

---

# Couplages catalysés par du palladium

## II.1. Introduction

Le catalyseur métallique le plus couramment utilisé pour effectuer les réactions de couplage est de loin le palladium qui a pendant longtemps été le seul métal utilisé pour des couplages à l'échelle industrielle. L'excellente réactivité, la facilité d'utilisation [de nombreuses espèces de Pd(0) ou de Pd(II) sont stables à l'air] et le bon « *turn-over* » des différentes espèces de palladium en font un candidat de choix pour les couplages.

L'importance des couplages au palladium a d'ailleurs été reconnue lorsque E.-I. Negishi, A. Suzuki et R. Heck ont reçu le prix Nobel de chimie en 2010 pour leurs travaux précurseurs sur les couplages pallado-catalysés.

## II.2. Mécanisme général

Les couplages pallado-catalysés permettent la formation d'une liaison carbone-carbone à partir d'un composé **B1** possédant un groupe partant X et d'un composé **B2** ayant une liaison C-M, où M est un métal (Sn, Zn, Zr, Al) ou un métalloïde (B, Si). Le groupe partant X du composé **B1** peut être un halogène, un triflate ou un phosphonate et ces couplages sont généralement catalysés par du palladium(0).

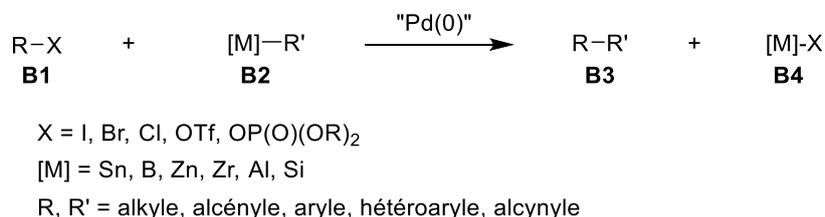


Schéma 2

La plupart des couplages pallado-catalysés suivent un mécanisme similaire (Schéma 3) dont les étapes-clés sont :

- l'addition oxydante (AO) d'une espèce de palladium(0) dans la liaison C-X pour former l'espèce de palladium(II) R-Pd-X,

- une étape de transmétallation (TM) entre l'espèce de palladium(II) et l'organométallique **B2**,
- une élimination réductrice (ER) pour former la liaison carbone-carbone et régénérer l'espèce de palladium(0).

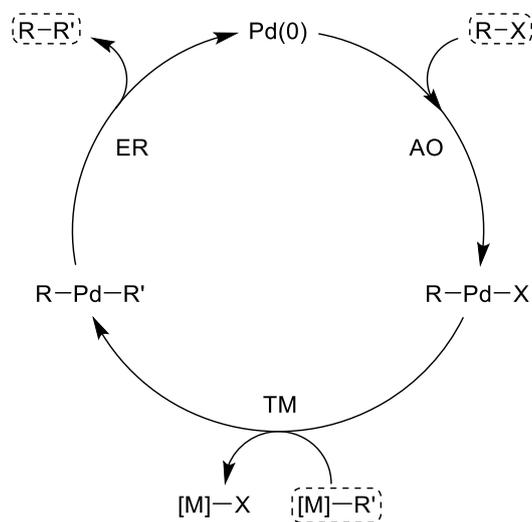


Schéma 3

## II.3. Couplage de Stille

### II.3.1. Présentation du couplage

Le couplage de Stille s'effectue entre un dérivé stannylé **B5** et un composé **B1** possédant un groupe partant et il est catalysé par du palladium(0) (Schéma 4).<sup>9</sup> Les groupements R et R' sont généralement des alcényles, des aryales ou des hétéroaryales porteurs d'un carbone fonctionnel hybridé  $sp^2$  et le groupe partant X est soit un halogène (iode, brome et plus rarement chlore), soit un triflate ou un phosphonate.

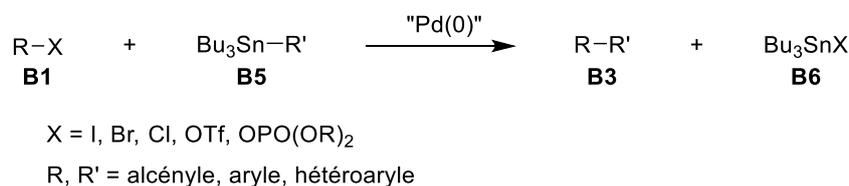


Schéma 4

Ce couplage suit le mécanisme classique de couplage du Schéma 3 avec [M] = SnBu<sub>3</sub>.

<sup>9</sup> (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–524. (b) Diederich, F.; Stang, P. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. (c) Farina, V. *The Stille reaction*; J. Wiley: New York, 1998.

### II.3.2. Couplages intermoléculaires

- Synthèse de l'alisamycine

Il existe dans la bibliographie de nombreux exemples d'application de couplages croisés de type Stille pour réaliser la synthèse de motifs triéniques de molécules naturelles. On peut par exemple citer la synthèse de l'alisamycine, un antibiotique de la famille des manumycines.<sup>10</sup> Le vinylstannane polyfonctionnalisé **B7** a été couplé avec le bromure diénique **B8** pour conduire à l'alisamycine. On peut noter que les conditions douces utilisées ont permis de former le motif triénique (*E,E,E*) en dernière étape de synthèse sans avoir besoin de groupes protecteurs pour les groupements hydroxyles. Le système catalytique utilisé dans cette réaction est un système Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DIBAL-H permettant de générer *in situ* une espèce de palladium(0) par réduction du Pd(II) en Pd(0) (Schéma 5).<sup>11</sup>

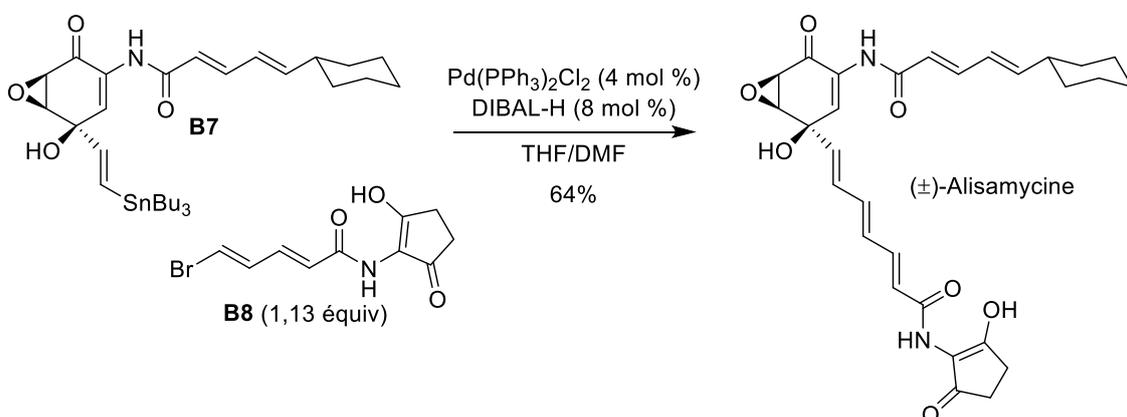


Schéma 5

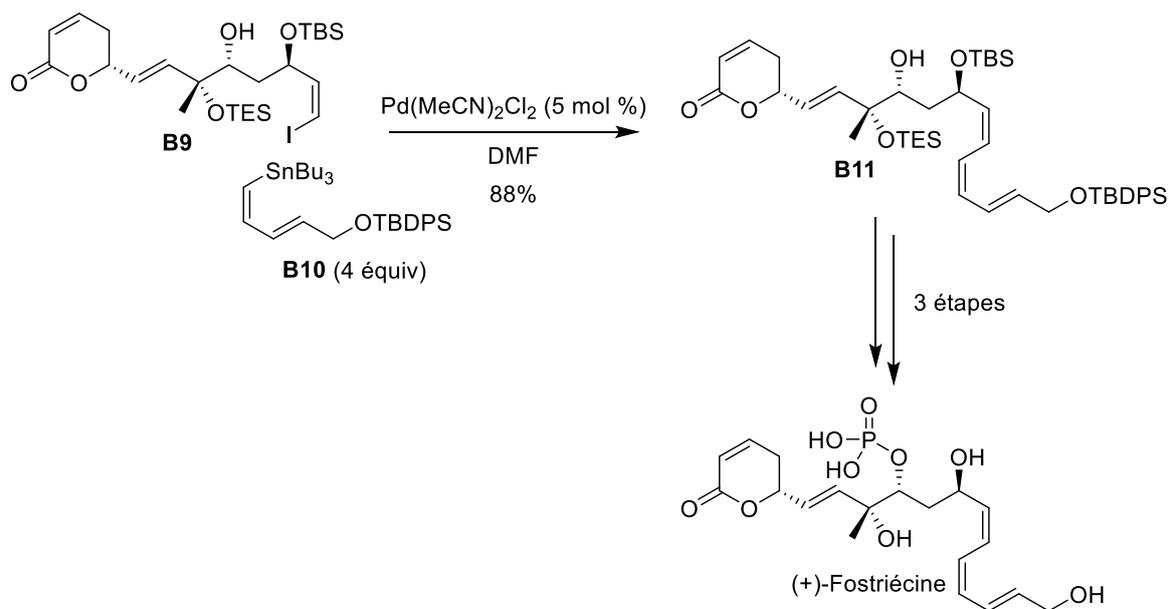
- Synthèse de la (+)-fostriécine

Un autre exemple illustrant les possibilités du couplage de Stille est illustré par la synthèse de la (+)-fostriécine, un inhibiteur sélectif de protéine phosphatase.<sup>12</sup> Dans cette synthèse, le motif triénique (*Z,Z,E*) de la fostriécine a été formé par un couplage de Stille stéréosélectif entre l'iodure vinylique (*Z*)-**B9** et le diénylstannane (*Z,E*)-**B10** conduisant au triène **B11** de configuration (*Z,Z,E*), précurseur avancé de la fostriécine (Schéma 6).

<sup>10</sup> (a) Franco, C. M. M.; Maurya, R.; Vijayakumar, E. K. S.; Chatterjee, S.; Blumbach, J.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1289–1293. (b) Chatterjee, S.; Vijayakumar, E. K. S.; Franco, C. M. M.; Blumbach, J.; Ganguli, B. N.; Fehlhäber, H.-W.; Kogler, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1027–1030.

<sup>11</sup> (a) Taylor, R. J. K.; Alcaraz, L.; Kapfer-Eyer, I.; Macdonald, G.; Wei, X.; Lewis, N. *Synthesis* **1998**, 775–790. (b) Macdonald, G.; Alcaraz, L.; Lewis, N. J.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5433–5436.

<sup>12</sup> Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Okamoto, N.; Esumi, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synthesis* **2009**, 2935–2953.



### II.3.3. Couplages intramoléculaires

Le couplage de Stille peut aussi être utilisé de façon intramoléculaire de manière à former des macrocycles. Les synthèses de la rapamycine réalisées par les équipes de Smith<sup>13</sup> et de Nicolaou<sup>14</sup> fournissent deux exemples intéressants de ces couplages de Stille cyclisants pour former des triènes. La rapamycine est un macrolide cytotoxique, isolé de *Streptomyces*, qui possède des activités immunosuppressive et antibiotique.<sup>15</sup>

Nicolaou *et al.*<sup>14</sup> ont réalisé la synthèse totale de la rapamycine en fermant le macrocycle par un double couplage de Stille entre le bis-iodure vinylique **B12** et l'agrafe bis-stannylée **B13**. Après un premier couplage intermoléculaire pour former le composé intermédiaire **B14**, un couplage intramoléculaire a lieu pour réaliser la macrocyclisation. Signalons que ce couplage, qui constitue la dernière étape de la synthèse, a été réalisé en l'absence de groupes protecteurs pour conduire directement à la rapamycine (Schéma 7).<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Smith III, A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer, J. L.; Leahy, J. W.; Maleczka, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407–5408.

<sup>14</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420. (b) Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318–333.

<sup>15</sup> (a) Vézina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721–726. (b) Swindells, D. C. N.; White, P. S.; Findlay, J. A. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2491–2492.

## II. Couplages catalysés par du palladium

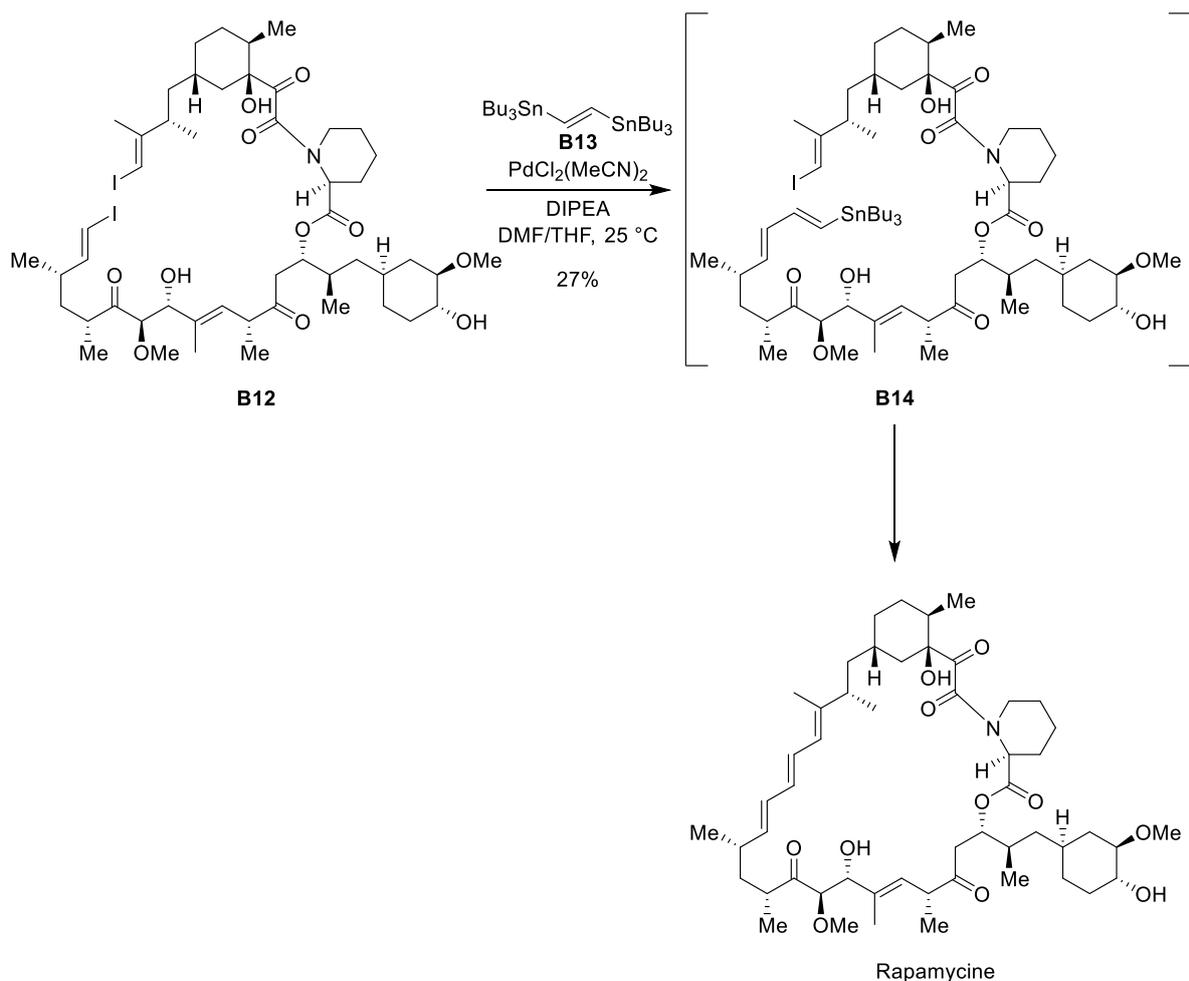


Schéma 7

De leur côté, Smith *et al.*<sup>13</sup> ont utilisé un couplage de Stille intramoléculaire entre le vinylstannane et l'iodure diénique présents dans le composé **B15** pour former le triène de configuration (*E,E,E*) et conduire, après déprotection, à la rapamycine (Schéma 8).<sup>13</sup>

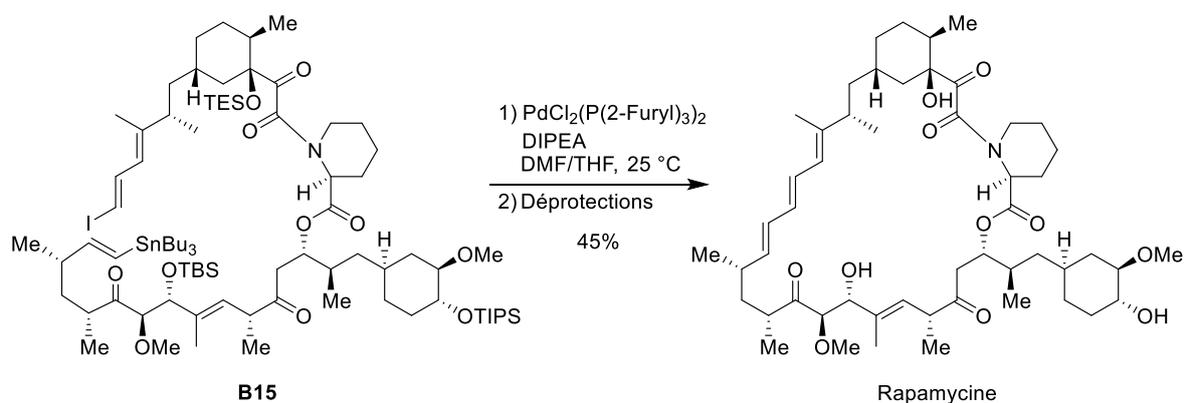


Schéma 8

Le couplage de Stille se révèle être une méthode très utilisée pour former des motifs polyéniques. Les conditions utilisées sont généralement très douces et tolèrent un grand nombre

de groupements fonctionnels comme les alcools, les acides carboxyliques, les amines ou encore les cétones. Cependant la nécessité d'utiliser de l'étain (très toxique) et les problèmes de purification liés aux produits secondaires stannylés formés au cours de la réaction limitent l'utilisation du couplage de Stille à l'échelle industrielle.

## II.4. Couplage de Suzuki-Miyaura

### II.4.1. Présentation du couplage

Le couplage de Suzuki met en jeu un composé **B1** possédant un groupe partant et un dérivé du bore (acide boronique, ester boronique, trifluoroborate de potassium...) **B16**. Cette réaction est catalysée par du palladium(0) en présence d'une base (Schéma 9). Le couplage a lieu généralement entre des atomes de carbone hybridés  $sp^2$  (alcényle, aryle ou hétéroaryle) ou  $sp^3$  (alkyle) et le groupe partant X est soit un halogène (iode, brome et plus rarement chlore), soit un groupement triflate. Un des avantages de ce couplage, par rapport au couplage de Stille, est que les sous-produits borés formés **B17** sont moins toxiques et plus faciles à éliminer que les sous-produits stannylés.

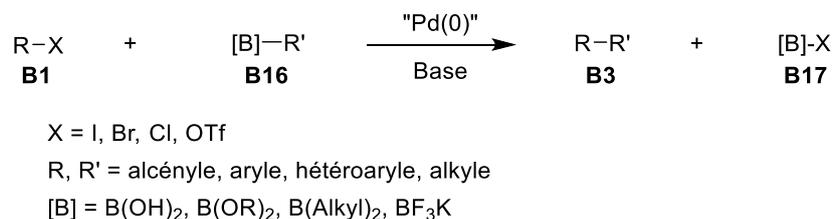


Schéma 9

Le couplage de Suzuki suit le mécanisme général des couplages au palladium du Schéma 3. Le rôle de la base est de faciliter l'étape de transmétallation en activant l'espèce borée **B16**. Dans le cas où celle-ci est un trifluoroborate de potassium (BF<sub>3</sub>K), l'étape de transmétallation est facile et peut s'effectuer sans assistance, mais dans le cas des acides et des esters boroniques, elle nécessite la plupart du temps l'intervention d'une base nucléophile (généralement de type hydroxyde ou alcoolate).

### II.4.2. Mécanisme d'activation du bore

Plusieurs mécanismes ont été envisagés pour cette étape de transmétallation assistée par une base et trois voies principales sont généralement considérées (Schéma 10).<sup>16</sup> La présence d'une base nucléophile peut conduire à la quaternarisation du bore sous forme de « ate

<sup>16</sup> Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54–57.

complexe», ce qui augmente la nucléophilicité du groupe R' et permet l'échange avec le complexe de palladium(II) obtenu par addition oxydante du palladium dans la liaison C–X (Voie A). Il est aussi possible que la base réagisse directement avec l'espèce R–Pd–X et vienne se substituer à l'halogène ou au triflate pour conduire à une espèce hydroxy- ou alcoxy-palladium(II) (Voie B). La quaternarisation de l'espèce borée peut alors avoir lieu avec la base liée au palladium et permettre ainsi à la transmétallation de s'effectuer *via* un cycle à quatre chaînons. Enfin, dans certains cas, il a été montré que la base nucléophile pouvait réagir directement sur l'électrophile organique et c'est alors l'espèce R–OR<sup>2</sup> qui réalise l'addition oxydante pour conduire à l'intermédiaire R–Pd–OR<sup>2</sup> (Voie C), la transmétallation ayant alors lieu de la même manière que pour la voie B.

Il a été montré que le mécanisme suivi par la réaction dépend à la fois des substrats, de la base et des conditions employées.<sup>16</sup>

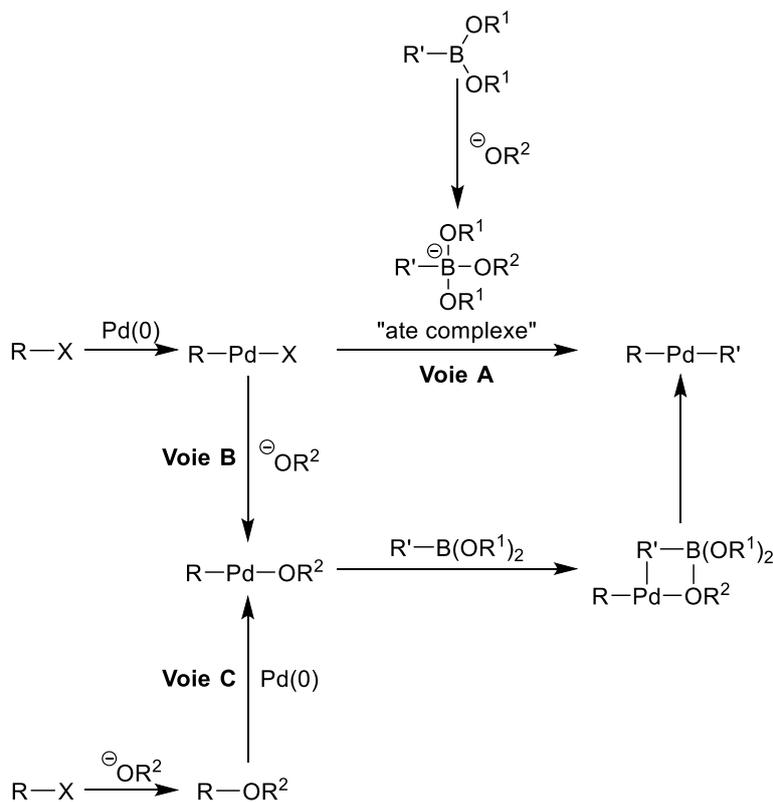


Schéma 10

### II.4.3. Couplages intermoléculaires

Les couplages de Suzuki ont été utilisés dans la synthèse de nombreux produits naturels comportant des motifs triéniques.

- Synthèse de l'apoptolidine

On peut citer la synthèse de l'apoptolidine<sup>17</sup> par Nicolaou *et al.*<sup>18</sup> dans laquelle le motif triénique substitué présent dans **B20** est formé par un couplage de Suzuki entre l'acide boronique vinylique **B18** et le bromure diénique **B19** catalysé par du Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol %), en présence d'acétate de sodium (5 équiv) dans le méthanol. L'alcyne silylé **B20** a été converti en vinylstannane **B21** qui est l'un des fragments avancés de cette synthèse convergente de l'apoptolidine (Schéma 11).<sup>18</sup>

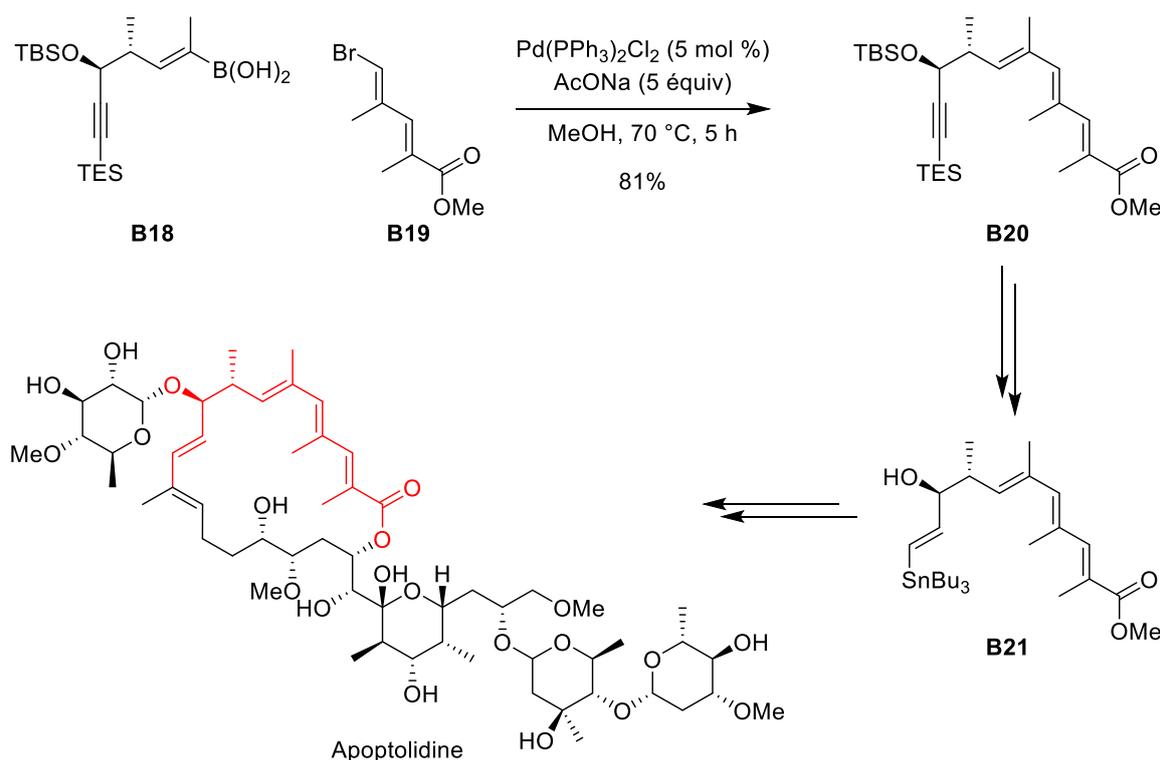


Schéma 11

- Approche synthétique du kijanolide

Un autre exemple de l'utilisation du couplage de Suzuki pour former des triènes a été réalisé par Roush *et al.*<sup>19</sup> dans leur approche synthétique du kijanolide. Le kijanolide est le fragment aglycone de la kijanimicine, une molécule naturelle ayant montré d'intéressantes

<sup>17</sup> Woo Kim, J.; Adachi, H.; Shin-Ya, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 628–630.

<sup>18</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, K. C.; Mitchell, H. J.; Wei, H.-X.; Weyershausen, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3849–3854. (b) Nicolaou, K. C.; Fylaktakidou, K. C.; Monenschein, H.; Li, Y.; Weyershausen, B.; Mitchell, H. J.; Wei, H.; Guntupalli, P.; Hepworth, D.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433–15442. (c) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Sugita, K.; Monenschein, H.; Guntupalli, P.; Mitchell, H. J.; Fylaktakidou, K. C.; Vourloumis, D.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15443–15454.

<sup>19</sup> (a) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268–2278. (b) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151–2161. (c) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2162–2172.

## II. Couplages catalysés par du palladium

propriétés antibiotiques.<sup>20</sup> Un couplage de Suzuki a été réalisé entre l'acide boronique **B22** (1,5 équiv) et la dibromooléfine **B23** en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mol %) et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de thallium pour obtenir le triène **B24** de configuration (*E,E,Z*) avec un rendement de 86%. La sélectivité du couplage qui n'a lieu qu'avec un seul des deux atomes de brome a été expliquée par la différence de vitesse de réaction entre les bromures vinyliques de configuration (*E*) et (*Z*), ceux de configuration (*E*) étant beaucoup plus réactifs.<sup>21</sup> Après protection de l'alcool libre de **B24**, une réaction de Diels-Alder intramoléculaire a permis d'obtenir le composé bicyclique **B25** correspondant au fragment octahydronaphtalène du kijanolide (Schéma 12).

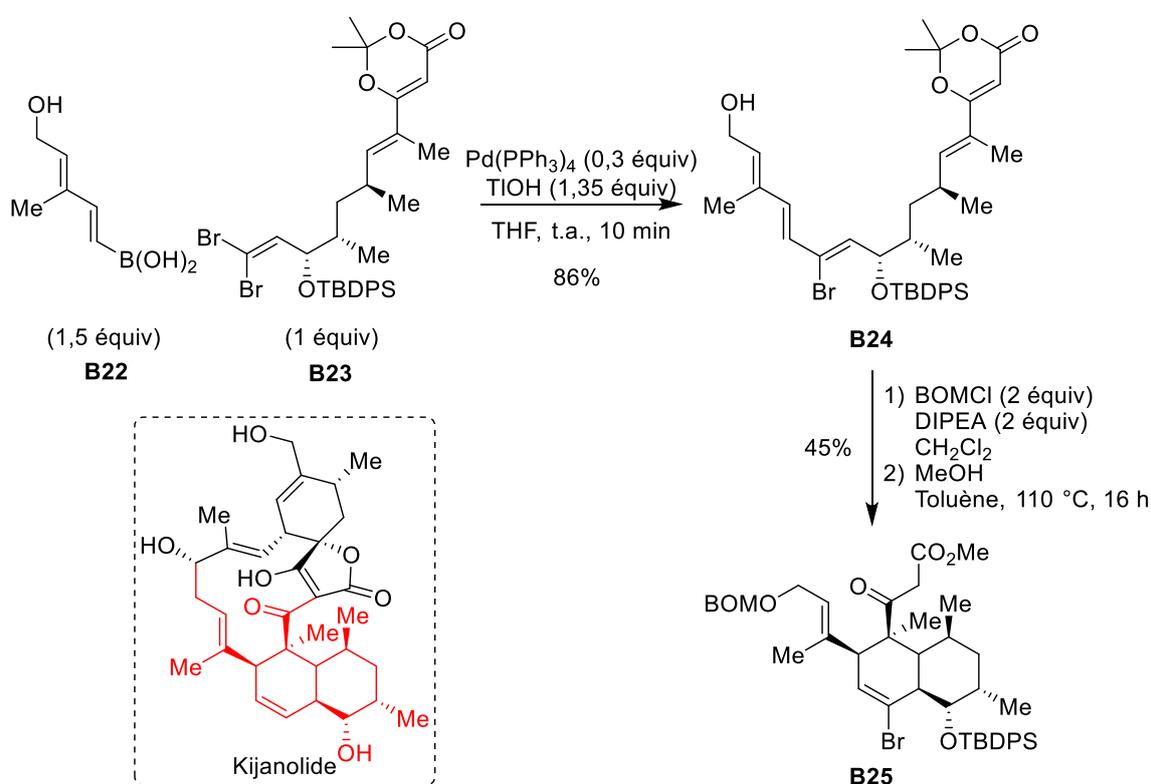


Schéma 12

- Synthèse du leucotriène B4

Le leucotriène B4 est un métabolite de la famille des eicosanoïdes qui jouent un rôle dans la médiation des inflammations, des allergies et de l'asthme et qui suscitent un fort intérêt

<sup>20</sup> (a) Mallams, A. K.; Puar, M. S.; Rossmann, R. R.; McPhail, A. T.; Macfarlane, R. D.; Stephens, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1497–1534. (b) Waitz, J. A.; Horan, A. C.; Kalyanpur, M.; Lee, B. K.; Loebenberg, D.; Marquez, J. A.; Miller, G.; Patel, M. G. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1101–1106.

<sup>21</sup> (a) Rossi, R.; Carpita, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2529–2532. (b) Roush, W. R.; Moriarty, K. J.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6509–6512.

synthétique de la part des chimistes.<sup>22</sup> En 1990, l'équipe de Sato a proposé une synthèse du leucotriène B4 faisant intervenir, comme étape-clé, un couplage de Suzuki entre les fragments avancés **B27** et **B28** comportant respectivement un diényl-siamylborane et un iodure vinylique. Le bis(siamyl)borane **B27** a été préparé *in situ* par hydroboration de l'ényne **B26** correspondant. La déprotection des deux alcools du triène **B29**, obtenu après couplage, a permis d'isoler le leucotriène B4 (Schéma 13).<sup>23</sup>

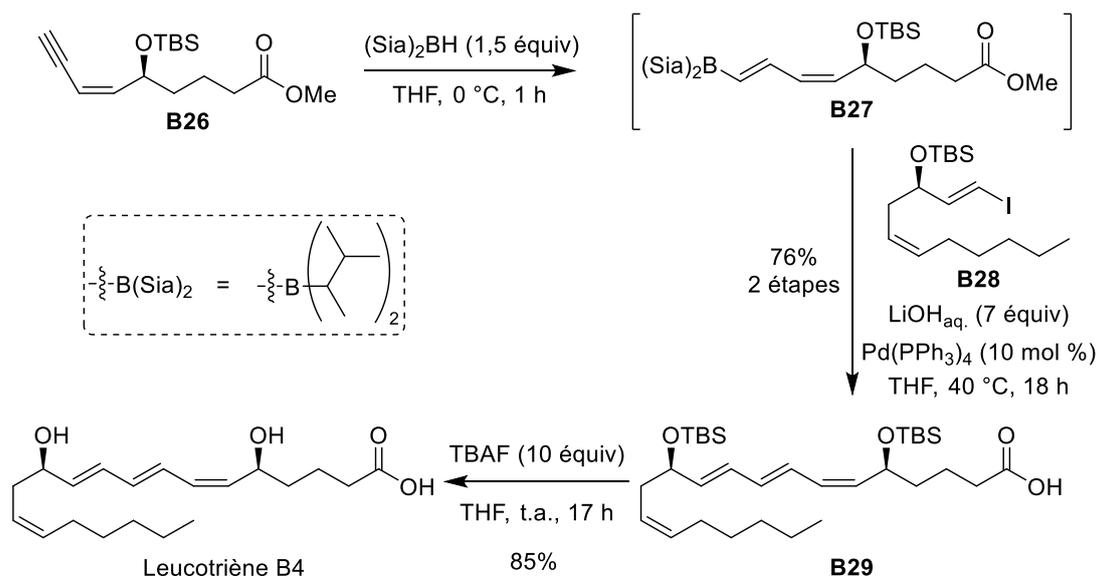


Schéma 13

#### II.4.4. Couplage intramoléculaire

- Synthèse de l'oximidine II

Dans leur synthèse formelle de l'oximidine II, Molander *et al.* ont employé un couplage de Suzuki intramoléculaire.<sup>24</sup> L'oximidine II est une macrolactone isolée de la bactérie *Pseudomonas sp.* Q52002 qui a montré une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules oncogènes modifiées *ras* et *src* à des concentrations nanomolaires.<sup>25</sup> Dans cette synthèse, le composé **B30** comportant à la fois un bromure diénique de configuration (*Z,Z*) et un trifluoroborate de potassium vinylique de configuration (*E*) a été traité dans les conditions de Suzuki [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol %), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 équiv), THF/H<sub>2</sub>O (10/1), reflux, 20 h], dans un milieu dilué à 1 mM pour conduire au composé cyclisé **B31** possédant un motif triénique de

<sup>22</sup> Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serhan, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1100–1116.

<sup>23</sup> Kobayashi, Y.; Shimazaki, T.; Taguchi, H.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5324–5335.

<sup>24</sup> Molander, G. A.; Dehmel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313–10318.

<sup>25</sup> Kim, J. W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153–155.

configuration (*Z,Z,E*). Après quelques transformations fonctionnelles, le composé **B32**, précurseur connu de l'oximidine II,<sup>26</sup> a été obtenu (Schéma 14).

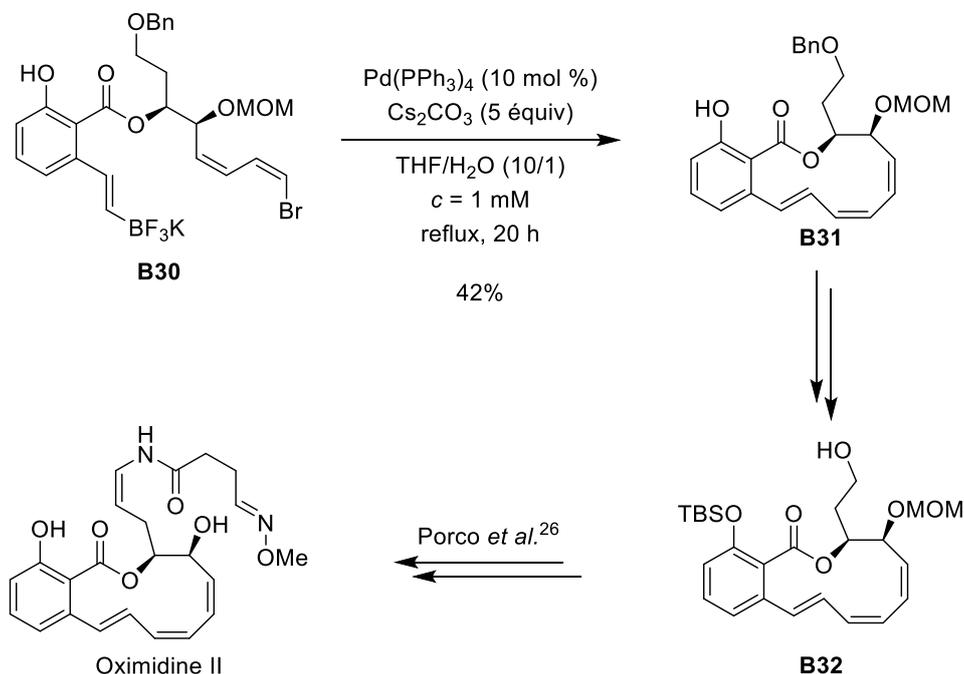


Schéma 14

## II.5. Couplage de Negishi

### II.5.1. Présentation du couplage

Le couplage de Negishi, catalysé par du palladium(0), se fait entre un dérivé organométallique **B2** tel qu'un organozincique, un organoaluminique ou un organozirconocène et un composé de type **B1** (Schéma 15).<sup>27</sup> Les couplages ont lieu entre des atomes de carbone hybridés  $\text{sp}^3$ ,  $\text{sp}^2$  ou  $\text{sp}$  ; le groupe partant X du composé **B1** est généralement un halogène (iode, brome et plus rarement chlore) mais des triflates ou des phosphonates peuvent être également utilisés comme groupe partant. On peut noter qu'étant donné l'instabilité des composés organométalliques mis en jeu dans ces couplages, ils ne sont la plupart du temps pas isolés et sont donc généralement préparés *in situ*.

<sup>26</sup> Wang, X.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6040–6041.

<sup>27</sup> Pour une revue voir : (a) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 71–87. Utilisation d'organoaluminiques : (b) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729–6731. Utilisation d'organozinciques : (c) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684. (d) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823. (e) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358–360. Utilisation d'organozirconiens : (f) Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1027–1030.

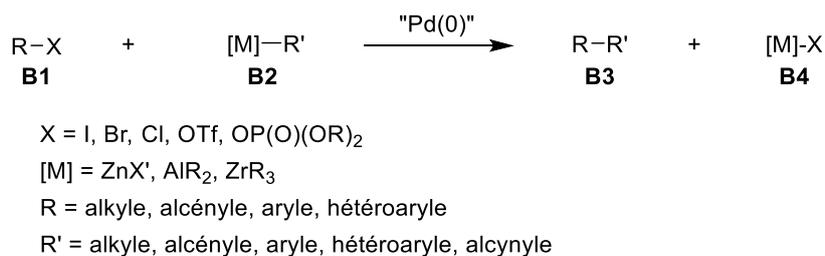


Schéma 15

Le couplage de Negishi suit le mécanisme général des couplages au palladium du Schéma 3.

## II.5.2. Couplages intermoléculaires

- Synthèse de la scyphostatine (organozincique)

Un couplage de Negishi a été utilisé par l'équipe de Pettus pour réaliser la synthèse d'un analogue de la scyphostatine, qui est un inhibiteur de la N-SMase, une enzyme dont la régulation pourrait permettre de traiter certaines inflammations et certaines maladies auto-immunes.<sup>28</sup> Lorsque l'iodure diénique **B33** a été traité par 1,2 équivalent du vinylzincique **B35** (préparé *in situ* à partir de l'iodure vinylique **B34** correspondant) en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6 mol %) dans le THF, le triène **B36**, comportant une chaîne aliphatique analogue à celle de la scyphostatine, a été isolé. Ce triène **B36** a été transformé en **B37**, analogue simplifié de la scyphostatine (Schéma 16).<sup>29</sup>

<sup>28</sup> Tanaka, M.; Nara, F.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T.; Ogita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7871–7872.

<sup>29</sup> Cha, J. Y.; Burnett, G. L.; Huang, Y.; Davidson, J. B.; Pettus, T. R. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1361–1371.

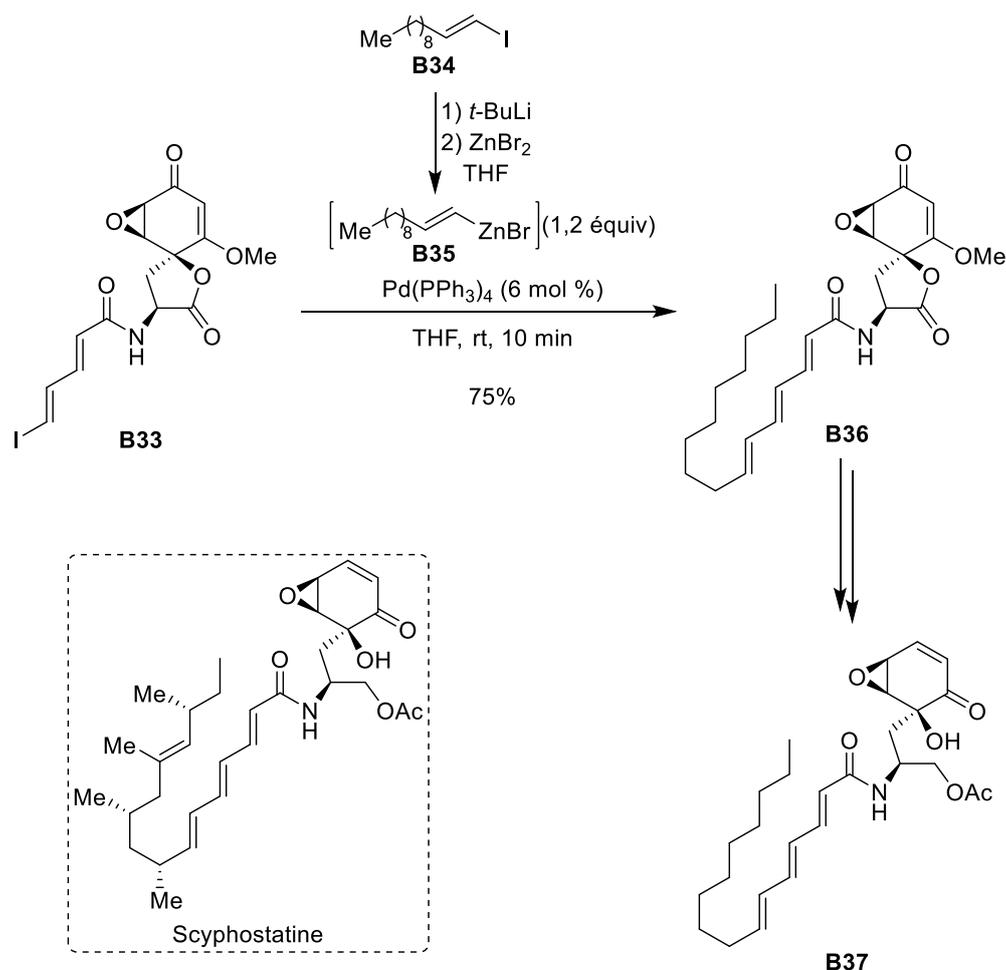


Schéma 16

- Synthèse d'un fragment de l'amphotéricine B (organozirconocène)

Lors de la synthèse du fragment C21-C37 de l'amphotéricine B,<sup>6</sup> Negishi *et al.* ont utilisé, en début de synthèse, un couplage de Negishi entre l'organozirconocène, provenant de l'hydrozirconation de l'ényne **B38** par le réactif de Schwartz Cp<sub>2</sub>ZrHCl (préparé *in situ*),<sup>30</sup> et le bromure vinylique **B39** en présence du complexe de palladium PEPPSI™-iPr (1 mol %). Le triène acétylénique **B40** a été isolé avec un rendement de 82% et il a été transformé en l'hexaène **B41** qui comporte six des sept doubles liaisons du fragment polyénique C20-C33 de l'amphotéricine B (Schéma 17).<sup>31</sup>

<sup>30</sup> Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.

<sup>31</sup> Wang, G.; Xu, S.; Hu, Q.; Zeng, F.; Negishi, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12938–12942.

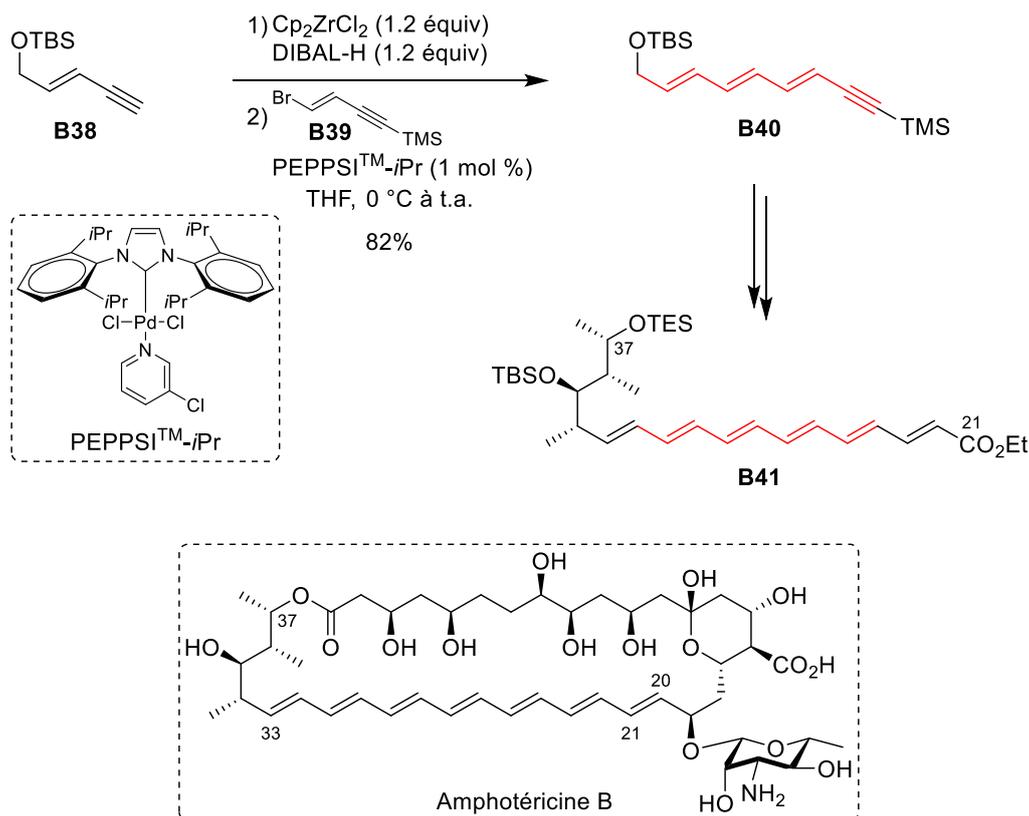


Schéma 17

## II.6. Couplage de Hiyama

### II.6.1. Présentation du couplage

Le couplage de Hiyama a lieu entre un dérivé organosilylé **B42** et un composé possédant un groupe partant **B1** ; il est catalysé par du palladium(0) (Schéma 18).<sup>32</sup> Le couplage se fait entre des atomes de carbone hybridés  $\text{sp}^3$ ,  $\text{sp}^2$  ou  $\text{sp}$  ; le groupe partant X de **B1** est un halogène (iode ou brome) ou un triflate. Ce type de couplage présente un certain nombre d'avantages par rapport aux autres couplages comme d'une part la faible toxicité des sous-produits silylés **B43**, et d'autre part la grande stabilité de la plupart des composés **B42** qui peuvent être purifiés et stockés aisément, contrairement aux acides boroniques impliqués dans le couplage de Suzuki ou aux organométalliques impliqués dans le couplage de Negishi. L'inconvénient majeur de ce type de couplage est la faible polarisation de la liaison C–Si et les produits silylés sont donc peu réactifs lors de l'étape d'échange Si/Pd. Il est donc nécessaire d'activer le silicium pour réaliser le couplage de Hiyama.

<sup>32</sup> (a) Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1982**, *1*, 542–549. (b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920.

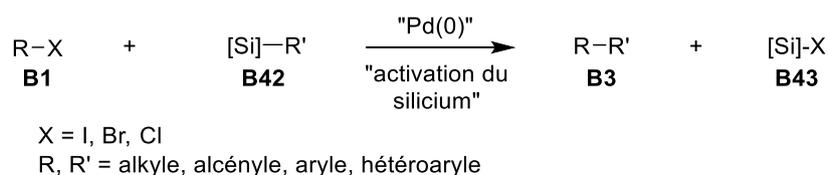


Schéma 18

Le couplage de Hiyama suit le mécanisme classique de couplage au palladium du Schéma 3. L'étape-clé du couplage est la transmétallation qui n'est possible qu'avec une espèce de silicium activée.

### II.6.2. Méthodes d'activation du silicium

Plusieurs méthodes ont été décrites pour activer le silicium. La méthode la plus couramment utilisée est l'activation par des ions fluorure de diméthylbenzylsilanes (BDMS) (activation du silicium sous forme d'un « ate complexe »<sup>33</sup>) (Schéma 19, éq 1) ou d'organosilanols préparés au préalable<sup>34</sup> (Schéma 19, éq 2) ou obtenus *in situ* à partir d'organosilétanes<sup>35</sup> (Schéma 19, éq 3). Il est aussi possible d'éviter l'utilisation d'ions fluorures et d'activer le silicium sous forme de silanolate par déprotonation d'un silanol<sup>36</sup> (Schéma 19, éq 4).

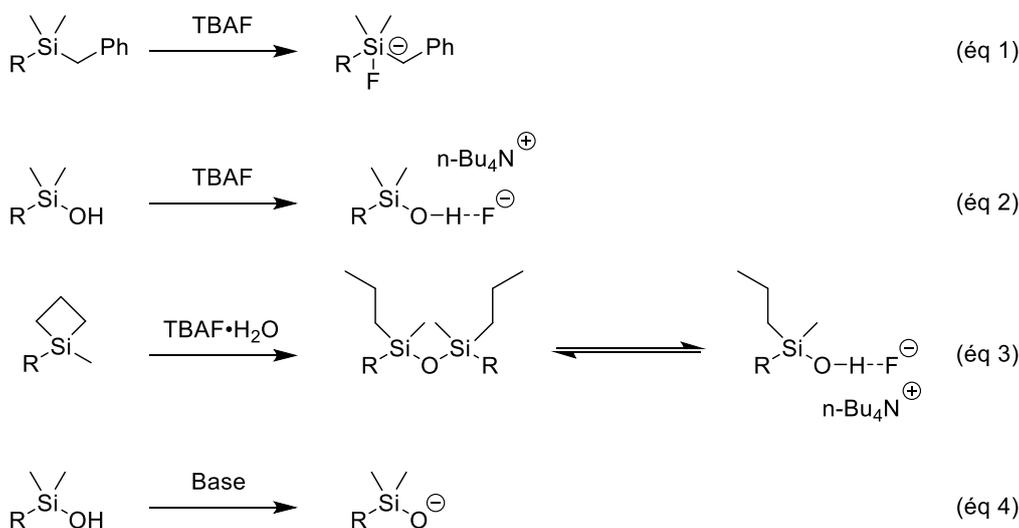


Schéma 19

<sup>33</sup> Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8004–8005.

<sup>34</sup> (a) Denmark, S. E.; Wehrl, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 565–568. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3771–3774.

<sup>35</sup> (a) Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821–5822. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835–846.

<sup>36</sup> (a) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439–6440. (b) Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9151–9154.

### II.6.3. Couplage intermoléculaire

- *Synthèse de la fostriécine*

L'équipe de Trost a utilisé un couplage de Hiyama pour former la partie triénique de la fostriécine. Le vinylsilane **B44** a été mis en réaction avec l'iodure diénique **B45** en présence de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (5 mol %) et de fluorure de tétrabutylamonium (TBAF) (4 équiv) pour conduire à la déphosphofostriécine **B46** avec un rendement de 54%.<sup>37</sup> Avec la synthèse de **B46** l'équipe de Trost a réalisé une synthèse formelle de la fostriécine puisque Boger *et al.* avaient montré que **B46** était un précurseur de la fostriécine<sup>38</sup> (Schéma 20).

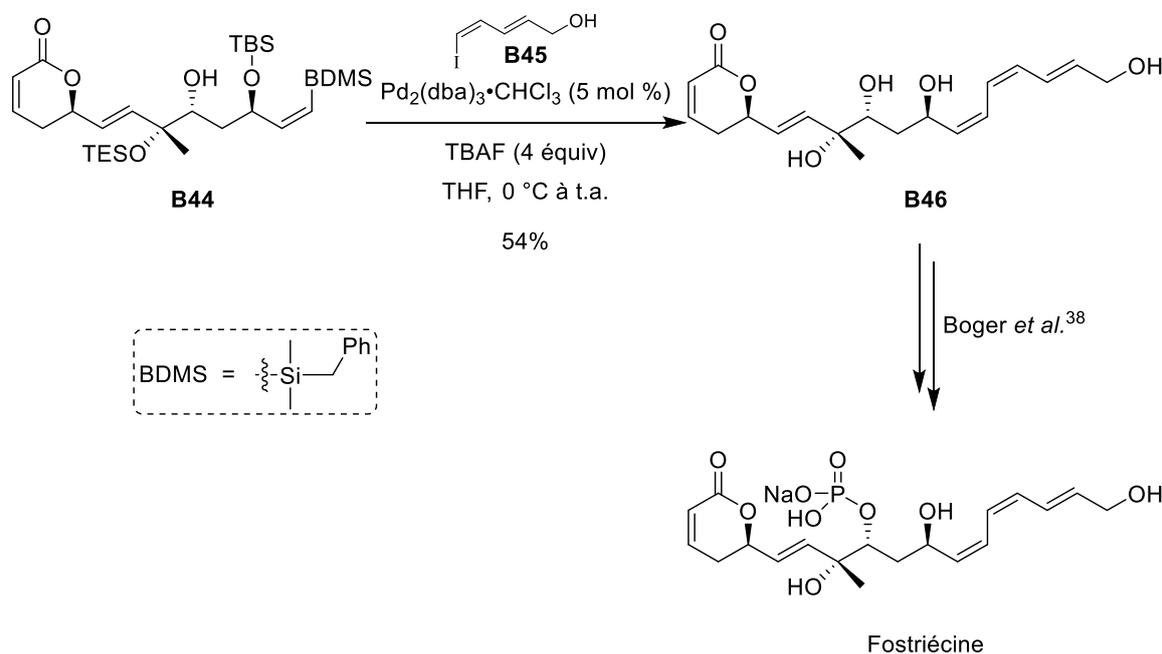


Schéma 20

## II.7. Couplage de Heck

### II.7.1. Présentation du couplage

Le couplage de Heck a lieu entre un dérivé électrophile de type **B1** et un alcène **B47**. Ce couplage est catalysé par du palladium(0) et a lieu en présence d'une base (Schéma 21).<sup>39</sup> La particularité de ce couplage réside dans le fait que la double liaison de **B47** n'a pas besoin d'être fonctionnalisée par un hétéroatome (métal, bore, silicium...), ce qui est intéressant en termes d'économie d'atomes. Un inconvénient à signaler concerne l'utilisation de composés **B47** dans

<sup>37</sup> Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666–3667.

<sup>38</sup> Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161–4167.

<sup>39</sup> Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390.



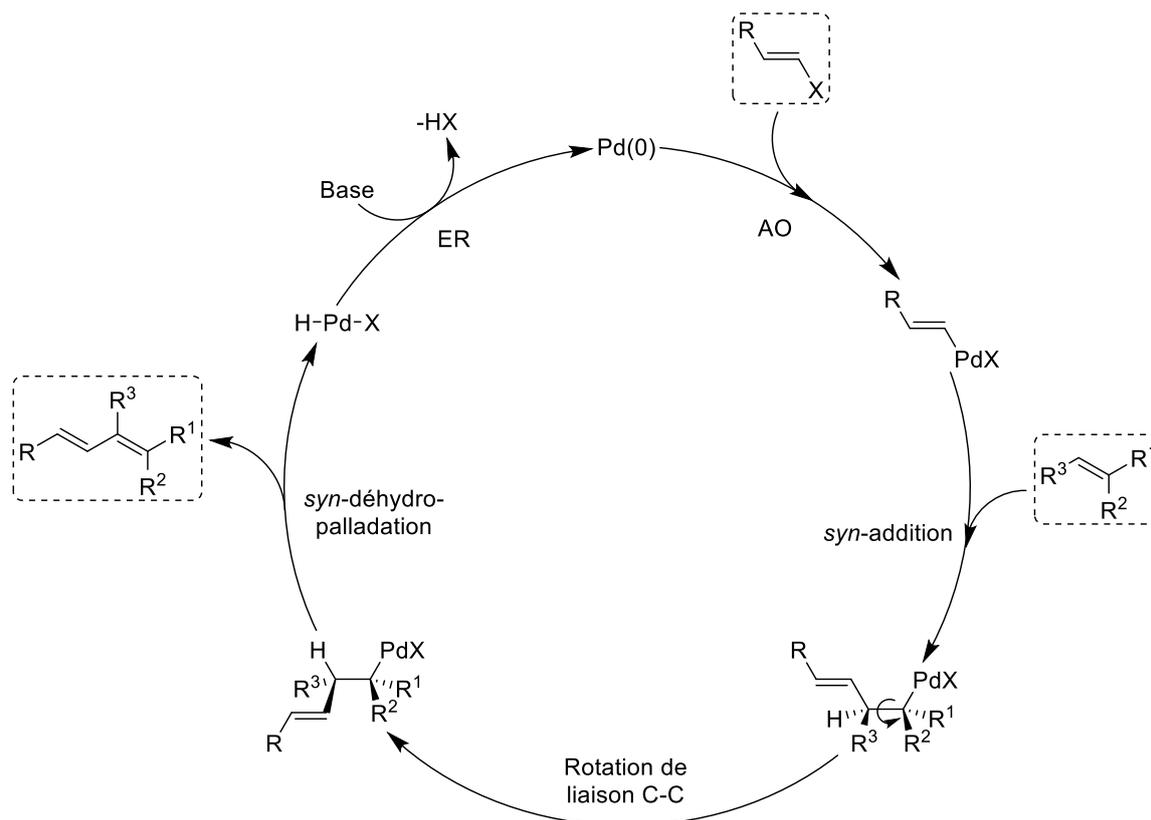


Schéma 22

### II.7.3. Couplage intermoléculaire

- Approche synthétique de la spinosyne A

Un couplage de Heck a été utilisé par Liu *et al.* pour former le motif triénique d'un précurseur de la spinosyne A, un macrolide issu de *Saccharopolyspora spinosa* possédant des propriétés insecticides.<sup>40</sup> Lorsque l'iodure vinylique **B50** a été mis en réaction avec l'ester diénique conjugué **B51** dans les conditions de Heck [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , TBACl, DMF, 60 °C], le triène conjugué **B52** a été obtenu avec un rendement de 68% et une sélectivité *E/Z* de 6/1 pour la double liaison en position C4.<sup>41</sup> Le composé **B52** est un précurseur biomimétique de la spinosyne A (Schéma 23).

<sup>40</sup> Kirst, H. A.; Michel, K. H.; Martin, J. W.; Creemer, L. C.; Chio, E. H.; Yao, R. C.; Nakatsukasa, W. M.; Boeck, L. D.; Ocolowitz, J. L.; Paschal, J. W.; Deeter, J. B.; Jones, N. D.; Thompson, G. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4839–4842.

<sup>41</sup> Kim, H. J.; Pongdee, R.; Wu, Q.; Hong, L.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14582–14584.