheric pressure, at the mass spectrometry laboratory of the Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB, CNRS-UMS 3033, France). High resolution (HRMS) mass spectrometric

analyses were obtained from the Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO, Université de Bordeaux, France).

II.7. Chiral HPLC

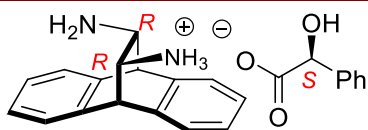
Semi-preparative HPLC separations were performed using a Chiralpak[®] IA column (250 × 20 mm I.D.) on a Varian system equipped with ProStar 215 pumps and a ProStar 320 UV-visible detector. Analytical HPLC were performed using Chiralpak[®] or Chiralcel[®] columns either IA, AS-H, or OD-H, OJ-H (250 × 4.6 mm I.D.) on a Thermo system equipped with P1500 pumps and an UV 6000LP diode array detector.

II.8. X-ray diffraction

X-Ray analyses were carried out at the IECB X-ray facility (CNRS–UMS 3033): crystallographic data were collected at 153 K with a R-Axis Rapid Rigaku MSC diffractometer with monochromatic Cu-K α radiation (λ = 1.54187 Å) and a curved image plate detector. The unit cell determination and data reduction were performed using the Crystal Clear program suite on the full set of data. The structure was solved by direct methods and refined using Shelx 97 suite of programs in the integrated WinGX system. The positions of the H atoms were deduced from coordinates of the non-H atoms and confirmed by Fourier synthesis. The non-H atoms were refined with anisotropic temperature parameters. H atoms were included for structure factor calculations but not refined. The Hooft parameter was established with the program PLATON.

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

((*R,R,S*)-**177**)



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

(*S*)-mandelic acid (*S*)-**176** (966 mg, 6.35 mmol 1.0 equiv) was added to a solution of racemic diamine **182** (1.5 g, 6.35 mmol 1.0 equiv) in MeOH (35 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16h, then 50 °C for 4.5 h and at room temperature for 60 h. The precipitate was filtered and washed with MeOH to furnish the title compound. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to give a yellow solid which was dissolved in hot MeOH (12 mL). After cooling to room temperature, the resulting suspension was stirred for 16h. The precipitate was filtered, washed with MeOH to provide a second crop of the title compound as a white solid. The two solids were combined and dried under high vacuum to furnish the desired salt (*R,R,S*)-**177** (70%, 902 mg). This salt was then submitted to derivatization for HPLC control of the separation.

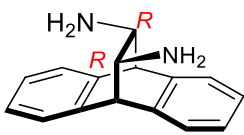
[α]_D²⁰: insoluble in MeOH, H₂O, acetone, DMSO (at c = 1.0).

m.p. = 228-229 °C (lit.: 223-224 °C).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.82 (bs, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 5.19 (bs, 6H, -OH, -NH₂ and -NH₃⁺), 7.11-7.18 (m, 5H_{ar}), 7.19-7.32 (m, 6H_{ar}), 7.40 (bd, *J* = 7.5 Hz, 2H).

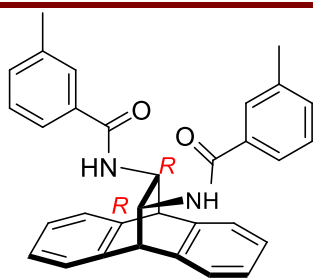
¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 175.0, 143.5, 141.6, 138.6, 127.4, 126.3 (2C), 126.2, 126.1, 124.0, 73.4, 58.2, 49.4.

Datas were consistent with previous literature.³⁶

(11 <i>R</i> ,12 <i>R</i>)-(-)-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene ((<i>R,R</i>)- 173)	
	• CAS : [181139-49-1] • MW : 236.31 g.mol⁻¹ • EM : 236.13 g. mol⁻¹ • Formula : C₁₆H₁₆N₂
(<i>S</i>)-mandelate salt of (<i>R,R</i>)-(-)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (<i>R,R,S</i>)-177 (902 g, 2.23 mmol 1.0 equiv) was added to a solution of aqueous 1M NaOH / CH₂Cl₂ ((1:1), 20 mL) and the resulting slurry was stirred at room temperature for 2 h. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give (<i>R,R</i>)-173 as an off-white solid (97%, 547 mg).	
[α]_D²⁰: -18.8 (c = 1.0, MeOH), lit.: -18.8 (c = 1.0, MeOH).	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.16 (bs, 4H, 2 × -NH₂), 2.65-2.67 (m, 2H), 4.04 (m, 2Har), 7.11- 7.18 (m, 4Har), 7.28-7.34 (m, 4Har)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 142.1, 138.9, 126.4, 126.3, 126.1, 124.0, 62.3, 53.6.	

Other analytical data were identical to the racemic compound (±)-**173** and consistent with the literature.³⁶

(11*R*,12*R*)-Bis-*N,N'*-(*m*-tolyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene
((*R,R*)-**179**)



- CAS : [1879933-02-4]
- MW : 472.58 g.mol⁻¹
- EM : 472.22 g. mol⁻¹
- Formula : C₃₂H₂₈N₂O₂

To a flask containing the chiral diamine (*R,R*)-**173** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) suspended in H₂O (3 mL) was added NaOH pellets (43 mg, 1.1 mmol, 5.0 equiv) at room temperature. The resulting suspension was stirred vigorously until becoming a clear solution. To the mixture was then added a solution of *m*-toluoyl chloride (59 μL, 0.44 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL). After completion of the reaction, the mixture was diluted by H₂O and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic solution was then dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluting with PET/ethyl acetate = 3:1) to furnish the desired product (*R,R*)-**179** as a white powder (100 mg, 99% yield).

The enantiomeric purity was determined by HPLC analysis.

m.p. = 140-142 °C

R_f = 0.29 (PET/EtOAc, 3:1)

IR (neat): ν = 3256, 3044, 2953, 1631, 1531, 743, 695 cm⁻¹

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

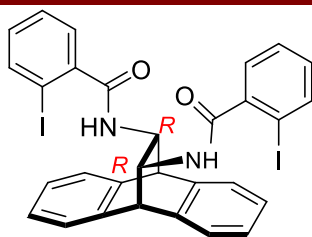
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 167.6 (CON), 141.1, 139.0, 138.6, 134.1, 132.5, 128.5, 127.9, 127.1, 126.9, 125.9, 125.1, 124.0, 57.4, 49.5, 21.4 (CH₃).

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 967 [2MNa]⁺ (4), 495 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₃₂H₂₈N₂O₂Na: 495.2042, found 495.2050

All analytical data were consistent with the literature.³⁶

(11*R*,12*R*)-(-)-bis-*N,N'*-[2'-iodobenzoyl]-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene ((*R,R*)-**171a**)



- CAS : [1879933-06-8]
- MW : 695.32 g.mol⁻¹
- EM : 696.98 g. mol⁻¹
- Formula : C₃₀H₂₂I₂N₂O₂

To a stirred solution of *ortho*-iodobenzoic acid (1.57 g, 6.35 mmol, 3.0 equiv) in dry CH₂Cl₂ (42 mL) was added freshly distilled diisopropylethylamine (DIEA, 1.22 mL, 6.99 mmol, 3.3 equiv) and 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU, 2.57 g, 6.35 mmol, 3.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes before the addition of the chiral diamine (*R,R*)-**173** (500 mg, 2.12 mmol, 1.0 equiv). The solution was stirred at room temperature for 24 hours, after which time it was successively washed with 1 M aqueous HCl (15 mL), 1 M aqueous NaOH (15 mL), and distilled water (15 mL). After evaporation of the dichloromethane, the resulting amorphous solid residue was taken in acetone (15 mL), and further filtered and washed with acetone (2 x 15 mL), to furnish a white sticky solid, which was purified by column chromatography on silica gel, eluting first with Cyclohexane/AcOEt (4:1) to remove urea and CHCl₃/MeOH (6:1) to give (*R,R*)-**171a** (1.09 g, 74%) as a white dry fine powder. Analytical data were identical to those obtained for the racemic compound.

m.p. = 325-326 °C

IR (neat): ν = 3266, 3061, 1643, 1586, 1542, 1464, 1366, 1317, 748 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: -134.2 (*c* = 1.0, DMSO)

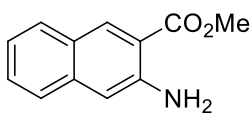
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 4.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*₁₁), 4.59 (bs, 2H, *H*₁₂), 7.10-7.20 (m, 8*H*_{ar}), 7.36-7.39 (m, 4*H*_{ar}), 7.44-7.47 (m, 2*H*_{ar}), 7.85 (bd, *J* = 7.8, 2*H*_{ar}), 8.49 (bd, *J* = 6.6 Hz, 2*H*_{ar}).

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

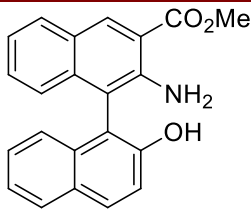
LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 1415 [2MNa]⁺ (100), 718 [MNa]⁺ (35)

HRMS (ESI-TOF): calculated for C₃₀H₂₂N₂O₂I₂Na 718.9663 found 718.9688.

All analytical data were consistent with the literature.³⁶

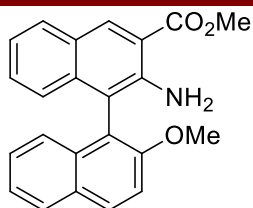
Methyl 3-aminonaphthalene-2-carboxylate (181)	
	• CAS : [21597-54-6] • MW : 201.22 g.mol⁻¹ • EM : 201.08 g. mol⁻¹ • Formula : C₁₂H₁₁NO₂
To a stirred solution of concentrated H₂SO₄ (95%, 40 mL) in MeOH (400 mL) was added 3-amino-2-naphthoic acid 184 (25 g, 133.6 mmol, 1 equiv). The resulting mixture was refluxed for 24 h then allowed to cool down to room temperature. After concentration under reduced pressure, the remaining solution was ice-cooled and treated with an aqueous solution of NaOH (5 M) to pH 10. The solution was extracted with EtOAc (5 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to furnish ester 181 as a green-brown solid (26.8 g, quantitative yield).	
m.p. = 101 °C (lit. 103-105 °C)	
R_f = 0.60 (CH₂Cl₂)	
IR (neat): ν = 3484, 3375, 1698, 1631, 1603, 1290, 1211 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.96 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.29 (bs, 2H, NH₂), 6.97 (s, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H_{ar}), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H_{ar}), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H_{ar}), 8.50 (s, 1H_{ar})	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 168.2 (CO₂CH₃), 145.8, 137.2, 133.4, 129.2, 128.7, 125.9, 125.1, 122.5, 114.7, 110.0, 51.9 (CO₂CH₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 201 [M]⁺ (5), 170 (2), 169 (8), 142 (18), 69 (100).	

All analytical data were consistent with the literature.^{34,35}

Methyl 3-amino-4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)naphthalene-2-carboxylate ((±)- 182)	
	• CAS : [155855-41-7] • MW : 343.38 g.mol⁻¹ • EM : 343.12 g. mol⁻¹ • Formula : C₂₂H₁₇NO₃
To a stirred solution of CuCl₂•2H₂O (12.8 g, 74.6 mmol, 3 equiv) in degassed MeOH (50 mL) was added a solution of <i>tert</i>-butylamine (32 mL, 298 mmol, 12 equiv) in degassed MeOH (50 mL). After 10 min, a solution of 2-naphthol 180 (3.6 g, 24.9 mmol, 1 equiv) and naphthylamine 181 (5 g, 24.9 mmol, 1 equiv) in MeOH (200 mL) was added dropwise. After stirring at room temperature for 48 h under argon in the dark. Then, the reaction mixture was acidified with HCl 1 M (200 mL), before the addition of water (120 mL). The resulting dark brown aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (6 × 200 mL), and the organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to afford a brownish syrup, which was purified by column chromatography, eluting with Cy/EtOAc (9/1, to 4/1), to give pure binaphthyl (±)-182 as a yellow foam (2.2 g, 26%).	
m.p. = 163 °C (lit. 154 °C)	
R_f = 0.42 (CH ₂ Cl ₂)	
IR (neat): ν = 3486, 3375, 1698, 1619, 1596, 1563, 1207 cm ⁻¹	
¹H NMR (Acetone-<i>d</i>₆, 300 MHz): δ = 3.97 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.77 (s, 2H, NH₂), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H_{ar}), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H_{ar}), 7.15-7.26 (m, 3H_{ar}), 7.31 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H_{ar}), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H_{ar}), 7.88-7.93 (m, 3H_{ar}), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H_{ar}), 8.67 (s, 1H, OH)	
¹³C NMR (Acetone-<i>d</i>₆, 75 MHz): δ = 168.7 (CO₂CH₃), 152.4, 145.6, 137.2, 135.5, 133.5, 131.1, 130.3, 130.3, 130.0, 128.8, 127.5, 126.4, 124.7, 124.2, 123.9, 123.3, 118.3, 115.0, 114.0, 109.9, 52.3 (CO₂CH₃).	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 366 [MNa] ⁺ (88), 344 (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₂ H ₁₇ NO ₃ 343.1208, found 343.1229.	

All analytical data were consistent with the literature.^{34,35}

Methyl 3-amino-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)naphthalene-2-carboxylate ((±)-**185**)



- CAS : [1175538-48-3]
- MW : 357.40 g.mol⁻¹
- EM : 357.14 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₃H₁₉NO₃

To a stirred solution of naphthol **182** (172 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added an aqueous solution of NaOH (30 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv, 2.5 mL), aliquat 336 (20 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) and dimethylsulfate (81 µL, 0.85 mmol, 1.7 equiv). The resulting biphasic mixture was refluxed for 6 h in the dark. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to get a yellow solid, which was purified by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/PET (2:1), to yield methyl ether (±)-**185** as a yellow foam (166 mg, 93%).

m.p. = 162°C

R_f = 0.70 (CH₂Cl₂/PET, 3:1) after 2 elutions

IR (neat): ν = 3485, 3373, 3054, 2949, 1697, 1621, 1596, 1301, 1268, 1252, 1209 cm⁻¹

¹H NMR (Acetone-*d*₆, 300 MHz): δ = 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.68 (s, 2H, NH₂), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H*₁), 7.08 (d, *J* = 9 Hz, 1H_{ar}), 7.14-7.20 (m, 2H_{ar}), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H_{ar}), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H_{ar}), 7.64 (d, *J* = 9 Hz, 1H_{ar}), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H_{ar}), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H_{ar}), 8.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H_{ar}), 8.67 (s, 1H, OH)

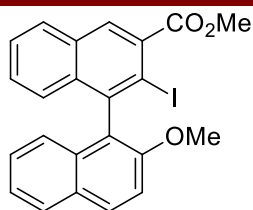
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.1 (CO₂CH₃), 155.9, 144.4, 137.1, 133.9, 130.8, 130.1, 129.3, 128.6, 127.6, 126.4, 125.2, 124.5, 124.4, 122.6, 118.6, 115.1, 114.9, 114.7, 57.2 (OCH₃), 52.5 (CO₂CH₃).

LRMS (ESI-TOF): 380 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₃H₁₉NO₃: 357.13649, found: 357.1371

All analytical data were consistent with the literature.^{34,35}

Methyl 3-iodo-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)naphthalene-2-carboxylate ((±)-**164a**)



- CAS : [1175538-49-4]
- MW : 468.28 g.mol⁻¹
- EM : 468.02 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₃H₁₇IO₃

To an ice-cold stirred suspension of amine (±)-**185** (700 mg, 1.96 mmol, 1 equiv) in 37% aq. HCl (28 mL) and H₂O (6 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (405 mg, 5.88 mmol, 3 equiv, 4 mL). The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 30 mn and an aqueous solution of KI (3.3 g, 19.6 mmol, 10 equiv, 10 mL) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then heated at 60 °C for 1 h. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The organic layers were combined, washed with a solution of Na₂S₂O₃ sat./NaHCO₃ sat. (1:1, 3 × 20 mL) until complete discoloration of the solution, brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to get a brownish oily residue, which was purified by column chromatography, eluting with PET/EtOAc (9:1), to furnish pure iodobinaphthyl (±)-**164a** as a white foam (691 mg, 75%).

m.p. = 174-175°C

R_f = 0.35 (PET/EtOAc, 8:1)

IR (neat): ν = 1728, 1207 cm⁻¹

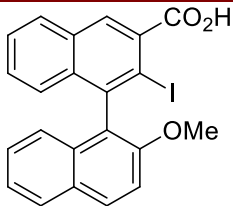
¹H NMR (Acetone-*d*₆, 300 MHz): δ = 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.86 (d, *J* = 9 Hz, 1H_{ar}), 7.12 (dd, *J* = 0.9, 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.27 (ddd, *J* = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.33-7.40 (m, 2H_{ar}), 7.60 (ddd, *J* = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, 1H_{ar}), 7.63 (d, *J* = 9 Hz, 1H_{ar}), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{ar}), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H_{ar}), 8.16 (d, *J* = 9 Hz, 1H_{ar}), 8.29 (s, 1H, *H*_I)

¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 75 MHz): δ = 169.2 (CO₂CH₃), 155.2, 143.2, 136.8, 135.0, 133.7, 133.1, 131.3, 130.1, 129.9, 129.7, 129.5, 129.1, 128.1, 127.7, 127.6, 126.2, 124.9, 124.6, 114.6, 97.9 (*C*_{ipso}), 56.7 (OCH₃), 52.9 (CO₂CH₃)

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 468.2 [M]⁺ (100)

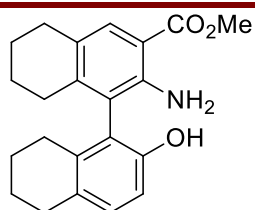
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₃H₁₇IO₃: 468.02225, found: 468.0241

All analytical data were consistent with the literature.^{34,35}

3-iodo-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)naphthalene-2-carboxylic acid ((±)- 44)	
	• CAS : [1175538-50-7] • MW : 454.26 g.mol⁻¹ • EM : 454.01 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₂H₁₅IO₃
To a stirred suspension of ester (±)-165 (340 mg, 0.726 mmol, 1 equiv) in MeOH/THF/H₂O (3:3:1, 23 mL) was added LiOH·H₂O (610 mg, 14.5 mmol, 20 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 h, after which time the reaction was acidified with 3 M aqueous HCl to pH = 1 and extracted with EtOAc (6 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (6 × 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to furnish pure acid (±)-44 as a beige solid (330 mg, quantitative).	
m.p. = 181°C	
R_f = 0.11 (acetone/cyclohexane, 1:1)	
IR (neat): ν = 3457, 1699, 1267 cm ⁻¹	
¹H NMR (Acetone-<i>d</i>₆, 300 MHz): δ = 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H_{ar}), 7.12 (dd, <i>J</i> = 0.9, 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.28 (ddd, <i>J</i> = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.33-7.41 (m, 2H_{ar}), 7.61 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, 1H_{ar}), 7.64 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H_{ar}), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H_{ar}), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H_{ar}), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H_{ar}), 8.40 (s, 1H, <i>H</i>₁)	
¹³C NMR (Acetone-<i>d</i>₆, 75 MHz): δ = 169.0 (CO₂H), 154.7, 142.9, 134.6, 133.3, 132.6, 130.8, 129.6, 129.3, 128.9, 128.6, 127.6, 127.3, 127.2, 126.1, 124.5, 124.1, 114.1, 97.8 (<i>C</i>_{ipso}), 56.2 (OCH₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 455 [MH] ⁺ (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₂ H ₁₆ IO ₃ : 455.0138, found: 455.0142	

All analytical data were consistent with the literature.^{34,35}

Methyl 3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4-(1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy naphthalen-5-yl)naphthalene-2-carboxylate ((±)-**183**)



- MW : 351.44 g.mol⁻¹
- EM : 351.18 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₂H₂₅NO₃

Binaphthyl (±)-**182** (90 mg, 0.26 mmol) was dissolved in EtOH/AcOH (9:1, 30 mL). The resulting mixture was filtrated and subjected to hydrogenation using a H-Cube apparatus (10% Pd/C cartridge (70 mm), 0.5 mL/min, 65°C, 80 bars) until complete conversion. The discoloured solution was evaporated to dryness to give pure biphenyl (±)-**183** as beige solid (90 mg, quantitative).

m.p. = 151-153 °C

R_f = 0.46 (PET/EtOAc, 6:1)

IR (neat): ν = 3485, 3369, 2930, 1688, 1581, 1549, 1475, 1437, 1261, 1224, 1078, 737 cm⁻¹

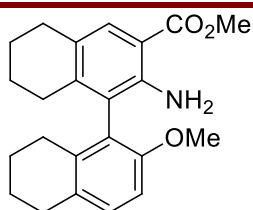
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.62-1.78 (m, 8H), 2.09-2.36 (m, 4H), 2.74 (q, J = 7.2 Hz, 4H) 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.60 (s, 1H, OH), 5.42 (s, 2H, NH₂), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H_{ar}), 7.70 (s, 1H, H_f)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 168.8 (CO₂CH₃), 150.7, 146.6, 144.0, 136.7, 131.9, 130.5, 130.2, 125.8, 121.2, 119.1, 113.0, 109.2, 51.6 (CO₂CH₃), 29.4, 29.2, 27.9, 26.8, 23.2, 23.2, 23.1

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 352 [MH]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₂H₂₅NO₃Na: 374.1726, found: 374.1737

Methyl 3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4-(1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy naphthalen-5-yl)naphthalene-2-carboxylate ((±)-**186**)



- MW : 365.47 g.mol⁻¹
- EM : 365.20 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₃H₂₇NO₃

To a stirred solution of (±)-**183** (540 mg, 1.54 mmol, 1 equiv) in acetone (55 mL) was added methyl iodide (95 µL, 1.69 mmol, 1.1 equiv) and LiOH·H₂O (74 mg, 1.85 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 24 h in the dark. After concentration in vacuo, the residue was taken up in H₂O (15 mL) and EtOAc (30 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL) and the organic layers were combined, washed with Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (1:1) until complete discoloration of the solution, The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to get a beige solid, which was purified by column chromatography, eluting with Cy/EtOAc (97.5:2.5 to 95:5), to afford methyl ether (±)-**186** as a beige solid (340 mg, 64 %).

m.p. = 151-153 °C

R_f = 0.37 (PET/EtOAc, 12:1)

IR (neat): ν = 3486, 3370, 2928, 1688, 1607, 1480, 1437, 1262, 1223 cm⁻¹

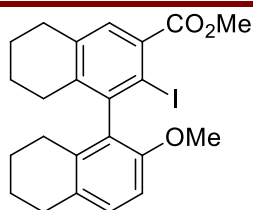
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.59-1.78 (m, 8H), 2.01-2.37 (m, 4H), 2.71-2.79 (m, 4H) 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.36 (s, 2H, NH₂), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.64 (s, 1H, *H_I*)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.1 (CO₂CH₃), 155.1, 145.7, 142.5, 137.4, 130.5, 130.4, 129.7, 125.2, 124.3, 123.4, 109.2, 108.6, 56.0 (OCH₃), 51.5 (CO₂CH₃), 29.5, 29.4, 27.9, 26.7, 23.3, 23.3, 23.2

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 366 [MH]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₃H₂₈NO₃: 366.2063, found: 366.2067.

Methyl 5,6,7,8-tetrahydro-4-(1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxynaphthalen-5-yl)-3-iodonaphthalene-2-carboxylate ((±)-**166a**)



- MW : 476.35 g.mol⁻¹
- EM : 476.08 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₃H₂₅IO₃

To an ice-cold stirred suspension of biphenyl (±)-**186** (340 mg, 0.93 mmol, 1 equiv.) in 37% aqueous HCl (22 mL) and H₂O (11 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (200 mg, 2.79 mmol, 3 equiv. 3.0 mL). The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 30 mn, after which time an aqueous solution of KI (1.5 g, 9.3 mmol, 10 equiv. 7 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and then heated at 60 °C for 1 h. The reaction mixture was extracted with EtOAc (4 × 60 mL). The organic layers were combined, washed with a solution of Na₂S₂O₃ sat./NaHCO₃ sat. (1:1, 3 × 20 mL) until complete discoloration of the solution, brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to get a brownish oily residue, which was purified by column chromatography, eluting with PET/EtOAc (9:1) to give pure iodobiphenyl (±)-**166a** as a white foam (133 mg, 31%).

m.p. = 83-85 °C

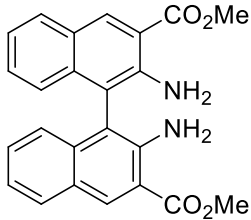
R_f = 0.58 (PET/EtOAc, 12:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.61-1.79 (m, 8H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.12-2.36 (m, 3H), 2.79 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H_{ar}), 7.38 (s, 1H, H_I)

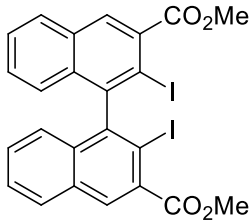
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 168.7 (CO₂CH₃), 154.0, 144.8, 140.6, 137.7, 135.6, 134.6, 132.6, 130.1, 130.1, 129.6, 108.9, 97.6 (*C_{ipso}*), 56.0 (OCH₃), 52.5 (CO₂CH₃), 29.7, 29.4, 29.1, 27.3, 23.3, 23.3, 23.2, 22.5

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 499 [MNa]⁺ (100)

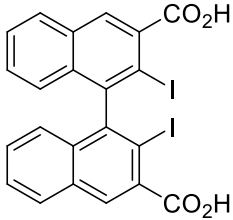
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₃H₂₅INO₃Na: 499.0740, found: 499.0743

3,3'-Bis(methoxycarbonyl)-2,2'-diamino-1,1'-binaphthyle ((±)- 187)	
	• CAS : [155855-47-3] • MW : 400.43 g.mol⁻¹ • EM : 400.14 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₄H₂₀N₂O₄
To a stirred solution of CuCl₂•2H₂O (15.9 g, 93 mmol, 1.5 equiv) in degassed MeOH (50 mL) was added dropwise a solution of <i>tert</i>-butylamine (52 mL, 496 mmol, 8 equiv.) in degassed MeOH (50 mL). After 10 min, a solution of 181 (12 g, 59.6 mmol, 1 equiv) in MeOH (400 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 days in the dark. Then, the reaction mixture was acidified with HCl 1 M (200 mL), before the addition of water (120 mL). The resulting dark brown aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (6 × 200 mL), and the organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to afford a brownish syrup, which was purified by column chromatography, eluting with toluene/EtOAc (100/0 to 98/2), to furnish a mixture of C₂-symmetrical binaphthylamine (±)-187 and carbazole 191. The mixture was solubilized in EtOAc (200 mL) and filtrated to give the pure C₂-symmetrical binaphthylamine (±)-200 as a yellow foam (3.57 g, 30%).	
m.p. = 237 °C (lit. 233-236 °C)	
R _f = 0.46 (CH ₂ Cl ₂)	
IR (neat): ν = 3481, 3370, 2950, 1698, 1620, 1597, 1289, 1204 cm ⁻¹	
¹ H NMR (Acetone- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ = 3.98 (s, 6H, CO ₂ CH ₃), 5.84 (s, 4H, NH ₂), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H _{ar}), 7.17-7.27 (m, 4H _{ar}), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H _{ar}), 8.71 (s, 2H, H ₄)	
¹³ C NMR (Acetone- <i>d</i> ₆ , 75 MHz): δ = 169.1 (CO ₂ CH ₃), 145.8, 137.3, 134.8, 130.8, 130.1, 126.9, 124.1, 123.1, 115.4, 113.4, 52.4 (CO ₂ CH ₃)	
LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 423 [MNa] ⁺ (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ Na 423.1315, found 423.1326	

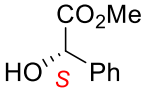
All analytical data were consistent with the literature.³⁵

3,3'-Bis(methoxycarbonyl)-2,2'-diiodo-1,1'-binaphthyle ((±)- 168)	
	• CAS : [1643807-75-3] • MW : 622.19 g.mol⁻¹ • EM : 621.91 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₄H₁₆I₂O₄
To an ice-cold stirred suspension of binaphthylamine (±)-187 (650 mg, 1.6 mmol, 1 equiv) in 37% aqueous HCl (33 mL) and H₂O (8.5 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (682 mg, 9.7 mmol, 6 equiv, 5.5 mL). The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 2 h, after which time an aqueous solution of KI (5.39 g, 32.5 mmol, 20 equiv, 13 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for an additional 30 min, and then heated at 60 °C for 1 h. The reaction mixture was extracted with EtOAc (4 × 60 mL). The organic layers were combined, washed with a solution of Na₂S₂O₃ sat./NaHCO₃ sat. (1:1, 3 × 20 mL) until complete discoloration of the solution, brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness give a brown oily residue, which was purified by column chromatography, eluting with EtOAc/Cy (5/95 to 20/80), to give pure diiodobinaphthyl (±)-168 as a white foam (766 mg, 76%).	
m.p. = 190-191 °C	
R_f = 0.26 (CH ₂ Cl ₂ /PET, 2:1)	
IR (neat): ν = 2949, 1730, 1441, 1271, 1243, 1125 cm ⁻¹	
¹H NMR (Acetone- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ = 3.98 (s, 6H, CO ₂ CH ₃), 7.03 (dd, <i>J</i> = 0.9, 8.4 Hz, 2H _{ar}), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 1.5, 6.9, 8.1 Hz, 2H _{ar}), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, 2H _{ar}), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H _{ar}), 8.36 (s, 2H, <i>H</i> ₄)	
¹³C NMR (Acetone- <i>d</i> ₆ , 75 MHz): δ = 168.8 (CO ₂ CH ₃), 148.0, 136.3, 134.2, 133.3, 130.9, 130.2, 130.0, 128.6, 127.0, 97.7 (<i>C</i> _{ipso}), 53.0 (CO ₂ CH ₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 645 [MNa] ⁺ (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₄ H ₁₆ I ₂ O ₄ Na 644.9030, found 644.9051	

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

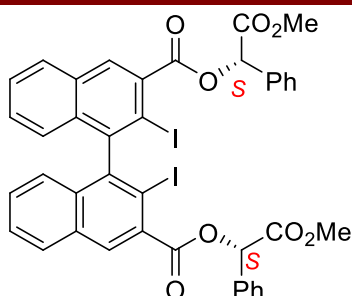
2,2'-Diiodo-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylic acid ((±)- 167)	
	• CAS : [1643807-77-5] • MW : 594.14 g.mol⁻¹ • EM : 593,88 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₂H₁₂I₂O₄
To a stirred suspension of diester (±)-168 (2.0 g, 3.2 mmol, 1 equiv) in THF/MeOH/H₂O (3/3/1, 46 mL) was added LiOH·H₂O (4.0 g, 96.4 mmol, 30 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 h. The solution was acidified to pH = 1 with 3 M aqueous HCl, and extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (6 × 20 mL), and dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to furnish pure diacid (±)-167 as a white solid (1.9 g, 100%).	
m.p. = 144-147 °C	
R_f = 0.27 (acetone/PET, 1:1 + 1% AcOH)	
IR (neat): ν = 3365, 1702, 1442, 1202, 1048, 748 cm ⁻¹	
¹H NMR (Acetone- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ = 7.00 (dd, <i>J</i> = 0.9, 8.4 Hz, 2H _{ar}), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 6.9, 8.4 Hz, 2H _{ar}), 7.64 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 6.9, 8.4 Hz, 2H _{ar}), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H _{ar}), 8.47 (s, 2H, <i>H</i> ₄)	
¹³C NMR (Acetone- <i>d</i> ₆ , 75 MHz): δ = 169.0 (CO ₂ H), 148.3, 136.0, 124.3, 133.2, 130.9, 130.0, 130.0, 128.4, 127.0, 97.9(<i>C</i> _{ipso})	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%) = 593 [M-H] ⁻ (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₂ H ₁₂ I ₂ O ₄ Na 616.8717, found 616.8734	

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

Methyl (<i>S</i>)-2-hydroxy-2-phenylacetate ((<i>S</i>)- 188)	
	• CAS : [771-90-4] • MW : 166.17 g.mol⁻¹ • EM : 166.06 g.mol⁻¹ • Formula : C₉H₁₀O₃
To a stirred solution of (<i>S</i>)-mandelic acid (5.0 g, 32.8 mmol, 1 equiv) in MeOH (100 mL) was added <i>p</i>-TsOH·H₂O (630 mg, 3.28 mmol, 10 mol%), and the resulting mixture was refluxed for 30 mn, after which time it was concentrated until dryness. The resulting oily residue was dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL), and then washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (4 × 50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the methyl ester (<i>S</i>)-188 as a white solid (5.44 g, quantitative).	
m.p. = 57 °C	
R_f = 0.10 (CH ₂ Cl ₂ /PET, 1:1)	
IR (neat): ν = 3461, 2954, 1739, 1218, 1068, 699 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 3.46 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, <i>CHOH</i>), 3.76 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.18 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, <i>CHOH</i>), 7.31-7.44 (m, 5H _{ar})	
¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 174.2 (CO ₂ CH ₃), 138.4, 128.7, 128.6, 126.7, 73.0 (<i>CHOH</i>), 53.1 (CO ₂ CH ₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 166 [M] ⁺ (49), 149 (100).	

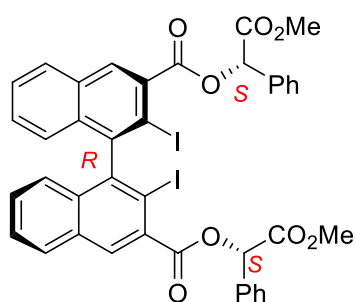
All analytical data were consistent with the literature.³⁵

3,3'-Bis{[(*S*)-1-methoxycarbonyl-1-phenyl-methoxy]carbonyl}-2,2'-diiodo-1,1'-binaphthyles ((*R,S,S*)-**189**) and ((*S,S,S*)-**189**)



- MW : 890.45 g.mol⁻¹
- EM : 889.99 g.mol⁻¹
- Formula : C₄₀H₂₈I₂O₈

To an ice-cold stirred solution of racemic diacid ($\pm$)-**167** (1.9 g, 3.2 mmol, 1 equiv), methyl (*S*)-mandelate (*S*)-**188** (1.86 g, 11.2 mmol, 3.5 equiv) and DMAP (59 mg, 0.48 mmol, 15 mol%) in dry CH₂Cl₂ (100 mL) was added DIC (2.01 mL, 12.8 mmol, 4 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 days. The solution was concentrated until dryness and was purified by column chromatography eluting with CH₂Cl₂/PET (2:1), to furnish the diastereoisomers (*R,S,S*)-**189** (0.94 g, 33%) and (*S,S,S*)-**189** (0.74 g, 26%) as white solids.



Diastereoisomer
(*R,S,S*)-**189**

- CAS : [1643850-69-4]

m.p. = 255-258 °C

R_f = 0.77 (CH₂Cl₂/PET, 6:1)

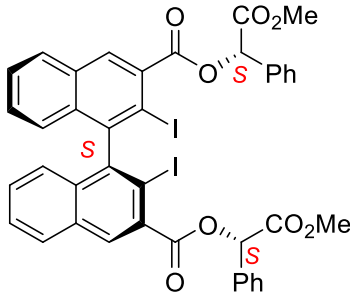
IR (neat): ν = 3063, 2926, 1733, 1616, 1496, 1265, 1204, 1117, 736 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.81 (s, 6H, CO₂CH₃), 6.28 (s, 2H, CHO), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H_{ar}), 7.40 (ddd, J = 1.5, 7.2, 8.4 Hz, 2H_{ar}), 7.43-7.50 (m, 6H_{ar}), 7.59 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, 2H_{ar}), 7.63-7.66 (m, 4H_{ar}), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H_{ar}), 8.64 (s, 2H, H₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.4, 166.7, 148.0, 134.1, 133.6, 132.4, 132.2, 132.1, 129.9, 129.6, 129.4, 129.1, 128.0, 127.8, 126.8, 97.5 (C_{ipso}), 75.7 (CHO), 53.0 (CO₂CH₃)

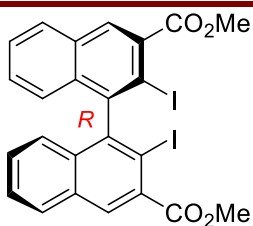
	LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 913 [MNa] ⁺ (100)
	HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₄₀ H ₂₈ I ₂ O ₈ Na 912.9765, found 912.9762

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

 Diastereoisomer (S,S,S)-189	CAS : [1643850-70-7]
	m.p. = 272-275 °C
	R_f = 0.65 (CH ₂ Cl ₂ /PET, 6:1)
	IR (neat): ν = 3062, 2953, 1734, 1617, 1496, 1436, 1266, 1204, 1118, 735 cm ⁻¹
	¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 3.82 (s, 6H, CO ₂ CH ₃), 6.29 (s, 2H, CHO), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H _{ar}), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 6.9, 8.4 Hz, 2H _{ar}), 7.42-7.49 (m, 6H _{ar}), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 0.9, 6.9, 7.8 Hz, 2H _{ar}), 7.63-7.66 (m, 4H _{ar}), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H _{ar}), 8.59 (s, 2H, H ₄)
	¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 169.4, 166.7, 147.9, 134.1, 133.7, 132.5, 132.2, 132.2, 129.8, 129.6, 129.4, 129.1, 128.1, 127.7, 126.7, 97.3 (<i>C</i> _{ipso}), 75.8 (CHO), 53.0 (CO ₂ CH ₃)
	LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 913 [MNa] ⁺ (100)
	HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₄₀ H ₂₈ I ₂ O ₈ Na 912.9765, found 912.9765

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

(*R*)-3,3'-Bis(methoxycarbonyl)-2,2'-diiodo-1,1'-binaphthyle ((*R*)-**168**)



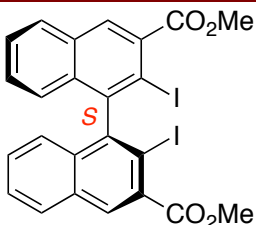
- CAS : [1643850-71-8]
- MW : 622.19 g.mol⁻¹
- EM : 621.91 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₄H₁₆I₂O₄

To a stirred solution of compound (*R,S,S*)-**189** (250 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) was added 25% MeONa in MeOH (385 μ L, 1.68 mmol, 6 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 mn. The reaction was acidified with 5% citric acid (10 mL), and extracted with EtOAc (3 $\times$ 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to furnish a beige solid, which was purified by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/Cy (1/1), to furnish pure (*R*)-**168** as white crystals (139 mg, 85%).

¹H NMR and ¹³C NMR data were identical to those reported for the racemic compound ($\pm$)-**168**.

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

(*S*)-3,3'-Bis(methoxycarbonyl)-2,2'-diiodo-1,1'-binaphthyle ((*S*)-**168**)

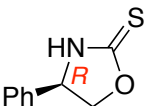


- CAS : [1643850-71-8]
- MW : 622.19 g.mol⁻¹
- EM : 621.91 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₄H₁₆I₂O₄

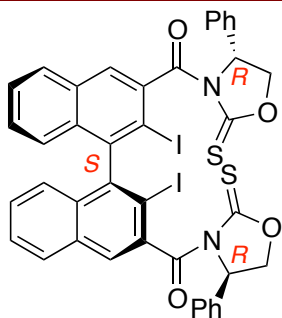
To a stirred solution of compound (*S,S,S*)-**189** (180 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) was added 25% MeONa in MeOH (275 μ L, 1.2 mmol, 6 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 mn. The reaction was acidified with 5% citric acid (10 mL), and extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to furnish a beige solid, which was purified by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/Cy (1/1), to furnish pure (*R*)-**168** as white crystals (103 mg, 83%).

¹H NMR and ¹³C NMR data were identical to those reported for the racemic compound ($\pm$)-**168**.

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

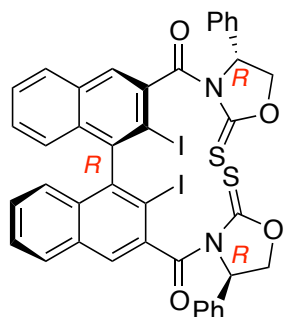
<i>(R)</i> -4-phenyloxazolidine-2-thione (<i>(R)</i> - 196)	
	• CAS : [171877-37-5] • MW : 179.24 g.mol⁻¹ • EM : 179.04 g.mol⁻¹ • Formula : C₉H₉NOS
To a stirred solution of <i>(R)</i>-195 (1 g, 7.29 mmol), K₂CO₃ and CS₂ in 10 mL of ethanol was added dropwise H₂O₂ at 60°C. The mixture was allowed to warm up to room temperature and 50 mL of EtOAc was added. The product was washed with water (4 × 30 mL) water and the organics layers dried over Na₂SO₄, filtered, evaporated to dryness and was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (8:2) to yield <i>(R)</i>-196 as a white solid (1.22g, 93%).	
m.p. = 108-111 °C	
IR (neat): ν = 3031, 1492, 1453, 1260, 1165, 699 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 4.52 (dd, <i>J</i> = 6.9, 8.9Hz, 1H), 5.00 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 5.1 (dd, <i>J</i> = 7.1, 9.4Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H _{ar})	
¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 189.5, 137.9, 129.1, 128.5, 126.1, 77.5, 59.9	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 179 [M] ⁺ (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₉ H ₁₀ NO: 180.04776, found: 180.04755	

(*R*)-(2,2'-diiodo-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-diyl)bis(((*R*)-4-phenyl-2-thioxooxazolidin-3-yl) ((*R,R,R*)-**197**) and ((*R,R,R*)-**197**)



- MW : 948.91 g.mol⁻¹
- EM : 947,91 g.mol⁻¹
- Formula : C₄₀H₂₆I₂N₂O₄S₃

To an ice-cold stirred solution of racemic diacid ($\pm$)-**167** (300 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), (*R*)-**196** (362 mg, 2.0 mmol, 4 equiv) and DMAP (30 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv) in dry CH₂Cl₂ (67 mL) was added DIC (1.02 mL, 6.64 mmol, 13 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 1 day, NaHCO₃ was added to the mixture and extracted with CH₂Cl₂ (3 $\times$ 20 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to get a yellow oil. A selective precipitation of *S* diastereoisomer in methanol was made and we obtain a yellow solid which was purified by column chromatography eluting with toluene/EtOAc (1%), to yield esters (*S,R,R*)-**197** (164mg, 35%) as a yellow solid. The filtrate was evaporated to dryness to give yellow oily which was purified by column chromatography eluting with toluène/EtOAc (1%), to yield esters (*R,R,R*)-**197** 160mg, 34%) as a yellow solid



Diastereoisomer
(*R,R,R*)-**197**

m.p. = 259-262 °C

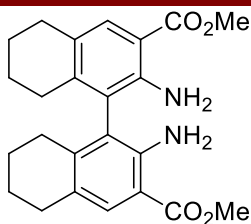
R_f = 0.16 (Cy/EtOAc, 8:2)

IR (neat): ν = 3035, 2935, 1692, 1493, 1369, 1264, 1006, 735 cm⁻¹

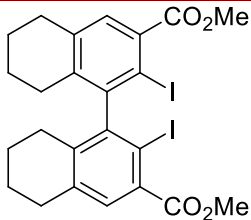
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.61 (dd, *J* = 3.13, 9.09 Hz, 2H), 4.96 (t, *J* = 8.97 Hz, 2H), 5.87 (dd, *J* = 3.13, 8.30 Hz, 2H), 7.12-7.81 (m, 16H_{ar}), 7.89 (d, *J* = 8.30 Hz, 2H_{ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 184.7, 169.0, 145.5, 138.3, 137.9, 133.2, 132.5, 129.3, 129.2, 128.8, 128.7, 127.5, 126.8, 97.2 (*C*_{ipso}), 74.6, 62.3

	LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 916 [M] ⁺ (100)
	HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₄₀ H ₂₇ I ₂ N ₂ O ₄ S ₂ 916.94961, found 916.94947

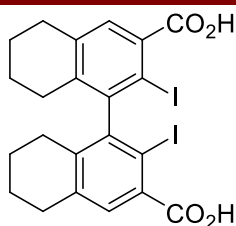
Dimethyl 2,2'-diamino-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((±)- 198)	
	• CAS : [1643807-78-6] • MW : 408.49 g.mol⁻¹ • EM : 408.20 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₄H₂₈N₂O₄
Procedure A: Binaphthylamine (±)-187 (100 mg, 0.25 mmol) was dissolved in EtOH/AcOH (1:1, 100mL). The resulting mixture was filtrated and subjected to hydrogenation using a H-Cube apparatus (10% Pd/C cartridge (70 mm), 0.5 mL/min, 65°C, 80 bars) until complete conversion. The discoloured solution was evaporated to dryness to give pure biphenylamine (±)-198 as beige solid (100 mg, quantitative). Procedure B: Binaphthylamine (±)-187 (3.8 mg, 0.25 mmol) was dissolved in EtOAc (300mL). The resulting mixture was filtrated and Pd/C (10%, 1.5 g, 15 mol%) was added to the solution. This mixture was subjected to hydrogenation using a autoclave apparatus (60-70 bars) at 65 °C for 24 h. The discoloured solution was filtrated over a celite pad and evaporated to dryness to give pure biphenylamine (±)-198 as beige solid (3.8 g, quantitative).	
m.p. = 225-228 °C	
R_f = 0.61 (PET/EtOAc, 6:1)	
IR (neat): ν = 3481, 3365, 2924, 1691, 1606, 1579, 1454, 1261 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.60-1.74 (m, 8H), 2.07- 2.34 (m, 4H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H), 3.86 (s, 6H, CO ₂ CH ₃), 5.42 (bs, 4H, NH ₂), 7.68 (s, 2H, <i>H</i> ₄)	
¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 168.9 (CO ₂ CH ₃), 145.9, 143.4, 131.3, 125.9, 121.4, 109.2, 51.6 (CO ₂ CH ₃), 29.3, 27.4, 23.2	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 431 [MNa] ⁺ (79), 409 (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ Na 431.1941, found 431.1959	

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

Dimethyl 2,2'-diiodo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((±)- 47)	
	• CAS : [643807-80-0] • MW : 630.25 g.mol⁻¹ • EM : 629.98 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₄H₂₄I₂O₄
To an ice-cold stirred suspension of biphenylamine (±)-198 (810 mg, 1.98 mmol, 1 equiv) in 37% aqueous HCl (50 mL) and H₂O (24 mL) was slowly added an aqueous solution of NaNO₂ (821 mg, 12 mmol, 6 equiv 8.0 mL). The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 45 mn, after which time an aqueous solution of KI (6.58 g, 39 mmol, 20 equiv 19 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and then heated at 60 °C for 1 h. The reaction mixture was extracted with EtOAc (4 × 60 mL). The organic layers were combined, washed with a solution of Na₂S₂O₃ sat./NaHCO₃ sat. (1:1, 3 × 20 mL) until complete discoloration of the solution, brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a brown oily residue, which was purified by column chromatography, eluting with EtOAc/PET (5:95 to 10:90), to give pure diiodobiphenyl (±)-47 as a white foam (1.1 g, 89%).	
m.p. = 170-172 °C	
R_f = 0.76 (PET/EtOAc, 6:1)	
IR (neat): ν = 2935, 1731, 1579, 1433, 1310, 1247, 1171, 779 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.60-1.79 (m, 8H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 2.73-2.85 (m, 4H), 3.92 (s, 6H, CO ₂ CH ₃), 7.46 (s, 2H, H ₄)	
¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 168.3 (CO ₂ CH ₃), 149.5, 140.1, 138.5, 134.9, 130.8, 96.8 (C _{ipso}), 52.6 (CO ₂ CH ₃), 29.6, 29.4, 23.2, 22.4	
LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 631 [MH] ⁺	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₄ H ₂₅ I ₂ O ₄ 630.9837, found 630.9853	

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

2,2'-Diiodo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylic acid
((±)-**169**)



- CAS : [1643807-81-1]
- MW : 602.20 g.mol⁻¹
- EM : 601.95 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₂H₂₀I₂O₄

To a stirred suspension of diester (±)-**47** (2.0 g, 3.17 mmol, 1 equiv) in THF/MeOH/H₂O (3:3:1, 70 mL) was added LiOH·H₂O (2.66 g, 63.4 mmol, 20 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 14 h. The solution was acidified to pH = 1 with 3 M aqueous HCl, and extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (6 × 20 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to furnish pure diacid (±)-**169** as a white solid (1.88 g, 99%).

m.p. = 315-318 °C

R_f = 0.65 (PET/acetone, 1:1 + 1 % AcOH)

IR (neat): ν = 3195, 2935, 1699, 1432, 1278 cm⁻¹

¹H NMR (Methanol-d₄, 300 MHz): δ = 1.66-1.82 (m, 8H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 7.45 (s, 2H, *H₄*)

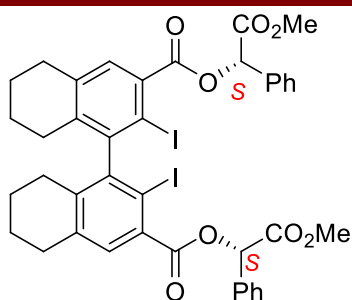
¹³C NMR (Methanol-d₄, 75 MHz): δ = 171.5 (CO₂H), 150.6, 140.5, 139.8, 137.7, 131.2, 97.0 (*C_{ipso}*), 30.5, 30.4, 24.3, 23.5

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 625 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₂H₂₀I₂O₄Na 624.9343, found 624.9355.

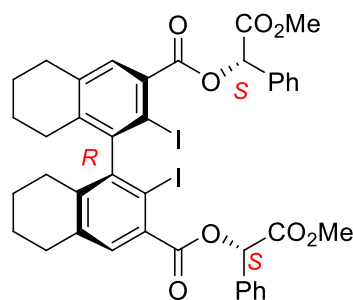
All analytical data were consistent with the literature.³⁵

Bis((*S*)-2-methoxy-2-oxo-1-phenylethyl)2,2'-diiodo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1-1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((*R,S,S*)-**190**) and ((*S,S,S*)-**190**)



- MW : 898.52 g.mol⁻¹
- EM : 898.05 g.mol⁻¹
- Formula : C₄₀H₃₆I₂O₈

To an ice-cold stirred solution of diacid ($\pm$)-**169** (4.88 g, 7.93 mmol, 1 equiv), methyl (*S*)-mandelate (*S*)-**188** (4.67 mg, 27.8 mmol, 3.5 equiv) and DMAP (150 mg, 1.18 mmol, 15 mol%), in dry CH₂Cl₂ (350 mL) was added DIC (4.9 mL, 31.7 mmol, 4 equiv). The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 days. The solution was concentrated until dryness and was purified 4 times by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/Cy (3:7 to 6:4) + 2.5% EtOAc, to yield esters (*R,S,S*)-**190** (2.88 g, 37 %) and (*S,S,S*)-**190** (3.14 g, 40 %) as beige foams.



Diastereoisomer
(*R,S,S*)-**190**

- CAS : [1643850-72-9]

m.p. = 239-242 °C

R_f = 0.56 (CH₂Cl₂/cyclohexane, 4:1)

IR (neat): ν = 3035, 2935, 1735, 1578, 1497, 1434, 1217, 1150, 736 cm⁻¹

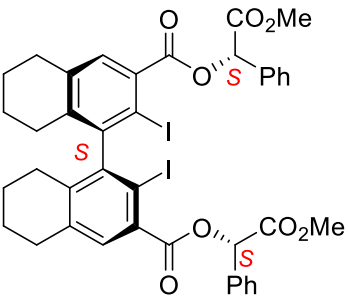
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.61-1.81 (m, 8H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.29- 2.39 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 4H), 3.77 (s, 6H, CO₂CH₃), 6.16 (s, 2H, CHO), 7.38-7.46 (m, 6H_{ar}), 7.56-7.59 (m, 4H_{ar}), 7.74 (s, 2H, H₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.3, 166.5, 149.7, 140.9, 138.6, 133.5, 132.7, 131.7, 129.4, 128.9, 127.8, 97.5 (C_{ipso}), 75.3 (CHO), 52.7 (CO₂CH₃), 29.6, 29.5, 23.0, 22.2

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 921 [MNa]⁺

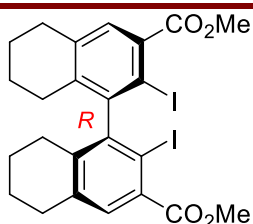
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₄₀H₃₆I₂O₈Na 921.0391, found 921.0395.

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

 Diastereoisomer (<i>S,S,S</i>)-190	CAS : [1643850-73-0]
	m.p. = 189-190 °C
	R_f = 0.39 (CH ₂ Cl ₂ /cyclohexane, 4:1)
	IR (neat): ν = 3034, 2936, 1736, 1578, 1497, 1434, 1217, 1151, 736 cm ⁻¹
	¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.60-1.79 (m, 8H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.22- 2.32 (m, 2H), 2.72-2.90 (m, 4H), 3.78 (s, 6H, CO ₂ CH ₃), 6.18 (s, 2H, CHO), 7.39-7.46 (m, 6H _{ar}), 7.56-7.61 (m, 4H _{ar}), 7.69 (s, 2H, H ₄)
	¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 169.3, 166.7, 149.8, 140.9, 138.6, 133.7, 133.1, 131.8, 129.4, 129.0, 128.0, 97.4 (<i>C</i> _{ipso}), 75.5 (CHO), 52.9 (CO ₂ CH ₃), 29.7, 29.5, 23.1, 22.3
	LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 921 [MNa] ⁺
	HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₄₀ H ₃₆ I ₂ O ₈ Na 921.0391, found 921.0393.

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

(*R*)-Dimethyl 2,2'-diiodo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((*R*)-47**)**



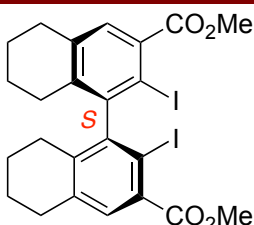
- CAS : [1643850-74-1]
- MW : 630.25 g.mol⁻¹
- EM : 629.98 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₄H₂₄I₂O₄

To a stirred solution of compound (*R,S,S*)-**190** (2.88 g, 3.2 mmol, 1 equiv) in THF (170 mL) was added 25% MeONa in MeOH (4.4 mL, 19.2 mmol, 6 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 10 mn. The reaction was acidified with 5% citric acid (100 mL), and extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to furnish a beige solid, which was purified by column chromatography, eluting with Cy/EtOAc (95/5), to furnish pure (*R*)- **47** as white crystals (2.02 g, quantitative).

¹H NMR and ¹³C NMR data were identical to those reported for the racemic compound (±)-**47**.

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

(*S*)-Dimethyl 2,2'-diiodo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((*S*)-47**)**



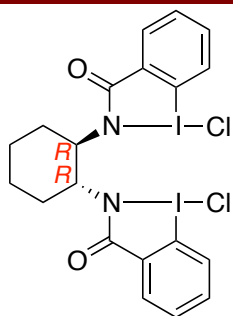
- CAS : [1643850-75-2]
- MW : 630.25 g.mol⁻¹
- EM : 629.98 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₄H₂₄I₂O₄

To a stirred solution of compound (*S,S,S*)-**190** (3.14 g, 3.5 mmol, 1 equiv) in THF (190 mL) was added 25% MeONa in MeOH (4.8 mL, 21.0 mmol, 6 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 10 mn. The reaction was acidified with 5% citric acid (100 mL), and extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to furnish a beige solid, which was purified by column chromatography, eluting with Cy/EtOAc (95/5), to furnish pure (*S*)- **47** as white crystals (2.2 g, quantitative).

¹H NMR and ¹³C NMR data were identical to those reported for the racemic compound (±)-**47**.

All analytical data were consistent with the literature.³⁵

(1*R*,2*R*)-Bis-N,N'-((chloro)-1',2'-benziodazol-3'-one)-1,2-cyclohexanediamine
 ((*R,R*)-**200**)



- MW : 643,08 g.mol⁻¹
- EM : 641,88 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₀H₁₈Cl₂I₂N₂O₂

To a stirred suspension of bis(iodoarene) (*R,R*)-**170a** (574 mg, 1 mmol, 1 equiv) in MeCN (50 mL) was added TCICA (303 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 75 °C for 24 h. The solution was evaporated to dryness and the residu was solubilized in CH₂Cl₂ (50 mL), filtered over a celite pad and evaporated to dryness to furnish the compound (*R,R*)-**200** as a yellow solid (640 mg, quantitative).

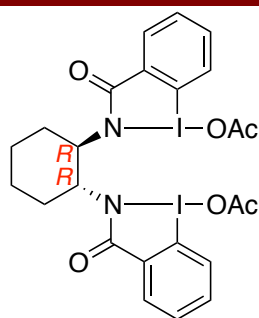
m.p. = 190-192 °C (degradation)

IR (neat): ν = 3416, 3214, 3086, 1703, 1612, 1440, 1401, 737 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.52-1.57 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 4.52-4.55 (m, 2H, CHN), 7.65-7.67 (m, 2H_{ar}), 7.75-7.78 (m, 2H_{ar}), 8.01-8.04 (m, 2H_{ar}), 8.40-8.43 (m, 2H_{ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 166.9 (CON), 134.5, 132.5, 131.6, 130.9, 128.1, 116.7 (C_{ipso}), 58.2 (CHN), 35.0 (CH₂), 25.2 (CH₂)

(1*R*,2*R*)-Bis-N,N'-((acetate)-1',2'-benziodazol-3'-one)-1,2-cyclohexanediamine
 ((*R,R*)-**202**)



- MW : 690,27 g.mol⁻¹
- EM : 689,97 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₄H₂₄I₂N₂O₆

To a stirred suspension of bis(iodoarene) (*R,R*)-**200** (57 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) in MeCN (5 mL), KOAc (15.7 mg, 0.16 mmol, 2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at 75 °C for 1 h. The solution was evaporated to dryness to furnish the compound (*R,R*)-**202** as a white solid ($m_{\text{exp}} = 68$ mg, $m_{\text{th}} = 61$ mg).

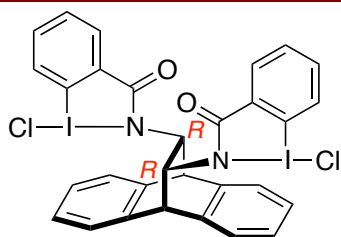
m.p. = 206-208 °C (degradation)

IR (neat): $\nu = 3197, 3043, 1732, 1698, 1689, 1467, 1208$ cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1.52$ - 1.59 (m, 2H), 1.76 - 1.82 (m, 2H), 1.92 - 1.96 (m, 2H), 2.14 (s, 6H, OCOCH₃), 2.23 - 2.27 (m, 2H), 4.36 - 4.39 (m, 2H, CHN), 7.46 - 7.52 (m, 2H_{ar}), 7.64 - 7.70 (m, 2H_{ar}), 7.82 - 7.85 (m, 2H_{ar}), 8.10 - 8.12 (m, 2H_{ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 177.2$ (OCOCH₃), 166.7 (CON), 134.0 , 132.8 , 131.1 , 130.3 , 129.9 , 117.3 (C_{ipso}), 58.2 (CHN), 35.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 21.6 (OCOCH₃)

(11*R*,12*R*)-(-)-bis-*N,N'*-((chloro)-1',2'-benziodazol-3'-one)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene ((*R,R*)-**206**)



- MW : 765.21 g.mol⁻¹
- EM : 763,90 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₀H₂₀Cl₂I₂N₂O₂

To a stirred suspension of bis(iodoarene) (*R,R*)-**171a** (50 mg, 0.072 mmol, 1 equiv) in MeCN (5 mL) was added TCICA (72 mg, 0.31 mmol, 4.3 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 21 h. The solution was evaporated to dryness and the residu was solubilized in CH₂Cl₂ (10 mL), filtered over a celite pad and evaporated to dryness to furnish the compound (*R,R*)-**206** as a yellow solid (*m*_{exp} = 70 mg, *m*_{th} = 55 mg).

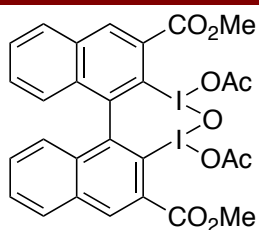
m.p. = 151-153 °C (degradation)

IR (neat): ν = 3083, 1746, 1626, 1375, 737, 699, 584 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.61-4.62 (m, 2H, *H*₁₁), 5.01-5.02 (m, 2H, *H*₁₂), 7.40-7.69 (m, 8H_{ar}), 7.73-7.77 (m, 8H_{ar}), 8.09-8.12 (m, 2H_{ar}), 8.25-8.28 (m, 2H_{ar})

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 166.4 (CON), 141.2, 138.8, 134.9, 131.6, 131.2, 128.9, 128.2, 127.9, 127.5, 126.3, 116.2 (*C*_{ipso}), 62.4, 50.2

Binaphthyllic μ -oxo-diiodosyl diacetate (($\pm$))-**217**

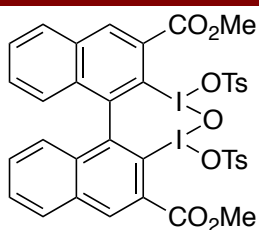


- MW : 756.28 g.mol⁻¹
- EM : 755.94 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₈H₂₂I₂O₉

To a stirred solution (13 mM) of bis(iodoarene) ($\pm$)-**168** (319 mg, 0.513 mmol, 1 equiv) in acetonitrile/acetic acid (4:1, 40 mL) was added Selectfluor® (1.27 g, 0.875 mmol, 7 equiv) in one portion. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours, after which time it was evaporated to dryness. Then, CH₂Cl₂ (20 mL) was added, the resulting suspension was filtered, and the solid was washed with CH₂Cl₂ (3 $\times$ 10 mL). The combined filtrates were evaporated to dryness to furnish the μ -oxo-diiodosyl diacetate ($\pm$)-**217** as a beige amorphous powder (m_{exp} = 460 mg, m_{th} = 388 mg), which was controlled by ¹H NMR analysis in CDCl₃, and used in the next step without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.09 (bs, 9H), 4.08 (s, 6H, CO₂CH₃), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H_{ar}), 7.45 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.4 Hz, 2H_{ar}), 7.70 (ddd, J = 0.9, 6.9, 8.1 Hz, 2H_{ar}), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H_{ar}), 8.99 (s, 2H, H_4)

Binaphthyllic μ -oxo-diiodosyl ditosylate (($\pm$))-**221**

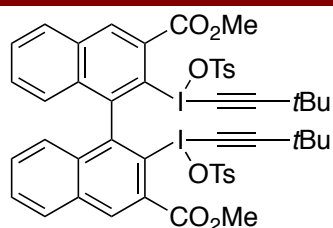


- MW : 980.58 g.mol⁻¹
- EM : 979.93 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₈H₃₀I₂O₁₁S₂

To a stirred solution (25 mM) of μ -oxo-diiodosyl diacetate ($\pm$)-**217** (0.3 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂/TFE (1:1, 12 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (94 mg, 0.495 mmol, 1.65 equiv) at room temperature. The formation of μ -oxo-diiodosyl ditosylate ($\pm$)-**221** was monitored by ¹H NMR analysis of an aliquot in CDCl₃, and gave a bright yellow color to the solution.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.33 (s, 6H, CH₃), 4.0 (s, 6H, CO₂CH₃), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 4H_{ar}), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H_{ar}), 7.4-7.5 (m, 6H_{ar}), 7.74-7.81 (m, 2H_{ar}), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H_{ar}), 9.06 (s, 2H, H_4)

Methyl 2,2'-di[*t*butylethynyl(tosyloxy)iodosyl]-1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate
((±)-**223**)



- MW : 1126.85 g.mol⁻¹
- EM : 1126.08 g.mol⁻¹
- Formula : C₅₀H₄₈I₂O₁₀S₂

To a stirred solution of μ -oxo-diiodosyl ditosylate iodane (±)-**221** (0.3 mmol, 1 equiv), boronic ester **207** (142 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) was added in one portion to the reaction mixture at room temperature, and the formation of the bis(alkynyl-iodane) was monitored by ¹H NMR in CDCl₃. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was evaporated to dryness, and the latest traces of TFE were co-evaporated under high vacuum by addition of a small amount of Et₂O (< 1 mL). The resulting beige amorphous powder was washed with Et₂O (3 × 5 mL) to furnish the bis(alkynyl-iodane) (±)-**223** as a yellow-orange powder (287 mg, 85% over 3 steps).

m.p. = 140-143°C

IR (neat): ν = 2970, 2950, 2184, 1727, 1279, 1250, 1155, 1103, 680 cm⁻¹

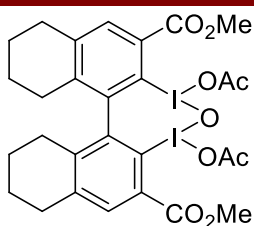
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.06 (s, 18H, C(CH₃)₃), 2.29 (s, 6H, CH₃), 4.07 (s, 6H, CO₂CH₃), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H_{ar}), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H_{ar}), 7.52-7.62 (m, 6H_{ar}), 7.78-7.87 (m, 2H_{ar}), 8.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H_{ar}), 9.15 (s, 2H, H₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 163.7 (CO₂CH₃), 144.4, 140.9, 140.1, 137.0, 133.9, 132.9, 131.7, 130.7, 128.6, 127.4, 126.0, 124.8, 120.4 (*C*_{ipso}), 114.6 (*C* β), 53.4 (CO₂CH₃), 29.6 (C(CH₃)₃), 29.2, 28.2, 27.5, 21.1

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): product not detected

HRMS (ESI-TOF): product not detected

Biphenylic μ -oxo-diiodosyl diacetate (($\pm$)-**215a**)

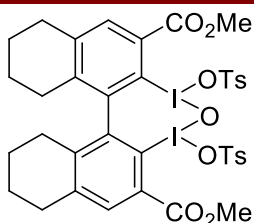


- MW : 764.34 g.mol⁻¹
- EM : 764.00 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₈H₃₀I₂O₉

To a stirred solution (13 mM) of bis(iodoarene) ($\pm$)-**47** (78.4 mg, 0.125 mmol, 1 equiv) in acetonitrile/acetic acid (4:1, 10 mL) was added Selectfluor® (310 mg, 0.875 mmol, 7 equiv) in one portion. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours, after which time it was evaporated to dryness. Then, CH₂Cl₂ (5 mL) was added, the resulting suspension was filtered, and the solid was washed with CH₂Cl₂ (3 $\times$ 5 mL). The combined filtrates were evaporated to dryness to furnish the μ -oxo-diiodosyl diacetate ($\pm$)-**215a** as a beige amorphous powder, which was controlled by ¹H NMR analysis in CDCl₃, and used in the next step without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.71-1.87 (m, 8H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 2H), 2.91-3.09 (m, 4H), 3.98 (s, 6H, CO₂CH₃), 8.08 (s, 2H, H₄)

Biphenylic μ -oxo-diiodosyl ditosylate (($\pm$)-**215b**)

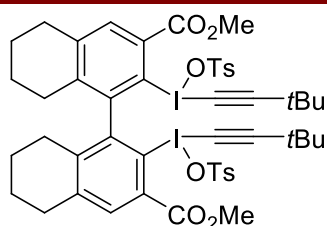


- MW : 988.64 g.mol⁻¹
- EM : 987.99 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₈H₃₈I₂O₁₁S₂

To a stirred solution (31 mM) of μ -oxo-diiodosyl diacetate ($\pm$)-**215a** (1 equiv) in CH₂Cl₂/TFE (1:1, 4 mL) was added *p*-TsOH·H₂O (39.2 mg, 0.206 mmol, 1.65 equiv) at room temperature. The formation of μ -oxo-diiodosyl ditosylate ($\pm$)-**215b** was monitored by ¹H NMR analysis of an aliquot in CDCl₃, and gave a bright yellow color to the solution.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.71-1.87 (m, 8H), 2.23-2.33 (m, 2H), 2.36 (s, 6H, CH₃), 2.52-2.65 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 4H), 3.88 (s, 6H, CO₂CH₃), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H_{ar}), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H_{ar}), 8.16 (s, 2H, H₄).

Methyl 2,2'-di[tbutylethynyl(tosyloxy)iodosyl]-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro 1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((±)-**216**)



- MW : 1134.91 g.mol⁻¹
- EM : 1134.14 g.mol⁻¹
- Formula : C₅₀H₅₆I₂O₁₀S₂

To a stirred solution of biphenylic μ -oxo-diiodosyl ditosylate iodane (±)-**215b**, boronic ester **207** (59 μ L, 0.25 mmol, 2 equiv.) was added dropwise to the reaction mixture, and the formation of the bis(alkynyl-iodane) was monitored by ¹H NMR in CDCl₃, with a concomitant change of color to beige. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was evaporated to dryness, and the latest traces of TFE were co-evaporated under high vacuum by addition of a small amount of Et₂O (< 1 mL). The resulting beige amorphous powder was washed with *n*-hexane/Et₂O (95:5, 3 $\times$ 5 mL) to furnish the bis(alkynyl-iodane) (±)-**216** as a beige powder (111 mg, 78% over 3 steps).

m.p. = 137-140°C (degradation)

IR (neat): ν = 2970, 2949, 2184, 2150, 1727, 1436, 1250, 1154, 1007, 660, 507 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.04 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.63-1.83 (m, 8H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.24 (s, 6H, CH₃), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 4H), 3.91 (s, 6H, CO₂CH₃), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H_{ar}), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H_{ar}), 8.07 (s, 2H, H₄)

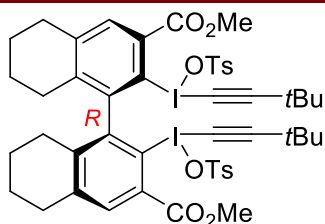
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 163.3 (CO₂CH₃), 145.3, 145.1, 142.7, 141.0, 139.9, 135.1, 128.5, 127.5, 125.8, 119.7 (*C*_{ipso}), 114.9 (*C* β), 53.1 (CO₂CH₃), 29.6 (C(CH₃)₃), 29.2, 22.2, 21.4, 21.0

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 1135 [MH]⁺

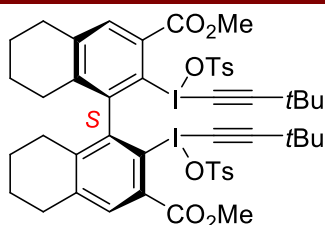
HRMS (ESI-TOF): calcd for. C₅₀H₅₇I₂O₁₀S₂ : 1135.14770, and mass found: 1135.14846

(*R*)- and (*S*)-Dimethyl 2,2'-di[*tert*-butylethynyl(tosyloxy)iodosyl]-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((*R*)-**216** and (*S*)-**216**).

The atropoisomerically pure bis(alkynyl- λ^3 -iodanes) (*R*)-**216** and (*S*)-**216** were prepared according to the three-step general procedure starting from the bis(iodoarenes) (*R*)-**45** and (*S*)-**45**, respectively. ^1H and ^{13}C NMR data were identical to those reported for the racemic compound ($\pm$)-**216**, and further analysis was performed by circular dichroism (CD) measurements.

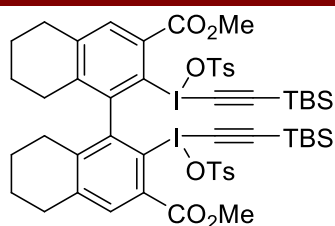


CD ($c = 4.10^{-5}$, CH_3CN):
 $\lambda (\Delta\epsilon) = 258 (+6.2), 214 (-31.7) \text{ nm}$



CD ($c = 4.10^{-5}$, CH_3CN):
 $\lambda (\Delta\epsilon) = 258 (-8.5), 214 (+23.3) \text{ nm}$

(±)-Dimethyl 2,2'-di[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl(tosyloxy)iodosyl]-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((±)-**228**)



- MW : 1251.22 g.mol⁻¹
- EM : 1250.10 g.mol⁻¹
- Formula : C₅₄H₆₈I₂O₁₀S₂Si₂

The bis(iodoarene) (±)-**47** was subjected to the same procedure than (±)-**216** using commercially available 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**227**, 66.2 mg, 0.25 mmol, 2 equiv) to afford the bis(alkynyl-λ³-iodane) (±)-**228** as an amorphous beige powder (128 mg, 82% over 3 steps).

m.p. = 101-104 °C (degradation)

IR (neat): ν = 2950, 2858, 1729, 1440, 1251, 1155, 1007, 975, 825, 780, 731, 680, 568 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.05 (s, 6H, SiCH₃), 0.09 (s, 6H, SiCH₃), 0.83 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.67-1.95 (m, 8H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.30 (s, 6H, CH₃), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.93-3.21 (m, 4H), 3.98 (s, 6H, CO₂CH₃), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 4H_{ar}), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 4H_{ar}), 8.23 (s, 2H, H₄)

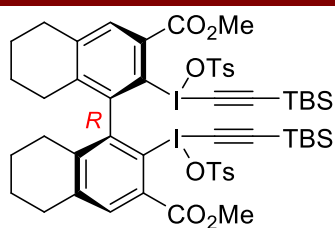
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 163.1 (CO₂CH₃), 145.5, 145.1, 143.0, 140.8, 140.0, 135.2, 128.5, 127.2, 125.9, 120.4 (*C*_{ipso}), 113.7 (Cβ), 53.2 (CO₂CH₃), 51.6, 31.3, 29.8, 29.6, 25.5 (C(CH₃)₃), 24.3, 22.4, 22.3, 21.4, 21.1, 16.4, 13.9, -5.4 (SiCH₃), -5.5 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 1079 [M-OTs]⁺ (100)

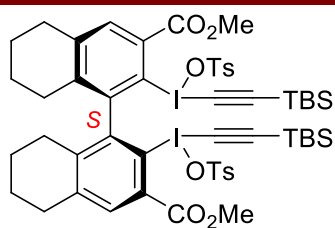
HRMS (ESI-TOF): molecular ion not detected.

(*R*)- and (*S*)-Dimethyl 2,2'-di[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl(tosyloxy)iodosyl]-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((*R*)-**228** and (*S*)-**228**).

The atropoisomerically pure bis(alkynyl- λ^3 -iodanes) (*R*)-**228** and (*S*)-**228** were prepared according to the three-step general procedure starting from the bis(iodoarenes) (*R*)-**47** and (*S*)-**47**, respectively. ^1H and ^{13}C NMR data were identical to those reported for the racemic compound ($\pm$)-**228**, and further analysis was performed by circular dichroism (CD) measurements.

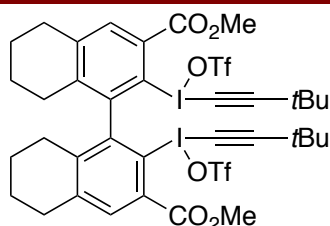


CD ($c = 4.10^{-5}$, CH_3CN):
 $\lambda (\Delta\epsilon) = 258 (+6.5), 214 (-46.4) \text{ nm}$



CD ($c = 4.10^{-5}$, CH_3CN):
 $\lambda (\Delta\epsilon) = 258 (-10.7), 214 (+30.0) \text{ nm}$

(±)-Dimethyl 2,2'-di[*tert*-butylethynyl(trifluoromethanesulfoxy)iodosyl]-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate ((±)-**237**)



- MW : 1206.97 g.mol⁻¹
- EM : 1206.07 g.mol⁻¹
- Formula : C₄₂H₅₄F₆I₂O₁₀S₂Si₂

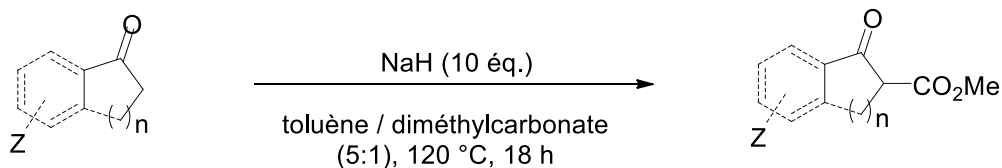
A stirred solution of μ -oxo-diiodosyl diacetate (±)-**215a** (25.2 mg, 0.033 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL, 33 mM) was cooled at -78 °C, and a solution of triflic acid in CH₂Cl₂ (0.33 M, 200 μ L, 0.066 mmol, 2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min (disappearance of (±)-**215a** was monitored by ¹H NMR in CDCl₃), after which time boronic ester **207** (16 μ L, 0.066 mmol, 2 equiv) was added in one portion. Monitoring of the reaction was performed by ¹H NMR in CDCl₃, and after 30 additional minutes, the reaction mixture was evaporated to dryness. The resulting beige powder was washed with n-hexane/Et₂O (95:5, 3 $\times$ 5 mL) to give the bis(alkynyl- λ^3 -iodane) (±)-**237** as an amorphous beige powder (22 mg, 61%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.19 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.72-1.96 (m, 8H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.99-3.23 (m, 4H), 4.05 (s, 6H, CO₂CH₃), 8.25 (s, 2H, H₄)

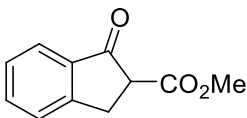
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 163.9 (CO₂CH₃), 146.5, 145.1, 144.0, 143.7, 135.8, 127.9, 122.1 (C_{ipso}), 117.9 (C β), 53.9 (CO₂CH₃), 30.9, 30.1 (C(CH₃)₃), 29.9, 27.4, 22.5, 21.6

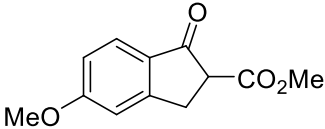
¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -78.3

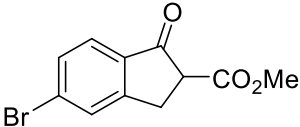
General procedure for the synthesis of the β -ketoesters **66a-f**



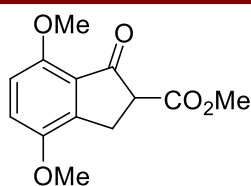
The corresponding commercially available ketone **250a-f** (1 equiv) was solubilized in toluene/dimethyl carbonate (5:1, 0.08 M) at room temperature, and then cooled at 0 °C. Sodium hydride (60% in mineral oil, 10 equiv) was added in three portions, and stirring of the resulting suspension was maintained at 0 °C for 10 min, after which time the reaction was refluxed at 120 °C for 18 h. Then, the reaction mixture was acidified with 1 M aqueous HCl, extracted with EtOAc (3 $\times$ 20 mL), and the organic layers were combined, washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography to afford the pure β -ketoester **66b-f**.

(±)-Methyl 1-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indene-2-carboxylate ((±)- 66a)	
	• CAS : [22955-77-7] • MW : 190.20 g.mol⁻¹ • EM : 190.06 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₁₀O₃
Commercially available indanone 250a (500 mg, 3.78 mmol, 1 equiv) was treated with sodium hydride (60% in mineral oil, 1.5 g, 37.8 mmol, 10 equiv) according to the general procedure. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with (CH₂Cl₂/EtOAc 80:20)/cyclohexane (10:90 to 20:80), to furnish β-ketoester (±)-66a as an orange amorphous solid (683 mg, 95%).	
m.p. = 63-66 °C	
R_f = 0.46 (CHCl₃/EtOAc/cyclohexane, 10:10:80)	
IR (neat): ν = 1703, 1650, 1573, 1433, 1258, 1207, 1152, 762 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): keto/enol (6:1) δ = 3.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 17.3 Hz, 1H, CH₃), 3.53 (s, 0.3H, CH₂), 3.58 (dd, <i>J</i> = 4.0, 17.3 Hz, 1H, CH₂), 3.75 (dd, <i>J</i> = 4.0, 8.3 Hz, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.86 (s, 0.5H, CO₂CH₃), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 198.9 (CO), 169.0 (CO₂CH₃), 153.1, 134.9, 134.6, 127.2, 126.1, 123.8, 52.6 (CO₂CH₃), 52.0 (CH), 29.7 (CH₂)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 213 [MNa]⁺ (100%)	

(±)-Methyl 5-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indene-2-carboxylate ((±)- 66b)	
	• CAS : [58461-21-5] • MW : 220.22 g.mol⁻¹ • EM : 220.07 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₁₂O₄
Commercially available 5-methoxyindanone 250b (247 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) was treated with sodium hydride (60% in mineral oil, 600 mg, 15.0 mmol, 10 equiv) according to the general procedure. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with EtOAc/cyclohexane (20:80 to 30:70), to give β-ketoester (±)-66b as an orange amorphous solid (150 mg, 46%).	
m.p. = 77-80 °C	
R_f = 0.11 (Et₂O/cyclohexane, 20:80)	
IR (neat): ν = 1739, 1703, 1599, 1259, 1089 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): keto/enol (1:0) δ = 3.31 (dd, <i>J</i> = 8.2, 17.3 Hz, 1H, CH₂), 3.51 (dd, <i>J</i> = 3.9, 17.3 Hz, 1H, CH₂), 3.72 (dd, <i>J</i> = 3.9, 8.2 Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 197.1 (CO), 169.5, 165.6, 156.5, 128.0, 125.8, 115.6, 109.2, 55.4, 53.0, 52.3 (CH), 29.9 (CH₂)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 243 [MNa]⁺ (100%)	

(±)-Methyl 5-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indene-2-carboxylate ((±)- 66c)	
	• CAS : [628732-08-1] • MW : 269.09 g.mol⁻¹ • EM : 267.97 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₉BrO₃
Commercially available 5-bromoindanone 250c (500 mg, 2.37 mmol, 1 equiv) was treated with sodium hydride (60% in mineral oil, 950 mg, 23.7 mmol, 10 equiv) according to the general procedure. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with EtOAc/cyclohexane (10:90 to 30:70), to furnish β-ketoester (±)-66c as an orange amorphous solid (487 mg, 76%).	
m.p. = 93-95 °C	
R_f = 0.47 (Et₂O/PET, 20:80)	
IR (neat): ν = 1744, 1715, 1596, 1445, 1260, 1204 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): keto/enol (1:1) δ = 3.36 (dd, <i>J</i> = 8.1, 17.5 Hz, 1H, CH₂), 3.51 (s, 2H, CH₂), 3.57 (dd, <i>J</i> = 4.0, 17.5 Hz, 1H, CH₂), 3.74 (dd, <i>J</i> = 4.0, 8.1 Hz, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.51-7.70 (m, 6H), 10.32 (bs, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 197.6 (CO), 168.8, 168.7, 168.0, 154.8, 144.4, 135.3, 133.6, 131.0, 130.4, 129.7, 129.4, 127.6, 125.4, 123.4, 121.4, 102.1, 52.7, 52.4, 51.0, 32.0, 29.6	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 293 [MNa]⁺ (97%), 291 [MNa]⁺ (100%)	

(±)-Methyl 4,7-dimethoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate ((±)-**66d**)



- CAS : [22065-52-7]
- MW : 250.25 g.mol⁻¹
- EM : 250.08 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₃H₁₄O₅

Commercially available 4,7-dimethoxyindanone **250d** (480 mg, 2.5 mmol, 1 equiv) was treated with sodium hydride (60% in mineral oil, 1.0 g, 25.0 mmol, 10 equiv) according to the general procedure. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with EtOAc/cyclohexane (20:80 to 40:60), to afford β-ketoester (±)-**66d** as an orange amorphous solid (478 mg, 77%).

m.p. = 138-141 °C

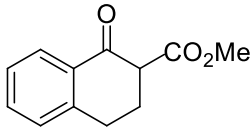
R_f = 0.47 (EtOAc/PET, 40:60)

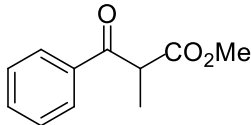
IR (neat): ν = 1741, 1710, 1499, 1267, 1068, 990 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): keto/enol (8:1) δ = 3.21 (dd, *J* = 8.2, 17.9 Hz, 1H, CH₂), 3.38 (dd, *J* = 3.8, 17.9 Hz, 1H, CH₂), 3.44 (s, 0.24H, CH₂), 3.69 (dd, *J* = 3.8, 8.2 Hz, 1H, CH), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 0.36H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 0.36H), 8.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.12H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.12H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H)

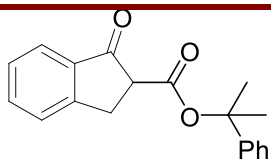
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 196.6 (CO), 169.3, 151.7, 149.7, 143.5, 123.8, 117.1, 109.6, 55.5, 55.4, 53.0, 52.1, 26.4

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 273 [MNa]⁺ (100%)

(±)-Methyl 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate ((±)- 66e)	
	• CAS : [7442-52-6] • MW : 204.22 g.mol⁻¹ • EM : 204.08 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₂H₁₂O₃
Commercially available tetralone 250e (500 mg, 3.4 mmol, 1 equiv) was treated with sodium hydride (60% in mineral oil, 1.37 g, 34.2 mmol, 10 equiv) according to the general procedure. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with EtOAc/cyclohexane (10:90 to 20:80), to furnish β-ketoester (±)-66e as a beige amorphous solid (690 mg, 99%).	
m.p. = 83-86 °C	
R_f = 0.68 [(CH₂Cl₂/EtOAc 80:20)/PET, 20:80]	
IR (neat): ν = 1736, 1683, 1308, 1269, 1214, 1153 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): keto/enol (1:3) δ = 2.32-2.41 (m, 0.33H), 2.44-2.53 (m, 0.33H), 2.57 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 2.93-3.13 (m, 0.66H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 4.8, 10.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2.66H), 7.47-7.53 (m, 0.33H), 7.78-7.83 (m, 1H), 8.03-8.08 (m, 33H), 12.40 (s, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 192.4 (CO), 170.0, 143.2, 133.3, 131.0, 128.3, 126.8, 126.2, 53.8, 51.5, 26.9, 25.8	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%):227 [MNa]⁺ (100%)	

(±)-Methyl 2-methyl-3-oxo-3-phenylpropanoate ((±)- 66f)	
	• CAS : [29540-54-3] • MW : 192.21 g.mol⁻¹ • EM : 192.08 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₂H₁₂O₃
Commercially available propiophenone 250f (530 μL, 4.0 mmol, 1 equiv) was treated with sodium hydride (60% in mineral oil, 1.6 g, 40.0 mmol, 10 equiv) according to the general procedure. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (10:90 to 30:70), to give β-ketoester (±)-66f as a beige amorphous oil (633 mg, 82%).	
R_f = 0.38 (Et ₂ O/PET, 20:80)	
IR (neat): ν = 1739, 1680, 1198, 1160, 1071, 945, 687 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): keto/enol (1:0) δ = 1.50 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 3H, CH₃), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.41 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, CH), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 195.4 (CO), 170.7 (CO₂CH₃), 135.2, 133.0, 128.3, 128.0, 51.7 (CO₂CH₃), 47.3 (CH), 13.3 (CH₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 215 [MNa] ⁺ (100%)	

(±)- α,α -Dimethylbenzyl 1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate ((±)-**66i**)



- CAS : [1261666-03-8]
- MW : 294.34 g.mol⁻¹
- EM : 294.13 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₁₈O₃

β -ketoester (±)-**66a** (330 mg, 1.7 mmol, 1 equiv), 2-phenyl-2-propanol (950 mg, 6.9 mmol, 4 equiv) and DMAP (106 mg, 0.86 mmol, 0.5 equiv) were solubilized in cyclohexane (20 mL, 0.09 M) at room temperature, and then refluxed at 90 °C for 12 h, after which time the reaction mixture was evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with EtOAc/PET (1:99 to 10:90), to afford β -ketoester (±)-**66i** as a pink oil (195 mg, 39%).

R_f = 0.63 (CH₂Cl₂/EtOAc/PET, 5:5:90)

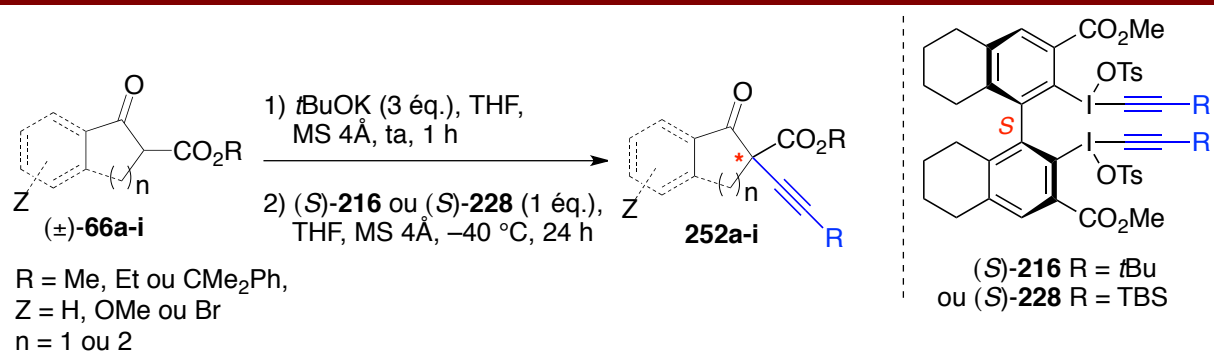
IR (neat): ν = 1713, 1497, 1209, 1138, 765 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): keto/enol (5:1) δ = 1.81 (s, 3H, CH₃), 1.83 (s, 3H, CH₃), 1.89 (s, 1.15H, CH₃), 3.33 (dd, *J* = 8.1, 17.2 Hz, 1H, CH₂), 3.51 (dd, *J* = 4.0, 17.1 Hz, 1H, CH₂), 3.61 (s, 0.4H, CH₂), 3.73 (dd, *J* = 4.0, 8.1 Hz, 1H, CH), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.29-7.51 (m, 6H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 199.5 (CO), 167.3, 153.5, 145.9, 145.3, 142.9, 137.0, 135.3, 135.2, 129.2, 128.3, 128.2, 127.6, 127.0, 126.7, 126.4, 124.6, 124.4, 124.2, 124.0, 120.5, 103.4, 83.1, 81.9, 54.0, 32.7, 30.0, 29.0, 28.7, 28.2

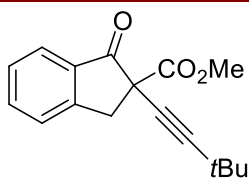
LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 317 [MNa]⁺ (100%)

Asymmetric alkynylation of β -ketoesters ($\pm$)-**66a-i** using the chiral biphenylic bis(λ^3 -iodane) (*S*)-**216** or (*S*)-**228**



To a stirred solution of β -ketoester ($\pm$)-**66a-i** (0.05 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.5 mL; 33 mM), at room temperature in the presence of 4Å molecular sieves, was added KO t Bu (16.8 mg, 0.15 mmol, 3 equiv) in one portion. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, after which time it was cooled down to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and further stirred for 10 min, and the iodane (*S*)-**216** (57 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) or (*S*)-**228** (63 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was added in one portion. The resulting reaction mixture was stirred at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h, after which time it was acidified with 5% aqueous citric acid (4 mL), and extracted with EtOAc ($3 \times 5\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with the indicated solvent mixtures, to afford the alkynylated β -ketoester **251a** and **252a-i**, which was subjected to chiral HPLC analysis. Enantiomeric excesses (*ee*) were determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase [Daicel Chiralpak® either AS-H or IA columns, or Daicel Chiralcel® OD-H column, $250 \times 4.6\text{ mm I.D.}$].

Methyl 2-(*tert*-butylethynyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate (**251a**)



- MW : 270.32 g.mol⁻¹
- EM : 270.13 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₁H₁₀O₃

Alkynylation of β -ketoester ($\pm$)-**66a** (9.5 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**216**. The crude was purified by preparative TLC, eluting twice with CHCl₃/EtOAc/Cy (1:1:8) to furnish alkynylated β -ketoester **251a** as a beige solid (12.1 mg, 90%) in 67% ee in favour of enantiomer (*R*)-**251a**.

m.p. = 108-111 °C

R_f = 0.52 (CHCl₃/EtOAc/cyclohexane, 10:10:80)

IR (neat): ν = 2967, 1763, 1605, 1462, 1263, 1154, 752 cm⁻¹

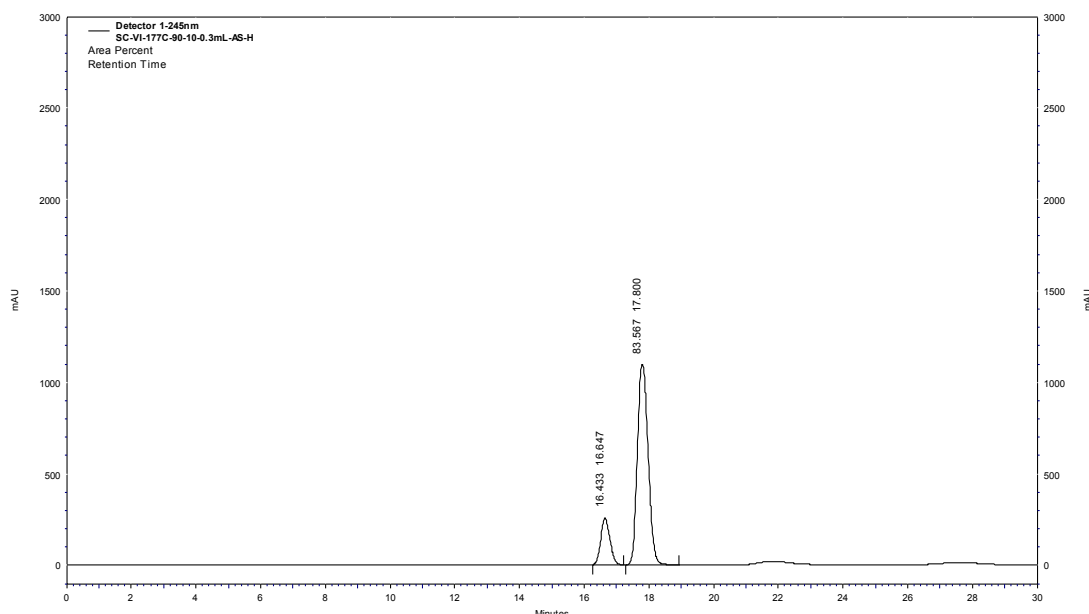
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.90 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 197.2 (CO), 169.2 (CO₂CH₃), 152.3, 135.7, 133.5, 128.0, 126.3, 125.6, 92.7 (C $\equiv$ C), 74.6 (C $\equiv$ C), 55.2 (C*), 53.5 (CO₂CH₃), 41.5 (CH₂), 30.8 (C(CH₃)₃), 27.4 (C(CH₃)₃)

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 271 [M-H]⁺ (100%)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₁₉O₃: 271.13287, found: 271.13305

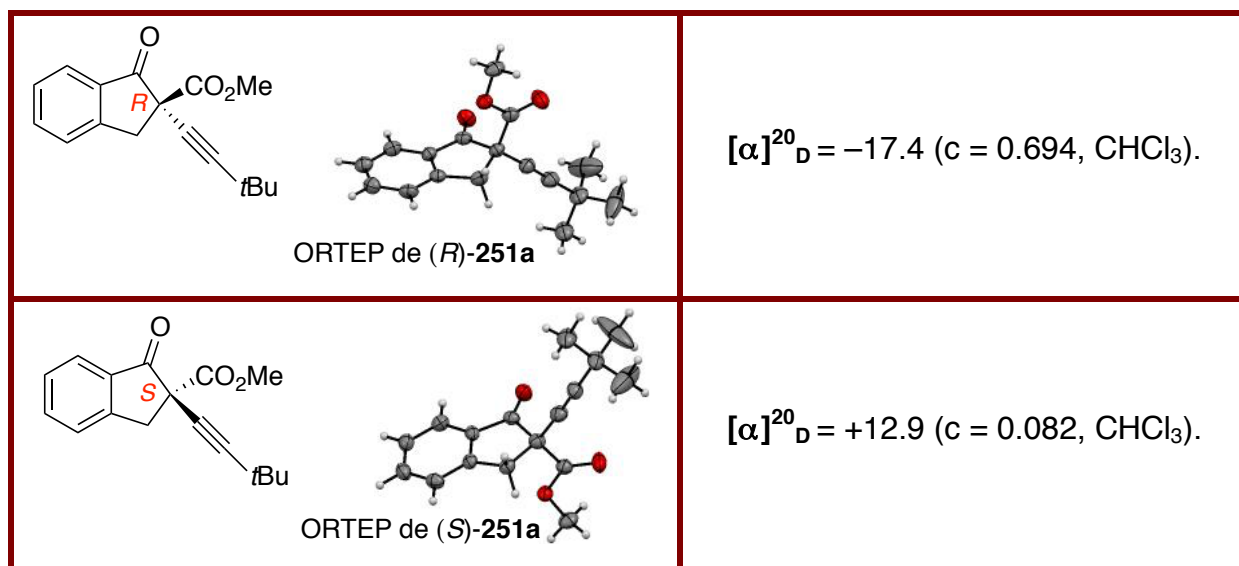
HPLC analysis: Daicel Chiralpak® AS-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.3 mL/min, λ = 245 nm): Rt (Enantiomer *S*) = 16.9 min and Rt (Enantiomer *R*) = 17.8 min.



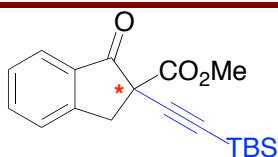
Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **251a** synthesized using (*S*)-**216**.

Daicel Chiralpak® AS-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.3 mL/min, λ = 245 nm): retention time = 16.9 min for Enantiomer *S* ; 17.8 min for Enantiomer *R*.

Dissolution of each enantiomer [*ca.* 5.0 mg of (*R*)-**251a**, and *ca.* 1.0 mg of (*S*)-**251a**] in CHCl₃ (500 μ L and 100 μ L, respectively), followed by slow liquid-gas diffusion (CHCl₃/*n*-hexane) under Ar at room temperature, led to the isolation of translucent crystals, which were subjected to X-ray crystallographic analysis. The ORTEP views of (*R*)-**251a** and (*S*)-**251a** are given bellow ; they allowed the determination of the absolute configuration of each enantiomer.



Methyl 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate
(**252a**)



- MW : 328.48 g.mol⁻¹
- EM : 328.15 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₄O₃Si

Alkynylation of β -ketoester ($\pm$)-**66a** (9.5 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by preparative TLC, eluting with Et₂O/PET (from 5:95 to 20:80), to furnish the alkynylated β -ketoester **252a** as a beige oil (16.3 mg, 99%) in 68% ee in favour of enantiomer 1.

R_f = 0.83 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2953, 2930, 1729, 1253, 832 cm⁻¹

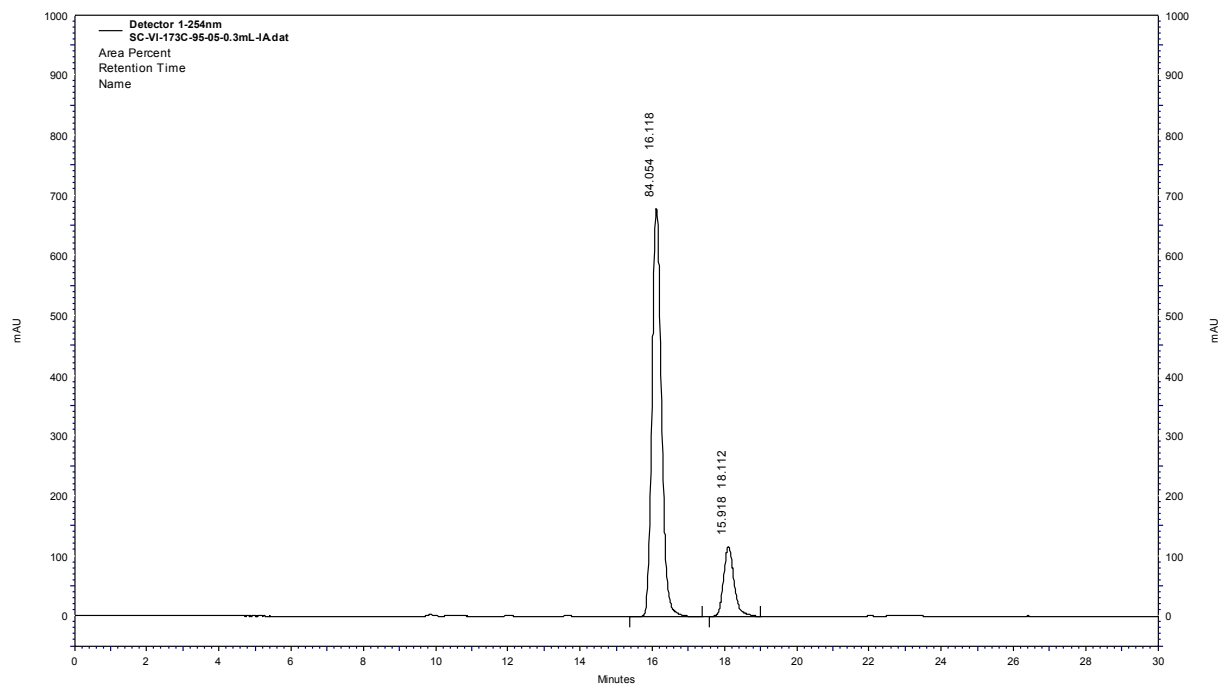
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.09 (s, 6H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.50 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.93 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 195.9 (CO), 168.5 (CO₂CH₃), 152.1, 135.8, 133.3, 128.1, 126.4, 125.8, 101.5 (C $\equiv$ C), 87.4 (C $\equiv$ C), 56.3 (C*), 53.6 (CO₂CH₃), 41.1 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 16.7 (C(CH₃)₃), -4.8 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 329 [M-H]⁺ (100%)

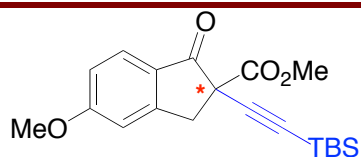
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₅O₃Si: 329.15675, found: 329.15738.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): Rt (Enantiomer 1) = 16.1 min and Rt (Enantiomer 2) = 18.1 min.



Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252a** synthesized using (*S*)-**228**. Daicel Chiralpak® IA column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): retention time = 16.1 min for Enantiomer 1 ; 18.1 min for Enantiomer 2.

Methyl 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-5-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate (**272b**)



- MW : 356.50 g.mol⁻¹
- EM : 358.16 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₀H₂₆O₄Si

Alkynylation of β -ketoester ($\pm$)-**66b** (11.0 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/cyclohexane (5:95 to 20:80), to furnish the alkynylated β -ketoester **252b** as a beige oil (17.3 mg, 97%) in 62% ee in favour of enantiomer 2.

R_f = 0.32 (Et₂O/cyclohexane, 20:80)

IR (neat): ν = 2953, 2930, 1721, 1599, 1262, 827 cm⁻¹

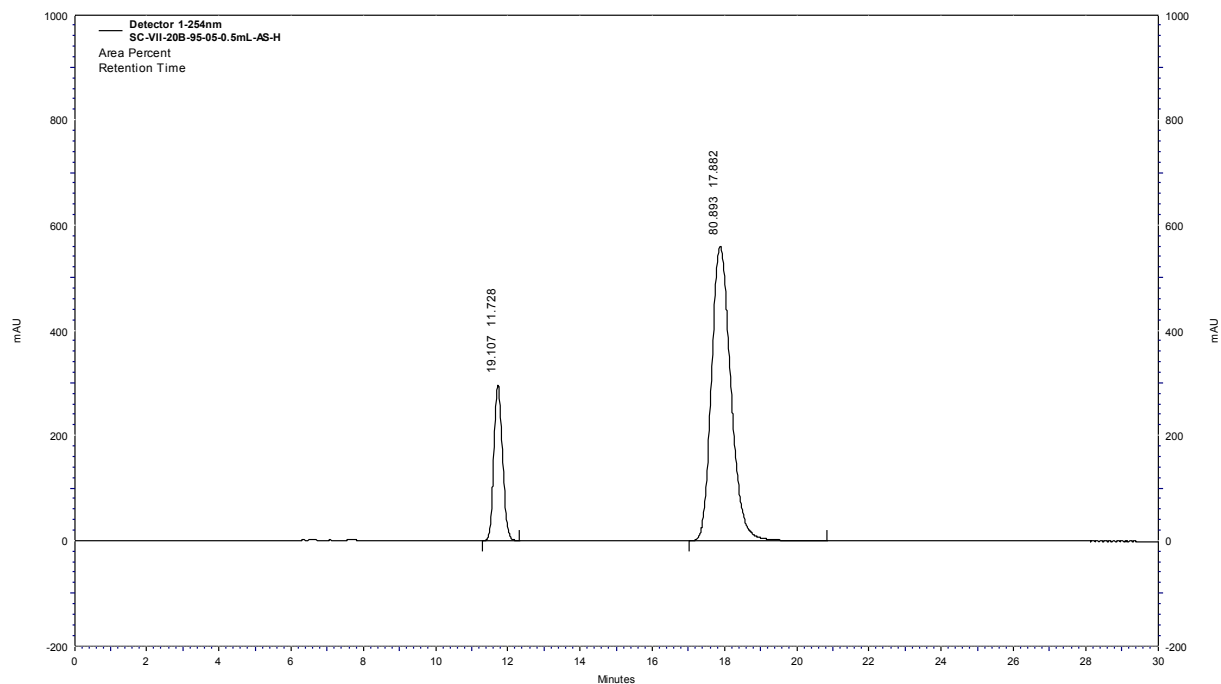
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.08 (s, 6H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 194.0 (CO), 168.7, 166.2, 155.3, 127.5, 126.3, 116.3, 109.4, 101.9 (C $\equiv$ C), 87.1 (C $\equiv$ C), 56.5 (C*), 55.8, 53.6, 41.0 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 16.7 (C(CH₃)₃), -4.8 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 381 [M+Na]⁺ (100%)

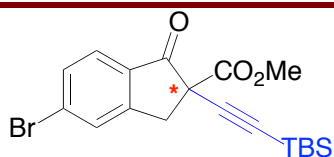
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₀H₂₆O₄NaSi: 381.1492, found: 381.1487.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® AS-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, λ = 254 nm): *R_t* (Enantiomer 1) = 11.7 min and *R_t* (Enantiomer 2) = 17.9 min.



Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252b** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® AS-H column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5),
0.5 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 11.7 min for enantiomer 1;
17.9 min for enantiomer 2.

Methyl 5-bromo-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate (**252c**)



- MW : 407.37 g.mol⁻¹
- EM : 406.06 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₃BrO₃Si

Alkynylation of β -ketoester ($\pm$)-**66c** (13.5 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 10:90), to furnish the alkynylated β -ketoester **252c** as a beige solid (16.3 mg, 80%) in 52% ee in favour of enantiomer 2.

m.p. = 72-75 °C

R_f = 0.61 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2954, 2929, 1730, 1596, 1253, 826 cm⁻¹

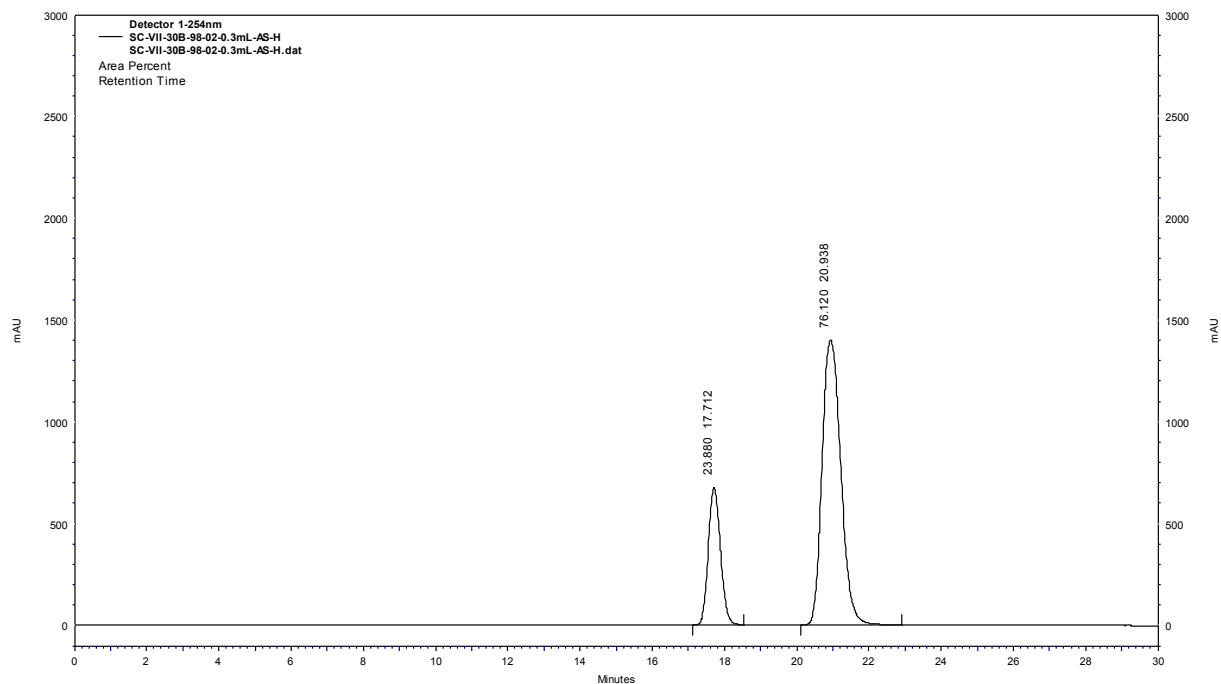
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.09 (s, 6H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.91 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 194.8 (CO), 168.1 (CO₂CH₃), 153.6, 132.2, 131.9, 131.5, 129.7, 126.9, 100.9 (C $\equiv$ C), 87.9 (C $\equiv$ C), 56.3 (C*), 53.8 (CO₂CH₃), 40.6 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 16.7 (C(CH₃)₃), -4.9 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 431 [MNa]⁺ (100), 429 [MNa]⁺ (88)

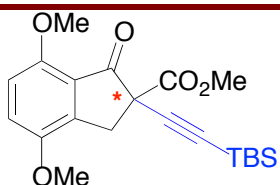
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₃BrO₃NaSi: 429.0492, found: 429.0501.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® AS-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 98:2, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): Rt (Enantiomer 1) = 17.7 min and Rt (Enantiomer 2) = 20.9 min.



Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252c** synthesized using (S)-**228**. Daicel Chiralpak® AS-H column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), 0.3 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 17.7 min for enantiomer 1; 20.9 min for enantiomer 2.

Methyl 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-4,7-dimethoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate ((±)-**252d**)



- MW : 388.53 g.mol⁻¹
- EM : 388.17 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₁H₂₈O₅Si

Alkynylation of β-ketoester (±)-**66d** (12.5 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with EtOAc/PET (20:80 to 30:70), to furnish the alkynylated β-ketoester **252d** as a beige oil (12.5 mg, 64%) in 27% ee in favour of enantiomer 2.

R_f = 0.59 (EtOAc/PET, 40:60)

IR (neat): ν = 2954, 2929, 2856, 2171, 1725, 1499, 1268, 841 cm⁻¹

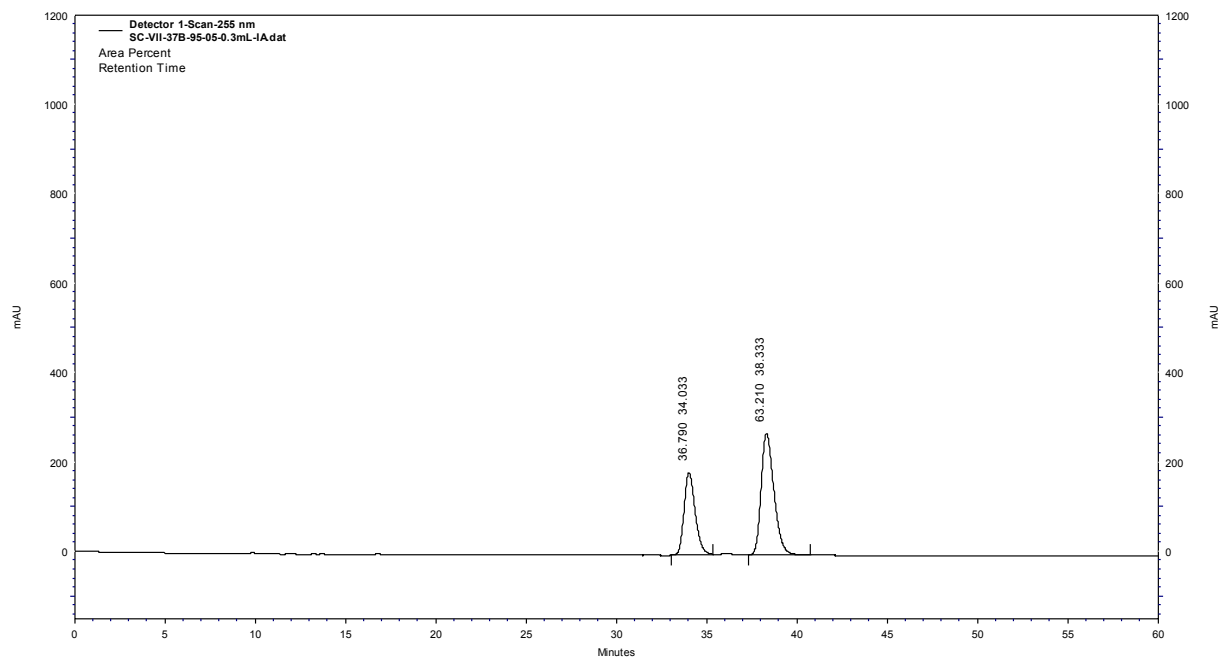
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.08 (s, 6H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.32 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CH₂), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.75 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 193.4 (CO), 168.7 (CO₂CH₃), 152.9, 149.9, 142.5, 122.5, 117.8, 110.2, 101.9 (C≡C), 87.1 (C≡C), 56.4 (C*), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 53.5 (CO₂CH₃), 37.6 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 16.7 (C(CH₃)₃), -4.8 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 411 [M+Na]⁺ (100%)

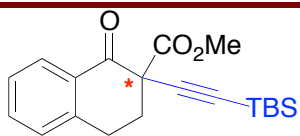
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₁H₂₈O₅NaSi: 411.1598, found: 411.1599.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.3 mL/min, λ = 255 nm): Rt (Enantiomer 1) = 34.0 min and Rt (Enantiomer 2) = 38.3 min.



Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252d** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® IA column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5),
0.3 mL/min, UV detection at 255 nm; retention time = 34.0 min for enantiomer 1;
38.3 min for enantiomer 2.

Methyl 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (**252e**)



- MW : 342.50 g.mol⁻¹
- EM : 342.17 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₀H₂₆O₃Si

Alkynylation of β -ketoester ($\pm$)-**66e** (10.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with (CH₂Cl₂/EtOAc 80:20)/PET (5:95 to 10:90), to furnish the alkynylated β -ketoester **252e** as a beige amorphous solid (14.2 mg, 83%) in 59% ee in favour of enantiomer 1.

m.p. = 57-58 °C

R_f = 0.47 [(CH₂Cl₂/EtOAc 80:20)/PET, 20:80]

IR (neat): ν = 2953, 2930, 2857, 1745, 1696, 1259, 1223, 827, 777 cm⁻¹

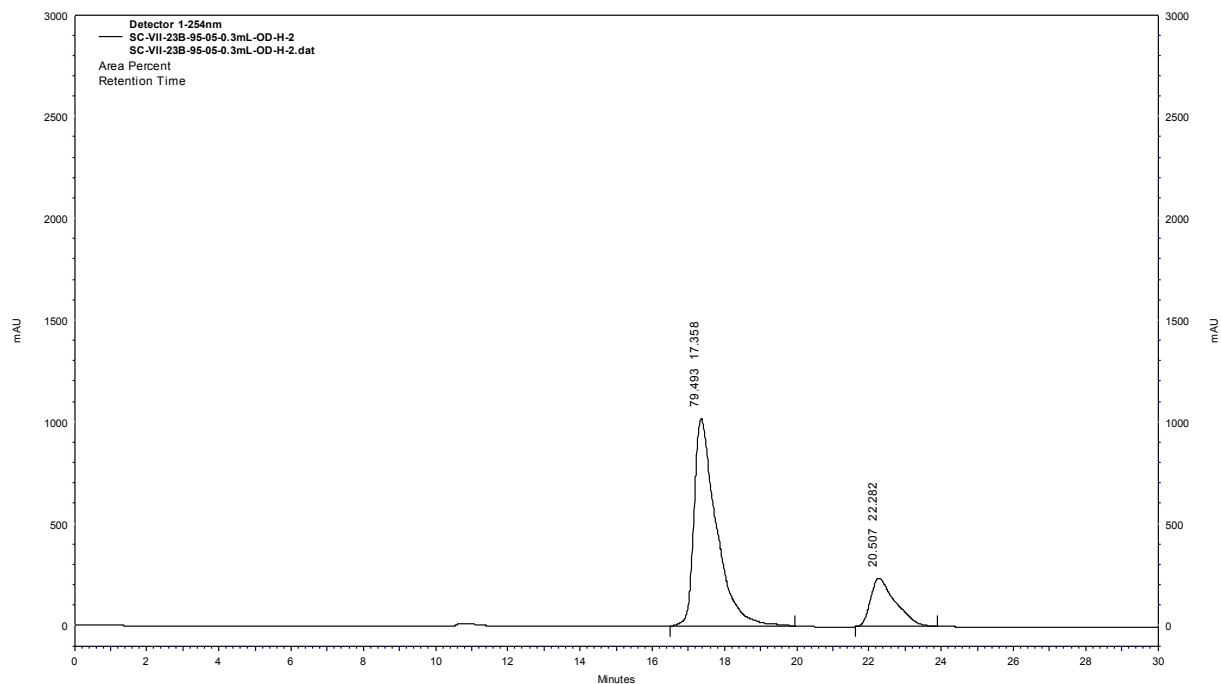
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.81 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.38 (dt, *J* = 4.5, 13.2 Hz, 1H, CH₂), 2.74 (ddd, *J* = 4.3, 11.3, 13.4 Hz, 1H, CH₂), 2.97 (dt, *J* = 3.9, 17.2 Hz, 1H, CH₂), 3.36 (ddd, *J* = 4.5, 11.3, 17.0 Hz, 1H, CH₂), 3.84 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.50 (dt, *J* = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 1.1, 7.9 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 189.5 (CO), 169.3 (CO₂CH₃), 143.2, 133.9, 130.2, 128.7, 128.6, 126.9, 99.1 (C $\equiv$ C), 90.8 (C $\equiv$ C), 56.2 (C*), 53.2 (CO₂CH₃), 32.8 (CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 16.6 (C(CH₃)₃), -4.9 (SiCH₃), -4.9 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 365 [M+Na]⁺ (100%)

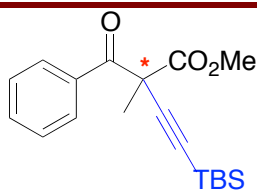
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₀H₂₆O₃NaSi: 365.1543, found: 365.1551.

HPLC analysis: Daicel Chiralcel® OD-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): *R_t* (Enantiomer 1) = 17.4 min and *R_t* (Enantiomer 2) = 22.3 min.



Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252e** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralcel® OD-H column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5),
0.3 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 17.4 min for enantiomer 1;
22.3 min for enantiomer 2.

Methyl 2-benzoyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-methylbut-3-ynoate (**252f**)



- MW : 330.49 g.mol⁻¹
- EM : 330.17 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₆O₃Si

Alkynylation of β -ketoester ($\pm$)-**66f** (11.0 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 20:80), to furnish the alkynylated β -ketoester **252f** as a beige oil (17.3 mg, 81%) in 42% ee in favour of enantiomer 1 (after desilylation, cf **252f'**).

R_f = 0.65 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2953, 2929, 1752, 1700, 1257, 826 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.80 (s, 3H, CH₃), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 8.12-8.16 (m, 2H)

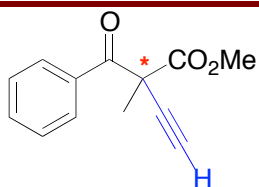
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 190.9 (CO), 170.9 (CO₂CH₃), 134.2, 133.2, 129.6, 128.2, 103.0 (C=C), 92.4 (C=C), 53.6 (C*), 53.3 (CO₂CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 23.8 (CH₃), 16.6 (C(CH₃)₃), -5.0 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 353 [M+Na]⁺ (100%)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₆O₃NaSi: 353.1543, found: 353.1541.

HPLC analysis: Chiral HPLC conditions could not be found to separate properly the two enantiomers of compound **252f**, and the enantiomeric excess of the reaction could not be determined.

Methyl 2-benzoyl-2-methylbut-3-ynoate (**252f'**)

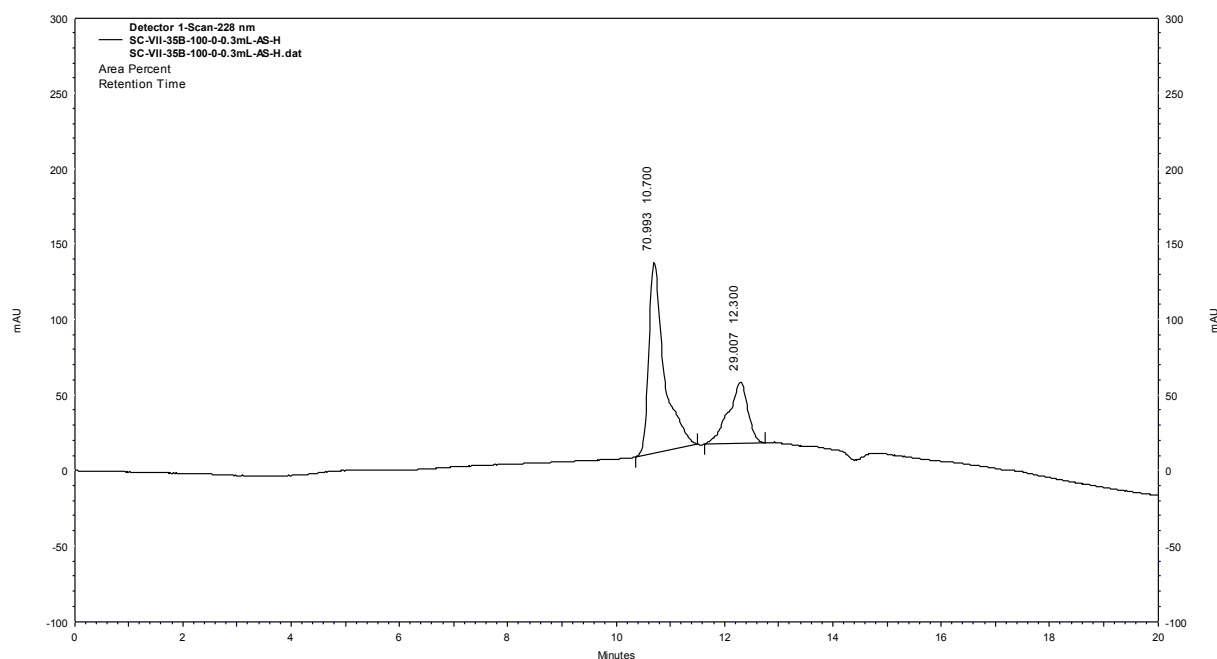


- MW : 216.23 g.mol⁻¹
- EM : 216.08 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₃H₁₂O₃

Compound **252f** (4 mg, 0.012 mmol, 1 equiv.) was treated with TBAF (1 M in THF, 24 μ L, 0.024 mmol, 2 equiv.) in THF (2 mL) at 0 °C for 30 min. After complete disappearance of the starting material [TLC monitoring, eluting with Et₂O/PET (10:90)], the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ (1 mL), and extracted with EtOAc (3 $\times$ 1 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (10:90), to give the alkynylated β -ketoester **252f'** as a colorless oil (0.4 mg, 15% isolated yield as oil was volatile):

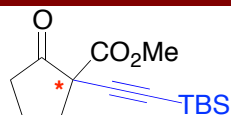
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.83 (s, 3H, CH₃), 2.65 (s, 1H, C $\equiv$ CH), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H)

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® AS-H column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane, 0.3 mL/min, λ = 228 nm): Rt (Enantiomer 1) = 10.7 min and Rt (Enantiomer 2) = 12.3 min.



Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252f'** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® AS-H column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane, 0.3 mL/min,
UV detection at 228 nm; retention time = 10.7 min for enantiomer 1;
12.3 min for enantiomer 2.

Methyl 1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-oxocyclopentanecarboxylate (**252g**)



- MW : 280.43 g.mol⁻¹
- EM : 280.15 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₅H₂₄O₃Si

Alkynylation of β -ketoester ($\pm$)-**66g** (7.1 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (10:90 to 20:80), to furnish the alkynylated β -ketoester **252g** as a colorless oil (13.7 mg, 98%) in 52% ee in favour of enantiomer 1.

R_f = 0.60 (Et₂O/PET, 20:80; TLC stain: KMnO₄)

IR (neat): ν = 2954, 2930, 1765, 1735, 1251, 827 cm⁻¹

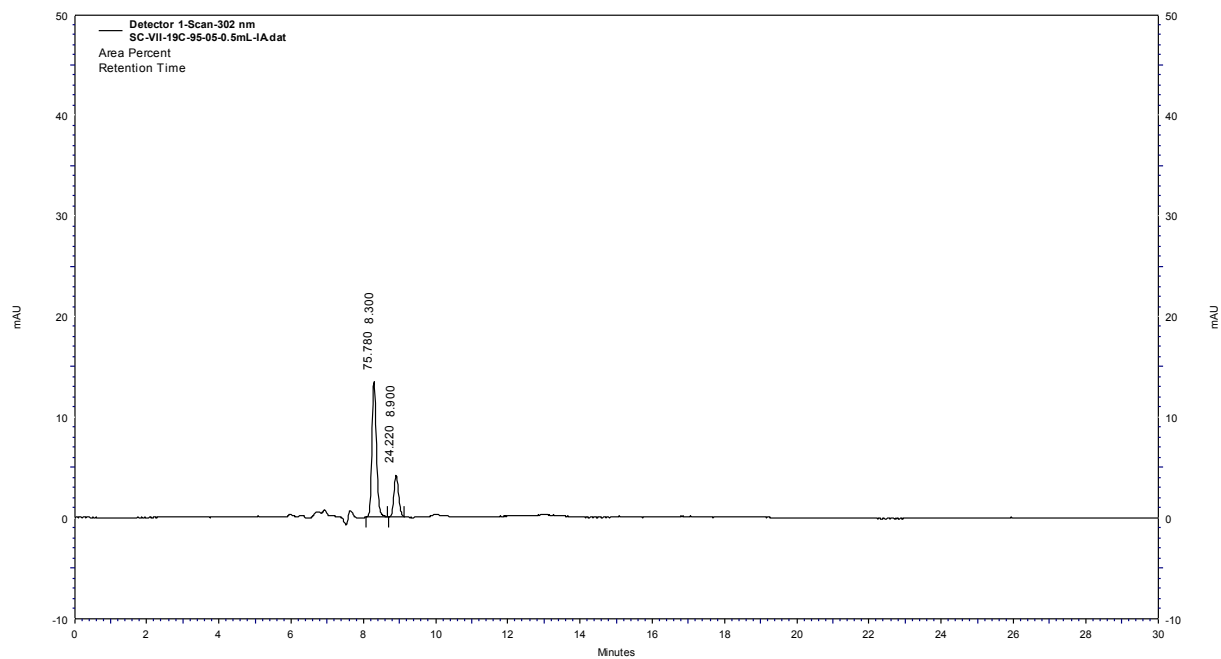
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.10 (s, 6H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.42-2.63 (m, 2H), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 207.4 (CO), 168.8 (CO₂CH₃), 100.2 (C $\equiv$ C), 89.4 (C $\equiv$ C), 57.0 (C*), 53.3 (CO₂CH₃), 36.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 19.8 (CH₂), 16.7 (C(CH₃)₃), -4.8 (SiCH₃)

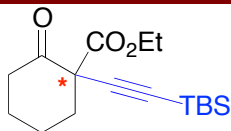
LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 303 [M+Na]⁺ (73)

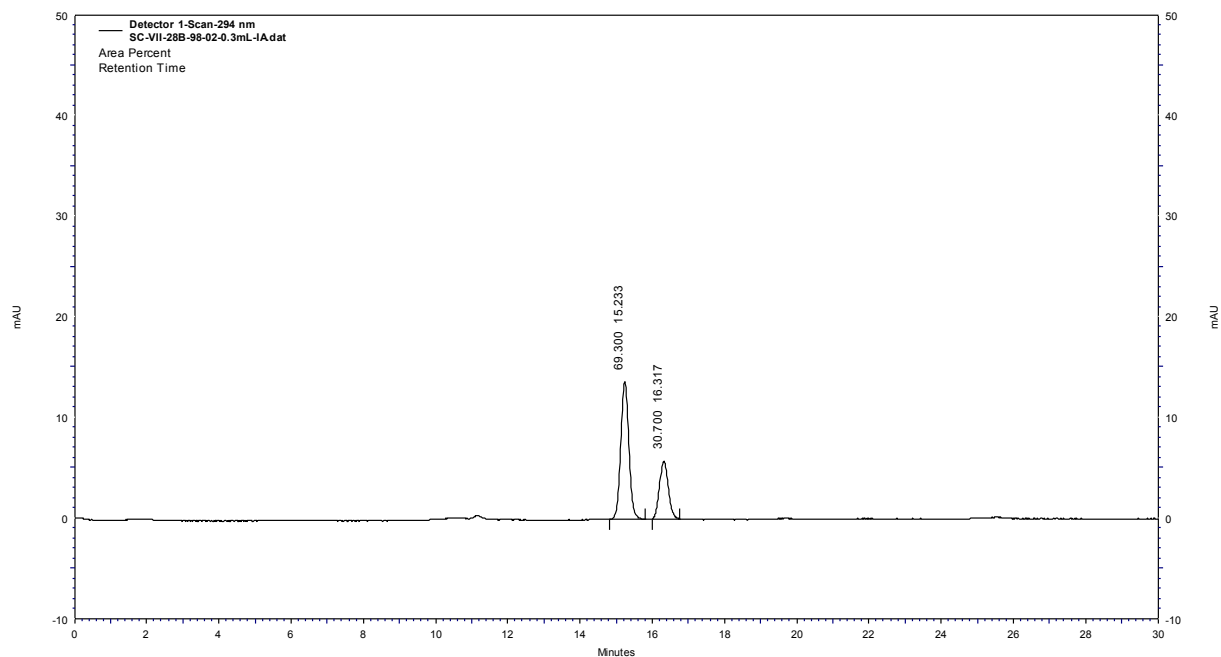
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₂₄O₃NaSi: 303.1386, found: 303.1397.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, λ = 302 nm): Rt (Enantiomer 1) = 8.3 min and Rt (Enantiomer 2) = 8.9 min.

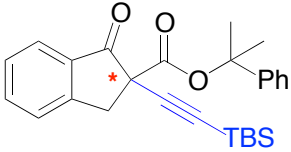


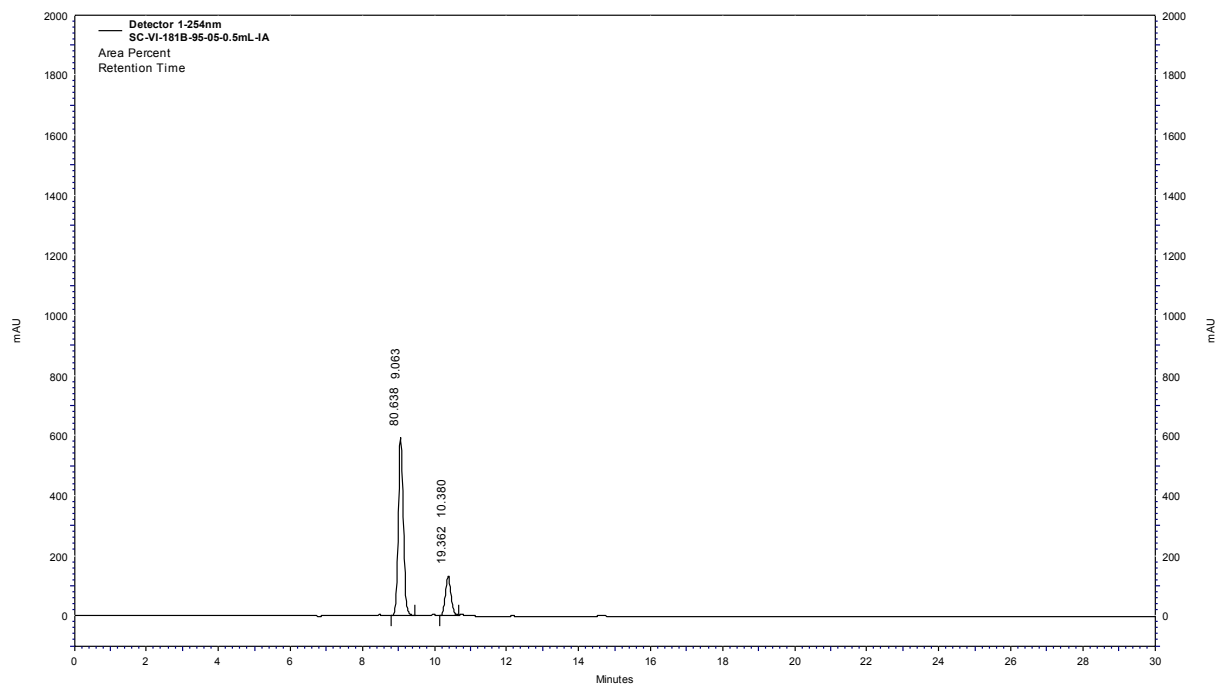
Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252g** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® IA column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5),
0.5 mL/min, UV detection at 302 nm; retention time = 8.3 min for enantiomer 1;
8.9 min for enantiomer 2.

Ethyl 1-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-oxocyclohexanecarboxylate (272h)	
	• MW : 308.49 g.mol⁻¹ • EM : 308.18 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₇H₂₈O₃Si
Alkynylation of β-ketoester (±)-66h (8.5 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (<i>S</i>)-228. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (2:98 to 10:90), to furnish the alkynylated β-ketoester 252h as a colorless oil (13.4 mg, 87%) in 39% ee in favour of enantiomer 1.	
R_f = 0.69 (Et₂O/PET, 20:80; TLC stain: KMnO₄)	
IR (neat): ν = 2932, 2858, 1746, 1726, 1241, 1050, 830, 777 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.12 (s, 6H, SiCH₃), 0.94 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.73-1.81 (m, 2H, CH₂), 1.98-2.07 (m, 2H, CH₂), 2.12-2.20 (m, 1H, CH₂), 2.29-2.43 (m, 2H, CH₂), 2.94 (ddd, <i>J</i> = 5.9, 11.9, 11.9 Hz, 1H, CH₂), 4.26 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 203.1 (CO), 168.5 (CO₂CH₂), 101.6 (C≡C), 91.3 (C≡C), 62.0, 59.5 (C*), 38.4, 37.3, 27.5, 26.0 (C(CH₃)₃), 21.4, 16.7 (C(CH₃)₃), 14.0, – 4.8 (SiCH₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 331 [M+Na]⁺ (100%)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₂₈O₃NaSi: 331.1699, found: 331.1711.	
HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), <i>n</i>-hexane/<i>i</i>-PrOH 95:5, 0.3 mL/min, λ = 294 nm): Rt (Enantiomer 1) = 15.2 min and Rt (Enantiomer 2) = 16.3 min.	

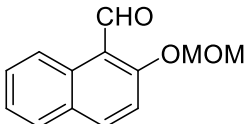


Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252h** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® IA column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2),
0.3 mL/min, UV detection at 294 nm; retention time = 15.2 min for enantiomer 1;
16.3 min for enantiomer 2

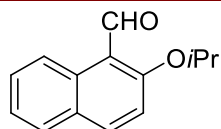
α,α -Dimethylbenzyl 2-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)ethynyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indene-2-carboxylate (252i)	
	• MW : 432.63 g.mol⁻¹ • EM : 432.21 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₇H₃₂O₃Si
Alkynylation of β-ketoester ($\pm$)-66i (14.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (<i>S</i>)-228. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/EtOAc/PET (2.5:2.5:95 to 10:10:80), to furnish the alkynylated β-ketoester 252i as a colorless oil (14.4 mg, 67%) in 61% ee in favour of enantiomer 1.	
m.p. = 89-91 °C	
R_f = 0.39 (CH ₂ Cl ₂ /EtOAc/PET, 5:5:90)	
IR (neat): ν = 2954, 2929, 2856, 1729, 1251, 1138, 841, 777 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 0.11 (s, 6H, SiCH ₃), 0.95 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.78 (s, 3H, CH ₃), 1.79 (s, 3H, CH ₃), 3.44 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H, CH ₂), 3.88 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H, CH ₂), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)	
¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 196.0 (CO), 166.0 (CO ₂ C), 152.2, 145.2, 135.6, 133.5, 128.2, 128.0, 127.1, 126.3, 125.6, 124.2, 102.2 (C≡C), 86.8 (C≡C), 84.3, 57.2 (C*), 40.7, 28.4, 28.1, 26.1 (C(CH ₃) ₃), 16.7 (C(CH ₃) ₃), -4.7 (SiCH ₃), -4.7 (SiCH ₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 455 [M+Na] ⁺ (100%)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₇ H ₃₂ O ₃ NaSi: 455.2012, found: 455.1999.	
HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), <i>n</i> -hexane/ <i>i</i> -PrOH 95:5, 0.5 mL/min, λ = 254 nm): Rt (Enantiomer 1) = 9.1 min and Rt (Enantiomer 2) = 10.4 min.	



Chiral HPLC trace of the alkynylated β -ketoester **252i** synthesized using (S)-**228**.
Daicel Chiralpak® IA column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5),
0.5 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 9.1 min for enantiomer 1;
10.4 min for enantiomer 2.

2-(Methoxymethoxy)-1-naphthaldehyde (259c)	
	• CAS : [90465-58-0] • MW : 216.23 g.mol⁻¹ • EM : 216.08 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₁₂O₃
Commercially available 2-hydroxynaphthaldehyde 258 (344 mg, 2 mmol, 1 equiv) was solubilised in dry THF (10 mL, 0.2 M) at room temperature. The stirred reaction mixture was then cooled down to 0 °C, and sodium hydride (60% in mineral oil, 120 mg, 3 mmol, 1.5 equiv) was added in two portions. Then, MOMCl (2 M in toluene, 1.3 mL, 2.6 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise at 0 °C, and the resulting mixture was allowed to warm up gently from 0 °C to room temperature under stirring for 3 h, after which time it was quenched with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (10:90 to 20:80), to furnish naphthaldehyde 259c as a colorless oil (348 mg, 80%).	
R_f = 0.39 (Et ₂ O/PET, 20:80)	
IR (neat): ν = 2924, 2854, 1642, 1631, 1465, 1313, 1244, 748 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.57 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 5.41 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 9.25-9.28 (m, 1H), 10.94 (s, 1H, CHO)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 191.5 (CHO), 161.4, 136.9, 130.9, 129.3, 128.7, 127.9, 124.7, 124.6, 117.1, 114.9, 94.6 (OCH₂OCH₃), 56.2 (OCH₂OCH₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 239 [M+Na] ⁺ (100%)	

2-(isoPropoxy)-1-naphthaldehyde (**259d**)



- CAS : [885-24-5]
- MW : 214.26 g.mol⁻¹
- EM : 214.10 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₄H₁₄O₂

To a stirred solution of commercially available 2-hydroxynaphthaldehyde **258** (344 mg, 2 mmol, 1 equiv) in acetone (30 mL, 67 mM), at room temperature, was added isopropyl iodide (400 μ L, 4 mmol, 2 equiv) and K₂CO₃ (341.1 g, 8 mmol, 4 equiv). The resulting mixture was heated up and refluxed for 18 h, after which time it was cooled down to room temperature, acidified with 1M aqueous HCl, and extracted with EtOAc (3 $\times$ 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 20:80), to furnish naphthaldehyde **259d** as a colorless oil (394 mg, 92%).

R_f = 0.73 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2979, 1672, 1593, 1510, 1436, 1371, 1269, 1245, 1155, 1109, 815, 754 cm⁻¹

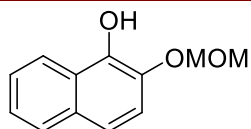
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.45 (d, J = 7.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 4.83 (sept, J = 7.7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 9.26-9.29 (m, 1H), 10.90 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 191.4 (CHO), 162.2, 136.7, 131.0, 128.9, 127.7, 127.6, 124.1, 124.0, 117.0, 114.4, 71.5 (CH(CH₃)₂), 21.4 (CH(CH₃)₂)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 215 [MH]⁺ (22), 173 (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₁₅O₂: 215.10720, found: 215.10657.

2-(Methoxymethoxy)naphthalen-1-ol (**254c**)



- CAS : [122450-21-9]
- MW : 204.22 g.mol⁻¹
- EM : 204.08 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₂H₁₂O₃

To a stirred solution of naphthaldehyde **259c** (347 mg, 1.6 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (ca. 0.1 M), at room temperature, was added *m*-CPBA (70% purity, 1.1 equiv) in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h, after which time it was treated with a 1:1 mixture of saturated aqueous Na₂S₂O₃ / saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL). It was then diluted with water (10 mL), and the two phases were separated. The organic layer was washed with phosphate buffer (pH = 7.4; 2 × 10 mL), separated, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was engaged in the next step without further purification. To a stirred solution of this oil in dry THF (ca. 0.01 M), at room temperature, was added dropwise NaOMe (25% in MeOH, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min, after which time it was acidified with 5% aqueous citric acid (20 mL), and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. Purification of the resulting oily residue was next performed by column chromatography eluting with Et₂O/PET (10:90 to 30:70), to give naphthol **254c** as a colorless oil (136 mg, 52%).

R_f = 0.29 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 1635, 1600, 1473, 1385, 1358, 1266, 1247, 1157, 1032, 1010 cm⁻¹

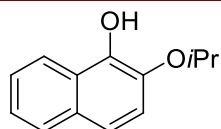
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.59 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 5.26 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.68 (s, 1H, OH), 7.34-7.49 (m, 4H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 140.9, 139.3, 130.6, 127.3, 125.2, 124.8, 124.6, 121.5, 119.6, 117.5, 96.9 (OCH₂OCH₃), 56.3 (OCH₂OCH₃)

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 204 [M]⁺ (39), 173 (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₂H₁₂O₃: 204.07864, found: 204.07814.

2-Isopropoxynaphthalen-1-ol (**254d**)



- CAS : [73733-02-5]
- MW : 202.25 g.mol⁻¹
- EM : 202.10 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₃H₁₄O₂

To a stirred solution of naphthaldehyde **259d** (371 mg, 1.73 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (ca. 0.1 M), at room temperature, was added *m*-CPBA (70% purity, 1.1 equiv) in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h, after which time it was treated with a 1:1 mixture of saturated aqueous Na₂S₂O₃ / saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL). It was then diluted with water (10 mL), and the two phases were separated. The organic layer was washed with phosphate buffer (pH = 7.4; 2 × 10 mL), separated, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was engaged in the next step without further purification. To a stirred solution of this oil in dry THF (ca. 0.01 M), at room temperature, was added dropwise NaOMe (25% in MeOH, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min, after which time it was acidified with 5% aqueous citric acid (20 mL), and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. Purification of the resulting oily residue was next performed by column chromatography eluting with Et₂O/PET (5:95 to 20:80), to give naphthol **254d** as a colorless oil (267 mg, 76%).

R_f = 0.38 (Et₂O/PET, 10:90)

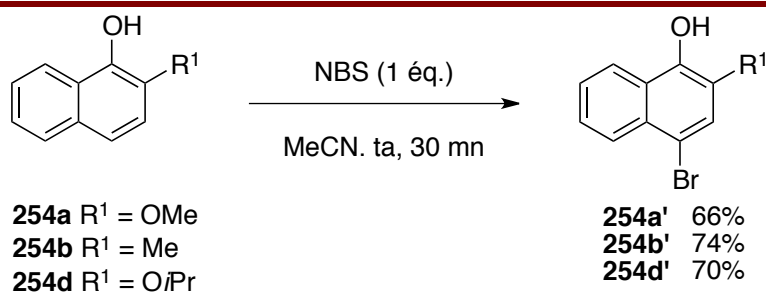
IR (neat): ν = 2977, 1599, 1472, 1373, 1267, 1111, 1000 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 4.63 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6.10 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H)

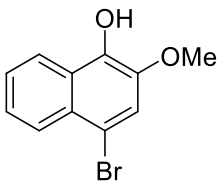
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 141.1, 139.0, 129.7, 127.3, 125.1, 124.2, 124.1, 121.3, 119.4, 116.2, 72.9 (CH(CH₃)₂), 22.1 (CH(CH₃)₂)

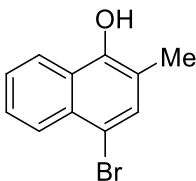
LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 203 [MH]⁺ (59), 160 (100).

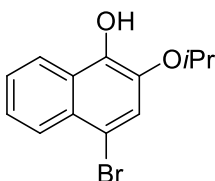
General procedure for the bromination reaction



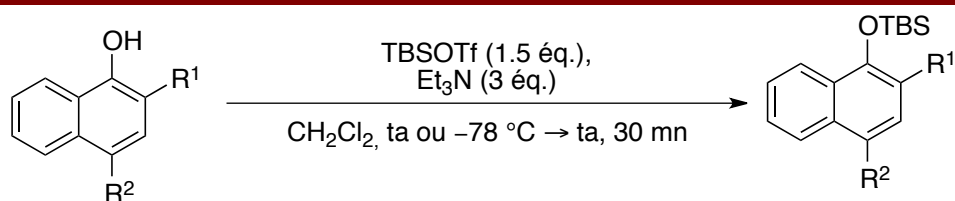
To a stirred solution of naphthol **254a,b,d** (1 equiv) in dry acetonitrile (ca. 0.02 M), at room temperature, was added *N*-bromosuccinimide (NBS, 1 equiv) in four portions. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, after which time it was quenched with water (20 mL), and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 × 20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was next purified by column chromatography.

4-Bromo-2-methoxynaphthalen-1-ol (254d')	
	• MW : 253.09 g.mol⁻¹ • EM : 251.98 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₉BrO₂
Naphthol 254a (200 mg, 1.15 mmol, 1 equiv) was brominated according to the general procedure, using NBS (202 mg, 1.15 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (60 mL, 0.02 M). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 10:90), to give compound 254d' as a colorless oil (191 mg, 66%).	
R_f = 0.29 (Et₂O/PET, 10:90)	
IR (neat): ν = 1651, 1634, 1599, 1472, 1363, 1338, 1283, 1264, 1239, 1111, 757 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.00 (s, 3H, OCH₃), 5.97 (s, 1H, OH), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.56 (s, 1H, H₃), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 141.0, 139.5, 127.7, 126.7, 125.9, 125.6, 124.7, 121.6, 117.3, 111.9, 57.3 (OCH₃)	
LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 254 [M]⁺ (47), 252 [M]⁺ (50), 174 (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₁H₉⁷⁹BrO₂: 251.97859, found: 251.97979.	

4-Bromo-2-methylnaphthalen-1-ol (254b')	
	• CAS : [861353-63-1] • MW : 237.09 g.mol⁻¹ • EM : 235.98 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₉BrO
Naphthol 254b (100 mg, 0.63 mmol, 1 equiv) was brominated according to the general procedure, using NBS (113 mg, 0.63 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (30 mL, 0.02 M). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 10:90), to give compound 254b' as a colorless amorphous solid (110 mg, 74%).	
m.p. = 100-102 °C	
R_f = 0.33 (Et ₂ O/PET, 20:80)	
IR (neat): ν = 1596, 1372, 1278, 1262, 1222, 1170, 899, 756 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 2.40 (s, 3H, CH ₃), 5.08 (s, 1H, OH), 7.50-7.58 (m, 3H), 8.12-8.16 (m, 2H)	
¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 148.3, 132.2, 131.3, 126.9, 126.7, 125.9, 125.4, 121.4, 117.4, 112.9, 15.3 (CH ₃)	
LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 238 [M] ⁺ (30), 236 [M] ⁺ (27), 158 (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₁₁ H ₉ ⁷⁹ BrO: 235.98368, found: 235.98472.	

4-Bromo-2-isopropoxynaphthalen-1-ol (254d')	
	• MW : 281.15 g.mol⁻¹ • EM : 280.01 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₁₃BrO₂
Naphthol 254d (240 mg, 1.18 mmol, 1 equiv) was brominated according to the general procedure, using NBS (212 mg, 1.18 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (60 mL, 0.02 M). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 10:90), to give compound 254d' as a colorless oil (232 mg, 70%).	
R_f = 0.56 (Et₂O/PET, 20:80)	
IR (neat): ν = 2977, 1631, 1598, 1367, 1340, 1275, 1110, 762 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 4.61 (sept, J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6.06 (s, 1H, OH), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.54 (s, 1H, H₃), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 141.1, 138.9, 127.9, 126.6, 125.8, 125.7, 124.8, 121.7, 120.2, 111.8, 73.6 (CH(CH₃)₂), 22.2 (CH(CH₃)₂)	
LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 283 [MH]⁺ (95), 281 [MH]⁺ (100).	

General procedure for the silylation reaction



254a $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$

254b $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$

254c $R^1 = \text{OMOM}$, $R^2 = \text{H}$

254d $R^1 = \text{O}i\text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$

254e $R^1 = \text{isopropenyl}$, $R^2 = \text{H}$

254a' $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Br}$

254b' $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Br}$

254d' $R^1 = \text{O}i\text{Pr}$, $R^2 = \text{Br}$

255a $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$ 92%

255b $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$ 99%

255c $R^1 = \text{OMOM}$, $R^2 = \text{H}$ 74%

255d $R^1 = \text{O}i\text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$ 66%

255e $R^1 = \text{isopropenyl}$, $R^2 = \text{H}$ 99%

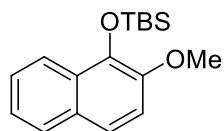
255f $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Br}$ 94%

255g $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Br}$ 99%

255h $R^1 = \text{O}i\text{Pr}$, $R^2 = \text{Br}$ 20%

To a stirred solution of naphthol (1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (ca. 20 mM), either at room temperature or cooled down to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, was added dropwise triethylamine (Et_3N , 3 equiv), followed by *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TBSOTf, 1.5 equiv). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min (after warming up to room temperature when the addition was performed at $-78\text{ }^\circ\text{C}$), after which time it was quenched with saturated $NaHCO_3$ (10 mL), and extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness to give an oily residue, which was purified by column chromatography.

1-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-methoxynaphthalene (**255a**)



- CAS : [221230-43-9]
- MW : 288.46 g.mol⁻¹
- EM : 288.15 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₇H₂₄O₂Si

Naphthol **254a** (300 mg, 1.7 mmol, 1 equiv) was silylated at room temperature according to the general procedure, using Et₃N (710 μ L, 5.1 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (585 μ L, 2.55 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (85 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to give compound **255a** as a colorless oil (451 mg, 92%).

R_f = 0.74 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2955, 2930, 2857, 1475, 1393, 1277, 1261, 1105, 1066, 931, 894, 832, 798, 783 cm⁻¹

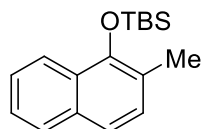
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.23 (s, 6H, SiCH₃), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 145.2, 138.7, 129.8, 128.6, 127.5, 125.2, 123.8, 122.0, 121.2, 114.5, 56.1 (OCH₃), 26.2 (C(CH₃)₃), 18.9 (C(CH₃)₃), -4.0 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 311 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₂₄NaO₂Si: 311.1437, found: 311.1441.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-methylnaphthalene (**255b**)



- CAS : [221230-43-9]
- MW : 272.46 g.mol⁻¹
- EM : 272.16 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₇H₂₄O₂Si

Naphthol **254b** (135 mg, 0.85 mmol, 1 equiv) was silylated at room temperature according to the general procedure, using Et₃N (355 μL, 2.55 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (290 μL, 1.275 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (45 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to give compound **255b** as a white amorphous solid (235 mg, 99%).

m.p. = 35-37 °C

R_f = 0.78 (Et₂O/PET, 10:90)

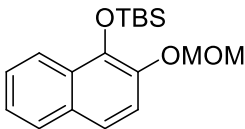
IR (neat): ν = 2955, 2929, 2858, 1386, 1262, 1247, 1096, 929, 895, 832, 816, 805, 780 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.18 (s, 6H, SiCH₃), 1.13 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.39 (s, 3H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.74-7.77 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H)

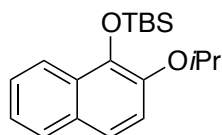
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148.6, 133.7, 129.7, 128.3, 127.7, 125.1, 124.9, 123.1, 122.9, 121.4, 26.3 (C(CH₃)₃), 18.9 (C(CH₃)₃), 17.7 (CH₃), -3.0 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 273 [MH]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₂₅OSi: 273.16747, found: 273.16807.

1- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-2-(methoxymethoxy)naphthalene (255c)	
	• MW : 318.48 g.mol⁻¹ • EM : 318.17 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₈H₂₆O₃Si
Naphthol 254c (130 mg, 0.64 mmol, 1 equiv) was silylated at room temperature according to the general procedure, using Et₃N (270 μL, 1.92 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (220 μL, 0.96 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (30 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 20:80), to give compound 255c as a white amorphous solid (150 mg, 74%).	
m.p. = 38-40 °C	
R _f = 0.67 (Et ₂ O/PET, 10:90)	
IR (neat): ν = 2955, 2930, 1474, 1392, 1262, 1159, 1078, 1037, 1015, 930, 895, 831, 783 cm ⁻¹	
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 0.24 (s, 6H, SiCH ₃), 1.11 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 3.54 (s, 3H, OCH ₂ OCH ₃), 5.22 (s, 2H, OCH ₂ OCH ₃), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H)	
¹³ C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 143.4, 139.3, 130.6, 128.8, 127.5, 125.2, 124.2, 122.1, 121.4, 117.8, 95.7 (OCH ₂ OCH ₃), 56.2 (OCH ₂ OCH ₃), 26.1 (C(CH ₃) ₃), 18.8 (C(CH ₃) ₃), -3.9 (SiCH ₃)	
LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 319 [MH] ⁺ (92), 287 (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₁₈ H ₂₇ O ₃ Si: 319.17295, found: 319.17363.	

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-(*isopropoxy*)naphthalene (**255d**)



- MW : 316.51 g.mol⁻¹
- EM : 316.19 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₈O₂Si

Naphthol **254d** (150 mg, 0.74 mmol, 1 equiv) was silylated at room temperature according to the general procedure, using Et₃N (310 μ L, 2.22 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (255 μ L, 1.11 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (40 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 10:90), to give compound **255d** as a white amorphous solid (155 mg, 66%).

m.p. = 32-33 °C

R_f = 0.78 (Et₂O/PET, 10:90)

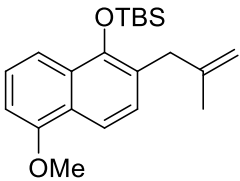
IR (neat): ν = 2930, 1472, 1391, 1271, 1259, 1116, 916, 833, 798, 782 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.24 (s, 6H, SiCH₃), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 4.65 (sept, J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 7.21-7.45 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

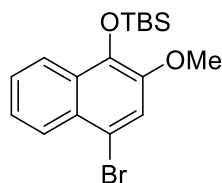
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 143.7, 139.7, 129.8, 129.1, 127.4, 125.1, 123.8, 122.1, 121.3, 117.5, 71.3 (CH(CH₃)₂), 26.2 (C(CH₃)₃), 22.4 (CH(CH₃)₂), 18.8 (C(CH₃)₃), -3.6 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 339 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₈NaO₂Si: 339.1750, found: 339.1753.

1- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-2-(methoxymethoxy)naphthalene (255e)	
	• MW : 342.55 g.mol⁻¹ • EM : 342.20 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₁H₃₀O₂Si
Naphthol 254e (114 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) was silylated at –78 °C according to the general procedure, using Et₃N (210 μL, 1.5 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (170 μL, 0.75 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (25 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 10:90), to give compound 255e as a white amorphous solid (170 mg, 99%).	
m.p. = 63-65 °C	
R_f = 0.76 (Et₂O/PET, 10:90)	
IR (neat): ν = 2956, 2932, 1414, 1387, 1258, 1066, 932, 831, 796, 781 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.16 (s, 6H, SiCH₃), 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 3.48 (s, 2H), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.72-4.82 (m, 2H), 6.76-6.78 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 155.3, 148.4, 144.9, 129.3, 127.6, 125.8, 125.2, 124.6, 115.6, 115.4, 112.0, 103.4, 55.4 (OCH₃), 38.6, 26.2 (C(CH₃)₃), 22.3, 18.7 (C(CH₃)₃), –3.2 (SiCH₃)	
LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 343 [MH]⁺ (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₁H₃₁O₂Si: 343.20933, found: 343.20866	

4-Bromo-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-methoxynaphthalene (**255f**)



- MW : 367.35 g.mol⁻¹
- EM : 365.07 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₇H₂₄BrO₂Si

Naphthol **254a'** (280 mg, 1.10 mmol, 1 equiv) was silylated at -78 °C according to the general procedure, using Et₃N (460 μL, 3.30 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (380 μL, 1.65 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (55 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/cyclohexane (0:100 to 10:90), to give compound **255f** as a white amorphous solid (397 mg, 94%).

m.p. = 53-55 °C

R_f = 0.80 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 1594, 1468, 1387, 1362, 1319, 1259, 1218, 1116, 1066, 841, 783, 757 cm⁻¹

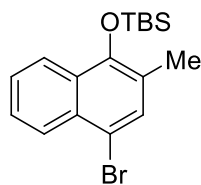
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.22 (s, 6H, SiCH₃), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.55 (s, 1H, H₃), 8.05-8.09 (m, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 145.1, 138.7, 129.4, 128.0, 126.8, 125.9, 125.2, 122.4, 118.6, 113.7, 56.3 (OCH₃), 26.1 (C(CH₃)₃), 18.9 (C(CH₃)₃), -4.1 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 368 [MH]⁺ (83), 366 [MH]⁺ (64), 231 (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₂₃⁷⁹BrO₂Si: 366.06507, found: 366.06610.

4-Bromo-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-methylnaphthalene (**255g**)



- MW : 351.35 g.mol⁻¹
- EM : 350.07 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₇H₂₃BrOSi

Naphthol **254b'** (100 mg, 0.42 mmol, 1 equiv) was silylated at room temperature according to the general procedure, using Et₃N (175 μ L, 1.26 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (145 μ L, 0.63 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to give compound **255g** as a white amorphous solid (146 mg, 99%).

m.p. = 49-50 °C

R_f = 0.81 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2955, 2929, 2858, 1370, 1261, 1239, 1103, 840, 782, 759 cm⁻¹

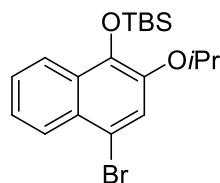
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.23 (s, 6H, SiCH₃), 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.64 (s, 1H, H₃), 8.11-8.20 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148.5, 133.0, 131.5, 129.4, 126.9, 126.3, 125.5, 124.0, 123.1, 114.3, 26.1 (C(CH₃)₃), 18.7 (C(CH₃)₃), 17.2 (CH₃), -3.2 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 353 [MH]⁺ (83), 351 [MH]⁺ (80), 272 (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₂₄⁷⁹BrOSi: 351.07798, found: 351.07848.

4-Bromo-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-isopropoxynaphthalene (**255h**)



- MW : 395.41 g.mol⁻¹
- EM : 394.10 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₇BrO₂Si

Naphthol **254d'** (208 mg, 0.74 mmol, 1 equiv) was silylated at room temperature according to the general procedure, using Et₃N (310 μ L, 2.22 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (255 μ L, 1.11 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (40 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to give compound **255h** as a colorless oil (59 mg, 20%).

R_f = 0.83 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2930, 1591, 1462, 1385, 1316, 1258, 1113, 841, 784, 757 cm⁻¹

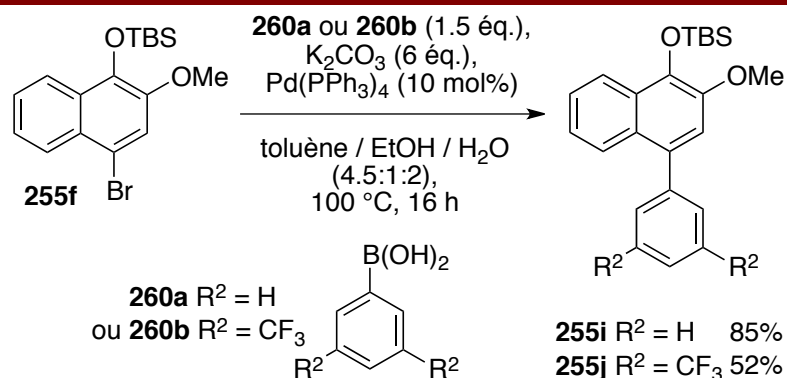
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.23 (s, 6H, SiCH₃), 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 4.62 (sept, J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.53 (s, 1H, H_3), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 143.6, 139.7, 129.9, 128.0, 126.8, 125.8, 125.2, 122.5, 121.4, 113.8, 72.0 (CH(CH₃)₂), 26.1 (C(CH₃)₃), 22.2 (CH(CH₃)₂), 18.8 (C(CH₃)₃), -3.6 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 419 [MNa]⁺ (93), 417 [MNa]⁺ (100)

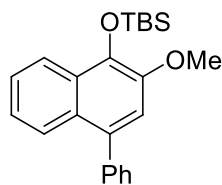
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₈⁷⁹BrO₂Si: 395.10365, found: 395.10360.

General procedure for the Suzuki coupling reaction



To a stirred biphasic solution of toluene/ethanol/water (4.5:1:2), which was previously degassed by argon bubbling for 1 h at room temperature, was added boronic acid (1 equiv), K_2CO_3 (6 equiv) and the O-silyl α -naphthol **255f** (1 equiv, ca. 30 mM). This mixture was further degassed for 15 min at room temperature, after which time $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (10 mol%) was added in one portion. The resulting reaction mixture was then heated at 100 °C for 16 h, after which time it was extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was next purified by column chromatography.

4-Phenyl-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-methoxynaphthalene (**255i**)



- MW : 364.55 g.mol⁻¹
- EM : 364.19 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₃H₂₈O₂Si

Naphthol **255f** (80 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) was coupled with phenyl boronic acid **260a** (40 mg, 0.33 mmol, 1.5 equiv), in the presence of K₂CO₃ (182 mg, 1.32 mmol, 6 equiv) and Pd(PPh₃)₄ (25.4 mg, 0.022 mmol, 10 mol%), in toluene/ethanol/water (4.5:1:2, 7.5 mL, 30 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to give compound **255i** as a white amorphous solid (68.3 mg, 85%).

m.p. = 115-117 °C

R_f = 0.81 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2956, 2930, 1594, 1579, 1468, 1445, 1390, 1351, 1259, 1201, 1067, 959, 859, 840, 782, 764, 702 cm⁻¹

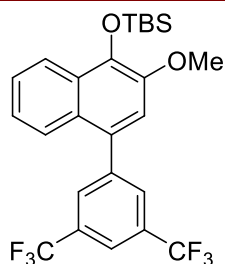
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.35 (s, 6H, SiCH₃), 1.21 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.28 (s, 1H, H₃), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.44-7.58 (m, 6H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144.5, 140.8, 138.2, 133.9, 130.2, 128.8, 128.2, 127.7, 127.0, 125.8, 125.2, 123.9, 122.3, 115.8, 56.1 (OCH₃), 26.2 (C(CH₃)₃), 19.0 (C(CH₃)₃), -3.9 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 364 [M]⁺ (13), 292 (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₃H₂₈O₂Si: 364.18586, found: 364.18590.

4-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-methoxynaphthalene
(**255j**)



- MW : 500.55 g.mol⁻¹
- EM : 500.16 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₅H₂₆F₆O₂Si

Naphthol **255f** (92 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) was coupled with 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl boronic acid **260b** (97 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv), in the presence of K₂CO₃ (207 mg, 1.50 mmol, 6 equiv) and Pd(PPh₃)₄ (29.0 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), in toluene/ethanol/water (4.5:1:2, 7.5 mL, 30 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to give compound **255j** as a white amorphous solid (64.8 mg, 52%).

m.p. = 115-117 °C

R_f = 0.87 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2957, 2933, 1596, 1578, 1466, 1378, 1335, 1279, 1180, 1137, 1116, 1067, 985, 900, 875, 843, 811, 784, 763, 685 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.28 (s, 6H, SiCH₃), 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 7.19 (s, 1H, H₃), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.94 (s, 3H), 8.25-8.29 (m, 1H)

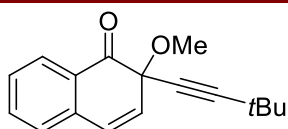
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144.6, 142.9, 139.6, 131.7 (q, J = 33.0 Hz), 130.3, 129.0, 127.3, 125.7, 124.9, 124.6, 123.4 (q, J = 272.4 Hz), 122.7, 120.9 (quint, J = 3.9 Hz), 118.0, 116.2, 56.3 (OCH₃), 26.1 (C(CH₃)₃), 19.0 (C(CH₃)₃), -4.0 (SiCH₃)

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -62.7

LRMS (ESI-TOF) m/z (%): 500 [M]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₅H₂₆F₆O₂Si: 500.16062, found: 500.16065.

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-methoxynaphthalen-1(2*H*)-one ((±)-**266a**)



- MW : 254.32 g.mol⁻¹
- EM : 254.13 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₇H₁₈O₂

To a stirred solution of *O*-Silyl α -naphthol **255a** (14.4 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) in dry THF (1.5 mL, 33 mM), in the presence of 4Å molecular sieves (40 mg) at room temperature, was added TBAF (1 M in THF, 55 μ L, 0.055 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred 1 mn to perform complete desilylation of **255a**, (TLC monitoring, eluting with Et₂O/PET (1:9), of the disappearance of the starting material). The iodane (±)-**216** (57 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, after which time it was acidified with 5% aqueous citric acid (4 mL), and extracted with EtOAc (3 $\times$ 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give an oily residue, which was purified by preparative TLC, eluting twice with EtOAc/Cy (1:9) to furnish alkynylated naphthol (±)-**266a** as a yellow oil (3.4 mg, 27%).

R_f = 0.63 (eluting twice with EtOAc/Cy (1:9))

IR (neat): ν = 2968, 2926, 1696, 1457, 1268, 1089, 911 cm⁻¹

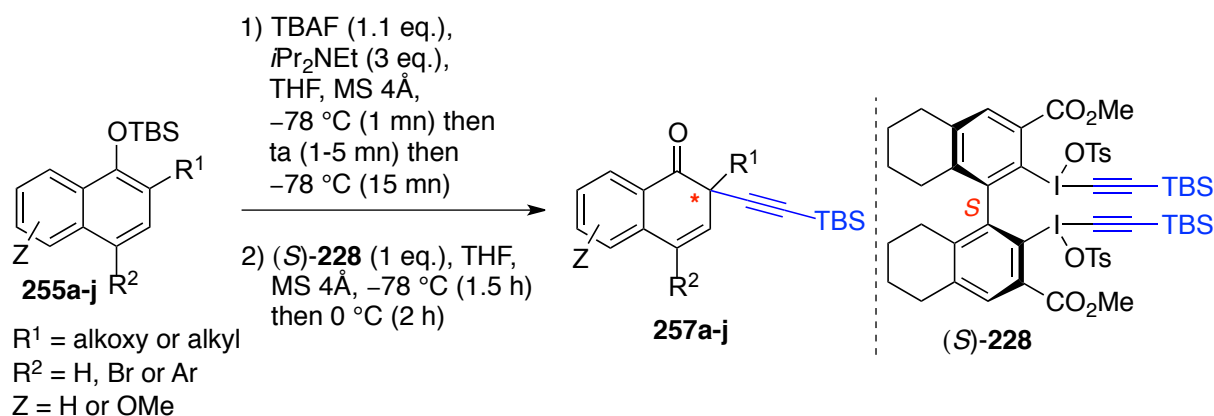
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 6.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 193.7 (CO), 136.7, 134.9, 132.6, 128.8, 128.5, 127.9, 127.6, 127.1, 96.3 (C $\equiv$ C), 73.6, 73.5, 52.9 (OCH₃), 30.6 (C(CH₃)₃), 27.6 (C(CH₃)₃)

LRMS (ESI-TOF): 255 [M-H]⁺

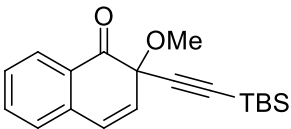
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₁₉O₂: 255.13796, found: 255.13849.

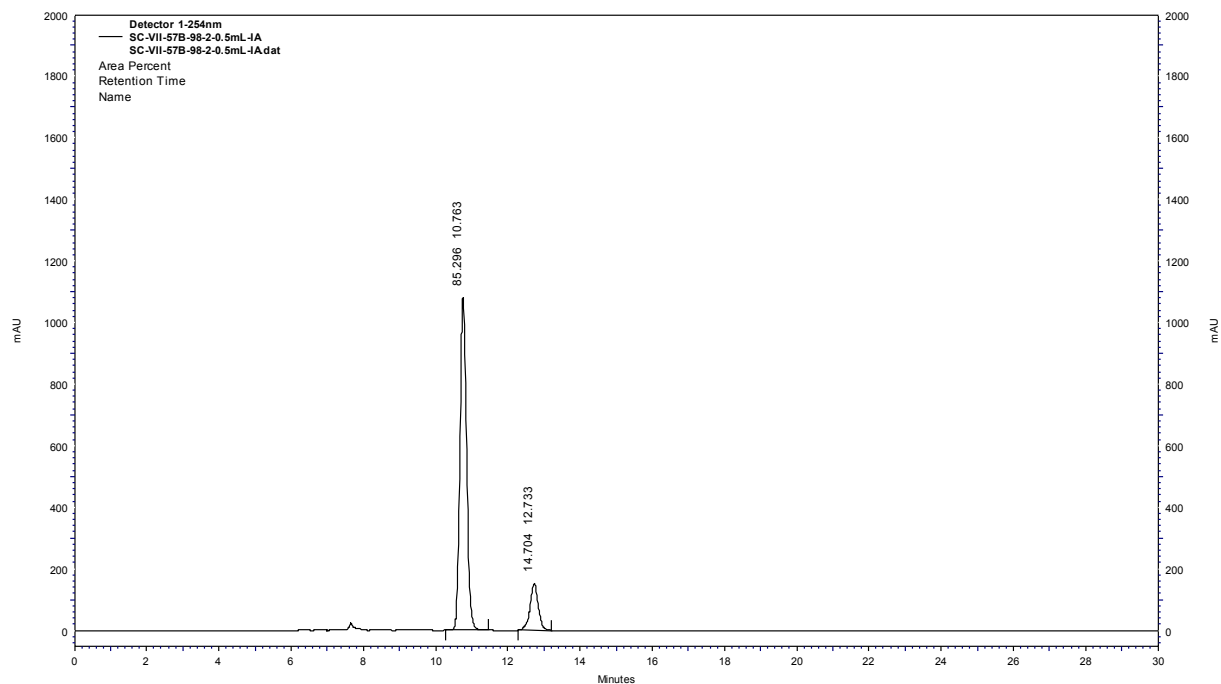
General procedure for the asymmetric dearomative alkynylation of *O*-silyl- α -naphthol **255a-j**



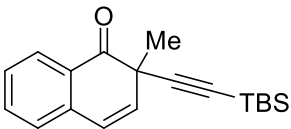
To a stirred solution of *O*-Silyl- α -naphthol **255a-j** (0.05 mmol, 1 equiv) in dry THF (1.5 mL, 33 mM), in the presence of 4Å molecular sieves (40 mg) at room temperature, was added *i*Pr₂NEt (DIEA, 27 μ L, 0.15 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was then cooled down to -78 °C, and TBAF (1 M in THF, 55 μ L, 0.055 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature to perform complete desilylation of **255a-j**, (TLC monitoring, eluting with Et₂O/PET (1:9), of the disappearance of the starting material, *i.e.*, 1 to 5 min), and cooled down again to -78 °C before addition of the iodane (*S*)-**228** (63 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) in one portion. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h, and then at 0 °C for 2 h, after which time it was acidified with 5% aqueous citric acid (4 mL), and extracted with EtOAc (3 $\times$ 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give an oily residue, which was purified by column chromatography.

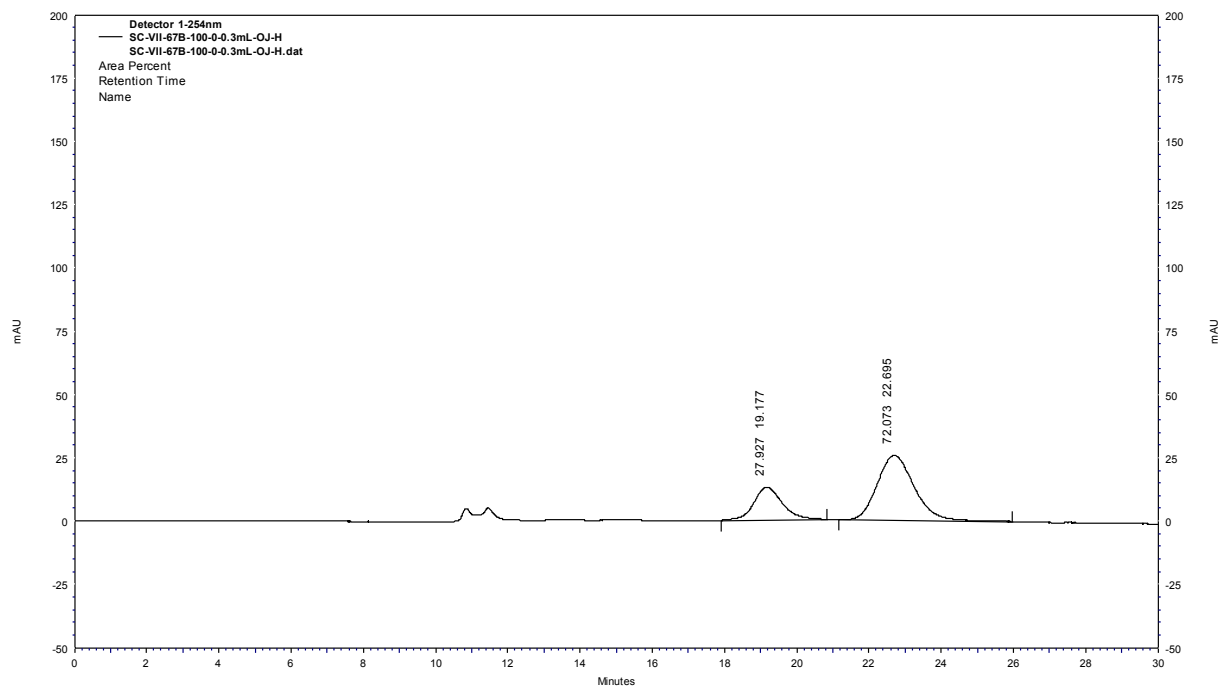
Enantiomeric excesses (*ee*) were determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase [Daicel Chiralpak® IA column, or Daicel Chiralcel® either OJ-H or OD-H column, 250 $\times$ 4.6 mm I.D.]

2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-methoxynaphthalen-1(2 <i>H</i>)-one (257a)	
	• MW : 312.48 g.mol⁻¹ • EM : 312.15 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₉H₂₄O₂Si
Alkynylation of <i>O</i>-Silyl α-naphthol 255a (14.4 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (<i>S</i>)-228. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to furnish 257a as a colorless oil (12.2 mg, 78%) in 71% ee in favour of enantiomer 1	
Rf = 0.69 (Et₂O/PET, 20:80)	
IR (neat): ν = 2953, 2930, 2858, 1694, 1252, 894, 828, 779 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.07 (s, 6H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 6.21 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.37 (dt, <i>J</i> = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dt, <i>J</i> = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 193.1 (CO), 136.5, 134.9, 131.8, 128.7, 128.7, 127.9, 127.7, 127.6, 99.9 (C=C), 91.6 (C=C), 74.1 (C*), 53.3 (OCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 16.7 (C(CH₃)₃), -5.0 (SiCH₃)	
LRMS (ESI-TOF): 313 [M-H]⁺	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₅O₂Si: 313.16183, found: 313.16338.	
HPLC analysis: Daicel Chiralpak[®] IA column, 250 × 4.6 mm I.D., <i>n</i>-hexane/<i>i</i>PrOH (98:2), 0.5 mL/min, UV detection at 321 nm, retention time = 10.7 min for enantiomer 1, and 12.4 min for enantiomer 2	



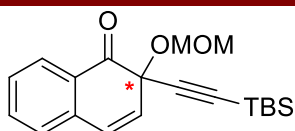
Chiral HPLC trace of compound **257a** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak[®] IA column, 250 × 4.6 mm I.D., *n*-hexane/*i*PrOH (98:2), 0.5 mL/min,
UV detection at 321 nm, retention time = 10.7 min for enantiomer 1, and
12.4 min for enantiomer 2

2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-methylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-one (257b)	
	• MW : 296.48 g.mol⁻¹ • EM : 296.16 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₉H₂₄OSi
Alkynylation of <i>O</i>-Silyl α-naphthol 255b (13.6 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (<i>S</i>)-228. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to furnish the alkynylated <i>O</i>-Silyl α-naphthol 257b as a colorless oil (10.1 mg, 68%) in 44% ee in favour of enantiomer 2.	
m.p. = 65-67 °C	
R_f = 0.68 (Et₂O/PET, 20:80)	
IR (neat): ν = 2953, 2929, 2857, 1689, 1287, 1250, 895, 838, 826, 812, 791, 776, 691 cm⁻¹	
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.06 (s, 6H, SiCH₃), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 6.18 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.37 (dt, <i>J</i> = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dt, <i>J</i> = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H)	
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 196.5 (CO), 137.7, 136.4, 134.7, 128.4, 128.2, 127.8, 127.4, 123.1, 105.3 (C=C), 84.7 (C=C), 45.1 (C*), 26.7 (CH₃), 26.0 (C(CH₃)₃), 16.7 (C(CH₃)₃), -4.7 (SiCH₃)	
LRMS (ESI-TOF): 297 [M-H]⁺	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₅OSi: 297.16692, found: 297.16833.	
HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), <i>n</i>-hexane, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): Rt (Enantiomer 1) = 19.2 min and Rt (Enantiomer 2) = 22.7 min.	



Chiral HPLC trace of compound **257b** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), n-hexane, 0.3 mL/min, UV
detection at 254 nm; retention time = 19.2 min for enantiomer 1;
22.7 min for enantiomer 2

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-(methoxymethoxy)naphthalen-1(2*H*)-one (**257c**)



- MW : 342.50 g.mol⁻¹
- EM : 324.17 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₀H₂₆O₃Si

Alkynylation of *O*-Silyl α -naphthol **255c** (15.9 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 10:90), to furnish the alkynylated *O*-Silyl α -naphthol **257c** as a white amorphous solid (13.0 mg, 81%) in 71% ee in favour of enantiomer 1.

m.p. = 42-44 °C

R_f = 0.47 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2953, 2929, 2857, 1693, 1591, 1283, 1250, 917, 874, 839, 825, 812, 776, 763 cm⁻¹

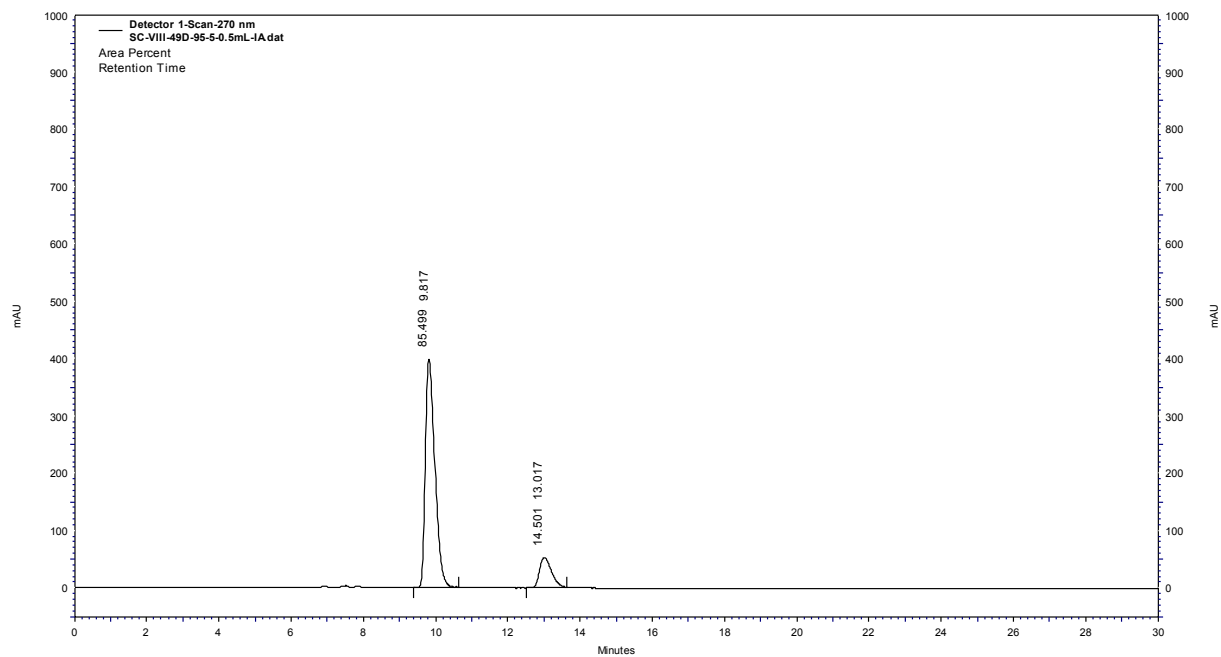
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.07 (s, 6H, SiCH₃), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.35 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 4.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 6.27 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 192.7 (CO), 136.4, 134.8, 131.9, 128.7, 128.5, 127.9, 127.7, 127.2, 99.8 (C $\equiv$ C), 93.9 (OCH₂OCH₃), 91.9 (C $\equiv$ C), 73.4 (C*), 56.2 (OCH₂OCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 16.7 (C(CH₃)₃), -5.0 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 707 [2MNa]⁺ (100), 365 [MNa]⁺ (87)

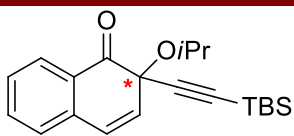
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₀H₂₆NaO₃Si: 365.1543, found: 365.1541.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, 0.3 mL/min, λ = 270 nm): Rt (Enantiomer 1) = 9.8 min and Rt (Enantiomer 2) = 13.0 min.



Chiral HPLC trace of compound **257c** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), n-hexane/iPrOH (95:5),
0.5 mL/min, UV detection at 270 nm; retention time = 9.8 min for enantiomer 1;
13.0 min for enantiomer 2.

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-isopropoxynaphthalen-1(2*H*)-one (**257d**)



- MW : 340.53 g.mol⁻¹
- EM : 340.19 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₁H₂₈O₂Si

Alkynylation of *O*-Silyl α -naphthol **255d** (15.6 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 10:90), to furnish the alkynylated *O*-Silyl α -naphthol **257d** as a colorless oil (17.0 mg, 99%) in 47% ee in favour of enantiomer 1.

R_f = 0.54 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2977, 1599, 1473, 1382, 1356, 1267, 1246, 1112, 999, 799 cm⁻¹

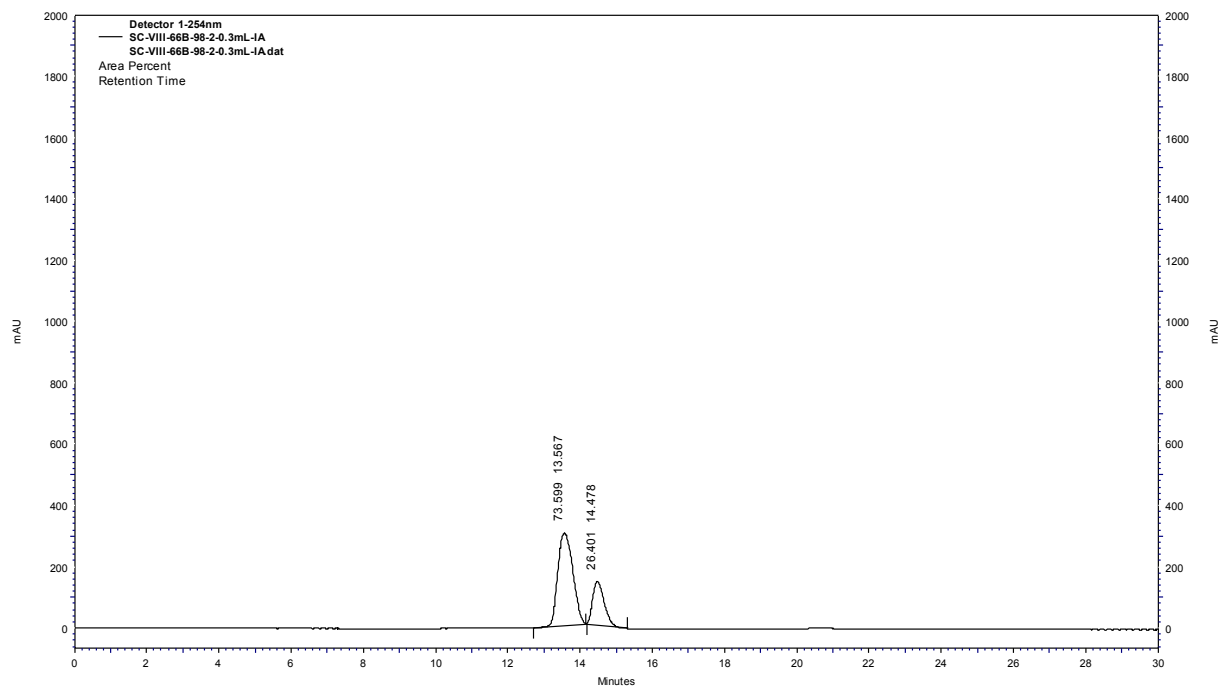
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.07 (s, 6H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 4.38 (sept, J = 6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 194.0 (CO), 136.5, 134.7, 133.1, 128.7, 128.5, 127.8, 127.5, 126.4, 101.0 (C $\equiv$ C), 91.0 (C $\equiv$ C), 73.2 (C*), 69.8 (CH(CH₃)₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 24.3 (CH(CH₃)₂), 23.9 (CH(CH₃)₂), 16.7 (C(CH₃)₃), -5.0 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 363 [MNa]⁺ (90)

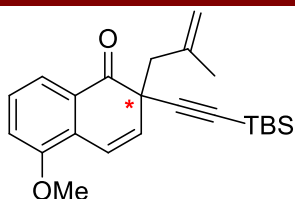
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₁H₂₈NaO₂Si: 363.1750, found: 363.1754.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): Rt (Enantiomer 1) = 13.6 min and Rt (Enantiomer 2) = 14.5 min.



Chiral HPLC trace of compound **257h** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), n-hexane/*i*PrOH (98:2),
0.3 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 13.6 min for enantiomer 1;
14.5 min for enantiomer 2.

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl]-5-methoxy-2-(2-methylallyl)naphthalen-1(2*H*)-one
(**257e**)



- MW : 366.57 g.mol⁻¹
- EM : 366.20 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₃H₃₀O₂Si

Alkynylation of *O*-Silyl α -naphthol **255e** (17.1 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 10:90), to furnish the alkynylated *O*-Silyl α -naphthol **257e** as a colorless oil (11.5 mg, 63%) in 47% ee in favour of enantiomer 2.

R_f = 0.61 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2953, 2929, 2856, 1687, 1592, 1470, 1264, 839, 827, 812, 777 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.06 (s, 6H, SiCH₃), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.73 (s, 3H), 2.62 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.68-4.79 (m, 2H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H)

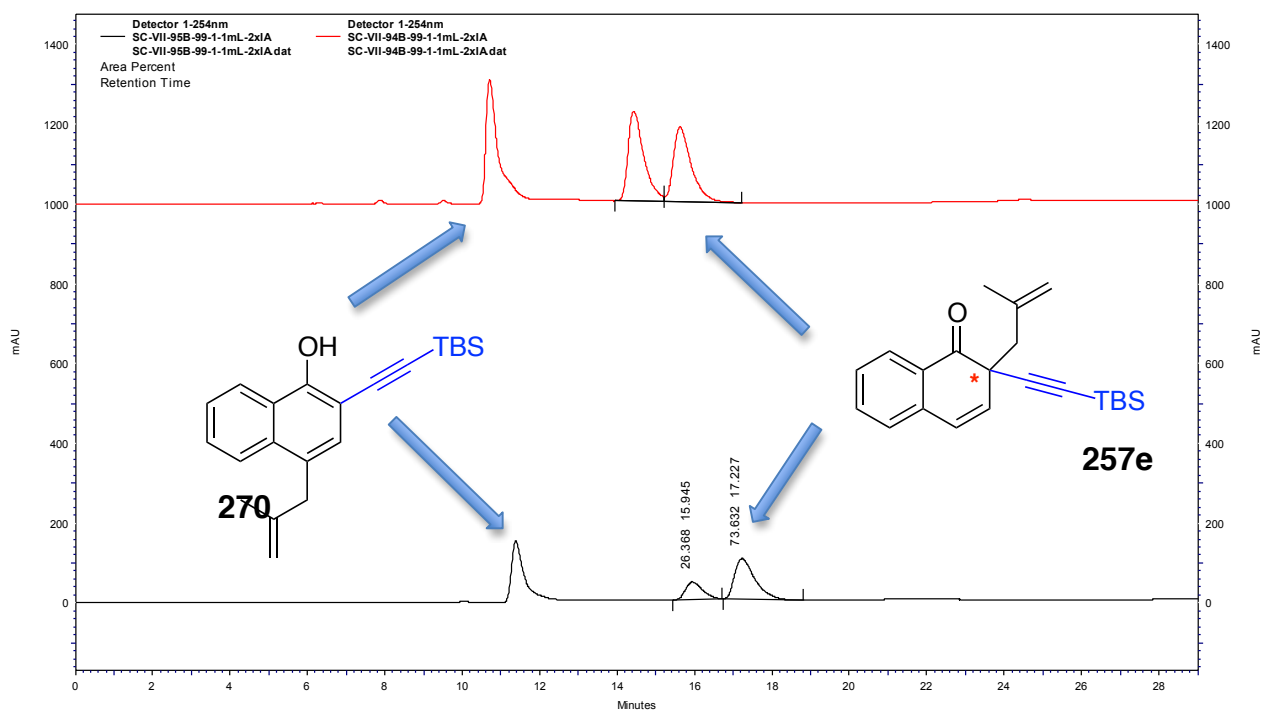
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 196.0 (CO), 153.2, 147.2, 140.8, 134.0, 129.5, 128.6, 126.8, 124.2, 119.5, 117.3, 116.0, 115.2, 104.7 (C $\equiv$ C), 85.7 (C $\equiv$ C), 55.9, 48.8, 47.8, 29.7, 26.0 (C(CH₃)₃), 24.0, 16.7 (C(CH₃)₃), -4.7 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 367 [MH]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₃H₃₁O₂Si: 367.20933, found: 367.21057.

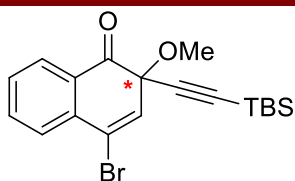
HPLC analysis: Daicel Chiralpak[®] IA column (250 × 4.6 mm I.D.; two columns connected in series), *n*-hexane/*i*PrOH (99:1), 1 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 16.0 min for enantiomer 1; 17.2 min for enantiomer 2.

The HPLC trace showed an additional peak, which was assigned to the by-product **270** resulting from a [3,3]-rearrangement/rearomatisation process that occurred immediately when **257e** was in solution.



Chiral HPLC trace of compound **257e** synthesized using (*S*)-**228**.
 Daicel Chiralpak[®] IA column (250 × 4.6 mm I.D.; two columns connected in series),
n-hexane/*i*PrOH (99:1), 1 mL/min, UV detection at 254 nm;
 retention time = 16.0 min for enantiomer 1; 17.2 min for enantiomer 2.

4-Bromo-2-[(tert-butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-methoxynaphthalen-1(2H)-one (**257f**)



- MW : 391.37 g.mol⁻¹
- EM : 390.07 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₃BrO₂Si

Alkynylation of *O*-Silyl α -naphthol **255f** (18.4 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 2:98), to furnish the alkynylated *O*-Silyl α -naphthol **257f** as a beige amorphous solid (19.6 mg, 99%) in 81% ee in favour of enantiomer (*R*)-**257f**.

m.p. = 40-42 °C

R_f = 0.56 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2953, 2930, 2857, 1699, 1591, 1251, 882, 840, 827, 813, 778, 764 cm⁻¹

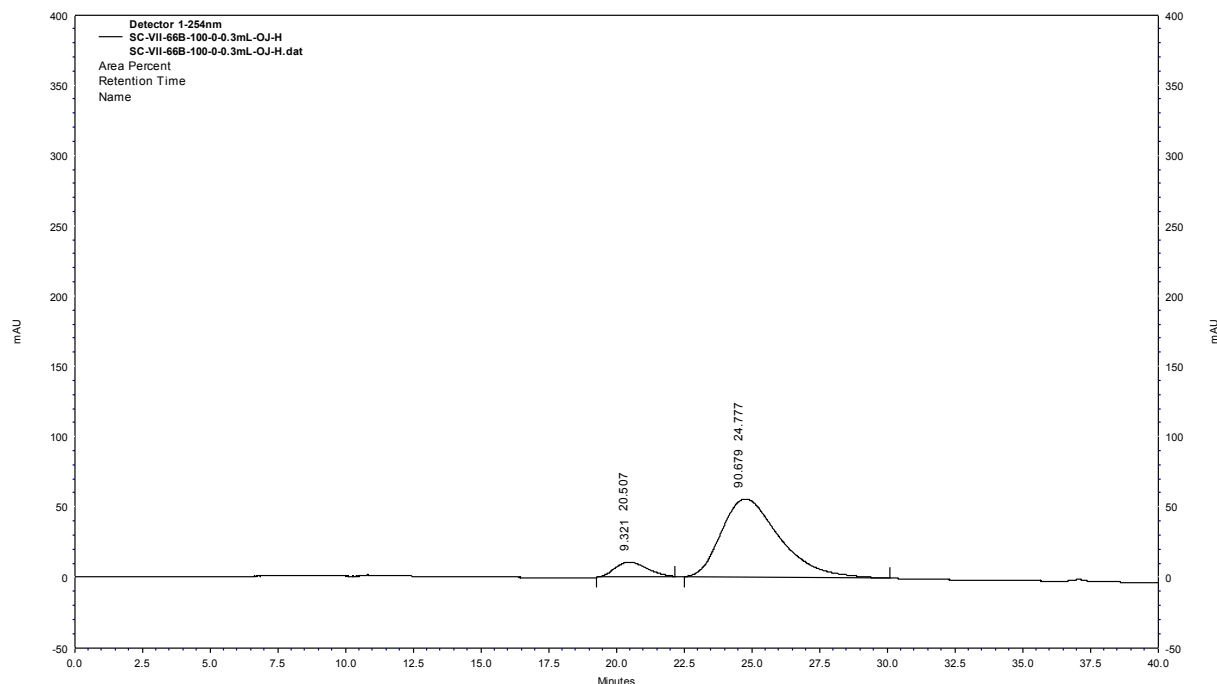
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.08 (s, 6H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (s, 1H, *H*₃), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.01-8.03 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 191.2 (CO), 135.1, 134.8, 132.8, 129.8, 128.8, 128.5, 128.0, 122.7, 98.5 (C $\equiv$ C), 93.1 (C $\equiv$ C), 75.7 (C*), 53.5 (OCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 16.6 (C(CH₃)₃), -5.0 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 415 [MNa]⁺ (100), 413 [MNa]⁺ (92)

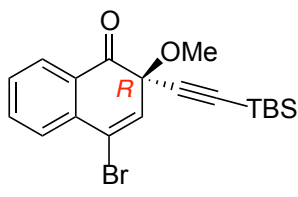
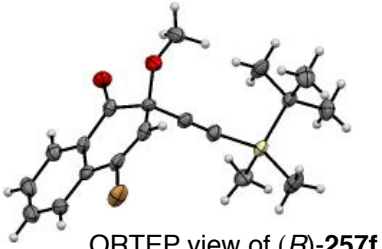
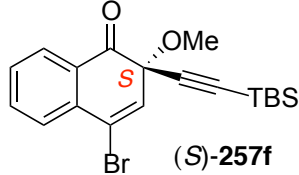
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₃⁷⁹BrNaO₂Si: 413.0542, found: 413.0557.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® OJ-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): Rt ((*S*)-**257f**) = 20.5 min and Rt ((*R*)-**257f**) = 24.8 min.

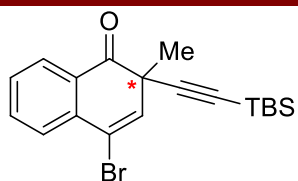


Chiral HPLC trace of compound **257f** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® OJ-H column (250 × 4.6 mm I.D.), n-hexane, 0.3 mL/min, UV
detection at 254 nm; retention time = 20.5 min for (*S*)-**257f**, and
24.8 min for (*R*)-**257f**.

In addition, dissolution of enantiomer *R* of compound **257f** [ca. 3.0 mg] in CHCl₃ (300 μL), followed by slow evaporation under Ar at room temperature, led to the isolation of translucent crystals, which were subjected to X-ray crystallographic analysis. The ORTEP view of (*R*)-**257f** is given bellow; it allowed the determination of the absolute configuration of this enantiomer

  ORTEP view of (<i>R</i>)-257f	$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -581.9$ (<i>c</i> = 0.64, CHCl ₃).
 (<i>S</i>)-257f	$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +371.1$ (<i>c</i> = 0.64, CHCl ₃).

4-Bromo-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-methylnaphthalen-1(2*H*)-one (**257g**)



- MW : 375.37 g.mol⁻¹
- EM : 374.07 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₃BrOSi

Alkynylation of *O*-Silyl α -naphthol **255g** (17.6 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 2:98), to furnish the alkynylated *O*-Silyl α -naphthol **257g** as a beige oil (12.6 mg, 67%) in 56% ee in favour of enantiomer 2.

R_f = 0.85 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2953, 2929, 2857, 1693, 1591, 1283, 1250, 917, 874, 839, 825, 812, 776, 763 cm⁻¹

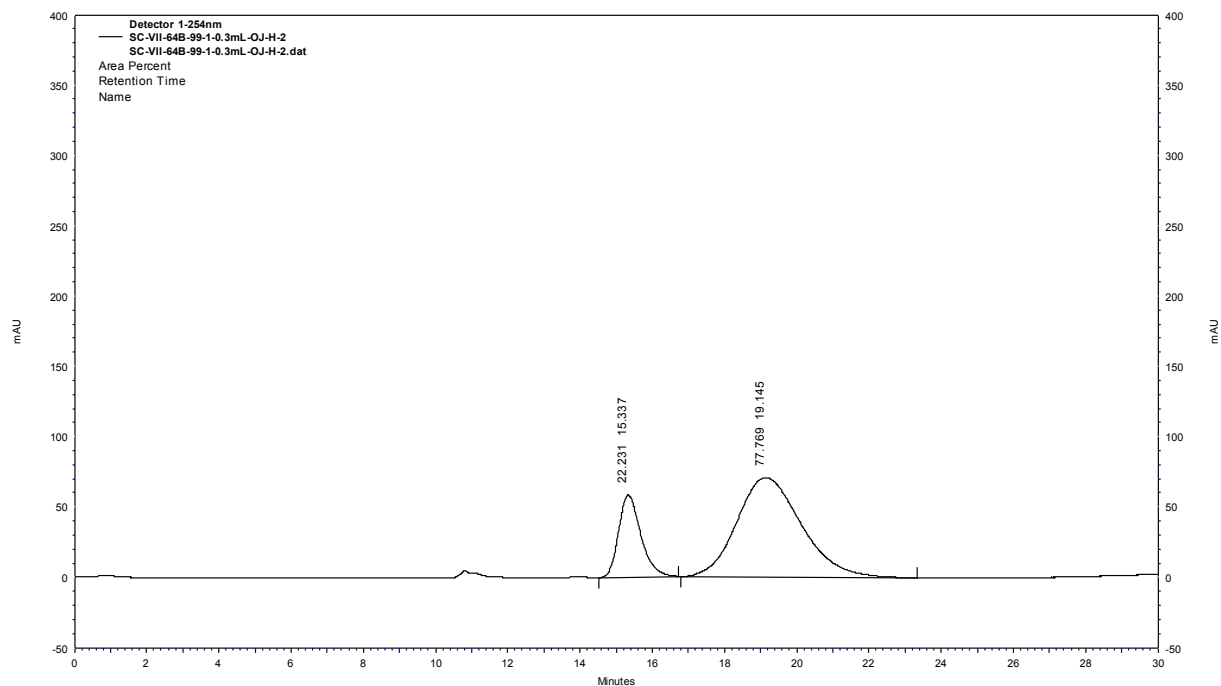
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.07 (s, 6H, SiCH₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.61 (s, 3H, CH₃), 6.61 (s, 1H, *H*₃), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 194.6 (CO), 136.9, 135.8, 134.9, 129.4, 128.9, 128.2, 128.0, 118.2, 103.7 (C≡C), 86.0 (C≡C), 47.6 (C*), 26.4 (CH₃), 26.0 (C(CH₃)₃), 16.6 (C(CH₃)₃), -4.8 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 399 [MNa]⁺ (100), 397 [MNa]⁺ (90)

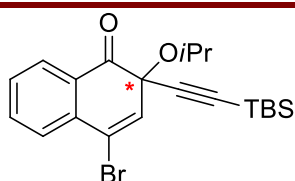
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₃⁷⁹BrNaOSi: 397.0593, found: 397.0588.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® OJ-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH 99:1, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): Rt (Enantiomer 1) = 15.3 min and Rt (Enantiomer 2) = 19.2 min.



Chiral HPLC trace of compound **257g** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® OJ-H column (250 × 4.6 mm I.D.), n-hexane/iPrOH (99:1),
0.3 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 15.3 min for enantiomer 1;
19.2 min for enantiomer 2.

4-Bromo-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-isopropoxynaphthalen-1(2*H*)-one
(**257h**)



- MW : 419.43 g.mol⁻¹
- EM : 418.10 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₁H₂₇BrO₂Si

Alkynylation of *O*-Silyl α -naphthol **255h** (19.8 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 2:98), to furnish the alkynylated *O*-Silyl α -naphthol **257h** as a colorless oil (16.3 mg, 78%) in 46% ee in favour of enantiomer 2 (after desilylation, cf **257h'**).

R_f = 0.80 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2956, 2932, 2857, 1700, 1591, 1468, 1252, 1192, 839, 826, 777, 763 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.08 (s, 6H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 4.39 (sept, J = 6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6.65 (s, 1H, *H*₃), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.98-8.01 (m, 1H)

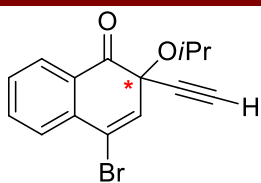
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 192.2 (CO), 134.8, 134.1, 129.7, 128.8, 128.4, 128.0, 121.9, 99.6 (C $\equiv$ C), 92.4 (C $\equiv$ C), 74.8 (C*), 70.1 (CH(CH₃)₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 24.2 (CH(CH₃)₂), 23.7 (CH(CH₃)₂), 16.6 (C(CH₃)₃), -5.0 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 443 [MNa]⁺ (75), 441 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₁H₂₇⁷⁹BrNaO₂Si: 441.0855, found: 441.0863.

HPLC analysis: Chiral HPLC conditions could not be found to separate properly the two enantiomers of compound **257h**, and the enantiomeric excess of the reaction could not be determined.

4-Bromo-2-ethynyl-2-isopropoxynaphthalen-1(2*H*)-one ((±)-**257h'**)



- MW : 305.17 g.mol⁻¹
- EM : 304.01 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₅H₁₃BrO₂Si

Compound **257f** (14 mg, 0.033 mmol, 1 equiv.) was treated with TBAF (1 M in THF, 33 μ L, 0.033 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) at 0 °C for 30 min. After complete disappearance of the starting material [TLC monitoring, eluting with Et₂O/PET (10:90)], the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ (1 mL), and extracted with EtOAc (3 $\times$ 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting beige oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95), to give compound **257f'** as a beige amorphous solid (8.2 mg, 80%).

m.p. = 40-42 °C

R_f = 0.66 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2974, 1701, 1590, 1287, 1192, 1153, 1108, 1086, 913, 761 cm⁻¹

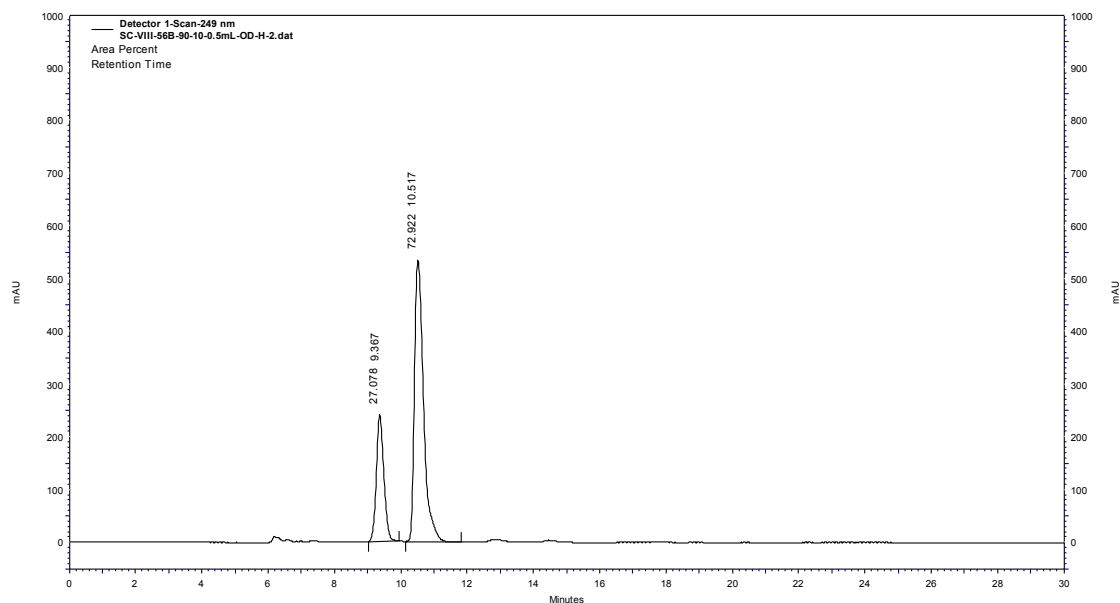
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 2.59 (s, 1H, C $\equiv$ CH), 4.28 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6.68 (s, 1H, *H*₃), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 192.0 (CO), 135.2, 134.8, 133.6, 129.9, 128.6, 128.1, 122.5, 78.6 (C $\equiv$ C), 75.8 (C $\equiv$ CH), 74.0 (C*), 70.3 (CH(CH₃)₂), 24.1 (CH(CH₃)₂), 23.8 (CH(CH₃)₂)

LRMS (ESI-TOF): 329 [MNa]⁺ (96), 327 [MNa]⁺ (100)

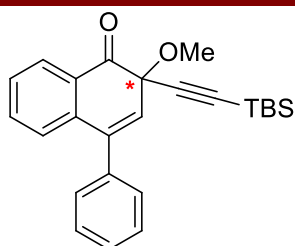
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₁₃⁷⁹BrNaO₂Si: 326.9991, found: 326.9988.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® OD-H column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.5 mL/min, λ = 249 nm): Rt (Enantiomer 1) = 9.4 min and Rt (Enantiomer 2) = 10.5 min



Chiral HPLC trace of compound **257h'** synthesized using (*S*)-**228**.
 Daicel Chiralcel® OD-H column (250 × 4.6 mm I.D.), n-hexane/iPrOH (90:10), 0.5
 mL/min, UV detection at 249 nm; retention time = 9.4 min for enantiomer 1;
 10.5 min for enantiomer 2.

4-Phenyl-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-methoxynaphthalen-1(2*H*)-one (**257i**)



- MW : 388.57 g.mol⁻¹
- EM : 388.19 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₅H₂₈O₂Si

Alkynylation of *O*-Silyl α -naphthol **255h** (18.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to furnish the alkynylated *O*-Silyl α -naphthol **257h** as a colorless oil (13.4 mg, 69%) in 70% ee in favour of enantiomer 2.

R_f = 0.61 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2854, 2929, 2857, 1715, 1463, 1251, 1142, 828, 813, 777, 702 cm⁻¹

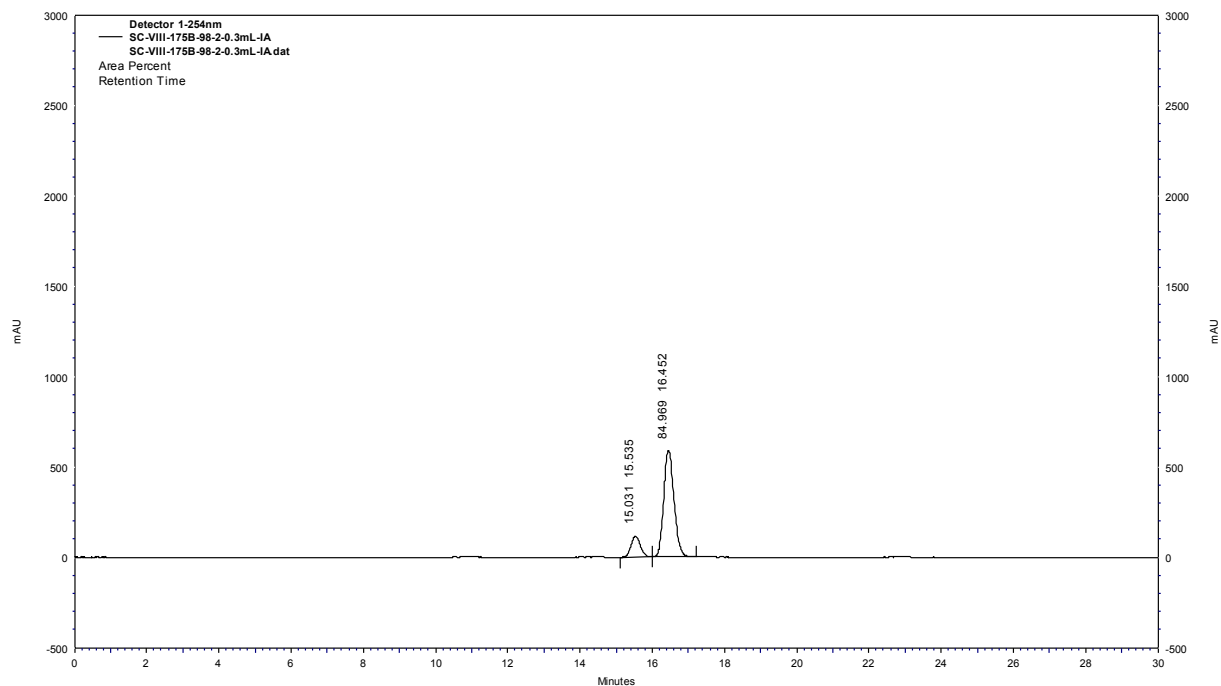
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 6.15 (s, 1H, *H*₃), 7.09 (dd, *J* = 0.8, 7.7 Hz, 1H), 7.35-7.52 (m, 7H), 8.06 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 193.3 (CO), 139.4, 137.0, 134.4, 130.1, 129.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1, 99.9 (C $\equiv$ C), 91.9 (C $\equiv$ C), 75.0 (C^{*}), 53.5 (OCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 16.6 (C(CH₃)₃), -4.9 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 388 [M]⁺ (78), 331 (100)

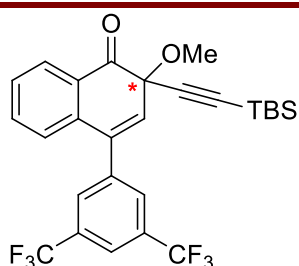
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₅H₂₈O₂Si: 388.1858, found: 388.1859.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): Rt (Enantiomer 1) = 15.5 min and Rt (Enantiomer 2) = 16.5 min.



Chiral HPLC trace of compound **257i** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2),
0.3 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 15.5 min for enantiomer 1;
16.5 min for enantiomer 2.

4-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-[(tert-butyldimethylsilyl)ethynyl]-2-isopropoxynaphthalen-1(2H)-one (**257j**)



- MW : 524.57 g.mol⁻¹
- EM : 534.16 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₇H₂₆F₆O₂Si

Alkynylation of *O*-Silyl α -naphthol **255j** (25.0 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure using (*S*)-**228**. The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 2:98), to furnish the alkynylated *O*-Silyl α -naphthol **257j** as a colorless oil (22.6 mg, 86%) in 71% ee in favour of enantiomer 2 (after desilylation, cf **257j'**).

R_f = 0.47 (Et₂O/PET, 5:95)

IR (neat): ν = 2953, 2930, 2859, 1709, 1389, 1280, 1184, 1141, 902, 841, 827, 775, 683 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 6.23 (s, 1H, H₃), 6.90 (dd, *J* = 0.9, 7.1 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.09-8.12 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 192.4 (CO), 140.3, 136.9, 135.6, 134.8, 132.4, 132.2 (q, *J* = 33.6 Hz), 129.4, 129.1 (bs), 128.6, 126.2, 123.1 (q, *J* = 272.6 Hz), 122.2 (quint, *J* = 3.9 Hz), 121.3, 117.7, 99.0 (C≡C), 93.2 (C≡C), 74.6 (C*), 53.8 (OCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 16.6 (C(CH₃)₃), -5.0 (SiCH₃)

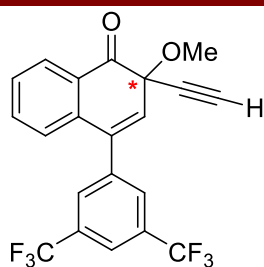
¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -62.8

LRMS (ESI-TOF): 547 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₇H₂₆F₆NaO₂Si: 547.1498, found: 547.1510.

HPLC analysis: Chiral HPLC conditions could not be found to separate properly the two enantiomers of compound **257h**, and the enantiomeric excess of the reaction could not be determined.

4-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-ethynyl-2-isopropoxynaphthalen-1(2*H*)-one
(**257j'**)



- MW : 410.31 g.mol⁻¹
- EM : 410.07 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₁H₁₂F₆O₂

Compound **257j** (14 mg, 0.034 mmol, 1 equiv.) was treated with TBAF (1 M in THF, 34 μ L, 0.034 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) at 0 °C for 30 min. After complete disappearance of the starting material [TLC monitoring, eluting with Et₂O/PET (5:95), the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ (1 mL), and extracted with EtOAc (3 $\times$ 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting beige oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95), to give compound **257f'** as a colorless oil (11.3 mg, 81%).

R_f = 0.26 (Et₂O/PET, 5:95)

IR (neat): ν = 2958, 2924, 2853, 2349, 1718, 1541, 1507, 1458, 1279, 1184, 1143 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.64 (s, 1H, C $\equiv$ CH), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 6.24 (s, 1H, H₃), 6.92 (dd, *J* = 0.8, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 1.3, 7.6 Hz, 1H)

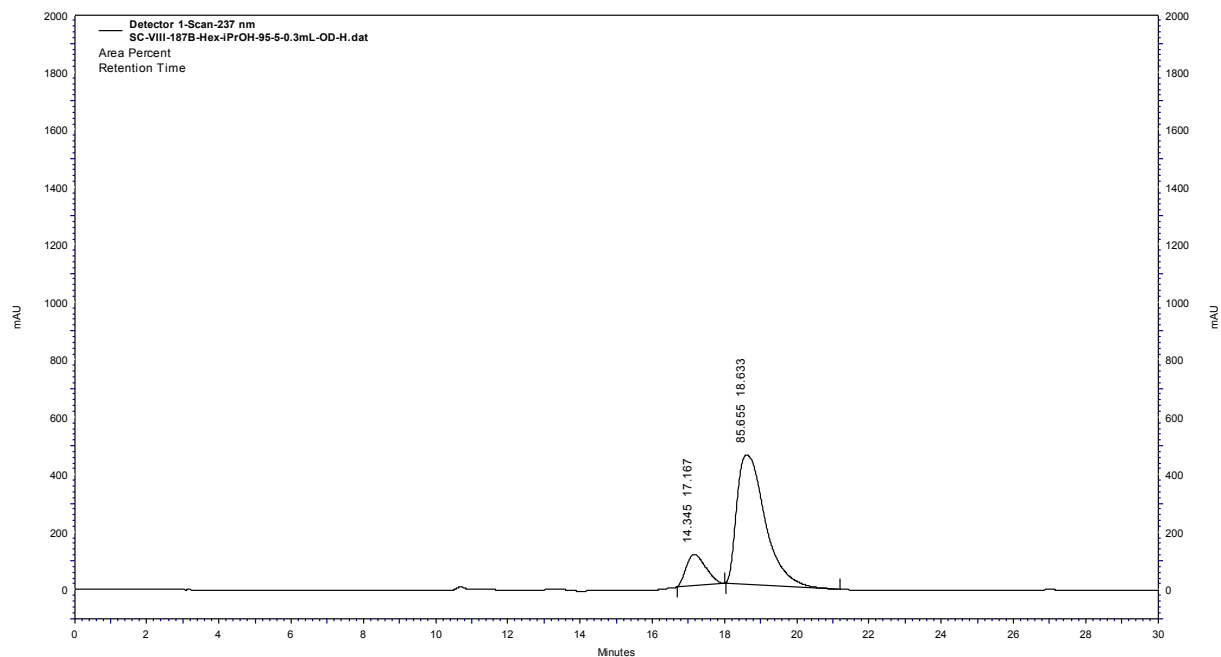
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 192.0 (CO), 140.1, 137.5, 135.5, 135.1, 132.2 (q, *J* = 33.6 Hz), 131.6, 129.6, 129.1, 128.8, 128.7, 126.4, 123.1 (q, *J* = 272.9 Hz), 122.3 (quint, *J* = 3.9 Hz), 78.0 (C $\equiv$ C), 76.6 (C $\equiv$ CH), 73.5 (C*), 53.7 (OCH₃)

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -62.8

LRMS (ESI-TOF): 433 [MNa]⁺ (100), 379 (50)

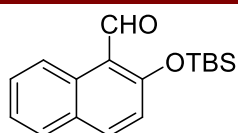
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₁H₁₂F₆NaO₂: 433.0633, found: 433.0617.

HPLC analysis: Daicel Chiralpak® OD-H column (250 $\times$ 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, 0.3 mL/min, λ = 237 nm): Rt (Enantiomer 1) = 17.2 min and Rt (Enantiomer 2) = 18.6 min



Chiral HPLC trace of compound **257j'** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralcel® OD-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH (95:5),
0.3 mL/min, UV detection at 237 nm; retention time = 17.2 min for enantiomer 1;
18.6 min for enantiomer 2.

2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-naphthaldehyde (**261d**)



- CAS : [433954-83-7]
- MW : 286.44 g.mol⁻¹
- EM : 286.14 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₇H₂₂O₂Si

Commercial 2-hydroxynaphthaldehyde **258** (344 mg, 2.0 mmol, 1 equiv) was silylated at -78 °C according to the general procedure (see page 256), using Et₃N (810 μL, 6.0 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (650 μL, 3.0 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (100 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 20:80), to give compound **261d** as a brown solid (491 mg, 86%).

m.p. = 61-62 °C

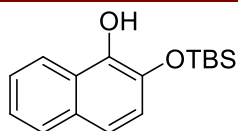
R_f = 0.61 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 1628, 1466, 1313, 1271, 1245, 1175, 822, 741 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.31 (s, 6H, SiCH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.31-9.34 (m, 1H), 10.90 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 192.0 (CHO), 161.3, 136.9, 131.5, 129.3, 128.8, 128.0, 124.7, 120.4, 118.9, 25.5 (C(CH₃)₃), 18.2 (C(CH₃)₃), -4.3 (SiCH₃)

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)naphthalen-1-ol (**262**)



- MW : 274.43 g.mol⁻¹
- EM : 274.14 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₆H₂₂O₂Si

To a stirred solution of naphthaldehyde **261d** (149 mg, 0.52 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (ca. 0.1 M), at room temperature, was added *m*-CPBA (70% purity, 1.1 equiv) in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h, after which time it was treated with a 1:1 mixture of saturated aqueous Na₂S₂O₃ / saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL). It was then diluted with water (10 mL), and the two phases were separated. The organic layer was washed with phosphate buffer (pH = 7.4; 2 × 10 mL), separated, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was engaged in the next step without further purification. To a stirred solution of this oil in dry THF (ca. 0.01 M), at room temperature, was added dropwise NaOMe (25% in MeOH, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min, after which time it was acidified with 5% aqueous citric acid (20 mL), and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 20:80), to give naphthol **262** as a colorless oil (99 mg, 69%).

R_f = 0.58 (Et₂O/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2928, 2856, 1600, 1474, 1380, 1284, 1262, 993, 833, 784 cm⁻¹

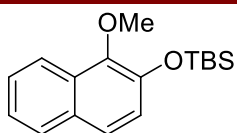
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.34 (s, 6H, SiCH₃), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃), 5.85 (s, 1H, OH), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.51 (m, 3H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 141.0, 137.0, 129.8, 127.4, 125.2, 124.3, 124.2, 121.2, 119.4, 119.3, 25.8 (C(CH₃)₃), 18.2 (C(CH₃)₃), -4.1 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 273 [M-H]⁻ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₆H₂₁O₂Si: 273.1316, found: 273.1306

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-methoxynaphthalene (**261a**)



- MW : 288.46 g.mol⁻¹
- EM : 288.15 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₇H₂₄O₂Si

Naphthol **262** (80 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) was solubilized in dry DMF (10 mL, 0.03 M) upon stirring at room temperature. The resulting solution was cooled to –30 °C, and sodium hydride (NaH, 60% in mineral oil, 20 mg, 0.58 mmol, 2 equiv) was added in two portions. Stirring at –30 °C was maintained for 10 min, after which time iodomethane (MeI, 112 μ L, 1.8 mmol, 10 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at –30 °C for 1 h, after which time it was acidified with 1M HCl, and extracted with EtOAc (3 $\times$ 20 mL). The combined organic layers were washed with water (6 $\times$ 2 mL), brine (2 $\times$ 5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was next purified by preparative TLC, eluting 10 times with Et₂O/PET (0.5:99.5), to furnish compound **261a** as a colorless oil (33.2 mg, 40%).

R_f = 0.75 (Et₂O/PET, 10:90)

IR (neat): ν = 2931, 1472, 1374, 1252, 1003, 840 cm⁻¹

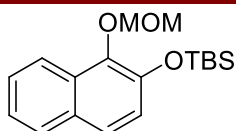
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.27 (s, 6H, SiCH₃), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144.7, 144.6, 130.2, 129.4, 127.7, 125.9, 124.1, 124.0, 122.7, 121.3, 60.6 (OCH₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), –4.5 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 288 [M]⁺ (7), 216 (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₂₄O₂Si: 288.15456, found: 288.15547.

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-(methoxymethoxy)naphthalene (**261b**)



- MW : 318.48 g.mol⁻¹
- EM : 318.17 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₈H₂₆O₃Si

Naphthol **262** (54 mg, 0.197 mmol, 1 equiv) was solubilized in dry DMF (10 mL, 0.03 M) upon stirring at room temperature. The resulting solution was cooled to –30 °C, and sodium hydride (NaH, 60% in mineral oil, 20 mg, 0.58 mmol, 2 equiv) was added in two portions. Stirring at –30 °C was maintained for 10 min, after which time MOMCl (2 M in toluene, 470 μ L, 0.98 mmol, 5 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at –30 °C for 1 h, after which time it was acidified with 5% aqueous citric acid, and extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic layers were washed with water (6 $\times$ 2 mL), brine (2 $\times$ 3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was next purified by preparative TLC, eluting 10 times with Et₂O/PET (0.5:99.5), to furnish compound **261b** as a colorless oil (20 mg, 32%).

R_f = 0.53 (Et₂O/PET, 5:95)

IR (neat): ν = 2955, 2930, 2858, 1597, 1472, 1370, 1267, 1251, 1162, 1060, 995, 954, 839, 814, 783 cm⁻¹

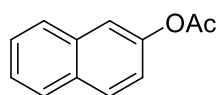
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.25 (s, 6H, SiCH₃), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.63 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 5.31 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 143.9, 142.0, 130.1, 130.0, 127.5, 125.9, 124.3, 124.1, 122.4, 121.7, 99.1 (OCH₂OCH₃), 57.9 (OCH₂OCH₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), –4.3 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 341 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₈H₂₆NaO₃Si: 341.1543, found: 341.1543.

2-Acetoxy-naphthalene (**263'**)



- CAS : [1523-11-1]
- MW : 186.21 g.mol⁻¹
- EM : 186.07 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₂H₁₀O₂

To a stirred solution of commercial β -naphthol **263** (2.0 g, 13.9 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (140 mL, 0.1 M), at room temperature, was added Et₃N (4.5 mL, 33.3 mmol, 2.4 equiv) and acetyl chloride (1.2 mL, 16.6 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, after which time it was acidified with 1M HCl (30 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 20:80), to afford compound **263'** as a white solid (2.24 g, 87%).

m.p. = 65-66 °C

R_f = 0.53 (Et₂O/PET, 20:80)

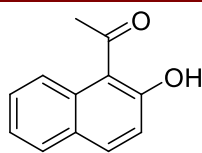
IR (neat): ν = 2924, 2853, 1776, 1765, 1650, 1512, 1469, 1462, 1453, 1368, 1203, 1155 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.89 (s, 3H, OCOCH₃), 7.23 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 3H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.2 (OCOCH₃), 148.1, 133.5, 131.1, 129.1, 127.5, 127.3, 126.2, 125.4, 120.9, 118.2, 20.7 (OCOCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 209 [MNa]⁺ (100).

1-Acetylnaphth-2-ol (**264**)



- CAS : [574-19-6]
- MW : 186.21 g.mol⁻¹
- EM : 186.07 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₂H₁₀O₂

To a stirred solution of **263'** (2.24 g, 12.03 mmol, 1 equiv) in chlorobenzene (50 mL, 0.25 M), at room temperature, was added AlCl₃ (4.81 g, 36 mmol, 3 equiv) in three portions. The resulting mixture was heated at 110 °C for 30 min, after which time it was acidified with 1M HCl (100 mL), and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 × 20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (10:90 to 30:70), to give β-naphthol **264** as a yellow oil (2.03 g, 91%).

R_f = 0.53 (Et₂O/PET, 20:80)

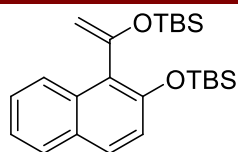
IR (neat): ν = 1685, 1623, 1513, 1469, 1313, 1246, 1207, 1024, 826, 751 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.85 (s, 3H, CH₃), 7.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 0.6, 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 13.49 (s, 1H, OH)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 204.4 (CO), 163.9, 137.4, 131.8, 129.5, 128.5, 128.1, 124.3, 123.7, 119.8, 114.8, 32.5 (CH₃)

LRMS (ESI-TOF): 185 [M-H]⁻ (100).

1-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethenyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)naphthalene (**265**)



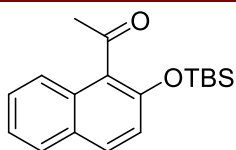
- MW : 414.73 g.mol⁻¹
- EM : 414.24 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₄H₃₈O₂Si₂

Naphthol **264** (186 mg, 1 mmol, 1 equiv) was silylated at –78 °C according to the general procedure (see page 256), using Et₃N (405 μL, 3 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (330 μL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 20:80), to give the silyl enol ether **265** as a colorless solid (193 mg, 47%), which was immediately engaged in the next step.

R_f = 0.87 (Et₂O/PET, 20:80)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.04 (s, 6H, SiCH₃), 0.24 (s, 6H, SiCH₃), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.39 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H).

1-Acetyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)naphthalene (**261c**)



- CAS : [738589-03-2]
- MW : 300.47 g.mol⁻¹
- EM : 300.15 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₈H₂₄O₂Si

To a stirred solution of silyl enol ether **265** in a 1:1 mixture of EtOAc/H₂O (20 mL), at room temperature, was added dropwise 37% aqueous HCl (5 mL). The resulting biphasic mixture was stirred at room temperature for 10 additional minutes, after which time it was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed successively with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 20:80), to furnish the the acetyl derivative **261c** as a colorless oil (134 mg, 96%).

R_f = 0.48 (Et₂O/PET, 10:90)

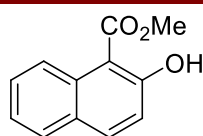
IR (neat): ν = 2931, 2859, 1702, 1621, 1593, 1508, 1465, 1431, 1349, 1247, 1210, 1127, 1047, 944, 837, 784, 749, 694 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.24 (s, 6H, SiCH₃), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 205.3 (CO), 149.8, 130.7, 130.4, 129.0, 128.0, 127.8, 127.3, 124.2, 123.5, 120.4, 32.7 (CH₃), 25.6 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), -4.2 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF): 323 [MNa]⁺ (100).

Methyl 2-hydroxynaphthalene-1-carboxylate (**267**)



- CAS : [947-65-9]
- MW : 202.21 g.mol⁻¹
- EM : 202.06 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₂H₁₀O₃

To a stirred solution of commercial 2-hydroxy-1-naphthoic acid **266** (188 mg, 1 mmol, 1 equiv) in acetone (5 mL, 20 mM), at room temperature, were added dimethylsulfate (285 μ L, 3 mmol, 3 equiv) and NaHCO₃ (84 mg, 1 mmol, 1 equiv). The resulting mixture was refluxed for 3 h, after which time it was acidified with 1M aq. HCl (5 mL), and extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 to 20:80), to afford naphthol **267** as a white solid (100 mg, 50%).

m.p. = 71-72 °C

R_f = 0.71 (EtOAc/PET, 20:80)

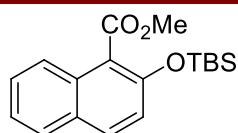
IR (neat): ν = 1650, 1465, 1439, 1337, 1229, 1206, 827, 747 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.11 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 1.0, 6.9 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 0.5, 8.7 Hz, 1H), 12.27 (s, 1H, OH)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.8 (CO₂CH₃), 164.4, 136.9, 131.7, 129.1, 128.6, 128.4, 125.3, 123.6, 119.3, 104.6, 52.4 (CO₂CH₃)

LRMS (ESI-TOF): 201 [M-H]⁺ (100).

Methyl 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)naphthalene-1-carboxylate (**261e**)



- MW : 316.47 g.mol⁻¹
- EM : 316.15 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₈H₂₄O₃Si

β-Naphthol **267** (25 mg, 0.124 mmol, 1 equiv) was silylated at –78 °C according to the general procedure (see page 256), using Et₃N (51 μL, 0.371 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (45 μL, 0.19 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL, 20 mM). The crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 10:90), to give compound **261e** as a colorless oil (38.5 mg, 98%).

R_f = 0.68 (EtOAc/PET, 20:80)

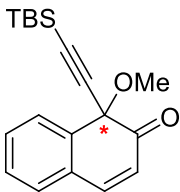
IR (neat): ν = 2953, 2859, 1730, 1595, 1510, 1469, 1437, 1347, 1289, 1252, 1229, 1135, 1049, 999, 838, 783, 748 cm⁻¹

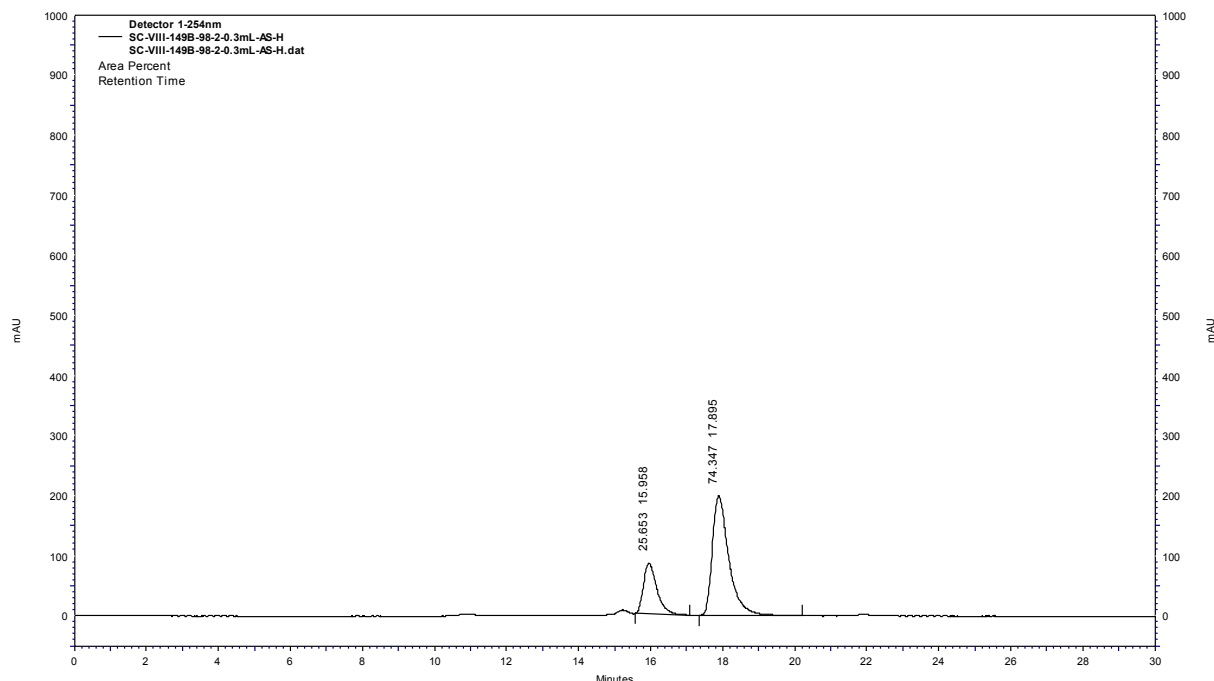
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.27 (s, 6H, SiCH₃), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.00 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 3H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 168.5 (CO₂CH₃), 150.7, 131.3, 131.1, 128.7, 128.0, 127.3, 124.2, 123.9, 120.5, 120.0, 52.2 (CO₂CH₃), 25.6 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), –4.2 (SiCH₃)

LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 339 [MNa]⁺ (100)

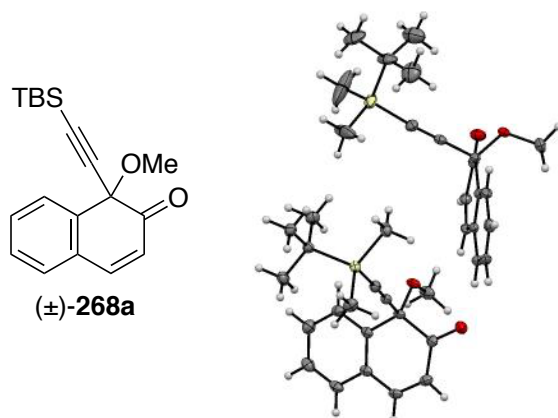
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₈H₂₄NaO₃Si: 339.1386, found: 339.1378.

1-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)ethynyl]-1-(methoxy)naphthalen-2(1 <i>H</i>)-one (268a)	
	• MW : 312.48 g.mol⁻¹ • EM : 312.15 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₉H₂₄O₂Si
Dearomative alkynylation of <i>O</i>-silyl β-naphthol 261a (14.4 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure (see page 269). The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), to furnish compound 268a as a white amorphous solid (10.5 mg, 67%) in 49% ee in favour of enantiomer 2.	
m.p.: 82-83 °C	
R_f = 0.42 (EtOAc/PET, 20:80)	
IR (neat): ν = 2954, 2928, 2855, 1689, 1251, 1057, 842, 777 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 0.09 (s, 6H, SiCH ₃), 0.89 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 3.39 (s, 3H, OCH ₃), 6.15 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.28-7.47 (m, 4H), 7.78-7.81 (m, 1H)	
¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 193.8 (CO), 144.5, 139.4, 130.4, 129.5, 129.4, 129.2, 128.7, 124.0, 100.9 (C≡C), 92.8 (C≡C), 76.5 (C*), 53.8 (OCH ₃), 26.0 (C(CH ₃) ₃), 16.7 (C(CH ₃) ₃), -4.9 (SiCH ₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 335 [MNa] ⁺ (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₁₉ H ₂₄ NaO ₂ Si: 335.1437, found: 335.1448	
HPLC analysis: Daicel Chiralpak® AS-H column (250 × 4.6 mm I.D.), <i>n</i> -hexane/ <i>i</i> PrOH 98:2, 0.3 mL/min, λ = 254 nm): Rt (Enantiomer 1) = 16.0 min and Rt (Enantiomer 2) = 17.9 min	



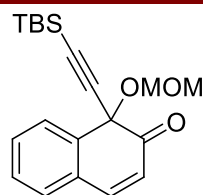
Chiral HPLC trace of compound **268a** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak® AS-H column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH (98:2),
0.3 mL/min, UV detection at 254 nm; retention time = 16.0 min for enantiomer 1;
17.9 min for enantiomer 2.

In addition, dissolution of compound ($\pm$)-**268a** [*ca.* 5.0 mg] in CHCl_3 (200 mL), followed by slow liquid-gas diffusion (CHCl_3 /*n*-pentane) and then complete evaporation of solvent under Ar at room temperature, led to the isolation of translucent crystals, which were subjected to X-ray crystallographic analysis. The ORTEP view of ($\pm$)-**268a** is given below.



ORTEP view of ($\pm$)-**268a**

1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl]-1-(methoxymethoxy)naphthalen-2(1*H*)-one (**268b**)



- MW : 342.50 g.mol⁻¹
- EM : 342.17 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₄O₂Si

Dearomative alkynylation of *O*-silyl β -naphthol **261b** (15.9 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was performed according to the general procedure (see page 269). The resulting crude product was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), followed by preparative TLC, eluting 8 times successively with EtOAc/PET (5:95), to afford compound **268b** as a colorless oil (6.8 mg, 40%) in 46% ee in favour of enantiomer 1.

R_f = 0.57 (EtOAc/PET, 20:80)

IR (neat): ν = 2953, 2929, 2857, 1685, 1251, 1158, 1036, 1008, 842, 813, 778, 760 cm⁻¹

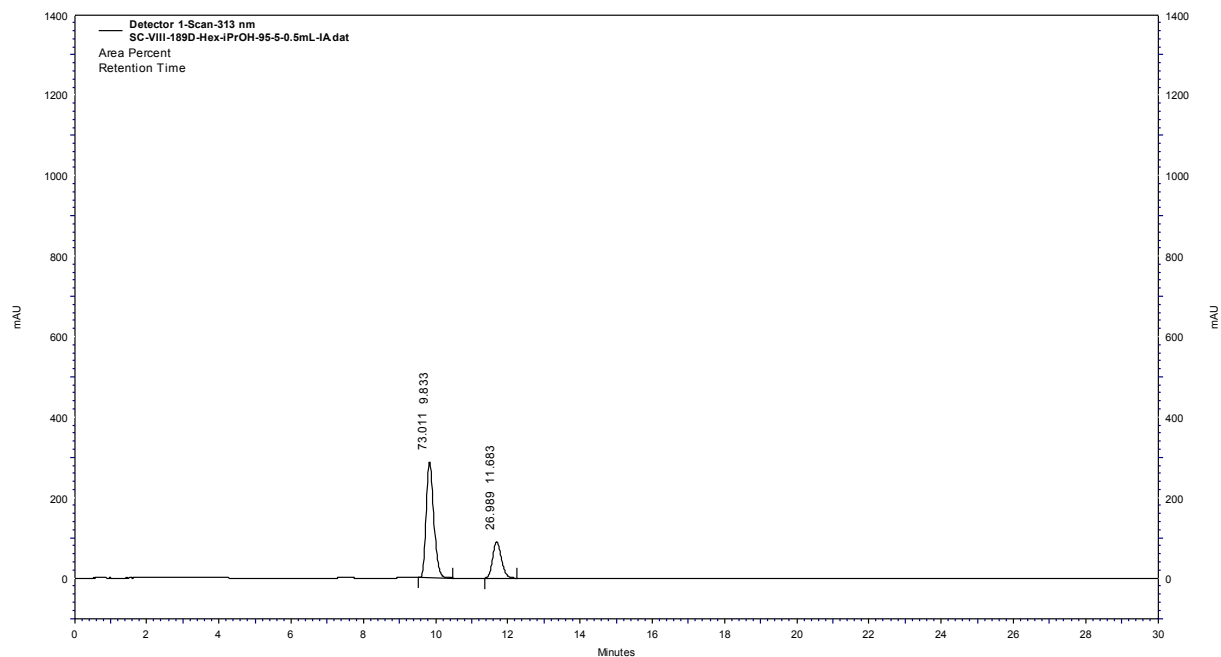
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.38 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 4.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 6.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.28-7.47 (m, 4H), 7.81-7.84 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 194.1 (CO), 144.1, 139.3, 130.3, 129.4, 129.3, 129.3, 129.0, 123.8, 101.1 (C $\equiv$ C), 94.1 (OCH₂OCH₃), 93.4 (C $\equiv$ C), 75.1 (C*), 56.5 (OCH₂OCH₃), 26.0 (C(CH₃)₃), 16.8 (C(CH₃)₃), -5.0 (SiCH₃)

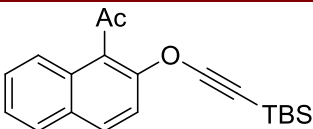
LRMS (ESI-TOF) *m/z* (%): 365 [MNa]⁺ (100)

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₀H₂₆NaO₃Si: 365.1543, found: 365.1546.

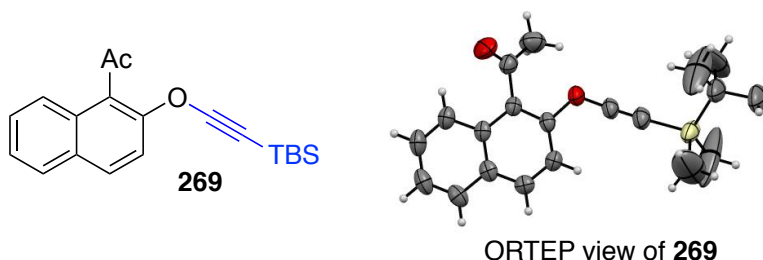
HPLC analysis: Daicel Chiralpak® IA column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, 0.5 mL/min, λ = 313 nm): Rt (Enantiomer 1) = 9.8 min and Rt (Enantiomer 2) = 11.7 min



Chiral HPLC trace of compound **268b** synthesized using (*S*)-**228**.
Daicel Chiralpak[®] IA column (250 × 4.6 mm I.D.), *n*-hexane/*i*PrOH (95:5), 0.5 mL/min,
UV detection at 313 nm; retention time = 9.8 min for enantiomer 1;
11.7 min for enantiomer 2.

1-Acetyl-2-[(2-phenyl)ethynyloxy]naphthalene (269)	
	• MW : 322.49 g.mol⁻¹ • EM : 324.15 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₀H₂₄O₂Si
Treatment of compound 261c (15.0 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) under the same conditions (see general procedure page 269), followed by purification by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 to 5:95), led to the isolation of alkynyl aryl ether 269 as a white solid (4.2 mg, 26%).	
m.p.: 101-103 °C	
R_f = 0.74 (Et ₂ O/PET, 10:90)	
IR (neat): ν = 2954, 2928, 2856, 2189, 1704, 1512, 1463, 1250, 1225, 901, 838, 824, 809, 776, 748 cm ⁻¹	
¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 0.18 (s, 6H, SiCH ₃), 1.00 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.70 (s, 3H, CH ₃), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.76-7.88 (m, 3H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H)	
¹³C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 202.2 (CO), 149.6, 131.9, 130.9, 129.8, 128.4, 128.3, 125.8, 125.0, 124.4, 113.7, 102.0 (C≡C), 43.4 (C≡C), 32.9 (CH ₃), 26.1 (C(CH ₃) ₃), 16.7 (C(CH ₃) ₃), -4.2 (SiCH ₃)	
LRMS (ESI-TOF) <i>m/z</i> (%): 347 [MNa] ⁺ (100)	
HRMS (ESI-TOF): calcd for C ₂₀ H ₂₄ NaO ₂ Si: 347.1437, found: 347.1455.	

In addition, dissolution of compound **269** [*ca.* 4.2 mg] in CHCl₃ (200 μL), followed by slow liquid-gas diffusion (CHCl₃/*n*-pentane) and then complete evaporation of solvent under Ar at room temperature, led to the isolation of translucent crystals, which were subjected to X-ray crystallographic analysis. The ORTEP view of **269** is given below.



Bibliographie

- 1 A. Varvoglis, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 5739.
- 2 F. C. Küpper, M. C. Feiters, B. Olofsson, T. Kaiho, S. Yanagida, M. B. Zimmermann, L. J. Carpenter, G. W. Luther, Z. Lu, M. Jonsson and L. Kloo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 11598.
- 3 T. Kaiho, *Iodine Chemistry and Applications*, John Wiley & Sons Ltd, 2014.
- 4 V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, John Wiley & Sons Ltd, 2013.
- 5 G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1916, **38**, 762.
- 6 G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.*, 1951, **19**, 446.
- 7 R. J. Hach and R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 4321.
- 8 C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7753.
- 9 W. H. Powell, *Pure Appl. Chem.*, 1984, **56**, 769.
- 10 C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.*, 1886, **33**, 154.
- 11 D. Fernández González, J. P. Brand, R. Mondière and J. Waser, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 1631.
- 12 A. Schröckeneder, D. Stichnoth, P. Mayer and D. Trauner, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 1523.
- 13 A. R. Katritzky, J. K. Gallos and H. D. Durst, *Magn. Reson. Chem.*, 1989, **27**, 815.
- 14 T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda and M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 3360.
- 15 R. M. Moriarty and O. Prakash, *Acc. Chem. Res.*, 1986, **19**, 244.
- 16 O. Neiland and B. Karele, *Zh. Org. Khim.*, 1970, **6**, 885.
- 17 M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Masaki, Y. Nagao and M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 5677.
- 18 C. Ye, B. Twamley and J. M. Shreeve, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3961.
- 19 J. P. Finet, *Ligand Coupling Reactions with Heteroatomic Compounds*, Pergamon, Oxford, 1998.

- 20 R. Hoffmann, J. M. Howell and E. L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 3047.
- 21 R. B. Woodward and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 395.
- 22 R. S. Berry, *J. Chem. Phys.*, 1960, **32**, 933.
- 23 H. Liang and M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 11849.
- 24 A. Parra and S. Reboredo, *Chem. - Eur. J.*, 2013, **19**, 17244.
- 25 F. Berthiol, *Synthesis*, 2015, **47**, 587.
- 26 L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 3552.
- 27 X. Wu, S. Shirakawa and K. Maruoka, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 5388.
- 28 R. Pribram, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1907, **351**, 481.
- 29 M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka and T. Sugimura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 7068.
- 30 M. Uyanik, T. Yasui and K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 2175.
- 31 T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer and Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 3787.
- 32 T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama and Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 4558.
- 33 M. Ochiai, Y. Kitagawa, N. Takayama, Y. Takaoka and M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 9233.
- 34 S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat and A. Chénédé, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4605.
- 35 C. Bosset, R. Coffinier, P. A. Peixoto, M. El Assal, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 9860.
- 36 R. Coffinier, M. E. Assal, P. A. Peixoto, C. Bosset, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu and S. Quideau, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 1120.
- 37 E. Hatzigrigoriou, A. Varvoglis and M. Bakola-Christianopoulou, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 315.
- 38 D. G. Ray and G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 5672.
- 39 D. G. Ray and G. F. Koser, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1607.
- 40 C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskyi and K. Muñiz,

Angew. Chem. Int. Ed., 2011, **50**, 9478.

41 U. Farid, F. Malmedy, R. Claveau, L. Albers and T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 7018.

42 S. M. Banik, J. W. Medley and E. N. Jacobsen, *Science*, 2016, **353**, 51.

43 S. M. Banik, J. W. Medley and E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 5000.

44 L. Pouységu, D. Deffieux and S. Quideau, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 2235.

45 B. Basdevant and C. Y. Legault, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 4918.

46 S. Suzuki, T. Kamo, K. Fukushi, T. Hiramatsu, E. Tokunaga, T. Dohi, Y. Kita and N. Shibata, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 2754.

47 M. Brown, M. Delorme, F. Malmedy, J. Malmgren, B. Olofsson and T. Wirth, *Synlett*, 2015, **26**, 1573.

48 N. Jalalian and B. Olofsson, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 5793.

49 P. Eisenberger, S. Gischig and A. Togni, *Chem. - Eur. J.*, 2006, **12**, 2579.

50 M. Ochiai, K. Sumi, Y. Takaoka, M. Kunishima, Y. Nagao, M. Shiro and E. Fujita, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 4095.

51 E. Stridfeldt, A. Seemann, M. J. Bouma, C. Dey, A. Ertan and B. Olofsson, *Chem. - Eur. J.*, 2016, 10.1002/chem.201603955.

52 V. V. Zhdankin and P. J. Stang, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10927.

53 V. V. Lyalin, V. V. Orda, L. A. Alekseyeva and V. M. Yagupolskii, *Zh. Org. Khim.*, 1971, **1971**, 1473.

54 L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, N. V. Kondratenko and V. V. Orda, *Synthesis*, 1978, **1978**, 835.

55 T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, O. Miyano and S.-I. Nakayama, *J. Fluor. Chem.*, 1982, **20**, 695.

56 T. Umemoto and Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, **60**, 3307.

57 T. Umemoto and Y. Gotoh, *J. Fluor. Chem.*, 1986, **31**, 231.

58 T. Umemoto and Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, **64**, 2008.

59 V. Montanari and G. Resnati, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 8015.

60 T. Umemoto and Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, **60**, 3823.

61 G. L. Tolnai, A. Székely, Z. Makó, T. Gáti, J. Daru, T. Bihari, A. Stirling and Z. Novák, *Chem Commun*, 2015, **51**, 4488.

62 G. L. Tolnai, U. J. Nilsson and B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.*,

2016, **55**, 11226.

63 B. L. Tóth, S. Kovács, G. Sályi and Z. Novák, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 1988.

64 K. Stanek, R. Koller and A. Togni, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 7678.

65 V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk and A. Togni, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 6763.

66 J. Charpentier, N. Früh and A. Togni, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 650.

67 A. Yoshimura and V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 3328.

68 E. Merritt and B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 9052.

69 K. Aradi, B. Tóth, G. Tolnai and Z. Novák, *Synlett*, 2016, **27**, 1456.

70 C. Hartmann and V. Meyer, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, 1894, **27**, 426.

71 G. F. Koser, R. H. Wettach and C. S. Smith, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1543.

72 T. Kitamura, J. Matsuyuki and H. Taniguchi, *Synthesis*, 1994, **1994**, 147.

73 M. A. Carroll, V. W. Pike and D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 5393.

74 V. V. Zhdankin, A. Y. Kuposov, L. Su, V. V. Boyarskikh, B. C. Netzel and V. G. Young, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1583.

75 M. D. Hossain and T. Kitamura, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 6955.

76 M. Bielawski and B. Olofsson, *Chem. Commun.*, 2007, 2521.

77 M. Bielawski, M. Zhu and B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 2610.

78 M. Bielawski, D. Aili and B. Olofsson, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4602.

79 M. Zhu, N. Jalalian and B. Olofsson, *Synlett*, 2008, **2008**, 592.

80 E. Merritt, J. Malmgren, F. Klinke and B. Olofsson, *Synlett*, 2009, **2009**, 2277.

81 K. Eastman and P. S. Baran, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 3149.

82 A. Ozanne-Beaudenon and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 7065.

83 M. Ochiai, M. Toyonari, T. Nagaoka, D.-W. Chen and M. Kida, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 6709.

84 M. Ochiai, T. Shu, T. Nagaoka and Y. Kitagawa, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 2130.

- 85 F. M. Beringer and S. A. Galton, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 1930.
- 86 B. L. Williamson, P. J. Stang and A. M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 2590.
- 87 L. I. Dixon, M. A. Carroll, T. J. Gregson, G. J. Ellames, R. W. Harrington and W. Clegg, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, **2013**, 2334.
- 88 M. J. Bouma and B. Olofsson, *Chem. - Eur. J.*, 2012, **18**, 14242.
- 89 J. P. Brand and J. Waser, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 4165.
- 90 M. Ochiai, M. Kunishima, Y. Nagao, K. Fuji, M. Shiro and E. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 8281.
- 91 M. D. Bachi, N. Bar-Ner, C. M. Crittall, P. J. Stang and B. L. Williamson, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 3912.
- 92 D. Fernández González, J. P. Brand and J. Waser, *Chem. - Eur. J.*, 2010, **16**, 9457.
- 93 M. E. Fox, A. Gerlach, I. C. Lennon, G. Meek and C. Praquin, *Synthesis*, 2005, 3196.
- 94 S. A. Moteki, S. Xu, S. Arimitsu and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 17074.
- 95 M. Smrcina, S. Vyskocil, B. Maca, M. Polasek, T. A. Claxton, A. P. Abbott and P. Kocovsky, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 2156.
- 96 A. Korostylev, V. I. Tararov, C. Fischer, A. Monsees and A. Börner, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3220.
- 97 M. Noji, M. Nakajima and K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7983.
- 98 P. A. Peixoto, A. Jean, J. Maddaluno and M. De Paolis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 6971.
- 99 K. Matsumoto, K. Dougomori, S. Tachikawa, T. Ishii and M. Shindo, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4754.
- 100 Y. Nagao, T. Kumagai, S. Yamada, E. Fujita, Y. Inoue, Y. Nagase, S. Aoyagi and T. Abe, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]*, 1985, 2361.
- 101 E. Fujita and Y. Nagao, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky, Academic Press, 1989, vol. 45, pp. 1–36.
- 102 G. Li and T. Ohtani, *Heterocycles*, 1997, **45**, 2471.
- 103 G. Li, H. Tajima and T. Ohtani, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 4539.
- 104 H. Adkins and G. Krsek, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 412.
- 105 H. Guo and K. Ding, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 10061.

