

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

VERS LA SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES NATURELS DE LA FAMILLE DES
AMARYLLIDACEAE

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR

SAMUEL BLAIS

NOVEMBRE 2024

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.12-2023). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier ma conjointe pour son soutien et son encouragement dans le projet de complétion de cet ouvrage scientifique. Sans elle, mes rêves ne resteraient que des rêves. Je voudrais particulièrement remercier mon professeur, Sylvain Canesi, pour m'avoir donné la chance de reprendre mes études graduées à deux reprises durant mon parcours difficile. Avoir été un étudiant-chercheur au sein du Laboratoire de Méthodologies et Synthèse de Produits Naturels aura été le plus beau cadeau qu'on puisse m'offrir, une opportunité incomparable d'acquérir les fondements pour une carrière prometteuse et remplie de succès. Je tiens à souligner les efforts de mes anciens collègues d'étude; Vincent Hamel, qui a apporté beaucoup de joie et une atmosphère motivante dans ce laboratoire, Elsa Deruer, avec qui les échanges ont solidifié une meilleure compréhension de la chimie organique, et Maxime Denis, qui aura démontré un talent inégalé en marchant sur mes traces et en finalisant ce grand projet. J'ajouterai un gros merci à tous les employé(e)s de l'UQAM pour avoir contribué, chacun à sa façon, au déroulement fluide des recherches académiques, en particulier Luc Arsenault pour son dévouement à offrir un accès économique aux produits et équipements de laboratoire pour tout chercheur passionné.

DÉDICACE

À mon défunt enfant adoptif qui, par sa personnalité attachante, avait su disperser le brouillard dans ma vie. Puisse, ce moment de joie, revenir en moi avant d'en finir.

Papi Chulo Lito (aka Paprika)

AVANT-PROPOS

J'ai eu un parcours particulier. Le produit que voici est le résultat de plus de 3 ans de travail académique ajouté à près de 7 ans de lecture scientifique sur mon temps libre. Les propos émis dans ce manuscrit sont l'interprétation du meilleur de mes connaissances des phénomènes chimiques appliqués à un projet de synthèse totale qui a pour but de démontrer la polyvalence et la compétence du groupe de recherche dirigé par le Pr Sylvain Canesi de l'UQAM. Étant considéré comme un ouvrage scientifique, une objectivité sera maintenue pour l'intégralité de ce document.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	iv
LISTE DES SCHÉMAS	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	xi
RÉSUMÉ	xv
ABSTRACT	xvi
INTRODUCTION	1
0.1 De l'alchimie à la pharmaceutique	1
0.2 La découverte de médicament	1
0.3 La synthèse totale	2
0.4 Les <i>Amaryllidaceae</i>	2
0.5 Cibles et travaux précédents	3
0.6 L'expertise du groupe Canesi.....	8
0.7 Notre stratégie.....	10
0.7.1 Désaromatisation oxydative de phénol à l'iode hypervalent.....	10
0.7.2 Processus Mizoroki-Heck stéréosélectif	12
0.7.3 Procédure tandem Rétro-Michael oxydative.....	13
0.8 Le but de ce projet	14
CHAPITRE I Étapes préliminaires - Modèle Canesi.....	16
1.1 Le modèle et la rétrosynthèse	17
1.2 Étapes réactionnelles	19
1.2.1 Amination réductrice.....	19
1.2.2 Acylation sur l'amine	20
1.2.3 Désaromatisation du phénol.....	21

1.2.4	Couplage de l'aryle sur l'alcène.....	21
1.3	Alternatives.....	23
CHAPITRE II Étude de voie de synthétique - Modèle Blais-Canesi		24
2.1	Modification du modèle et de la rétrosynthèse.....	25
2.2	Réaction de Ullmann	26
2.3	Désaromatisation en version intramoléculaire.....	27
2.4	Réaction de Mizoroki-Heck.....	28
2.5	Dihydroxylation <i>syn</i>	29
2.6	Réduction de cétone dirigée.....	30
2.7	Protection des alcools	31
2.8	Réduction de l'hémiacétal	33
2.9	Réactions secondaires	34
2.10	Hydrogénation	35
2.11	Rétro-Michael	36
2.12	Oxydation benzylique.....	37
CHAPITRE III Synthèse totale.....		39
3.1	Nouveau fragment aromatique	40
3.2	Réaction de Schotten-Baumann.....	42
3.3	Solvants dispendieux	43
3.4	Mizoroki-Heck asymétrique	43
3.5	Parachèvement sans chromatographie.....	46
3.6	Réduction d'Evans-Saksena.....	47
3.7	Protection silylée	47
3.8	Stéréochimie par analyse RMN.....	48
3.9	Synthèse d'un analogue de la <i>trans</i> -dihydrolycoricidine.....	50
3.9.1	Hydrogénation au nickel	50

3.9.2	Oxydation sans métaux lourds	51
3.9.3	Analogue final.....	52
3.10	Synthèse de l'isolycoricidine	53
3.10.1	Protection des alcools.....	54
3.10.2	Migration de l'alcène.....	55
3.10.3	Rétro-Michael	56
3.10.4	Le produit final.....	58
CONCLUSION.....		59
ANNEXE A Partie expérimentale		61
ANNEXE B HPLC sur colonne chirale des produits de la réaction de Heck		121
ANNEXE C Tableau comparatif pour le produit naturel (7) - isolycoricidine.....		126
ANNEXE D Article 1: "Synthetic study on the lycoricidine alkaloids".....		128
ANNEXE E Article 2: " Rapid transformation of sulfinate salts into sulfonates promoted by a hypervalent iodine(III) reagent"		135
BIBLIOGRAPHIE		141

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma	Page
0.1 Alcaloïdes de la famille des <i>Amaryllidaceae</i>	3
0.2 Réactions clés de la synthèse de Morken	5
0.3 Réaction clé de la synthèse de McNulty	6
0.4 Réactions clés de la synthèse de Bingham et Sarlah	7
0.5 Quelques synthèses à partir de phénol par le groupe de Canesi	8
0.6 Mécanisme de désaromatisation à l'iode hypervalent	9
0.7 Cycle catalytique de Mizoroki-Heck	11
1.1 Rétrosynthèse envisagée	15
1.2 Rétrosynthèse du modèle A.....	16
1.3 Synthèse de l'intermédiaire phénolique du modèle A	17
1.4 Désaromatisation oxydative de l'intermédiaire phénolique du modèle A ..	19
1.5 Couplage de Mizoroki-Heck sur le modèle A	19
1.6 Dégradation de l'intermédiaire 34 sur le modèle A	20
2.1 Rétrosynthèse du modèle B	23

2.2	Synthèse de l'intermédiaire phénolique sur le modèle B	24
2.3	Désaromatisation oxydative sur le modèle B	25
2.4	Couplage de Mizoroki-Heck le modèle B	26
2.5	Dihydroxylation de Upjohn et réduction d'Evans-Saksena sur le modèle B	27
2.6	Protection TBS et réduction avec DIBAL-H sur le modèle B.....	29
2.7	État de transition suggéré pour la réduction avec DIBAL-H	31
2.8	Réactions secondaires observées	31
2.9	Hydrogénation et rétro-Michael oxydative sur le modèle B	32
2.10	Oxydation benzylique et déprotection sur le modèle B	34
3.1	Rétrosynthèse pour la <i>trans</i> -dihydrolycoricidine	37
3.2	Synthèse du fragment 1,3-benzodioxole (22).....	38
3.3	Réaction de Schotten-Baumann	38
3.4	Réaction de désaromatisation oxydative optimisée	39
3.5	Réaction de Mizoroki-Heck racémique	40
3.6	Réaction de Mizoroki-Heck asymétrique	40
3.7	Réaction de dihydroxylation d'Upjohn	42
3.8	Réaction de réduction d'Evans-Saksena	42

3.9	Réaction de protection silylée	43
3.10	Réaction de réduction au DIBAL-H	44
3.11	Assignation et configuration stéréochimique relative du composé 63	44
3.12	Réaction d'hydrogénation au nickel	45
3.13	Réactions tandem d'oxydation rétro-Michael et oxydation de Pinnick	46
3.14	Réaction de déprotection des alcools silylés	47
3.15	Synthèse d'un diastéréoisomer de la <i>trans</i> -dihydrolycoricidine	48
3.16	Rétrosynthèse pour l'isolycoricidine	49
3.17	Réaction de protection par acétylation des alcools	49
3.18	Réactions d'addition de Michael et réduction du thioéther	50
3.19	Réaction d'oxydation sélective de l'alcool primaire	51
3.20	Réactions de déprotection des alcools et rétro-Michael	51
3.21	Synthèse de l'isolycoricidine (7).....	52

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

%	Pourcentage
α	Alpha
β	Bêta
°C	Degrés Celsius
π	Pi
σ	Sigma
λ	Lambda
Δ	Delta (ici, signifie « chauffage »)
Ac	Acétyle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Brmd	Basé sur la récupération de matière de départ
Bz	Benzoyle
Cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
cod	Cyclooctadiène
COSY	Spectroscopie de corrélation
dba	Dibenzilidèneacétone
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
Dia	Diastéréoisomère
DIB	(Diacétyloxy)benzène
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium

DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
E	Entgegen (en français : opposé)
ee	Excès énantiomérique
<i>ent-</i>	Énantiomère
Et	Éthyle
ESI	Ionisation par électronébuliseur
Gp	Groupement protecteur
HFIP	Héxafluoroisopropanol
HTIB	[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IC ₅₀	Concentration d'inhibition à 50 %
Im.	Imidazole
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
M	Molaire
<i>m</i> -CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MHz	Mégahertz
MOMCl	Méthoxychlorométhane
MPM	Méthoxy phényle Méthylène
N	Normal

NBS	N-bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	Butyle linéaire
<i>n</i> -Dec	Décyle linéaire
NMO	N-méthylmorpholine-N-oxyde
NOE	Effet Overhauser nucléaire
Nuc	Nucléophile
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Pd/C	Palladium sur charbon
PDMS	Phényldiméthylsilyle
Ph	Phényle
PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
pin	Pinacol
PPh ₃	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
Pr.	Professeur
R	Reste (carboné ou hétéroatomique)
Rac	Racémique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rx	Réaction
(S)-BINAP	(S)-(-)-2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
S _E Ar	Substitution électrophile aromatique
SET	Transfert d'électron célibataire (single electron transfert)
SMHR	Spectromètre de masse à haute résolution
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle

TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle ester de trifluorométhanesulfonate
TEMPO	Oxyde de 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
Ts	Tosyle
TPAP	Perrhuténate de tétrapropylammonium
UV	Ultraviolet
Y	Hétéroatome
Z	Zusammen (en français : ensemble)

RÉSUMÉ

Les alcaloïdes de la famille des Amaryllidacées ont montré une inhibition prometteuse de la croissance de diverses cellules cancéreuses. Afin de pallier la faible abondance naturelle de ces composés dans les sources végétales, plusieurs équipes de recherche ont développé des voies de synthèse chimique pour un ou plusieurs de ces alcaloïdes. Ces molécules complexes représentent un grand défi pour les chimistes. Elles possèdent de 4 à 6 centres stéréogènes contigus avec de multiples alcools difficilement différenciables. De plus, elles comportent souvent 4 cycles incluant un éther méthylènedioxy, un cycle benzénique, un lactame et un polyol cyclohexane. Bien que les études de ces analogues aient démontré que le polyol ainsi que le cycle lactame sont essentiels à l'activité biologique recherchée, la plupart des synthèses forment le cycle lactame à un stade avancé de la synthèse, ce qui n'est pas optimal pour la synthèse de nouveaux analogues. Notre stratégie pour la synthèse de quelques-uns de ces composés apparentés consiste à utiliser une oxydation phénolique médiée par l'iode hypervalent pour permettre la fonctionnalisation rapide du squelette principal du polyol tout en formant le cycle lactame dès le début avec une réaction de couplage asymétrique de Heck. Voici le parcours qui montre la complexité derrière la synthèse totale de ces produits.

Mots clés : Synthèse totale, produit naturel, alcaloïde, iode hypervalent, Heck asymétrique.

ABSTRACT

The *Amaryllidaceae* alkaloids have shown promising growth inhibition against various cancer cells. In order to address the low natural abundance of these compounds in plant sources, multiple research teams have developed chemical synthesis routes of one or more of the alkaloids. These complex molecules offer a great challenge for chemists. They have from 4 to 6 contiguous stereocenters with multiple alcohols hardly differentiated. Moreover, they often possess 4 rings including a methylenedioxy ether, a benzene ring, a lactame and a cyclohexane polyol. While the studies of these analogs have demonstrated that the polyol as well as the lactam ring are essential for the desired biological activity, most synthesis form the lactam ring at a late stage during the synthesis and, therefore, it's not optimal for the synthesis of new analogs. Our strategy towards the synthesis of a few of such related compounds is to use a phenolic oxidation mediated by hypervalent iodine to allow the rapid functionalization of the main polyol skeleton while forming the lactam ring in the early stage with an asymmetric Heck coupling reaction. Here's the journey that shows the complexity behind the total synthesis of such products.

Keywords: Total synthesis, natural product, alkaloid, hypervalent iodine, asymmetric Heck.

INTRODUCTION

0.1 De l'alchimie à la pharmaceutique

La chimie se définit par : "une partie des sciences physiques qui étudie la constitution atomique et moléculaire de la matière et les interactions spécifiques de ses constituants."¹ Les premières traces remontent au Moyen Âge. À l'époque, désigné alchimie, il s'agissait de l'exploration des métaux natifs puis de l'appriivoisement du feu pour la transformation de minerais. Depuis les dernières années, cette science est considérée comme l'une des plus complexes tant sur l'aspect théorique que méthodologique. La chimie actuelle touche une vaste gamme de science telle que la physique, la géologie, la géochimie, mais aussi la biochimie et la médecine, pour en nommer que quelques-unes. Ces dernières ont contribué à l'explication de plusieurs phénomènes menant ainsi, entre autres, à la production d'aliments et de médicaments.²

0.2 La découverte de médicament

À partir du 16^e siècle, Paracelse établit les fondements de la pharmacie avec les principes de toxicologie et la relation dose-effet, qui sont bien résumés par la célèbre phrase : "Tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose." À l'époque, la plupart des remèdes étaient de provenance naturelle. La chimie organique fut inventée dans les années 1828 avec Friedrich Wöhler, qui synthétisa l'urée à partir de cyanate d'ammonium. Ceci fut le début du développement de médicament d'origine synthétique qui s'effectua en parallèle avec l'isolation de composés d'origine

naturelle. C'est ainsi qu'on découvre: la morphine isolée de la résine de *papaver somniferum* en 1803, l'acide acétylsalicylique en 1853, qui fut commercialisé 40 ans plus tard, l'insuline en 1923 et la pénicilline en 1941.³

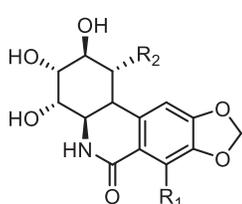
0.3 La synthèse totale

Selon les estimations, entre 1940 et 2010, environ 47% des principes actifs utilisés pour traiter les infections (virus, bactéries, parasites et champignons) et de ceux employés contre les cancers étaient d'origine naturelle ou inspirés par des molécules naturelles.⁴ La nature continue donc de servir de source d'inspiration pour les chimistes dans la recherche de nouveaux médicaments. Cependant, la faible biodisponibilité des substances d'intérêt rend impraticable la destruction massive de la flore et de la faune pour obtenir quelques grammes de composés. Ainsi, la synthèse totale apparaît comme une alternative privilégiée pour produire des quantités suffisantes de ces substances identiques aux produits extraits et pour créer des analogues dont l'activité biologique pourrait égaler ou surpasser celle des composés originaux.

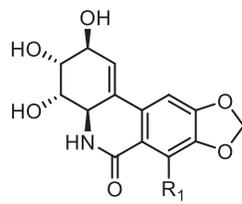
0.4 Les *Amaryllidaceae*

La famille des *Amaryllidaceae*, comprenant divers genres de plantes herbacées et vivaces, est remarquable pour ses alcaloïdes uniques, collectivement appelés alcaloïdes des *Amaryllidaceae*, que l'on trouve principalement dans des plantes comme le Narcisse, le Galanthus et le Leucojum. Ces composés naturels, souvent extraits des bulbes de ses plantes, ont attiré une attention considérable en raison de

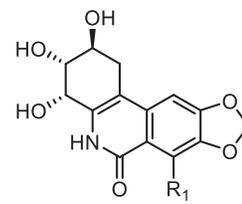
leurs activités biologiques diverses et puissantes, notamment en oncologie.⁵ Structuellement, ils présentent des structures polycycliques complexes avec de multiples stéréocentres contigus et des groupes fonctionnels tels que des alcools, des éthers et des lactames, ce qui contribue à leur défi synthétique et à leur efficacité biologique. Notamment, des alcaloïdes comme la lycoricidine et la pancratistatine présentent des activités anticancéreuses significatives.



- 1, R1 = R2 = OH, Pancratistatine
 2, R1 = R2 = H, *trans*-Dihydrolycoricidine
 3, R1 = OH, R2 = H, *trans*-Dihydronarciclasine
 4, R1 = H, R2 = OH, 7-Désoxypancratistatine



- 5, R1 = H, Lycoricidine
 6, R1 = OH, Narciclasine



- 7, R1 = H, Isolycoricidine
 8, R1 = OH, Isonarciclasine

Schéma 0.1 Alcaloïdes de la famille des *Amaryllidaceae*

0.5 Cibles et travaux précédents

Étant donné leur faible abondance naturelle, des méthodes synthétiques sont essentielles pour produire ces composés à des fins thérapeutiques. Surmonter ces défis nécessite des méthodologies de synthèse innovantes permettant l'installation stratégique de motifs structuraux clés tout en abordant les complexités stéréochimiques et les groupes fonctionnels, facilitant ainsi la synthèse totale de ces produits naturels biologiquement significatifs.

Plusieurs groupes de recherche se sont attaqués à ce sujet avec les années. La lycoricidine fut le premier composé de cette famille à être synthétisé en 1975 par le Pr Ohta en 19 étapes de manière racémique. En 1984, la (+)-pancratistatine a été isolée et sa structure déterminée par le Pr Pettit.⁶ Il a ensuite été confirmé qu'il est plus actif contre les lignés de cellules cancéreuses que la (+)-lycoricidine, ce qui a rendu cette cible synthétique très populaire.⁵ Une première synthèse racémique est accomplie par Danishefsky en 1989⁷ suivi d'une version asymétrique par Hudlicky en 1995⁸. Depuis, afin d'étendre les études de chimie médicinale, les alcaloïdes moins puissants, des analogues, des énantiomères ou des épimères ont aussi tous fait l'objet de synthèse dans l'espoir de découvrir les éléments critiques à l'activité biologique recherchée. On dénombre, à ce jour, plus de 68 synthèses pour ces produits naturels et près de 30 synthèses d'analogues non naturels.⁷⁻⁴³

Les stratégies de synthèse sont tout aussi variées et incluent l'emploi de ligands chiraux stœchiométriques, d'auxiliaires chiraux, de produits de départ chiraux ou de réactions énantiosélectives catalytiques. Pour le développement d'un médicament, il est essentiel de pouvoir synthétiser une vaste gamme d'analogues énantio-pures. Chaque centre chiral doit pouvoir être facilement converti d'un analogue à l'autre. Puisque les variantes chirales naturelles sont limitées, l'utilisation d'une méthode catalytique énantiosélective est à prioriser. De plus, certaines stratégies emploient une enzyme ou une levure mutée afin de catalyser une telle réaction.^{19, 24-25, 28-29} Ces options biochimiques sont limitées pour l'accès à l'énantiomère opposé. Cela dit, seulement 5 de ces synthèses utilisent une méthodologie par catalyse énantiosélective chimique et deux d'entre elles utilisent une substance de départ racémique, contenant déjà un centre chiral, et devront se débarrasser de la moitié des produits formés.³⁶⁻³⁷ Ce qui laisse que 3 publications employant une stratégie optimale pour le développement

médicinal; publié en 2011 et en 2014, les synthèses du Pr Morken et du Pr McNulty qui ciblent tous deux la dihydrolycoricidine; et en 2018, le Pr Bingham qui produit la pancratistatine, la narciclasine, la 7-désoxypancratistatine et la lycoricidine avec la même stratégie.

Le groupe du Pr James P. Morken, associé avec la Pre Sarah L. Poe ont développé une réaction de diboration de cyclohexa-1,3-diène. Leur procédure est sensible aux contraintes stériques et permet une incorporation *anti* lorsqu'il y a un substituant sur un carbone sp^3 du cyclohexa-1,3-diène. En combinant cette réaction à un traitement oxydatif, le 1,4-diol *cis* correspondant est obtenu avec rétention de configuration. Cependant, il faut introduire un premier centre chiral sur ce substrat. Ces chercheurs vont alors préparer le 1,3-diène nécessaire avec une addition de Michael d'un allylborane sur un dérivé cinnamyle catalysé par un complexe de nickel et d'un phosphite chiral dérivé de l'acide tartrique. Malgré ces réactions clés innovantes, leur synthèse requiert 19 étapes avec un rendement global de 4.9%.³¹

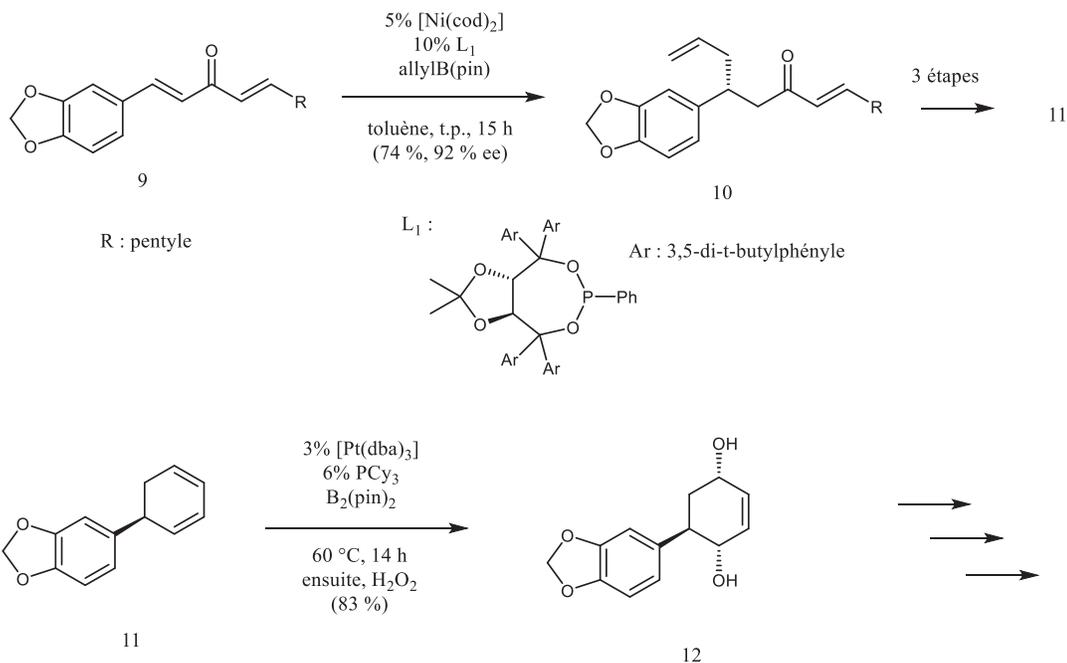


Schéma 0.2 Réactions clés de la synthèse de Morken

Le groupe de McNulty, quant à lui, a réussi la même cible en 9 étapes avec un rendement global de 12.5%. Cet exploit est principalement réalisé grâce à leur étape clé de réaction tandem d'addition de Michael et de condensation aldolique énantiosélective par catalyse organique. À partir de cinnamaldéhyde et d'*alpha* azoture d'acétone, il y a formation de trois stéréocentres correspondant à la cible. Avec un premier catalyseur chiral, une bonne énantiosélectivité est observée, mais il faudra tout de même utiliser une combinaison de deux catalyseurs organiques, un dérivé de L-proline et la quinine, pour obtenir une excellente sélectivité diastéréomérique. La seule contre partie de cette méthode est l'utilisation de l'azoture d'acétone qui présente un danger explosif, limitant son utilisation à grande échelle et sa disponibilité commerciale.³⁵

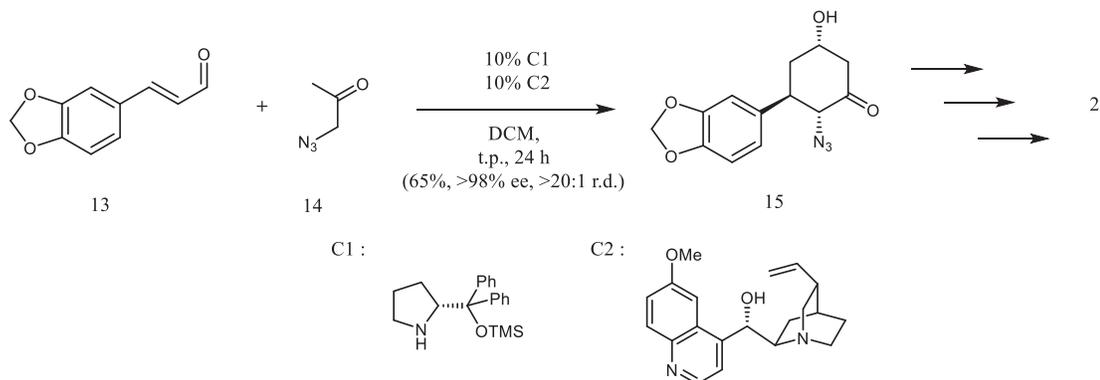


Schéma 0.3 Réaction clé de la synthèse de McNulty

Récemment, le groupe de Sarlah a fait une percée en accomplissant la synthèse de la pancratistatine, la 7-désoxypancratistatine, la narciclasine et la lycoricidine en plus d'une série de 14 analogues à partir de benzène et de 5-bromo-1,3-benzodioxole. Chacune de ces synthèses fut réalisée en seulement 7 étapes. Leur voie de synthèse est applicable sur grande échelle avec près de 10g de produit final synthétisé en un seul lot. Les multiples analogues font tous varier un substituant sur le cycle aromatique qui peut s'insérer à la dernière étape de synthèse. Leur recherche a permis de découvrir que la substitution de l'hydroxyle aromatique, qui est présent dans la pancratistatine, par une amine affecte peu l'activité biologique alors qu'elle augmente grandement la solubilité du produit à un pH physiologique. Ce facteur est une caractéristique essentielle pour un médicament. Ils n'ont toutefois pas pu éviter l'usage de métaux lourds tels que l'osmium et le samarium. De plus, leur voie de synthèse ne semble pas adaptée à la production des variantes hydrogénées puisque l'hydrogénation directe sur la narciclasine produit un mélange de diastéréoisomères tel que décrit par Pettit et Sarlah.^{42, 44-45}

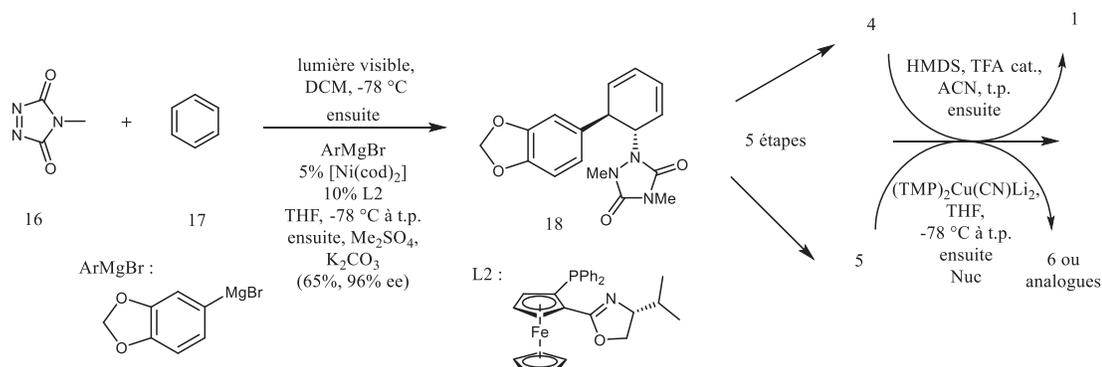


Schéma 0.4 Réactions clés de la synthèse de Bingham et Sarlah

Les composés *trans*-dihydrolycoricidine et *trans*-dihydronarciclasine sont les derniers alcaloïdes de cette famille à avoir été isolés. Ces derniers démontrent une excellente bioactivité face aux lignées de cellules leucémiques, qui surpasse même celle de la pancratistatine.⁴⁶

0.6 L'expertise du groupe Canesi

Le Pr Sylvain Canesi est d'abord initié aux travaux sur le concept de "l'umpolung aromatique" avec le groupe du Pr Ciufolini.⁴⁷⁻⁵⁰ Cette approche innovante implique l'activation oxydative des noyaux aromatiques riches en électrons, les transformant en intermédiaires électrophiles réactifs. Ce concept a été crucial en synthèse puisqu'il permet d'atteindre des systèmes de diénones polyfonctionnalisées à partir de phénols simples dont la chimie classique est déjà connue et variée. Le Pr Canesi maîtrise rapidement ce concept et le met en application en synthèse totale dans son propre groupe de recherche, réalisant ainsi des avancées significatives dans le domaine de la synthèse organique.⁵¹⁻⁵²

L'utilisation de réactifs d'iode hypervalent respectueux de l'environnement est une autre réalisation remarquable de ce groupe. Ces réactifs favorisent la désaromatisation des phénols et offrent une alternative écologique et efficace pour les processus synthétiques complexes. L'équipe de Canesi a ainsi introduit de nouvelles stratégies oxydatives, élargissant l'arsenal de la synthèse organique et ouvrant de nouvelles voies pour créer des architectures complexes. Leurs méthodes se sont avérées très efficaces, offrant des voies de synthèse concises et, dans certains cas, énantiosélectives pour des produits naturels bioactifs, notamment des alcaloïdes et des composés hétérocycliques tels que la scéleténone, l'acétylaspidoalbidine, la fortucine, l'érysotramidine, la platensimycine et la structure de base du diterpène kaurane.⁵³⁻⁵⁶ Leurs recherches mettent en lumière l'efficacité et la polyvalence de leurs stratégies de synthèse, ainsi que leur impact potentiel sur le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

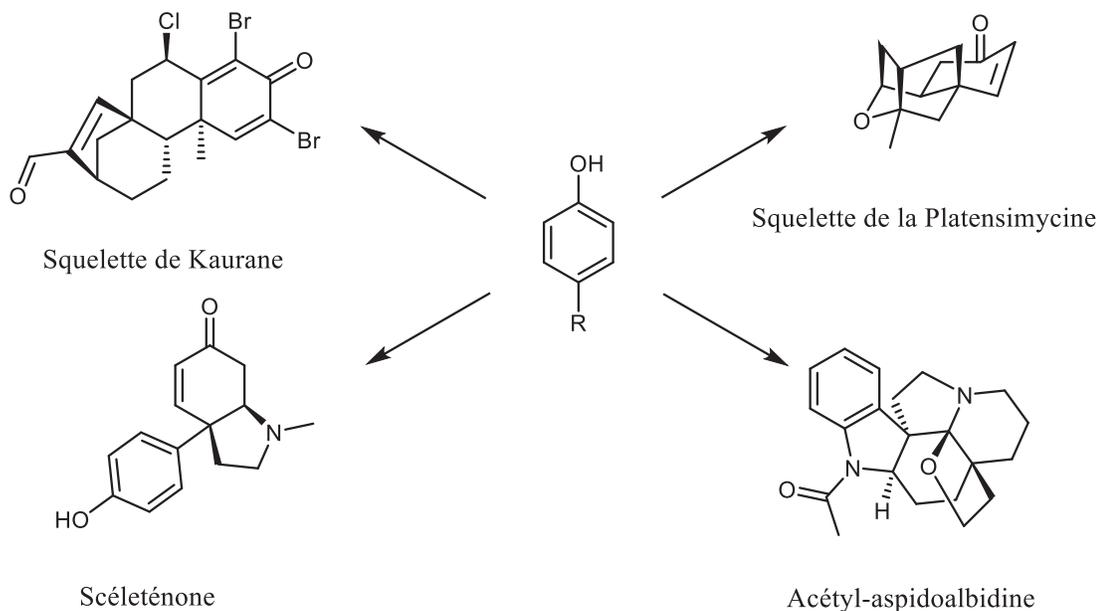


Schéma 0.5 Quelques synthèses à partir de phénol par le groupe de Canesi

0.7 Notre stratégie

Notre stratégie pour la synthèse totale d'alcaloïdes de la famille des *Amarillidaceae* cible les composés lycoricidine, narciclasine, pancratistatine ainsi que leurs variantes naturelles. On retrouve naturellement des analogues tels que les composés hydrogénés, isomère de l'alcène ou avec abstraction d'un oxygène présentant un squelette commun. Il est donc possible d'utiliser un intermédiaire commun pour l'atteinte de plusieurs cibles. Ceci permet de démontrer l'efficacité de la synthèse pour l'optimisation d'analogues à usage pharmaceutique. Afin d'explorer ces structures complexes, une multitude d'étapes et de transformations est appliquée. Parmi celles-ci, l'utilisation de trois processus sera mise en évidence: une méthode oxydative de désaromatisation des phénols, un couplage au palladium asymétrique et une procédure oxydative tandem rétro-Michael.

0.7.1 Désaromatisation oxydative de phénol à l'iode hypervalent

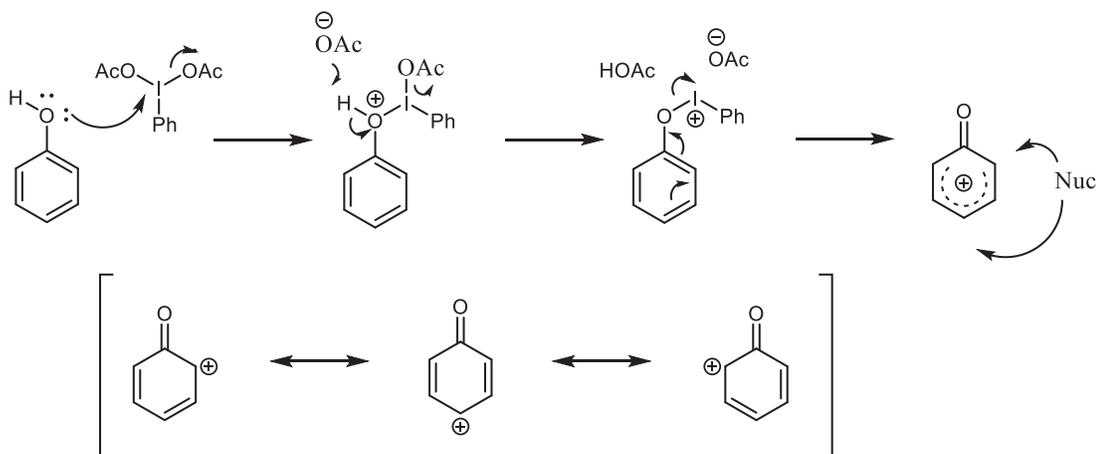


Schéma 0.6 Mécanisme de désaromatisation à l'iode hypervalent

Grandement étudiée par le groupe du Pr Kita⁵⁷⁻⁶⁵, la désaromatisation oxydative de phénols à l'aide d'iode hypervalent implique la transformation de dérivés phénoliques en système hautement fonctionnalisé cyclohexadiènone. Ce procédé emphase la réactivité unique des composés d'iode hypervalent, tels que les réactifs à l'iode (III) comme le diacétate d'iodobenzène (DIB) ou dichlorure d'iodobenzène (DCB). Le mécanisme général peut être décrit en deux étapes, d'abord l'activation du phénol, ensuite la formation du diènone. En premier lieu, le phénol subit un échange avec les groupements électroattracteur de l'iode pour former un intermédiaire iodonium. Ce dernier transmet l'activation oxydante au phénol, créant ainsi un phénoxonium (ou phénoxonium). En second lieu, ce dernier intermédiaire est converti dans une réaction impliquant normalement un nucléophile. Divers substituants vont faire varier la stabilité du phénoxonium et divers nucléophiles peuvent réagir, résultant en un grand éventail de variantes pour l'étape subséquente. Le cas le plus étudié est celui où un nucléophile hydroxyle ou amide s'insère en position *para* pour former le cyclohexadiènone correspondant. Les groupes de recherche du Pr Quideau⁶⁶⁻⁷³ et du Pr Ciufolini^{47-50, 74-77} vont aussi contribuer énormément aux avancées sur ce sujet. Cette technique procure plusieurs aspects clés tels que; une haute efficacité et une excellente sélectivité dans des conditions douces, une alternative bénigne pour l'environnement en comparaison aux techniques d'oxydation traditionnelle, le produit diènone offre une grande versatilité synthétique permettant l'accès rapide à des structures complexes. Plusieurs recherches ont démontré son application en synthèse totale.^{47-50, 70-71, 74-75, 78-81} Pour ces raisons, notre stratégie de synthèse emploie une réaction de désaromatisation oxydative des phénols, conduisant à la formation d'un intermédiaire spiro-diènone. L'utilité des réactifs d'iode hypervalent est mise en avant tout au long de la synthèse, démontrant leur importance dans les transformations clés.

0.7.2 Processus Mizoroki-Heck stéréosélectif

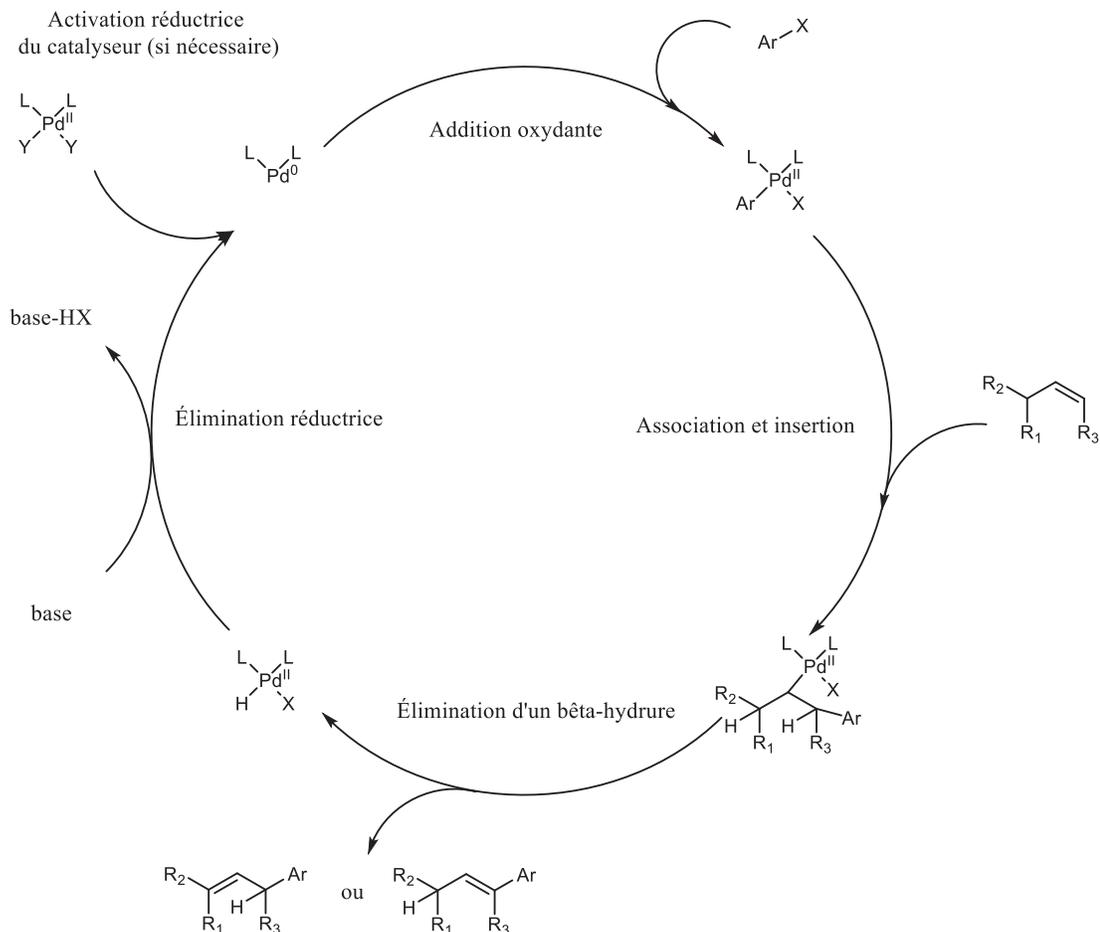


Schéma 0.7 Cycle catalytique de Mizoroki-Heck

Notre stratégie de synthèse mise sur l'emploi d'une réaction par catalyse énantiosélective afin d'instaurer le premier centre chiral duquel tous les autres seront dérivés. Tel que mentionné ci-haut, il s'agit de la technique idéale pour une synthèse versatile d'analogues. Les deux énantiomères seront alors accessibles en prenant l'un ou l'autre des énantiomères du catalyseur. Seulement une quantité catalytique de

l'élément chiral sera requise ce qui réduit grandement les coûts liés à cette opération. De plus, il existe un grand nombre de réactions diastéréosélectives. Celles-ci permettent de varier facilement chacun des autres centres chiraux, en particulier lorsque le substrat est rigidifié par un cycle. L'intermédiaire diènone est un substrat applicable pour une réaction de couplage entre un alcène et un halogénure aromatique. Simultanément développé par le Pr R. F. Heck et le Pr Tsutomu Mizoroki, ce couplage emploie un catalyseur de palladium pour l'arylation d'un alcène. Les bromures et les iodures d'aryle sont les plus fréquemment utilisés dans cette technique. Parfois, des conditions plus douces sont observées avec les composés iodés. Selon le mécanisme, ceux-ci subissent une insertion oxydante du palladium dans le lien halogénure-carbone sp^2 . Après un échange de ligand pour activer l'alcène, il y aura l'addition de l'aryle et formation d'un alkyle de palladium. Ce dernier étant prompt à une élimination de bêta-hydrure, il y aura, en présence d'une base, reformation de l'alcène et régénération du catalyseur de palladium (0). Plusieurs versions asymétriques ont été développées depuis les premières publications de Heck⁸² et Mizoroki.⁸³ Un processus de désymétrisation Mizoroki-Heck stéréosélectif a été employé sur un intermédiaire spiro-diènone très similaire à celui envisagé.⁸⁴ Ces conditions serviront de fondement pour introduire une énantiosélectivité à notre synthèse.

0.7.3 Procédure tandem Rétro-Michael oxydative

Dans cette synthèse, plusieurs contraintes ont forcé le développement d'une réaction tandem rétro-Michael oxydative. Un fragment 3-aminopropanol N,N-disubstitué peut, lorsqu'oxydé en aldéhyde⁸⁵⁻⁸⁶, procéder à une réaction d'élimination. L'amine en position *bêta* d'un carbonyle peut reformer l'accepteur de Michael. Habituellement

observée dans le cas d'un ammonium quaternaire⁸⁷⁻⁸⁸, cette élimination est possible en condition acide pour les amines tertiaires ou secondaires. Ce phénomène est observé sous certaines conditions seulement. Dans notre stratégie, l'acroléine serait libérée, formant ainsi une amine libre. Notre synthèse met en valeur cette méthode non conventionnelle de déprotection et formation des amines secondaires.

0.8 Le but de ce projet

Cette étude a pour but premier d'accomplir la synthèse totale stéréosélective d'au moins un alcaloïde de la famille des *Amarillydaceae*. Plusieurs objectifs seront considérés au travers de ce parcours: l'efficacité pratique de la synthèse, le développement d'une nouvelle approche de synthèse et l'exploration d'analogues à des fins thérapeutiques. L'efficacité de la synthèse sera évaluée par les rendements obtenus, ainsi que le nombre d'étapes nécessaire pour l'atteinte du but. Les synthèses précédentes ont été caractérisées en fonction des mêmes facteurs et une comparaison sera possible. Toutefois, une optimisation prendra en considération la mise à l'échelle des réactions pour l'usage en chimie pharmaceutique. Une nouvelle approche devrait permettre la synthèse de nouveaux analogues, ouvrant la porte à l'étude biochimique de ceux-ci. Ces recherches ont une importance particulière considérant qu'aucun candidat thérapeutique n'a encore été breveté, malgré la bioactivité sans pareil de ces alcaloïdes. Ce qui reflète le besoin d'élargir les méthodes synthétiques dans l'espoir d'aboutir au développement d'un médicament novateur.

Ce mémoire est divisé en 3 chapitres. Le premier présente les travaux préliminaires effectués en partie par Vincent Hamel. Il démontre le raisonnement derrière une tentative échouée de preuve de concept par l'utilisation d'un modèle culminant sur

l'idée d'une variante, un deuxième modèle. Le deuxième chapitre est le cœur de cette recherche. Il illustre la conception d'un modèle adéquat et son utilisation pour des réactions exploratoires, des prédictions et des optimisations sur la majorité des réactions qui seront utilisées lors de la synthèse totale. Il fait la preuve de concept de cette nouvelle méthodologie de synthèse. Le troisième chapitre reflète l'impact d'un changement à priori banal sur la réactivité d'une molécule lors de la synthèse totale de deux cibles. Finalisé par Maxime Denis, ces travaux ont été publiés dans un article de l'Advanced Synthesis & Catalysis 2023. (Voir annexe D)

CHAPITRE I

ÉTAPES PRÉLIMINAIRES - MODÈLE CANESI

Dans ce chapitre seront abordés la rétrosynthèse, le modèle et les réactions sur celui-ci avec l'objectif de confirmer si cette voie de synthèse est viable pour la formation commune de la lycoricidine et de la *trans*-dihydrolycoricidine. Chaque réaction sera décrite selon les difficultés rencontrées. Parmi celles-ci, on retrouve la protection d'une amine et son acylation, la désaromatisation oxydative et le couplage de Mizoroki-Heck. Les premières expériences de laboratoire de ce chapitre ont été effectuées à priori par Vincent Hamel. Ce chapitre conclut sur l'ouverture à un nouveau modèle pour surmonter l'échec du couplage au palladium.

1.1 Le modèle et la rétrosynthèse

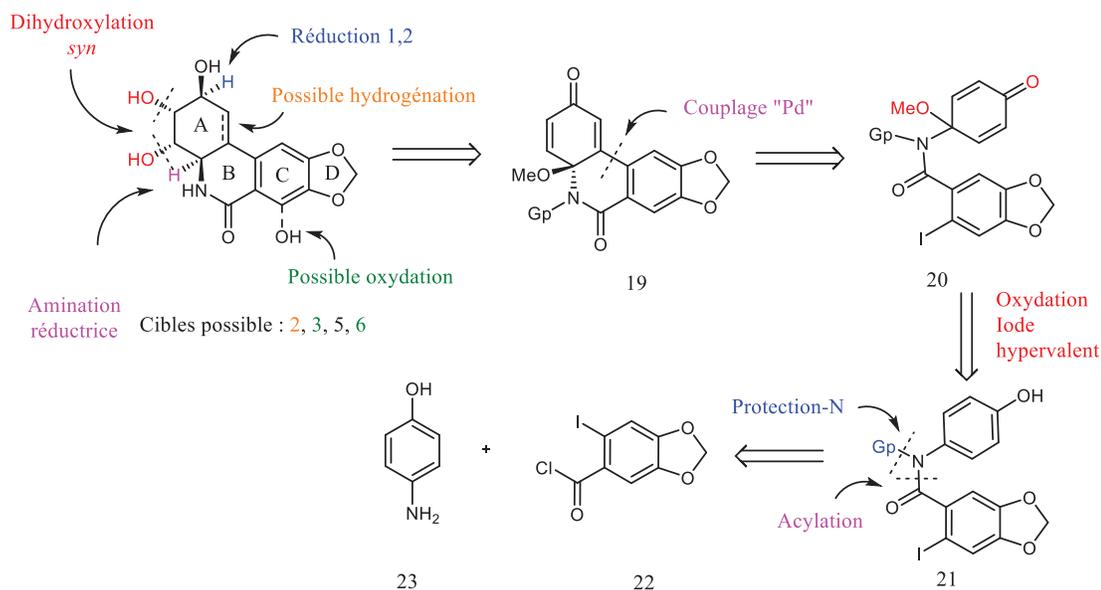


Schéma 1.1 Rétrosynthèse envisagée

L'approche envisagée consiste à créer le squelette formé des 4 cycles, commun à tous les alcaloïdes de cette famille, puis fonctionnaliser cet intermédiaire via une dihydroxylation pour le diol *cis* et une réduction de la cétone pour le 3e alcool. Il ne restera qu'à déprotéger et réduire l'hémiaminal. Le premier intermédiaire comprenant les 4 cycles serait accessible par l'oxydation d'un intermédiaire phénolique par l'iode hypervalent suivi d'un couplage de Mizoroki-Heck. Ce phénol fonctionnalisé serait préparé par un simple couplage d'une amine avec un chlorure d'acyle. Un groupement protecteur sera requis sur l'azote afin d'éviter son oxydation par la suite. Afin de confirmer la faisabilité de ce chemin synthétique, un modèle sera utilisé. L'emploi d'un modèle permet de réduire les coûts en substances lorsqu'il y a un grand risque

d'échec ou lorsque le développement d'une réaction clé pourrait impliquer beaucoup de tentatives. En plus, ça permet de rapidement valider une réaction délicate qui serait utilisée en fin de synthèse. Un bon modèle est simple, facile d'accès, peu coûteux, mais doit avoir une réactivité très proche de la vraie molécule afin de pouvoir tirer une conclusion fiable. Le groupe de recherche de Canesi a choisi de simplifier le cycle aromatique faisant abstraction du cycle 1,3-dioxole, tel qu'illustré dans le schéma 1.1.

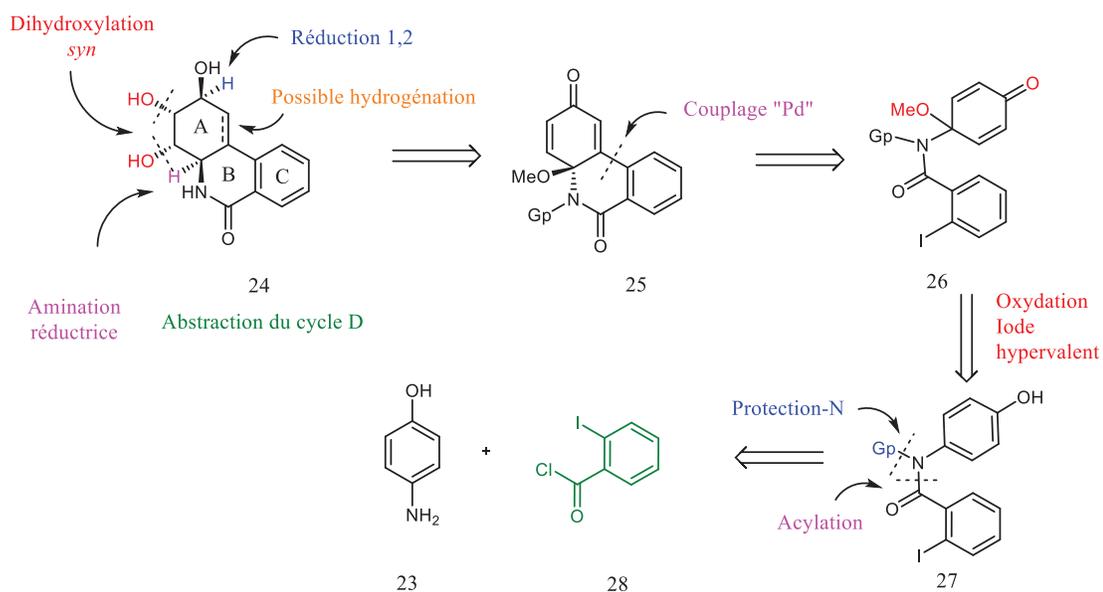


Schéma 1.2 Rétrosynthèse du modèle A

1.2 Étapes réactionnelles

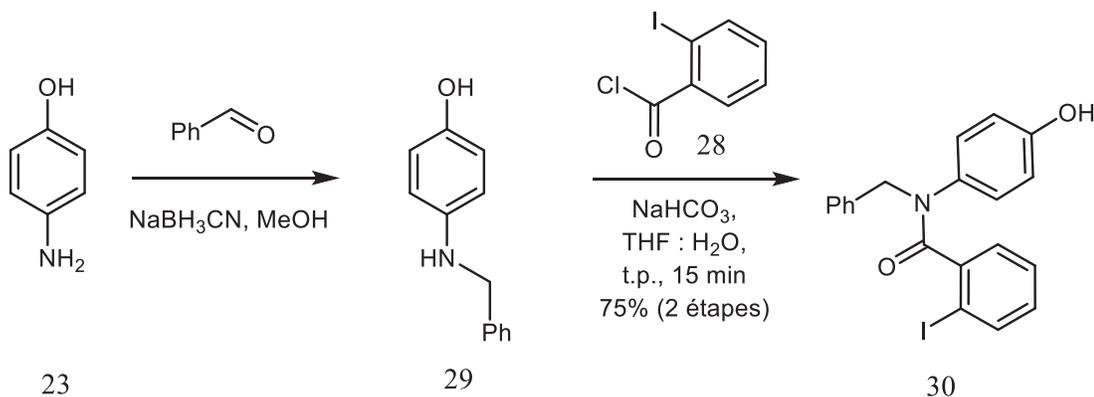


Schéma 1.3 Synthèse de l'intermédiaire phénolique du modèle A

1.2.1 Amination réductrice

Le 4-aminophénol (**23**) est commercialement disponible et fut le composé de départ pour ce modèle. La première réaction implique d'abord la protection de l'azote primaire avec le groupement benzyle en suivant une procédure d'amination réductrice standard.⁸⁹⁻⁹¹ Le benzaldéhyde condense avec l'amine pour former l'imine correspondante qui est ensuite réduite par un borohydrure. Le cyanoborohydrure de sodium est couramment utilisé pour ce type de réaction puisqu'il démontre une réactivité réduite par rapport au tétraborohydrure et il permet de limiter la réduction du carbonyle précurseur. De plus, cette propriété permet l'utilisation dans un solvant protique relativement acide tel que le méthanol évitant ainsi des problèmes associés à la solubilité du réactif ou à l'ajustement du pH pour l'étape de condensation. En effet, des conditions trop acides vont complètement protoner l'amine et lui enlever son caractère nucléophile. En contrepartie, des conditions trop basiques nuisent à

l'élimination de l'eau lors du processus de condensation et occasionnent des réactions secondaires de condensation aldolique. Le composé **29** est simplement isolé et utilisé tel quel pour la prochaine étape.

1.2.2 Acylation sur l'amine

Il s'en suit la formation de l'amide par un chlorure d'acyle dans des conditions de Schotten-Baumann pour obtenir notre intermédiaire phénolique (**30**). La réaction de Schotten-Baumann est une méthode largement utilisée en chimie organique pour l'acylation des amines ou des alcools.⁹² Nommée d'après les chimistes allemands Carl Schotten et Eugen Baumann, cette réaction implique généralement l'utilisation d'un chlorure d'acide (ou d'un anhydride) et d'une amine (ou d'un alcool) en présence d'une base, généralement de l'hydroxyde de sodium aqueux (NaOH). La base sert à neutraliser l'acide chlorhydrique (HCl) formé pendant la réaction, facilitant ainsi la formation de l'amide (ou de l'ester) souhaité. Cette réaction est appréciée pour sa simplicité et sa capacité à se dérouler dans des conditions douces, ce qui la rend adaptée à la synthèse d'une variété d'amides et d'esters. Afin de permettre de favoriser la nucléophilicité de l'azote plutôt que l'oxygène du phénol, dans cette situation, des conditions spécifiques idéales ont été soigneusement choisies. L'utilisation de l'hydroxyde de sodium pourrait déprotoner le phénol qui dans des conditions basiques aprotiques formerait un phénolate non stabilisé par le solvant et donc plus nucléophile que l'azote neutre. L'utilisation de l'eau comme solvant permet la stabilisation du phénolate par des ponts hydrogène avec l'eau et réduit sa nucléophilicité mais la base a également été changée pour le bicarbonate de sodium afin d'éliminer l'acide chlorhydrique en douceur. Nous avons utilisé un chlorure d'acyle pour sa disponibilité, sa vitesse de réaction et pour permettre une économie d'atome tout en évitant la

possible réaction secondaire lors de l'utilisation d'un anhydride asymétrique. Ainsi est formé notre phénol de base pour valider les étapes clés de la synthèse.

1.2.3 Désaromatisation du phénol

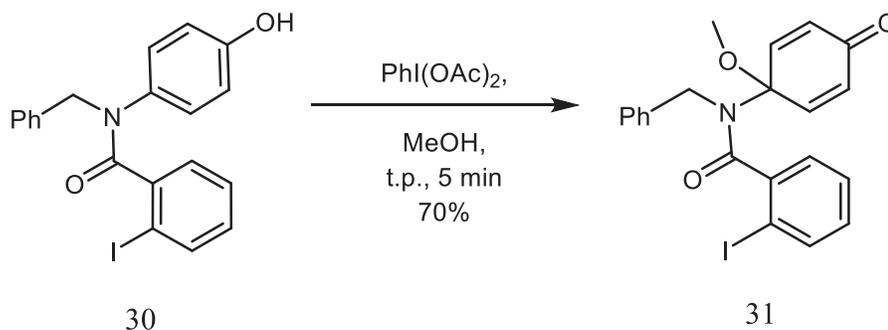


Schéma 1.4 Désaromatisation oxydative de l'intermédiaire phénolique du modèle A

L'oxydation du composé phénolique (**30**) s'effectue comme prédit par la littérature à l'aide du (diacétoxyiodo)benzène (DIB) dans le méthanol. Donc, la formation du diènone est observée et l'insertion d'un méthoxyle se fait en position *para* du phénol grâce à la stabilisation du carbocation que le substituant procure.^{57, 93}

1.2.4 Couplage de l'aryle sur l'alcène

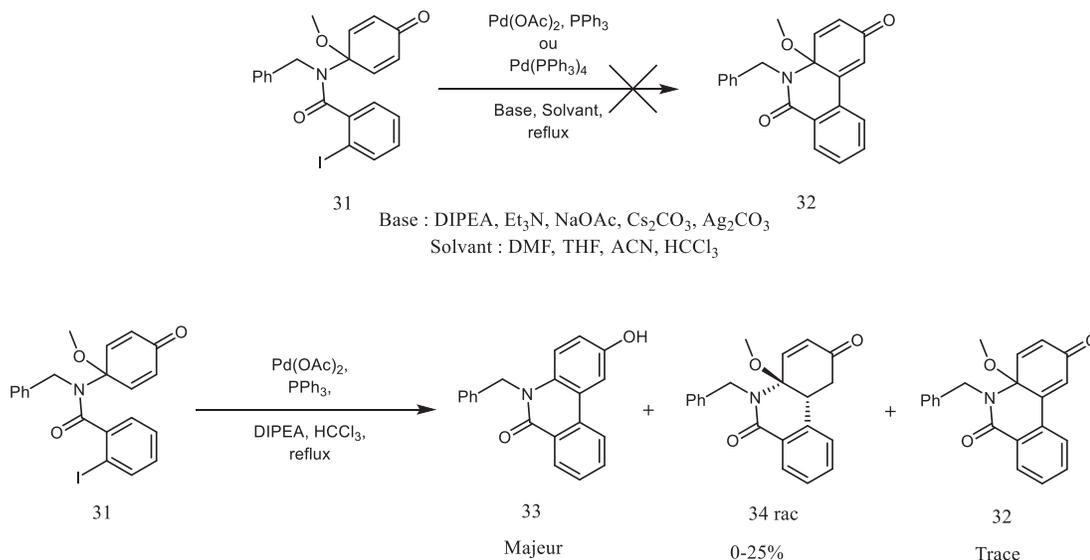


Schéma 1.5 Couplage de Mizoroki-Heck sur le modèle A

Lors des premiers essais de couplage de Mizoroki-Heck, aucun produit désiré n'est observé. Après avoir tenté cette réaction sous diverses conditions, il est évident que le groupement méthoxyle est facilement éliminé pour reformer un composé phénolique. Ceci est expliqué par la grande stabilité qu'apporte l'aromaticité. Puisque le couplage utilise un catalyseur métallique noble tel que le palladium, celui-ci doit procéder par une addition oxydante qui peut se faire soit sur l'iode, soit sur le méthoxyle se trouvant en position allylique. En présence d'une base, essentiel pour la capture de proton durant l'élimination réductrice du cycle catalytique, le Pd peut aussi relâcher une molécule de méthanol en reformant l'aromaticité du cycle phénolique. De plus, toutes les tentatives de manipulation chimique du produit de Heck réductrice qui fut isolé en faible quantité, lorsque certaines conditions étaient rigoureusement respectées, ont été un échec, produisant uniquement la réaromatisation. Ce qui signifie que cette intermédiaire est trop instable pour notre utilisation. Il fallait alors déterminer une nouvelle stratégie.

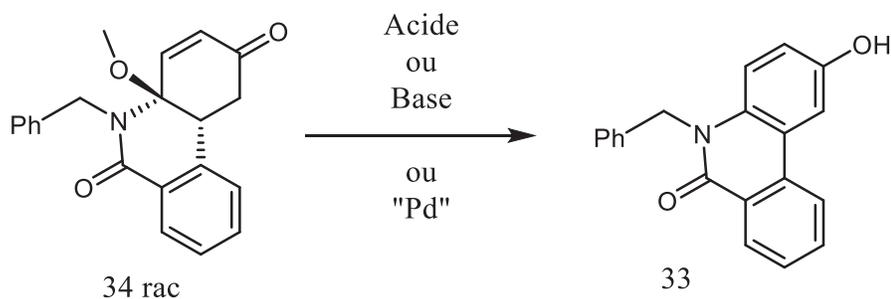


Schéma 1.6 Dégradation de l'intermédiaire **34** sur le modèle A

1.3 Alternatives

L'option d'effectuer l'oxydation phénol après le couplage a été testée et malheureusement, l'addition du méthoxyle ne s'effectue pas avec la même sélectivité. Plusieurs composés sont alors formés et le produit désiré n'est présent qu'en trop faible quantité. L'option de changer le groupement méthoxyle par un groupement plus encombré tel que le *tert*-butoxyle serait problématique durant l'oxydation à l'iode hypervalent puisque les positions *ortho* sont libres et le facteur stérique pourrait prendre de l'importance. Finalement, afin de stabiliser ce lien oxygène-carbone, une variante intramoléculaire est envisagée.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE VOIE DE SYNTHÈSE - MODÈLE BLAIS-CANESI

Dans ce chapitre, le modèle précédent, le modèle A, sera repensé sous une structure distincte appelée modèle B. À partir des modifications concernant la matière de départ, jusqu'à la synthèse du modèle final, les réactions seront décrites selon les difficultés rencontrées, les hypothèses et les observations recueillies au cours des expériences de laboratoire. Dû à la complexité de ces molécules, il n'aura pas été possible de confirmer la stéréochimie relative de toutes les étapes réactionnelles. Ce chapitre conclut sur les avantages de poursuivre avec la synthèse totale planifiée pour l'atteinte de l'objectif, soit la synthèse d'un produit naturel ou d'un diastéréoisomère.

2.1 Modification du modèle et de la rétrosynthèse

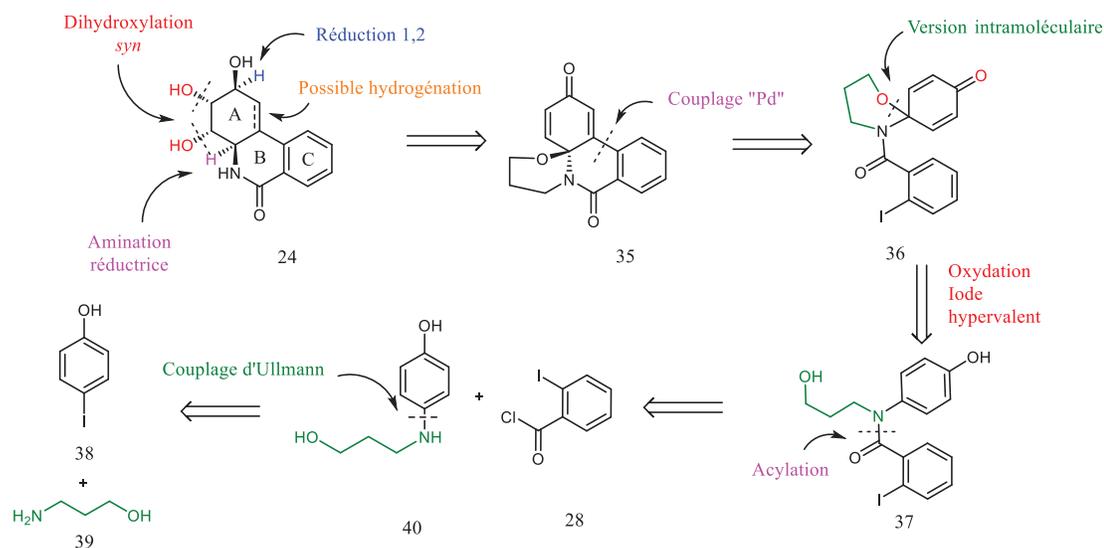


Schéma 2.1 Rétrosynthèse du modèle B

Il est connu, dû aux nombreuses études sur la fermeture de cycle, que la stabilité du lien intramoléculaire lors d'un cycle à 5 ou 6 n'est pas comparable à une réaction bimoléculaire puisque le facteur entropique devient alors négligeable.⁹⁴⁻⁹⁶ Le groupement protecteur sur l'azote a donc été changé afin de permettre la formation d'un hémiaminal cyclique intramoléculaire. Un deuxième modèle est alors né. Cela dit, le groupement simple de 3-hydroxypropyle ne s'ajoute pas aussi facilement par amination réductrice sur le 4-aminophénol puisque l'aldéhyde correspondant tend à former un dimer, un hydrate, condensé sur lui-même ou même perdre une molécule d'eau pour formé l'acroléine qui forme davantage de produits indésirés.⁹⁷⁻⁹⁸ La première étape de synthèse a alors été adaptée sur ce nouveau modèle.

2.2 Réaction de Ullmann

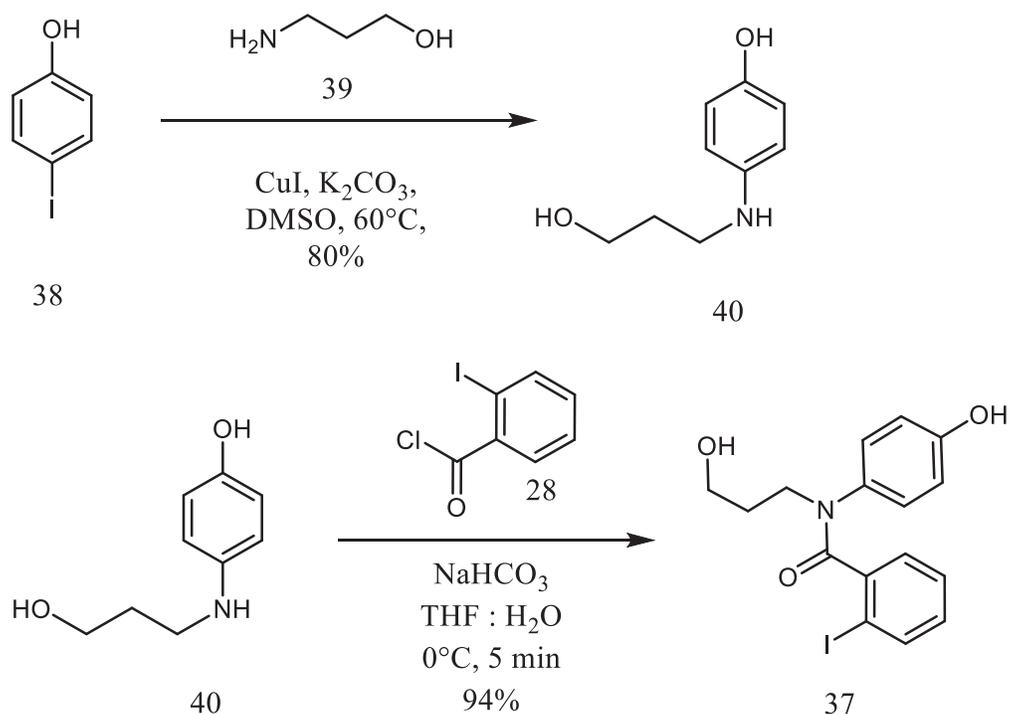


Schéma 2.2 Synthèse de l'intermédiaire phénolique sur le modèle B

Le composé aminophénol contenant le groupement alkyle-3-ol désiré (**40**) est connu de la littérature.⁹⁹ Une technique décrite d'un couplage d'Ullmann a été utilisée pour l'obtenir. Par la suite, les mêmes conditions de réaction de Schotten-Baumann permettent d'obtenir l'intermédiaire phénolique (**37**) du modèle B avec un excellent rendement.

2.3 Désaromatisation en version intramoléculaire

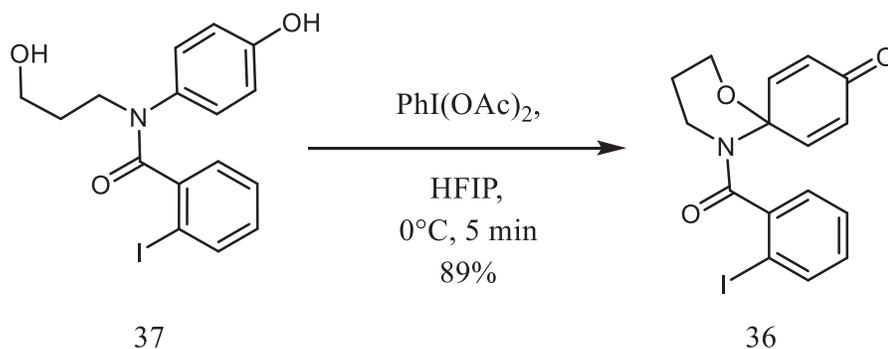


Schéma 2.3 Désaromatisation oxydative sur le modèle B

Les travaux du Pr Kita démontrent qu'il est possible de faire intervenir un nucléophile intramoléculaire lors de la réaction de désaromatisation oxydative en utilisant un solvant polaire protique mais avec un très faible caractère nucléophile. Le choix d'un alcool contenant une partie aliphatique hautement fluoré s'avère très efficace. En effet, les fluors très électronégatifs réduisent grandement la densité électronique de l'oxygène. L'alcool se trouve donc plus acide et moins nucléophile. Le dérivé fluoré de l'isopropanol est le plus couramment utilisé et fonctionne très bien pour notre modèle.⁵⁸⁻⁵⁹ Un excellent rendement de l'intermédiaire diènone (**36**) est obtenu.

2.4 Réaction de Mizoroki-Heck

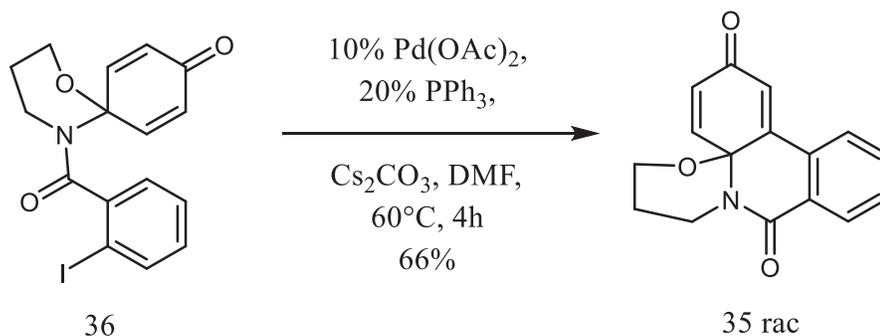


Schéma 2.4 Couplage de Mizoroki-Heck le modèle B

Lorsque cet intermédiaire (**36**) est soumis aux conditions de Heck précédemment utilisées, c'est avec grande satisfaction que le produit désiré a été obtenu de manière efficace. Ceci démontre que le raisonnement sur la stabilité du cycle intramoléculaire ainsi que les causes de l'échec sur le modèle précédent s'avèrent justes. Une rigidification de la structure est observée par une distinction claire en RMN ¹H entre les hydrogènes géminaux de la chaîne aliphatique. Le premier centre chiral est ainsi créé. Puisque les ligands chiraux sont dispendieux, le composé racémique (**35**) sera utilisé pour valider le reste de la voie synthétique et les schémas représentent le composé racémique à moins d'avis contraire. La version asymétrique du couplage sera étudiée avec la vraie molécule seulement.

2.5 Dihydroxylation *syn*

Il est notable que les deux alcènes sont maintenant stériquement et électroniquement différenciés. Un effet *alpha* par l'intérim du cycle aromatique appauvrit l'alcène tertiaire conjugué alors que l'alcène secondaire, malgré une résonance sur la cétone, reste relativement riche en électrons. Afin de favoriser une dihydroxylation sur cette dernière, l'emploi d'un réactif électrophile est priorisé. Le tétraoxyde d'osmium est particulièrement efficace pour la synthèse de diol de configuration *syn*. Il peut être utilisé de manière catalytique à l'aide d'un co-oxydant stœchiométrique comme le N-méthylmorpholine N-oxyde. Appelée dihydroxylation de Upjohn, cette réaction permet d'obtenir l'intermédiaire diol (**41**).^{42, 100} Visiblement, la liaison très polarisée de l'oxygène de la fonction hémiaminal déstabilise l'orbitale antiliante du côté opposé sur l'alcène. Un seul diastéréoisomère est observé lors de cette réaction. Il est fort probable que cet oxygène soit tendu avec un angle de liaison quasi perpendiculaire au plan de la molécule. Ceci accentuerait autant le facteur électronique mentionné-ci haut, qu'une obstruction stérique.

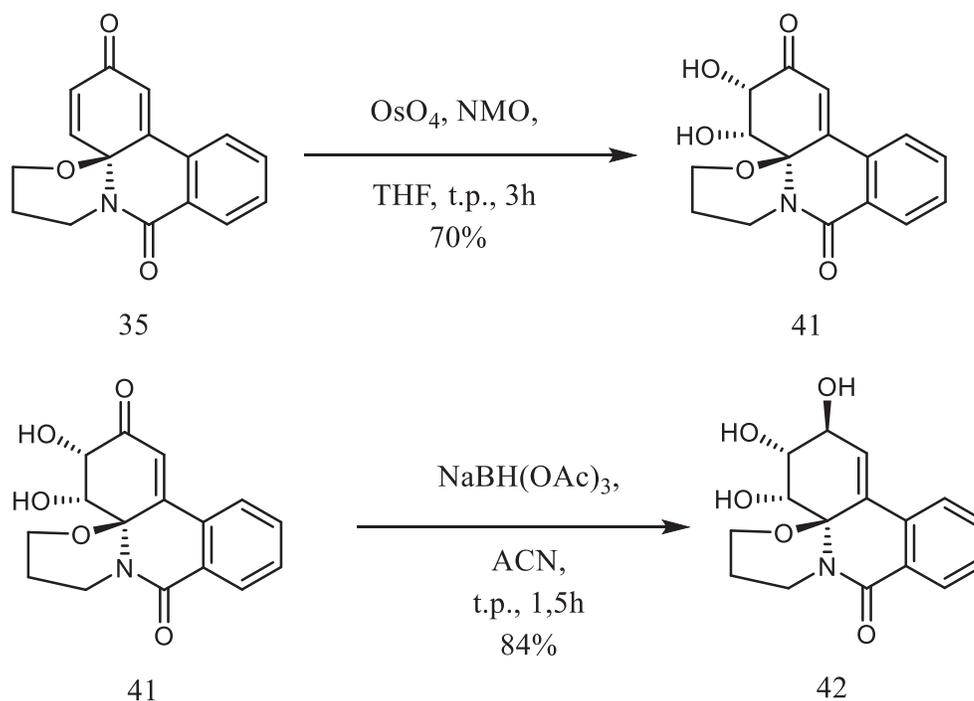


Schéma 2.5 Dihydroxylation de Upjohn et réduction d'Evans-Saksena sur le modèle B

2.6 Réduction de cétone dirigée

Afin de diriger la réduction de la cétone pour obtenir une orientation opposée aux précédents alcools, la réaction d'Evans-Saksena est un outil de premier choix. Elle fait usage du triacétoxyborohydrure de sodium ou de tétraméthyle d'ammonium. Dès sa découverte, ce réactif a permis un contrôle autrement difficile pour les premières synthèses de composés de type carbohydrate. Le triacétoxyborohydrure de sodium a la propriété de résister à la décomposition en présence des hydrogènes relativement acides que contient la fonction alcool. De plus, les groupements acétates sont de bons

groupes partants. Il y a alors un échange de ligand qui se produit entre un acétate et un alcool de la molécule d'intérêt. L'alcoyle active l'hydrure grâce à ces doublets d'électrons libres qui favorise un caractère électrodonneur. Ainsi, la réduction de la cétone peut procéder. Heureusement, un alcool adjacent à la cétone permet un cycle de 5 atomes pour un transfert d'hydrure intramoléculaire. La conformation adoptée et l'orientation de l'introduction de l'hydrogène seront donc prévisibles.¹⁰¹⁻¹⁰³

2.7 Protection des alcools

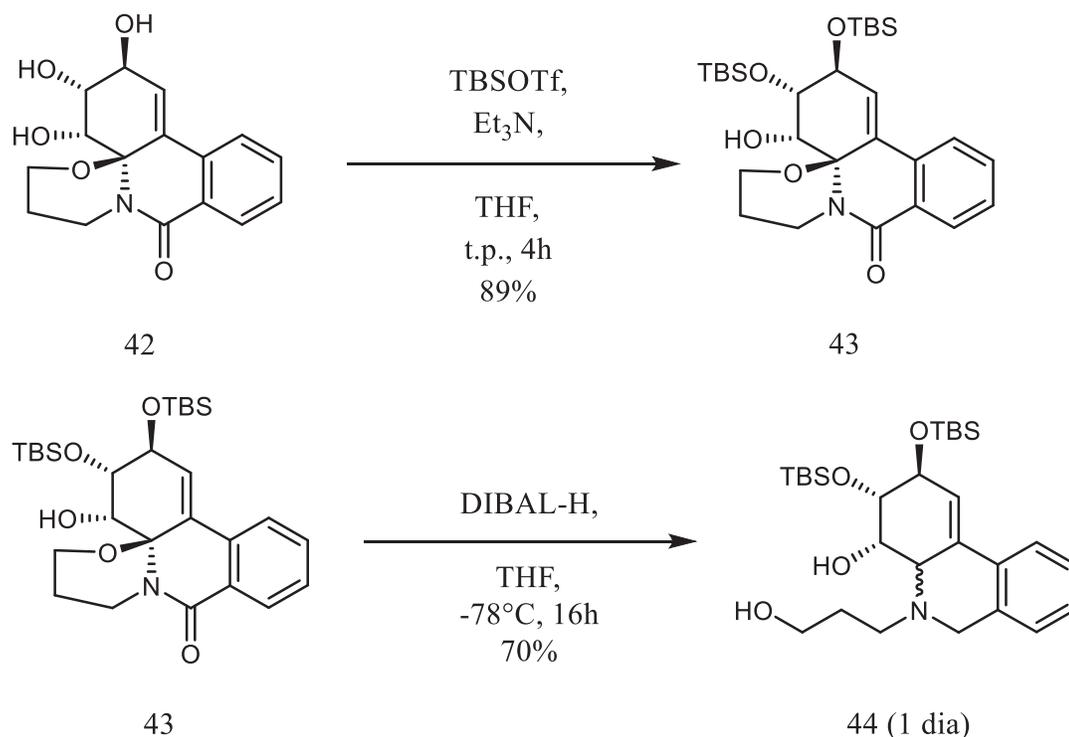


Schéma 2.6 Protection TBS et réduction avec DIBAL-H sur le modèle B

Le composé **42** a une faible solubilité dans la plupart des solvants usuels de laboratoire. Ceci peut s'expliquer par 2 interactions : les empilements π et les ponts hydrogènes. Les empilements π impliquent l'interaction de type Van der Waals appliqué sur les grandes régions planes et riches en électrons π . Le cycle aromatique, la fonction amide et l'alcène d'une molécule peuvent ainsi interagir avec ces mêmes fonctions sur une deuxième molécule lorsqu'elles sont disposées en "sandwich". Afin de briser cette interaction, le solvant doit posséder des fonctions similaires. La deuxième interaction est une attraction classique entre les doublets d'électrons libres sur les oxygènes et les hydrogènes des alcools qui exhibent une polarisation positive. Afin de briser ces deux interactions, le solvant doit avoir la capacité de former des ponts hydrogènes et avoir un cycle aromatique alors que, les solvants usuels de laboratoire ne répondent qu'à un ou aucun de ces critères. Pour cette raison, les fonctions alcools ont dû être protégées. Le choix du groupement protecteur se fait en fonction des critères de compatibilité chimique pour les réactions subséquentes ainsi que pour une déprotection tolérant les autres fonctions de la molécule. De plus, la solubilité du produit résultant pourrait affecter notre choix. Les groupements silylés sont connus pour une protection et déprotection sélective sur les alcools en plus de la disponibilité commerciale d'une vaste gamme de variantes. Nous avons donc choisi le *tert*-butyldiméthylsilyle qui offre un caractère aliphatique permettant une bonne solubilité dans la majorité des solvants organiques. Deux options de réactif sont disponibles; malheureusement, l'option avec un chlorure comme groupe partant n'était pas suffisamment active pour protéger plus d'un alcool sur notre substrat. Choisir la version avec un triflate s'avère efficace, mais seulement 2 des 3 alcools sont protégés. Ceci démontre que le troisième alcool est particulièrement encombré et donc très peu réactif. Puisque l'étape suivante implique la formation d'un stéréocentre, ce dernier

alcool est laissé libre afin de favoriser une interaction intramoléculaire directrice pour la réduction de l'hémiaminal.

2.8 Réduction de l'hémiaminal

Après plusieurs tentatives d'agent réducteur tel que le borane, le cyanoborohydrure de sodium ou le triphénylhydrosilane en présence d'acide trifluoroacétique, deux conclusions sont tirées. Il est essentiel d'exposer l'hémiaminal à un acide dur pour activer celui-ci en iminium et il faut un hydrure dur afin d'obtenir le produit de réduction 1,2. Le DIBAL-H procure ces caractéristiques et, malgré une réduction de l'amide inévitable, le produit est obtenu avec un rendement appréciable. Puisque la fonction amide se situe en position benzylique, il est envisageable de la reformer avec un procédé oxydatif. Malgré des efforts d'analyse de couplage par RMN, il a été impossible de confirmer hors de tout doute le dernier stéréocentre formé. Il sera supposé que l'alcool libre dirige une molécule de DIBAL-H pour obtenir ainsi la stéréochimie désirée et la validation des étapes réactionnelles se poursuit sur ce modèle.

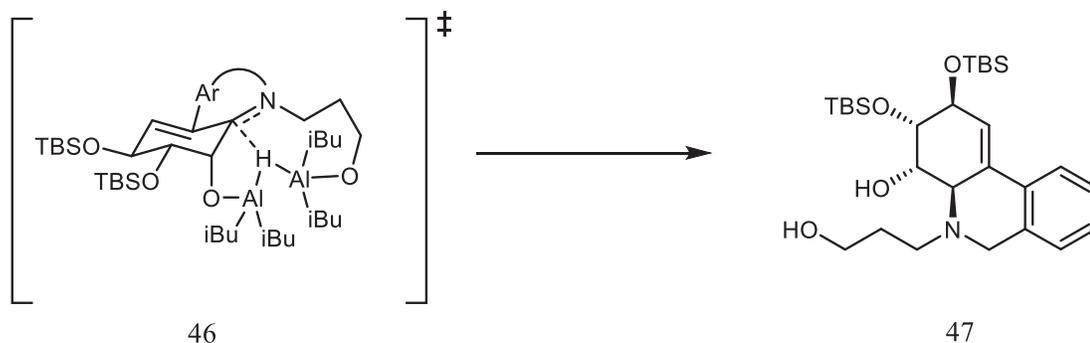


Schéma 2.7 État de transition suggéré pour la réduction avec DIBAL-H

2.9 Réactions secondaires

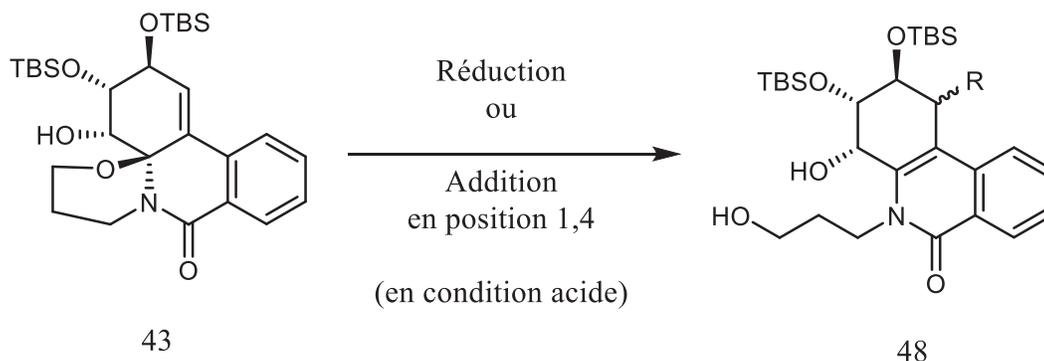


Schéma 2.8 Réactions secondaires observées

Puisque la migration de l'alcène a été observée à plusieurs moments durant des réactions permettant d'investiguer la réactivité de notre molécule, il est justifié de supposer qu'il serait possible que ceci soit problématique pour l'obtention des produits naturels comportant cette fonction. Cette migration s'explique par la stabilité accrue d'un alcène quaternaire par rapport à un alcène tertiaire, mais aussi parce que, grâce à la résonance de l'amide, l'alcène quaternaire obtient un caractère aromatique. Afin de contourner ce problème, la version hydrogénée de la synthèse est envisagée.

2.10 Hydrogénation

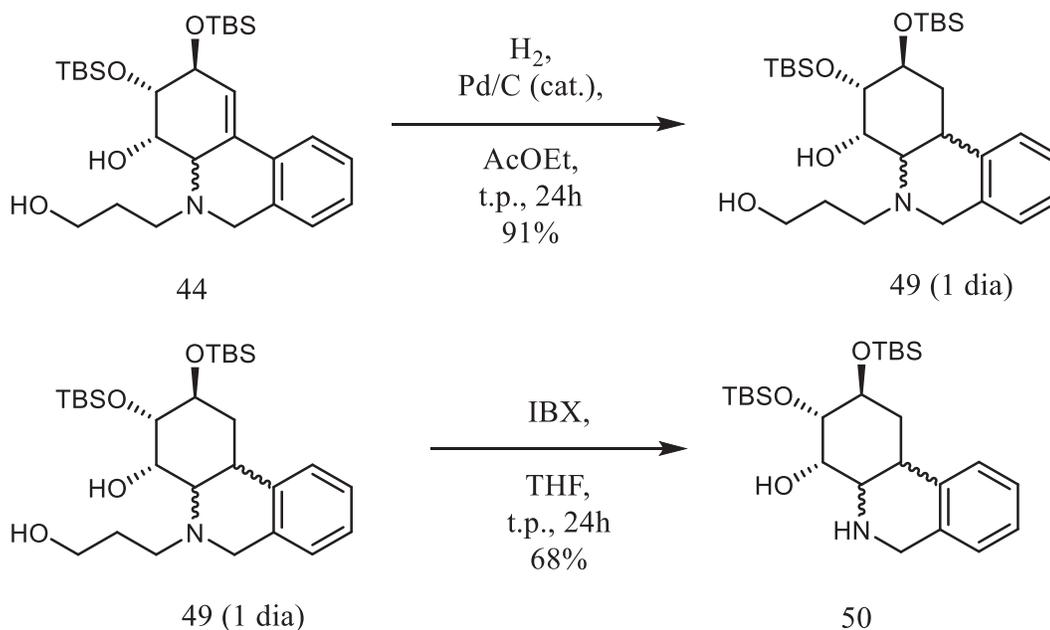


Schéma 2.9 Hydrogénation et rétro-Michael oxydative sur le modèle B

Le choix de solvant a permis d'obtenir une hydrogénation diastéréosélective dans des conditions standard d'une atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon actif. Ceci est déjà un grand succès puisque l'hydrogénation de la lycoricidine procure un mélange de pratiquement 1:1 des diastéréoisomères.⁴⁴ Le palladium est connu pour son caractère mou. Il peut donc parfois interagir avec les amines. Une approche du Pd dirigé par l'amine est suggérée, ce qui forme un composé avec une configuration *trans* entre l'amine et l'aromatique. Cette configuration est commune à toutes les cibles envisagées.

2.11 Rétro-Michael

La validation de notre voie synthétique est poursuivie en vérifiant s'il est bien possible de retirer la branche 3-hydroxypropyle introduit en début de synthèse. Pour ce faire, il y a d'abord une oxydation pour transformer un alcool primaire en aldéhyde en espérant que l'aldéhyde ainsi formé pourra effectuer une réaction de rétro-Michael (ou la réaction inverse d'une addition 1,4 sur l'acroléine correspondant). Pour les avantages qu'offre l'iode hypervalent et puisqu'ils sont couramment utilisés pour l'oxydation d'alcool, le composé **49** est oxydé avec de l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX).^{85-86, 104} Cette réaction utilise normalement du DMSO en tant que solvant puisque l'IBX est peu soluble dans les solvants moins polaires. Par contre, au laboratoire, il est plus facile de récupérer le composé dans un solvant avec un plus faible point d'ébullition. L'usage du THF est donc choisi et malgré la faible solubilité du réactif, il y a une réaction sélective pour l'alcool primaire. De plus, malgré peu de précédent publié, la rétro-Michael se produit d'elle-même et le produit obtenu est dépourvu de la chaîne 3-hydroxypropyle. L'acroléine, ainsi formée, peut s'évaporer facilement ou polymériser et précipiter dans le mélange réactionnel, ce qui déplace l'équilibre de la réaction vers la formation du produit désiré.

2.12 Oxydation benzylique

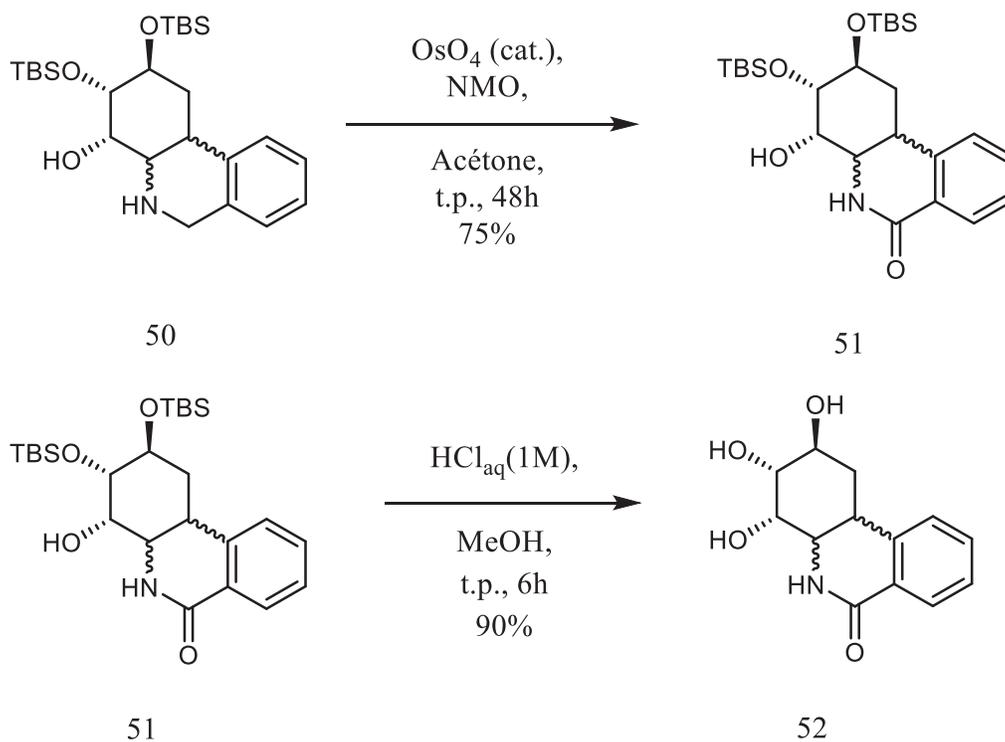


Schéma 2.10 Oxydation benzylique et déprotection sur le modèle B

Finalement, il ne reste qu'à réoxyder la position benzylique pour reformer l'amide initial. Il y a un risque de réaction secondaire tel que l'oxydation de l'azote directement en N-oxyde ou par une oxydation avec la mauvaise régiosélectivité puisqu'il y a deux sites benzyliques. Considérant que toutes les cibles identifiées comportent un cycle aromatique avec une densité électronique de loin supérieure, il est possible que la réactivité change de manière significative lors du passage à la vraie synthèse. Pour son efficacité et sa sélectivité pour l'azote, le tétraoxyde

d'osmium a permis d'obtenir un bon rendement pour l'amide désiré.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Des alternatives seront investiguées lors de la synthèse totale. Ainsi, une simple déprotection en présence d'acide chlorhydrique dans le méthanol permet d'obtenir le produit final de notre modèle. Malheureusement, la méthode simple et peu coûteuse pour confirmer hors de tout doute la stéréochimie des centres chiraux est de comparer avec la molécule naturelle. Puisqu'un modèle est utilisé, un doute plane sur la conformation et les angles de liaison du modèle par rapport à la molécule naturelle. Les constantes de couplage RMN ¹H entre les protons de la partie cyclohexane sont différentes. Il pourrait s'agir d'une conformation différente ou une distorsion de la molécule. Il sera toujours bénéfique de valider l'activité biologique d'un diastéréoisomère advenant le cas où le contrôle des stéréocentres n'aura pas été tel que prévu. La synthèse totale est alors amorcée.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE TOTALE

Dans ce chapitre seront couvertes les modifications, les optimisations et les ajustements faits entre les réactions utilisées avec le modèle B et les réactions employées lors de la synthèse totale. D'abord, le changement au niveau structurel sera apporté grâce à une synthèse connue du fragment aromatique. Puis, la séquence réactionnelle sera suivie avec peu de modification jusqu'à la réaction de Mizoroki-Heck. Ici, la version asymétrique sera étudiée. Ensuite, le produit de réduction de l'hémianimal sera assigné par RMN et la stéréochimie sera déterminée. Les dernières étapes seront améliorées pour obtenir un diastéréoisomère de la *trans*-dihydrolycoricidine. Finalement, une deuxième synthèse sera développée pour atteindre un analogue naturel, l'isolycoricidine.

3.1 Nouveau fragment aromatique

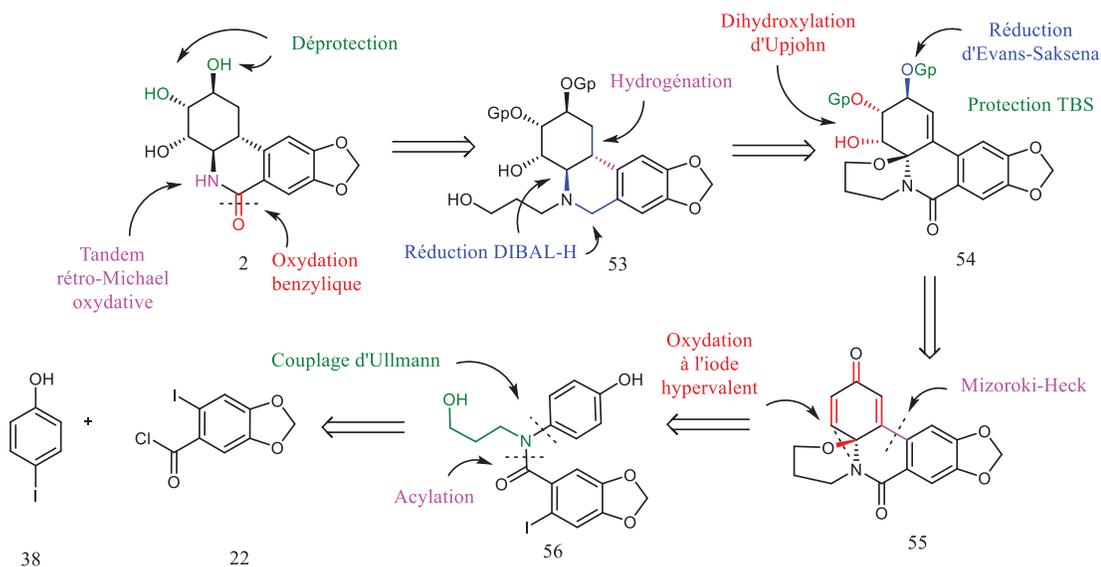


Schéma 3.1 Rétrosynthèse pour la *trans*-dihydrolycoricidine

L'avantage d'utiliser un modèle pour la validation du plan rétrosynthétique et des réactions clés est qu'il suffit parfois que d'un simple changement sur un fragment de la molécule et si cette modification a bien été choisie, les effets sur la réactivité des intermédiaires devraient être négligeables ou prévisibles, idéalement favorables. Dans notre cas, le fragment aromatique sera ajusté pour inclure le cycle additionnel 1,3-dioxole (**22**). Ce fragment n'est pas commercialement disponible, mais sa synthèse est décrite dans la littérature. La voie de synthèse du Professeur Clive^{99, 107} est suivie et les spectres RMN sont comparés à la littérature pour confirmer chaque structure. Partant du pipéronal, l'aldéhyde est réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol. Ensuite, le cycle aromatique subit une iodination activée par une quantité stoechiométrique d'ions d'argent qui permet la régiosélectivité en *ortho* du carbinol,

autrement difficile à obtenir. Puis, une oxydation au chlorochromate de pyridinium suivie d'une oxydation de Pinnick permet d'obtenir l'acide carboxylique correspondant. Un simple traitement au chlorure de thionyle forme le chlorure d'acyle (**22**) désiré. Cette synthèse produit d'excellents rendements.

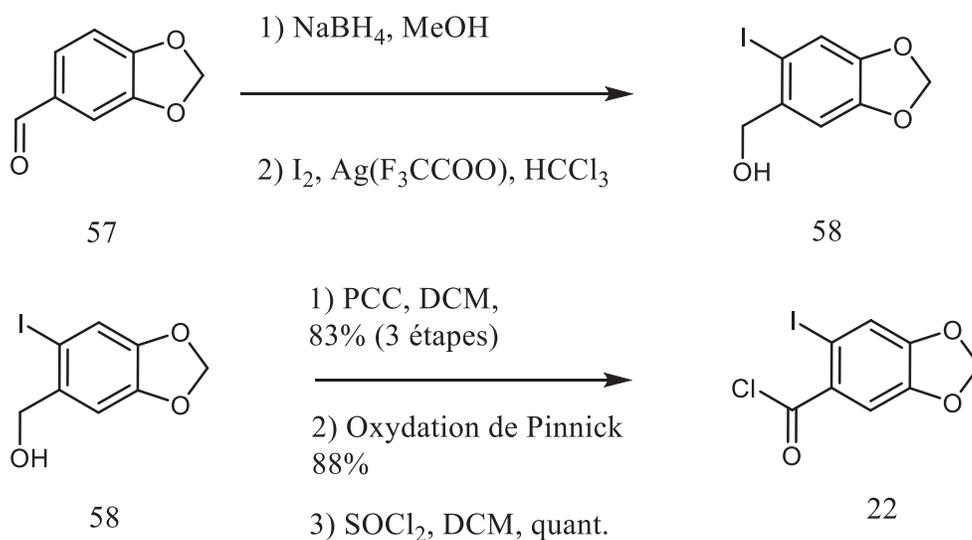


Schéma 3.2 Synthèse du fragment 1,3-benzodioxole (**22**)

3.2 Réaction de Schotten-Baumann

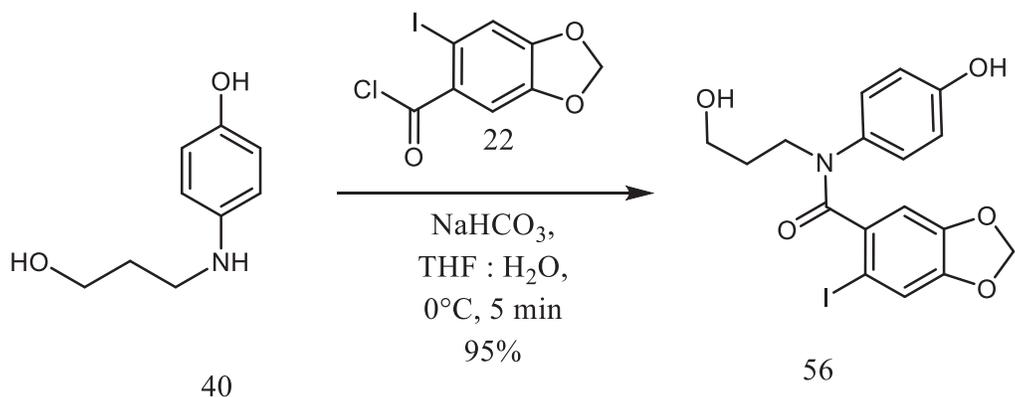


Schéma 3.3 Réaction de Schotten-Baumann

Le même composé aminophénol issu du couplage de Ullmann et utilisé pour le modèle sera utilisé ici pour la synthèse totale. Cette fois, la réaction de Schotten-Baumann se fera avec le nouveau fragment aromatique. Ici, aucun changement de réactivité n'est noté. Il est possible de déduire, par les formes de résonance avec les doublets des oxygènes du cycle 1,3-dioxole, que le carbonyle serait stabilisé. Toutefois, l'intermédiaire phénolique (32) est formé avec le même excellent rendement.

3.3 Solvants dispendieux

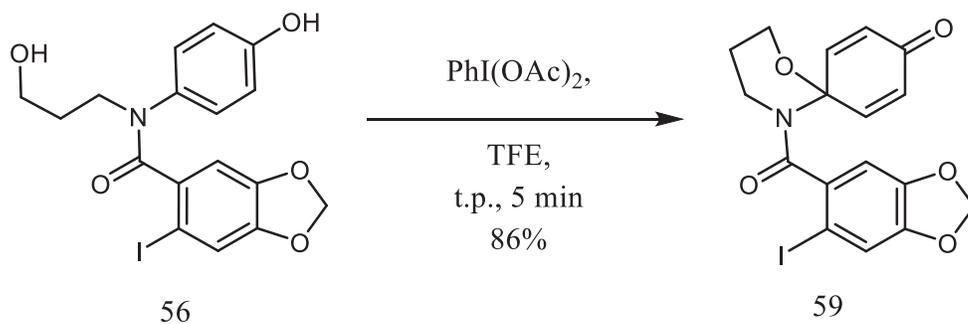


Schéma 3.4 Réaction de désaromatisation oxydative optimisée

Pour ce qui est de la réaction de désaromatisation oxydative, dans une optique d'optimisation des conditions réactionnelles pour une application commerciale, le 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) fut remplacé par le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) principalement pour réduire les coûts. Puisque des rendements similaires sont observés et que le TFE est plus facilement recyclé par distillation, ce changement en fait une réaction économiquement viable.

3.4 Mizoroki-Heck asymétrique

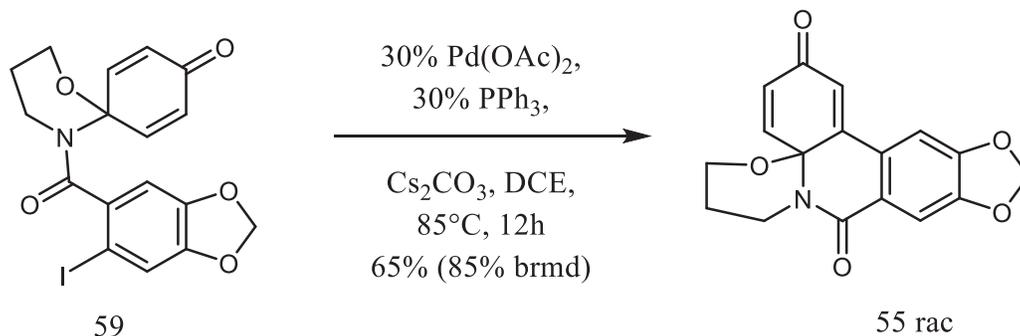


Schéma 3.5 Réaction de Mizoroki-Heck racémique

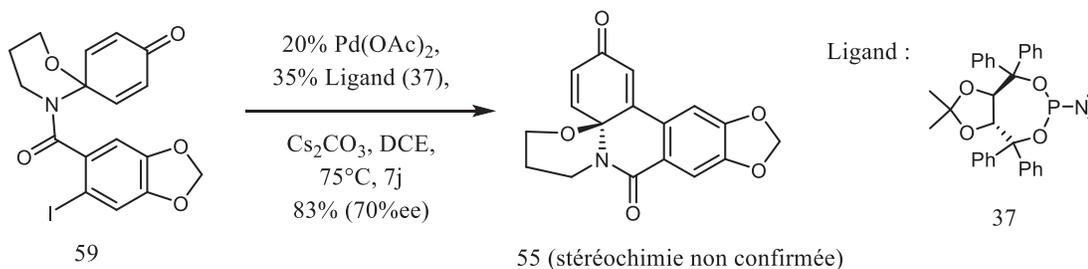


Schéma 3.6 Réaction de Mizoroki-Heck asymétrique

Pour la réaction de Heck, un changement de solvant était aussi bénéfique, mais pour des raisons différentes. L'utilisation d'un solvant aliphatique chloré permet de stabiliser la chélation du catalyseur. Puisque le DMF est un solvant très polaire et une bonne base de Lewis, il peut facilement dissocier la triphénylphosphine du palladium. Ceci rend l'atome de palladium plus susceptible à des réactions secondaires désactivantes. Le solvant aliphatique chloré maintient un pouvoir de solvation suffisant pour la solubilité des substances en réaction sans nuire à la chélation du catalyseur. Le dichlorométhane étant le solvant de ce type le plus courant, il n'atteint pas une température suffisante pour la réaction. Il est à considérer que le changement

de cycle aromatique affecte la réactivité. Il est connu qu'un cycle aromatique riche en électrons rend l'insertion oxydante du catalyseur plus difficile. Afin d'atteindre une température suffisante pour la réaction, le 1,2-dichloroéthane (DCE) est utilisé à reflux. La réaction est tellement ralentie qu'après 12h, une grande quantité de matériel de départ est récupérée. En considérant celle-ci, le rendement serait de 85%. Poursuivre la réaction plus longtemps a toutefois tendance à désactiver le catalyseur. Considérant le prix du palladium, il est plus économique de récupérer ce matériel non réagit et de l'inclure dans le prochain lot. Cette étape est l'étape clé qui permet, si exécutée de manière asymétrique, de faire une synthèse énantiosélective. Le premier centre chiral est créé à cette étape et chaque nouveau centre sera alors induit en fonction de celui-ci. Parmi les ligands utilisés, un seul permet la réactivité du catalyseur et l'induction asymétrique. Il s'agit d'un dérivé de l'acide tartrique, disponible commercialement, avec une fonction liante aminophosphite, qui a été démontré dans des réactions similaires.⁸⁴ Toutefois, ceci ne va pas sans affecter la vitesse de réaction. Heureusement, le catalyseur asymétrique démontre une grande stabilité puisqu'il faudra 7 jours pour consommer la totalité de la matière de départ. Le rendement est comparable à la version racémique et l'induction asymétrique est suffisamment efficace pour qu'une recristallisation ultérieure en fasse une synthèse viable commercialement. Il reste encore à confirmer si le ligand de configuration *R,R* (**37**) a produit le composé **55** de configuration absolue *R* ou *S*. Pour des raisons pratiques et économiques, le composé racémique **55** est utilisé pour les étapes subséquentes et la stéréochimie illustrée dans les schémas montre la configuration relative pour un mélange racémique.

3.5 Parachèvement sans chromatographie

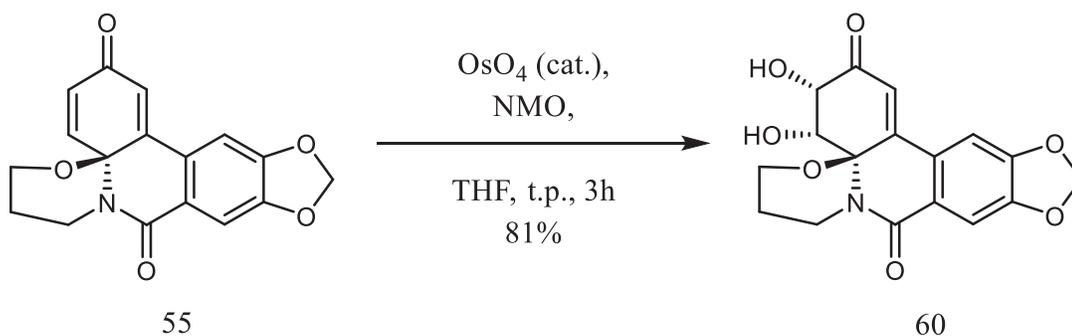


Schéma 3.7 Réaction de dihydroxylation d'Upjohn

Alors que la réaction de dihydroxylation procède de la même, l'isolation du produit a été améliorée en tirant avantage de la faible solubilité de cette substance. Au lieu d'utiliser une grande quantité de solvant et de perdre du produit avec des manipulations multiples, le produit est simplement précipité et rincé avec divers solutions et solvants. Un produit présentant une pureté comparable est obtenu avec un rendement supérieur, passant de 70% à 81%.

3.6 Réduction d'Evans-Saksena

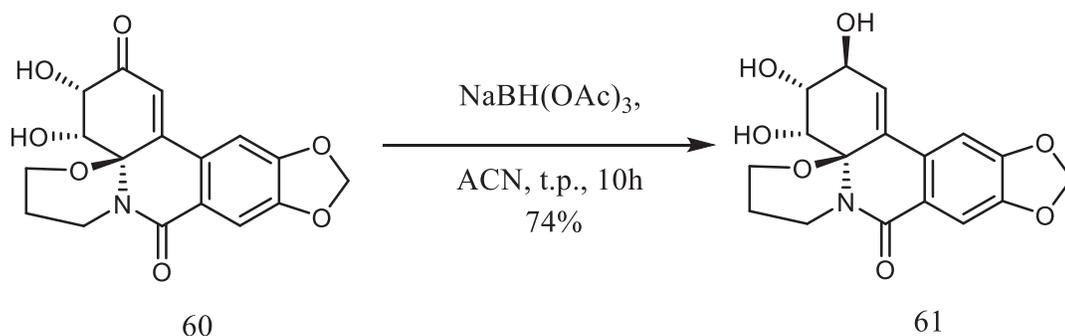


Schéma 3.8 Réaction de réduction d'Evans-Saksena

Puisqu'un doublet d'électron d'un oxygène du cycle 1,3-dioxole peut résonner jusqu'à la cétone du composé de départ, le caractère électrophile de ce carbonyle est grandement réduit. La vitesse de réaction et le rendement sont affectés, passant de 1,5h et 84% à 10h et 74%. Étant encore dans le spectre des bons rendements, la synthèse est poursuivie sans plus d'optimisation.

3.7 Protection silylée

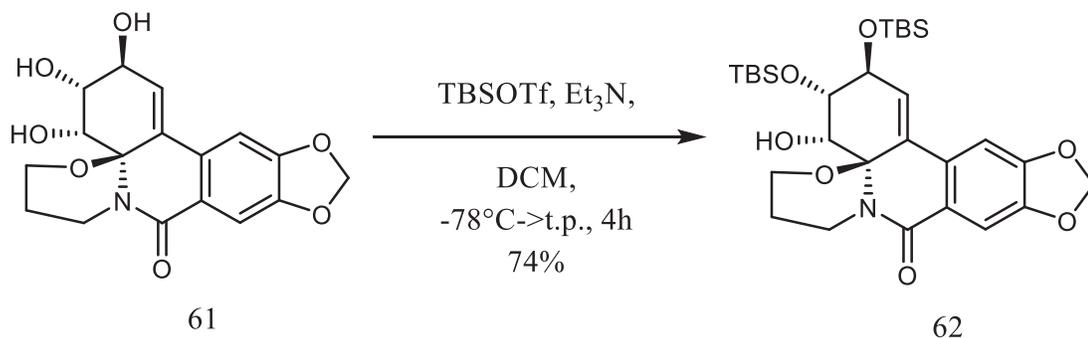


Schéma 3.9 Réaction de protection silylée

Tel que mentionné précédemment, à cette étape, la solubilité du composé devient problématique. La même protection des alcools par le groupe *tert*-butyldiméthylsilyle est faite, mais le solvant est changé pour du dichlorométhane (DCM). Le tétrahydrofurane (THF) avait été choisi pour solubiliser la matière de départ, mais il est instable en présence de TBSOTf. La fonction éther du solvant peut alors ouvrir et former des impuretés qui sont parfois difficiles à retirer du produit. L'utilisation du DCM élimine ces réactions secondaires sans affecter de manière significative le rendement bien que la matière de départ a une très faible solubilité. Il est notable qu'une solution hétérogène soit d'abord observée et qu'elle devienne homogène au fur et à mesure que la réaction progresse. Le temps de réaction n'est pas affecté, non plus. Ce phénomène par le fait que l'étape limitante n'est pas affectée par la concentration de produit de départ et par le principe d'équilibre qui est créé lorsqu'une molécule de départ est consommée dans la réaction. Une nouvelle molécule de départ est alors solubilisée afin de maintenir l'équilibre de saturation et ainsi, une très faible solubilité n'affecte pas la réaction.

3.8 Stéréochimie par analyse RMN

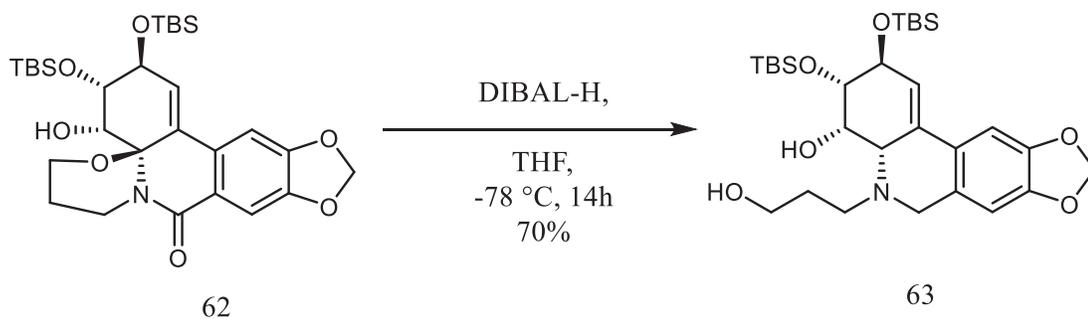


Schéma 3.10 Réaction de réduction au DIBAL-H

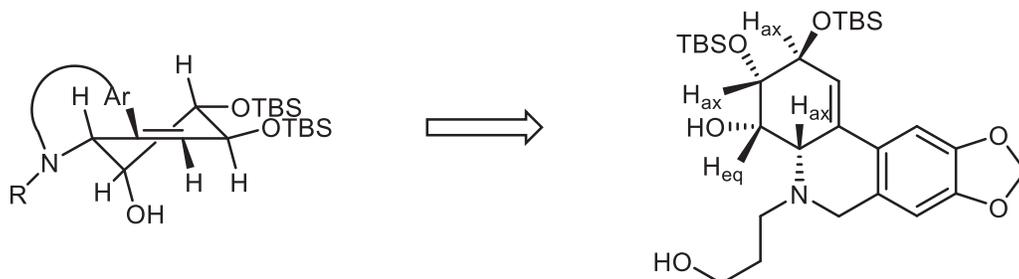


Schéma 3.11 Attribution et configuration stéréochimique relative du composé **63**

La réduction de l'hémiaminal s'est effectuée de manière identique au modèle. Cette fois, une étude plus approfondie en RMN 2D a permis, en premier lieu, l'attribution de chaque signal aux protons correspondant et, en deuxième lieu, de déterminer l'orientation de ceux-ci selon les constantes de couplage proton-proton.¹⁰⁸ En ciblant le proton de l'alcène tertiaire sur un spectre COSY ^1H - ^1H , deux interactions sont visibles. Une interaction prévisible avec le proton allylique vicinal et une deuxième interaction avec un proton de déplacement chimique 3.11 ppm, ce qui correspond à la zone anticipée pour le proton de l'amine allylique chiral. Ce dernier a un couplage si faible qu'il n'est pas résolu avec un appareil de 300 MHz. Ceci suggère un proton axial avec un angle de liaison à proche de 90° avec la liaison du proton de l'alcène. La déformation en demi chaise du cyclohexène rend l'interaction axial-équatorial avec le proton vicinal très faible, lui aussi. Il n'y a qu'un seul couplage fort, plus grand que 7 Hz, qui est associé au couplage axial-axial. Après détermination de chaque centre selon leur couplage respectif, la conclusion est que l'hydrure n'est pas dirigé par l'alcool libre, mais plutôt directement transmis lors de l'ouverture du cycle par la molécule activant l'oxygène de l'hémiaminal. Ceci entraîne une stéréochimie inverse à celle désirée. Malgré ce résultat, il s'agit d'un diastéréoisomère jamais rapporté dans

la littérature. Puisque chaque variante de ces cibles pourrait permettre d'en améliorer les propriétés thérapeutiques, la suite de la synthèse est justifiée.

3.9 Synthèse d'un analogue de la *trans*-dihydrolycoricidine

3.9.1 Hydrogénation au nickel

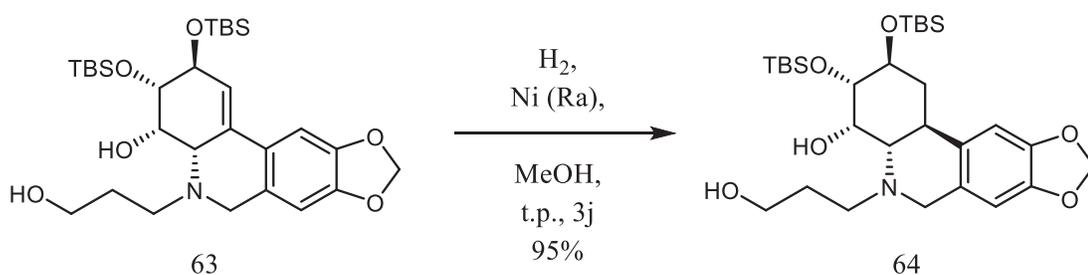


Schéma 3.12 Réaction d'hydrogénation au nickel

À partir de cette étape, Maxime Denis, étudiant au sein du même groupe de recherche, a poursuivi le projet. Toujours dans l'objectif de favoriser un aspect pratique pour une utilisation commerciale, le catalyseur pour l'hydrogénation a été changé pour le nickel qui est beaucoup moins coûteux et facilement accessible pour une échelle industrielle. En contrepartie, le nickel requiert souvent une pression d'hydrogène plus élevée. En revenant à un solvant qui détient une meilleure solubilité pour l'hydrogène, le méthanol, cette hydrogénation peut s'effectuer à pression atmosphérique. Il faut toutefois 3 jours pour atteindre la complétion de la réaction avec un excellent rendement.

3.9.2 Oxydation sans métaux lourds

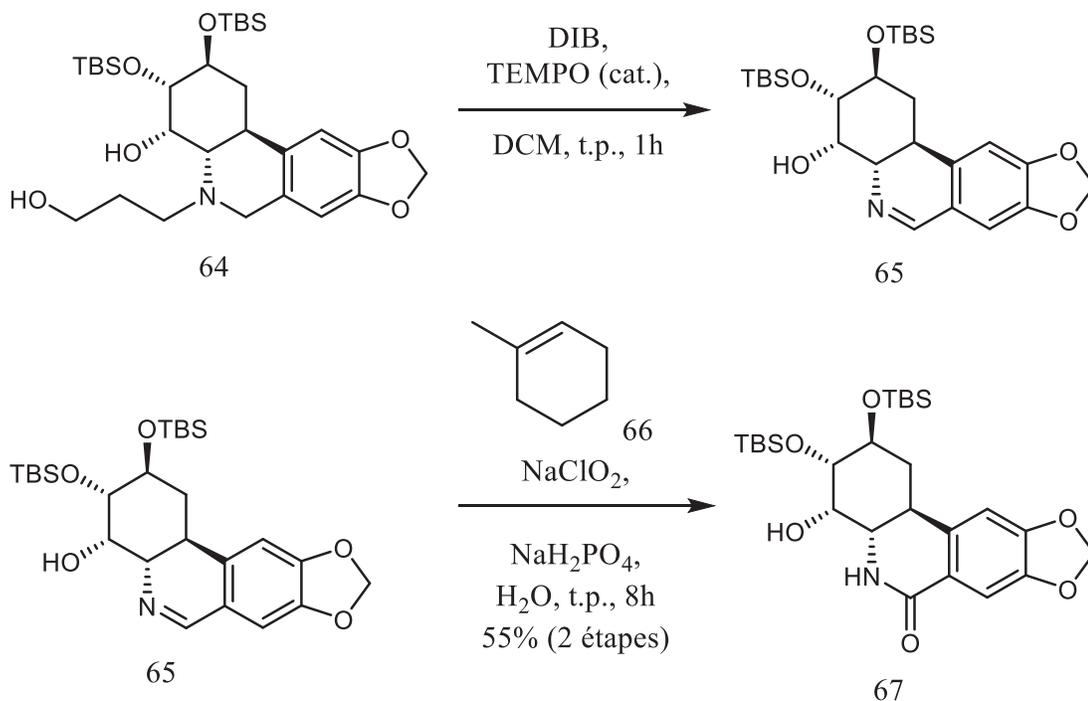


Schéma 3.13 Réactions tandem d'oxydation rétro-Michael et oxydation de Pinnick

Pour l'oxydation de l'alcool primaire, l'utilisation d'IBX dans un mélange hétérogène, semblait produire un certain nombre d'impuretés. La sélectivité pour l'oxydation des alcools primaires en présence d'alcool secondaire n'est pas toujours observée avec IBX. En revanche, le catalyseur TEMPO est connu pour sa sélectivité pour l'alcool primaire. Ainsi, en utilisant le DIB comme co-oxydant, l'oxydation sélective de l'alcool primaire est effectuée.¹⁰⁹⁻¹¹¹ De plus, si un excès d'oxydant est utilisé et que les conditions réactionnelles sont maintenues, l'oxydation benzylique est observée. Afin d'éviter l'utilisation de métaux lourds à la fin de la synthèse, il a été possible d'isoler l'imine **65** et d'ensuite soumettre celle-ci aux conditions d'oxydation de

Pinnick pour obtenir l'amide désiré avec un rendement de 55% sur 2 étapes. Les métaux lourds en fin de synthèse sont particulièrement problématiques puisqu'il y a une faible tolérance lors des tests biologiques *in vitro* et *in vivo* dû à leur toxicité. En comparant avec les rendements du modèle, soit 68% pour la réaction tandem d'oxydation et rétro-Michael et 75% pour l'oxydation benzylique en amide, ce qui équivaut à 51% sur 2 étapes, il est noté que le rendement n'a pas été affecté par ce changement crucial.

3.9.3 Analogue final

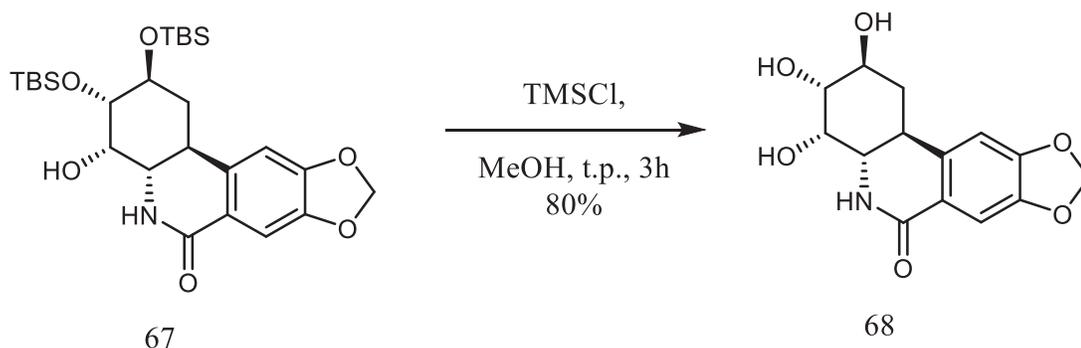


Schéma 3.14 Réaction de déprotection des alcools silylés

La synthèse est complétée par une déprotection des alcools silylés à l'aide d'une méthanolyse en présence d'acide chlorhydrique. L'acide est formé par la réaction du TMSCl sur le méthanol, formant ainsi l'acide en condition anhydre. Puisque le produit final est polaire et partiellement soluble dans l'eau, éviter celle-ci pour cette étape permet de faciliter l'isolation du produit et de limiter les pertes durant le traitement de parachèvement de la réaction. Le produit final **68** a été comparé avec la littérature pour, encore une fois, confirmer que les stéréocentres du cycle lactame sont

tous deux inversés par rapport à la cible désirée, le *trans*-dihydrolycoricidine (**2**). En incluant les étapes de synthèse du fragment aromatique, cette synthèse comprend 16 étapes avec un rendement global de 6.4%.

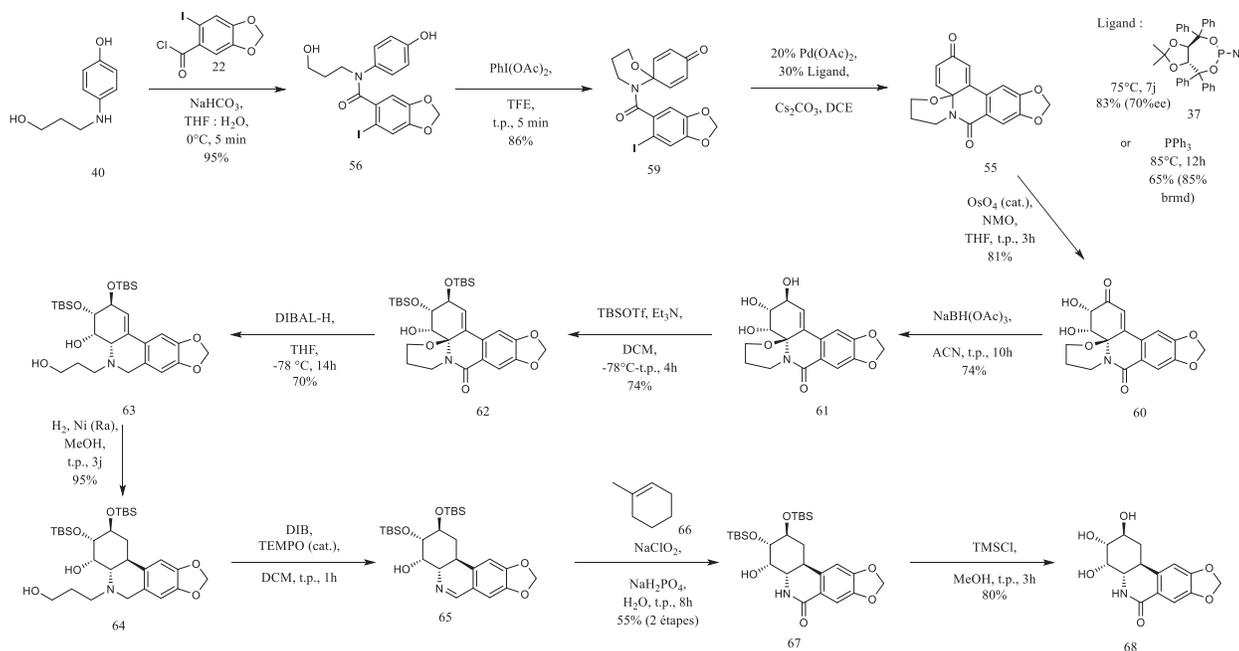


Schéma 3.15 Synthèse d'un diastéréoisomère de la *trans*-dihydrolycoricidine.

3.10 Synthèse de l'isolycoricidine

Afin de démontrer la versatilité de cette synthèse, les autres alcaloïdes de la même famille ont été envisagés et l'isolycoricidine a été choisie comme nouvelle cible. En utilisant un intermédiaire avancé de la synthèse précédente et en tirant avantage des observations faites lors des tests de pistages sur le modèle, la rétro-synthèse planifiée prévoit une finale similaire pour la rétro-Michael et l'incorporation d'un thioéther sur l'alcène suivi d'une réduction au nickel de Raney® pour la migration de la double

liaison. Considérant que l'ouverture de l'hémiacétal n'est possible qu'en milieu acide et que les groupements TBS sont sensibles dans ces conditions, la première étape divergente consiste en un changement de groupe protecteur.

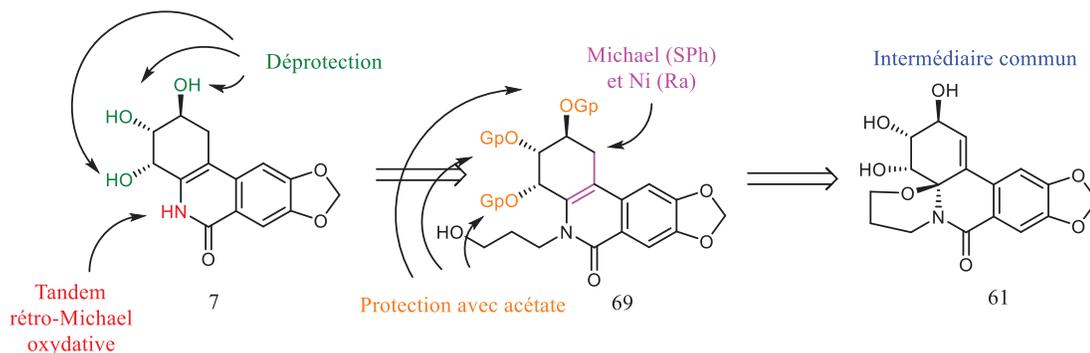


Schéma 3.16 Rétrosynthèse pour l'isolycoricidine

3.10.1 Protection des alcools

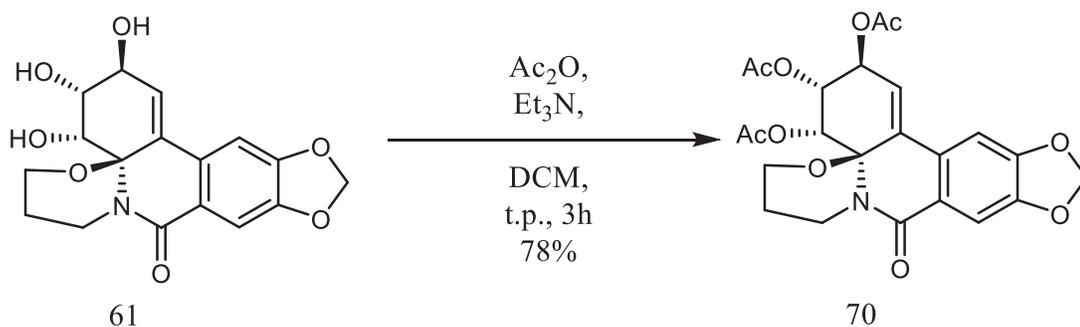


Schéma 3.17 Réaction de protection par acétylation des alcools

La fonction ester, malgré qu'elle soit hydrolysable en milieu acide, requière un nucléophile dur et peut supporter des conditions plus acides que le TBS avant de subir une déprotection. L'option simple d'acétylation fut utilisée pour la protection des alcools. Le groupement acétate étant moins volumineux que les TBS, les trois alcools sont protégés lors de cette réaction.

3.10.2 Migration de l'alcène

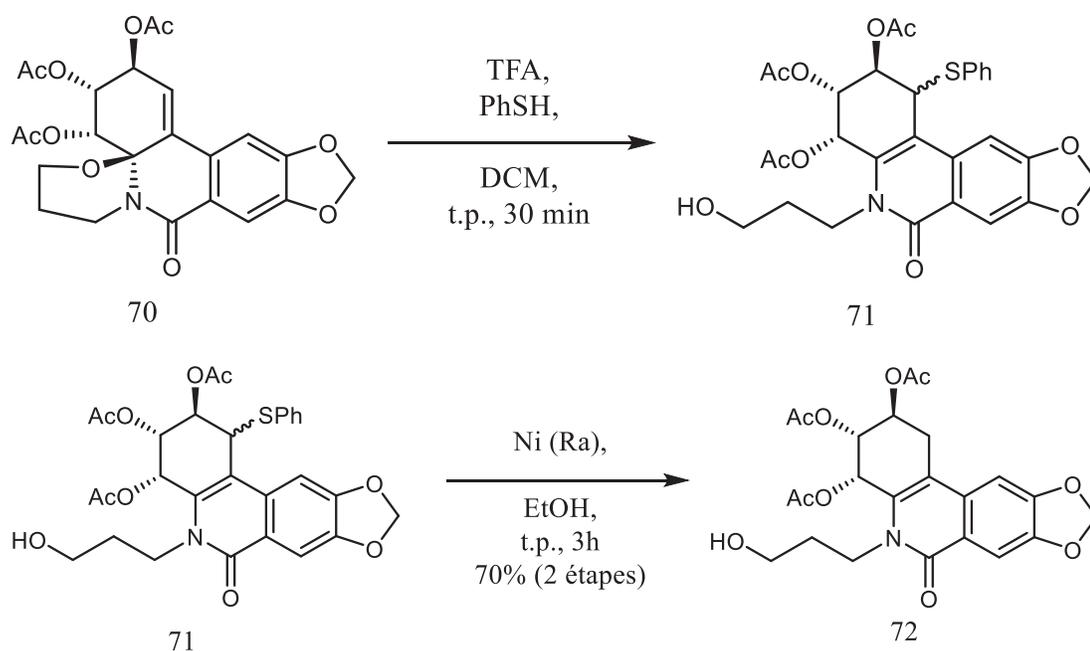


Schéma 3.18 Réactions d'addition de Michael et réduction du thioéther

Afin d'activer l'hémiaminal, l'acide trifluoroacétique est employé. L'iminium insaturé est, alors, formé. Le thiophénol est utilisé pour agir en tant que nucléophile mou, favorisant l'attaque 1,4 sur l'alcène.¹¹² La double liaison migre dans le cycle lactame pour former l'alcène quaternaire. Le thiophénol permet d'être facilement converti en

alcane grâce à la réduction des thioéther par le nickel de Raney®. Dans cette réaction, l'intermédiaire iminium peut d'abord être formé. Contrairement à un mouvement concerté d'électrons pour l'addition du nucléophile et l'élimination de l'oxygène de l'hémiaminal, un mélange de diastéréoisomère est obtenu. De plus, en considérant la majorité des acétates en position équatoriale, il n'y a aucune contrainte 1,3-diaxiale restreignant une des deux approches possibles. Ce mélange est utilisé brut dans l'étape subséquente puisque les deux diastéréoisomères formeront le même produit désiré suite à la réduction du thioéther. Ainsi, des conditions classiques employant le nickel de Raney® dans l'éthanol permettent d'obtenir un produit de migration de l'alcène avec un bon rendement de 70% sur deux étapes.

3.10.3 Rétro-Michael

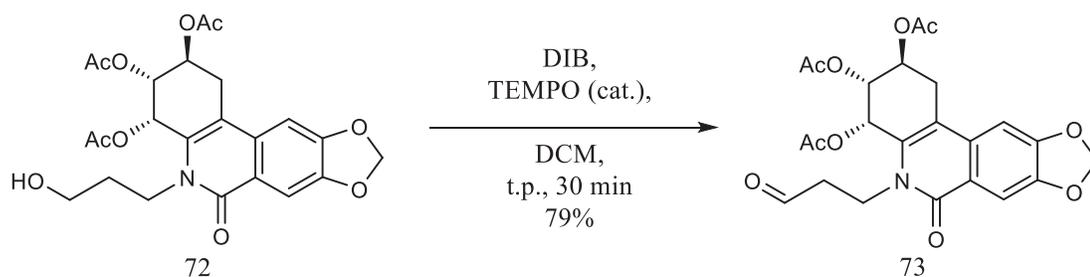


Schéma 3.19 Réaction d'oxydation sélective de l'alcool primaire

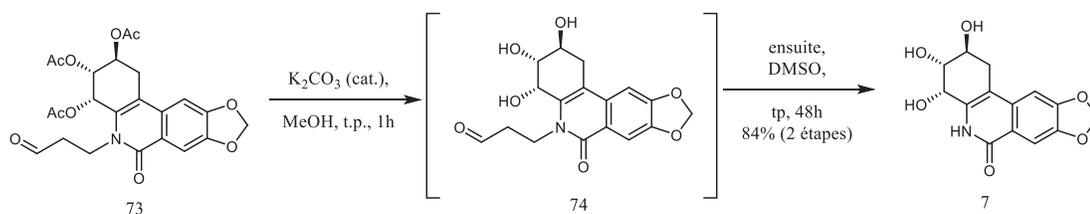


Schéma 3.20 Réactions de déprotection des alcools et rétro-Michael

Afin de retirer la chaîne 3-hydroxypropyle, l'oxydation sélective de l'alcool primaire est effectuée, mais dans ce cas, l'élimination par rétro-Michael n'est pas spontanée. La différence majeure est que notre groupe partant est un amide (lactame) au lieu d'une amine. L'amine était facilement transformée en bon groupe partant, l'ammonium, grâce à l'acide relâché durant la réaction d'oxydation avec l'iode hypervalent. Le pKa de l'amide ne permet pas une telle protonation avec un acide faible. En revanche, l'amidure est possible en condition basique. Donc l'aldéhyde obtenu en bon rendement est isolé et soumis à des conditions basiques procédant d'abord à la déprotection des alcools puis, en un deuxième temps, à la réaction de rétro-Michael. Celle-ci, en condition basique, s'avère beaucoup plus lente puisque l'amidure n'est pas un excellent groupe partant. Il est aussi un bon nucléophile. La réaction de Michael peut s'effectuer dans les deux sens. Afin de déplacer l'équilibre vers les produits, il faut que l'acroléine formée soit éliminée. Une simple agitation dans le DMSO a permis, après 48h, d'obtenir l'isolycoricidine avec un excellent rendement. L'utilisation d'un solvant polaire aprotique augmente probablement la réactivité de l'acroléine face à l'autopolymérisation.

3.10.4 Le produit final

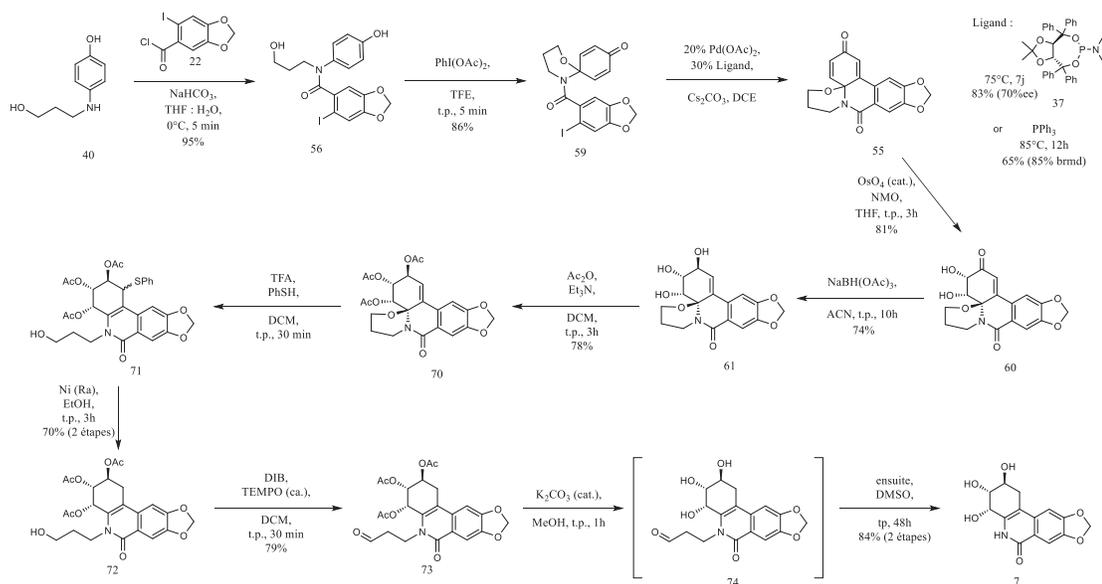


Schéma 3.21 Synthèse de l'isolycoricidine (7).

Le produit final a été comparé à la littérature, par RMN, pour conclure qu'il s'agit effectivement d'un composé synthétique identique (voir annexe C). Ceci démontre que la stéréochimie relative des alcools a bien été déterminée selon les prédictions de la littérature et la planification rétrosynthétique fut essentielle pour ce succès. En incluant les étapes de synthèse du fragment aromatique, cette autre synthèse comprend le même nombre d'étapes, 16, avec un meilleur rendement global de 10.8%.

CONCLUSION

Cette étude a atteint son but premier d'accomplir la synthèse totale stéréosélective d'au moins un alcaloïde de la famille des *Amarillydaceae*. Un premier modèle a permis de rectifier la stratégie pour une variation plus robuste. L'emploi du modèle a encore démontré son utilité pour le développement des réactions tout au long de la synthèse. La version finale a été accomplie avec peu d'embuches grâce à ces étapes préliminaires. Cette voie de synthèse confirme, une fois de plus, que la désaromatisation oxydante du phénol est un outil versatile pour le chimiste de synthèse. De plus, combiné à une réaction de Mizoroki-Heck asymétrique, elle permet d'atteindre un squelette polycyclique hautement fonctionnalisé contenant un stéréocentre directeur en peu d'étapes. Avec quelques modifications, tel que démontré, plusieurs analogues peuvent être synthétisés par cette même voie. Ces deux synthèses de 16 étapes chacune avec des rendements globaux de 10.8% et 6.4% témoignent de la solidité de cette voie de synthèse. En considérant que les réactions développées ont été optimisées en gardant un objectif d'utilisation sur une échelle de multigramme, ces voies de synthèse pourraient supporter les besoins en évaluation biologique et pharmacologique jusqu'aux études précliniques. Afin d'initier ces nouvelles recherches, les composés finaux devront être exposés aux lignées de cellules cancéreuses *in vitro* afin de déterminer les courbes d'inhibition de croissance selon la concentration. Selon les études de Pettit⁴⁴, une grande différence d'activité biologique est observé en comparant les analogues *cis* et *trans* issuent de l'hydrogénation de la Narciclasine (6). La configuration *trans* présenterait une forte activité d'inhibition de croissance des lymphocytes P388 de cellule de leucémie alors que le *cis* serait inactif. La question demeure; est-ce que notre nouvel analogue

diastéréoisomère de la *trans*-dihydrolycoricidine présentera un profil d'activité biologique comparable à la *trans*-dihydronarciclasine, ou sera complètement inactif comme c'est le cas pour l'analogue *cis*. Ceci fait parti du long travail menant à l'établissement des pharmacophores essentiels et, par la suite, à l'optimisation de la structure moléculaire dans le processus de recherche et développement d'un nouveau médicament.

ANNEXE A

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. Information générale

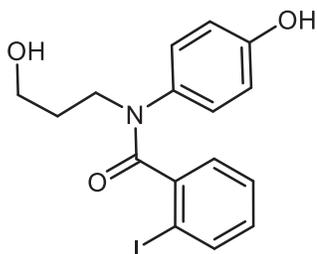
II. Procédures expérimentales et descriptions

III. Spectres RMN-¹H et RMN-¹³C

I. Information générale

Les spectres RMN-¹H et RMN-¹³C ont été enregistrés respectivement à 300MHz et 75 MHz dans une solution au choix parmi le CDCl₃, (CD₃)₂CO, MeOD et DMSO-d₆, selon la solubilité et la polarité de la molécule, ainsi que la labilité de certains hydrogènes. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm sur une échelle δ . La multiplicité est indiquée selon la légende s pour singulet, d pour doublet, dd pour doublet de doublet, ddd pour doublet de doublet de doublet, t pour triplet, dt pour doublet de triplet, q pour quadruplet, p pour pentuplet, hex pour hexuplet, hept pour heptuplet, m pour multiplet. Les constantes de couplage J sont en Hz. Les analyses spectrométriques de masse à haute résolution (SMHR) ont été réalisées en mode ESI (Ionisation par électronébuliseur). Toutes les réactions en conditions anhydres ont été effectuées dans de la verrerie séchée à la flamme ou au four et sous atmosphère d'argon. La température supérieure à la température ambiante est chauffée à l'aide d'un bain de sable, et la température fait également référence à celle du bain de sable. Tous les réactifs ont été utilisés tels que reçus des sources commerciales. La chromatographie sur colonne flash a été réalisée en utilisant de la silice de taille 40-60 mesh comme phase stationnaire.

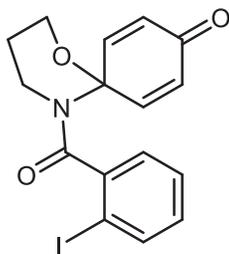
II. Procédures expérimentales et descriptions



37

N-(4-hydroxyphenyl)-N-(3-hydroxypropyl)-2-iodobenzamide (37) :

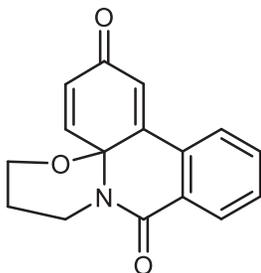
À une solution de **40** (868 mg, 5.20 mmol, 1 éq.) dans THF (18 mL) sous atmosphère d'argon à 0°C ont été ajoutées successivement une solution de NaHCO₃ aq. sat. (12.0 mL, 13.7 mmol, 2.6 éq.) et au goutte à goutte une solution de **7** (1598 mg, 6.00 mmol, 1.15 éq.) dans THF (15 mL). Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 5 minutes, contrôlé par CCM. Une solution de NH₄Cl aq. sat. (30 mL) a été ajoutée, suivi de AcOEt (30 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec NaHCO₃ aq. sat. et enfin avec NaCl aq. sat., puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (30:70 n-Hex/AcOEt) a donné 1951 mg de **37** obtenus sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 94 %. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 6.67 – 6.58 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H).



36

5-(2-iodobenzoyl)-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undeca-7,10-dien-9-one (36) :

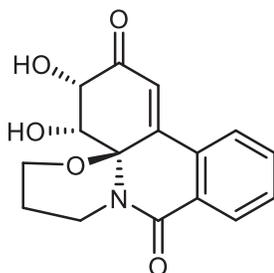
À une solution de DIB (2.24 g, 6.95 mmol, 1.5 éq.) dans HFIP (70 mL) sous atmosphère d'argon à 0°C a été ajoutée une solution de **37** (1.84 g, 4.63 mmol, 1 éq.) dans HFIP (35 mL) au goutte à goutte. Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 5 minutes, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de silice (acétone) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (50:50 n-Hex/AcOEt) a donné 1.63 g de **36** obtenus sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 89 %. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 5.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.99 (td, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.49 – 3.36 (m, 1H), 2.10 (dd, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H).



35

***rac*-7,8-dihydro-2H-[1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,10(6H)-dione (**35**) :**

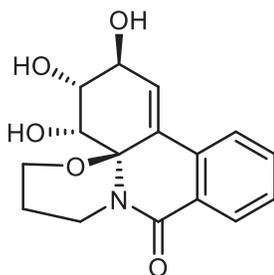
À une solution de **36** (366 mg, 0.93 mmol, 1 éq.) et de Cs₂CO₃ (456 mg, 1.40 mmol, 1.5 éq.) dans DMF (5 mL) sous atmosphère d'argon à température pièce a été ajoutée, après 5 minutes, une solution de Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.100 mmol, 0.1 éq.) et de PPh₃ (52.5 mg, 0.200 mmol, 0.2 éq.) dans DMF (2.0 mL). Le mélange résultant a été agité à 60°C pendant 4h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (AcOEt) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (65:35 n-Hex/AcOEt) a donné 165 mg d'un solide jaune pétant **35** avec un rendement de 66 %. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 – 8.20 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 14.4, 5.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 1H).



41

***rac*-(3S,4R,4aR)-3,4-dihydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2H-[1,3]oxazino[2,3-e]phenanthridine-2,10(6H)-dione (41) :**

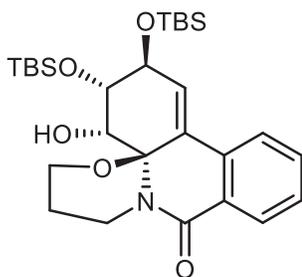
À une solution de **35** (778 mg, 2,91 mmol, 1 éq.) dans le THF (24 mL), a été ajoutées successivement la solution de tétraoxyde d'osmium (4 % aqueuse, 1,0 mL, 0,16 mmol, 0,05 éq.) et de N-méthylmorpholine N-oxyde (50 % aqueuse, 1,2 mL, 5,79 mmol, 2 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 3 h (suivi par CCM). Une solution de Na₂S₂O₃ aqueuse saturée (30 mL) a été ajoutée, suivie d'AcOEt (100 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec Na₂S₂O₃ aqueuse saturée, NaHCO₃ aq. sat. et enfin avec NaCl aq. sat., puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (0:100 n-Hex/AcOEt) a donné 613 mg d'un solide jaune **41** avec un rendement de 70 %. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (dd, *J* = 6.0, 3.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 15.0, 5.3 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (td, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 18.3, 12.3, 6.2 Hz, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H).



42

***rac*-(2S,3R,4R,4aR)-2,3,4-trihydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2H-[1,3]oxazino[2,3-e]phenanthridin-10(6H)-one (42) :**

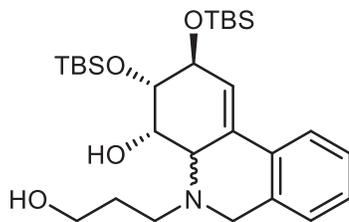
À une solution de **41** (300 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans de l'ACN sec (10 mL) sous argon, a été ajouté du triacétoxyborohydrure de sodium (430 mg, 2,02 mmol, 2 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 1,5 h (suivi par CCM). Après achèvement, du NaHCO_{3(s)} (200 mg) et de l'acétone (10 mL) ont été ajoutées et la solution a été agitée pendant 5 minutes. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice (10:90 n-MeOH/DCM) pour donner 254 mg de **42** sous forme de solide blanc, avec un rendement de 84 %. **RMN ¹H** (300 MHz, MeOD) δ 8.08 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 4.32 (td, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H).



43

***rac*-(2S,3S,4R,4aR)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2H-[1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridin-10(6H)-one (43) :**

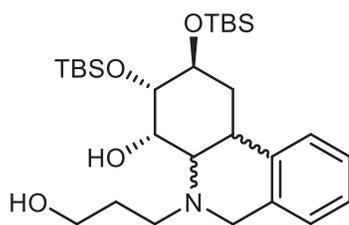
À une solution de **42** (151 mg, 0,50 mmol, 1 éq.) dans du THF sec (15 mL) sous argon à 0°C, a été ajouté successivement de la triéthylamine (0,70 mL, 5,0 mmol, 10 éq.) et du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (0,52 mL, 2,26 mmol, 4.5 éq.). Le mélange résultant a été agité sous argon pendant 4 heures (suivi par CCM). Après achèvement, MeOH a été ajouté (1,0 mL) et la solution a été filtrée sur un tamis de silice. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice (100:0 à 70:30 n-Hex/AcOEt) pour donner 236 mg de **43** sous forme de solide blanc, avec un rendement de 89 %. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.94 – 4.82 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (dt, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 3.83 (dd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 2.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.5, 7.2 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).



44

***rac*-(2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(3-hydroxypropyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydrophenanthridin-4-ol (44) :**

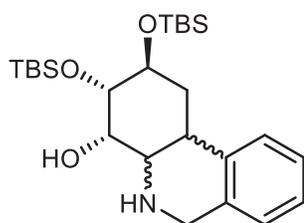
À une solution de **43** (30 mg, 0,056 mmol, 1 éq.) dans du THF sec (1 mL) sous argon à -78°C, a été ajouté DIBAL-H (0,50 mL, 0,50 mmol, 9 éq.) goutte à goutte. Le mélange résultant a été agité sous argon pendant 16 heures (suivi par CCM). Après achèvement, AcOEt a été ajouté (3 mL) ainsi que du bicarbonate de sodium saturé en solution aqueuse (2 mL). Après agitation vigoureuse, la solution a été filtrée sur une couche de célite. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l' AcOEt (3 x 5 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec du NaCl saturé, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (65:35 n-Hex/AcOEt) pour donner 20,5 mg de **44** sous forme de solide blanc, avec un rendement de 70 %. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.87 – 3.67 (m, 3H), 3.47 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.25 (td, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.44 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.73 (dd, *J* = 20.1, 6.4 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.13 (s, 6H), 0.12 (s, 3H).



49

***rac*-(2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10octahydrophenanthridin-4-ol (49) :**

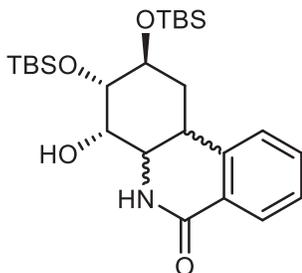
À une solution de **44** (21 mg, 0,04 mmol, 1 éq.) dans AcOEt (3 mL) sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante a été ajouté le Pd/C (4,3 mg, 0,004 mmol, 0,1 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 24 h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers une petite couche de célite (AcOEt). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (35:65 AcOEt/n-Hex) pour donner 18,8 mg de **49** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 91 %. **RMN ¹H** (300 MHz, chloroforme-d) δ 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 11,2, 8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,79 (dddd, J = 21,3, 10,8, 6,8, 3,7 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J = 12,5, 9,7, 4,7 Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,63 (dt, J = 12,5, 4,7 Hz, 1H), 2,50 (dt, J = 13,1, 4,2 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 1,85 (td, J = 10,4, 9,9, 5,0 Hz, 1H), 1,67 (ddd, J = 14,7, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,16 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).



50

***rac*-(2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,3,4,4*a*,5,6,10octahydrophenanthridin-4-ol (**50**) :**

À une solution de **49** (41 mg, 0,077 mmol, 1 éq.) dans THF anhydre (8 mL) sous atmosphère d'argon à température ambiante a été ajouté l'IBX (26 mg, 0,093 mmol, 1,2 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 24 h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers une petite couche de silice (AcOEt). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (6:4 AcOEt/n-Hex) pour donner 24 mg de **50** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 68 %. **RMN ¹H** (300 MHz, chloroforme-d) δ 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,97 (ddd, J = 11,3, 8,5, 4,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 10,9, 2,2 Hz, 2H), 2,52 (dt, J = 13,0, 4,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 18H), 0,17 (s, 3H), 0,14 (s, 6H), 0,12 (s, 3H).

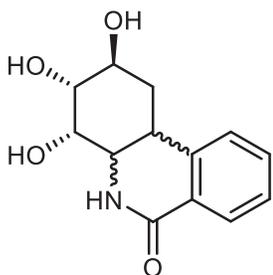


51

***rac*-(2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-bis(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-1,3,4,4a,5,10bhexahydrophenanthridin-6(2*H*)-one (51) :**

À une solution de **50** (10 mg, 0,022 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (1 mL) sous atmosphère d'argon à température ambiante ont été ajoutées une solution d'OsO₄ (4% aq., 0,02 mL, 0,004 mmol, 0,2 éq.) et une solution de NMO (50% aq., 0,06 mmol, 2,5 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 48 h, contrôlé par CCM. Une solution de Na₂S₂O₃ aq. sat. (2 mL) a été ajoutée, suivi de AcOEt (2 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (1:1 AcOEt/n-Hex) pour donner 7,8 mg de **51** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 75 %.

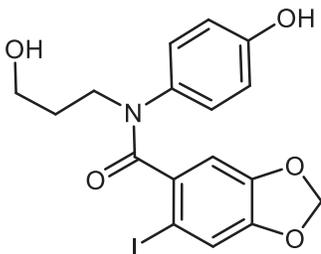
RMN ¹H (300 MHz, chloroforme-d) δ 8,08 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (dtd, J = 105,8, 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,00 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,53 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,54 (dd, J = 10,7, 6,5 Hz, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,13 (s, 6H).



52

***rac*-(2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-trihydroxy-1,3,4,4a,5,10b-hexahydrophenanthridin-6(2*H*)-one (52) :**

À **51** (2 mg, 0,004 mmol, 1 éq.) est ajoutée une solution de HCl (1 M) et MeOH (1:1) 1 mL sous atmosphère d'argon. Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 6 h, contrôlé par CCM. Après un ajout de NaHCO₃ (2 mg) et de Na₂SO₄ (20 mg), la solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (MeOH). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (9:1 DCM/MeOH) pour donner 1 mg de **52** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 90 %. **RMN** ¹H (300 MHz, méthanol-d₄) δ 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 4,14 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,41 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H).

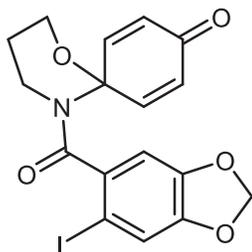


56

***N*-(4-hydroxyphenyl)-*N*-(3-hydroxypropyl)-4-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (56) :**

À une solution de **40** (1060 mg, 6.35 mmol, 1 éq.) dans THF (12.8 mL) sous atmosphère d'argon à 0°C ont été ajoutées successivement une solution de NaHCO₃ aq. sat. (11.1 mL, 12.7 mmol, 2 éq.) et au goutte à goutte une solution de **22** (1965 mg, 6.35 mmol, 1 éq.) dans THF (6.4 mL). Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 5 minutes, contrôlé par CCM. Une solution de NH₄Cl aq. sat. (30 mL) a été ajoutée, suivi de AcOEt (30mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec NaHCO₃ aq. sat. et enfin avec NaCl aq. sat., puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (34:66 n-Hex/AcOEt) a donné 2660 mg de **56** obtenus sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 95 %. **RMN** ¹H (300 MHz, acétone-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.01 (p, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.74 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, Acétone) δ 170.58, 157.40, 149.00, 148.54, 137.73, 134.72, 130.24, 118.92, 116.46, 109.65, 102.96, 83.14,

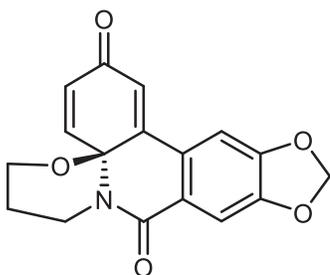
59.56, 47.20, 31.32. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. pour $C_{17}H_{17}INO_5$ (M+H)⁺: 442.0146; observé: 442.0131.



59

5-(6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carbonyl)-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undeca-7,10-dien-9-one (59) :

À une solution de DIB (1.7 g, 5.3 mmol, 1.3 éq.) dans TFE (30 mL) sous atmosphère d'argon à 0°C a été ajoutée une solution de **56** (1.8 g, 4.08 mmol, 1 éq.) dans TFE (30 mL) au goutte à goutte. Le mélange résultant a été agité à 20°C pendant 5 minutes, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de silice (acétone) et le filtrat a été concentré sous pression réduite (le TFE fut recyclé par distillation). La purification par chromatographie sur gel de silice (30:70 n-Hex/AcOEt) a donné 1.54 g de **59** sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 86 %. **RMN ¹H** (300 MHz, chloroforme-*d*) δ 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 10.3, 3.1$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.98 (td, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 2H), 3.60 (br s, 1H), 3.41 (ddd, $J = 13.1, 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.02 (ddt, $J = 46.7, 13.3, 6.5$ Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 185.20, 169.13, 149.27, 148.72, 142.78, 135.13, 128.63, 118.68, 107.40, 102.26, 80.10, 60.58, 24.29. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. for $C_{17}H_{15}INO_5$ (M+H)⁺: 439.9989; observé: 439.9978.

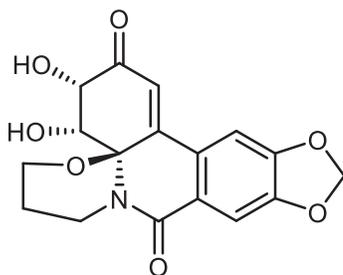


55

(S*)-7,8-dihydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-j][1,3]oxazino[2,3-e]phenanthridine-2,10(6H)-dione (55) :

Version racémique : À une solution de **59** (140 mg, 0.32 mmol, 1 éq.) et de Cs₂CO₃ (313 mg, 0.96 mmol, 3 éq.) dans DCE (12 mL) sous atmosphère d'argon à température pièce a été ajoutée, après 5 minute, une solution de Pd(OAc)₂ (21 mg, 0.096 mmol, 0.3 é.) et de PPh₃ (25 mg, 0.096 mmol, 0.3 éq.) dans DCE (1.5 mL). Le mélange résultant a été agité à 85°C pendant 12h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (AcOEt) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (60:40 n-Hex/AcOEt) a donné 65 mg d'un solide jaune pétant **55** avec un rendement de 65 % (et 84 % brmd, 31.8 mg de **35** récupéré).

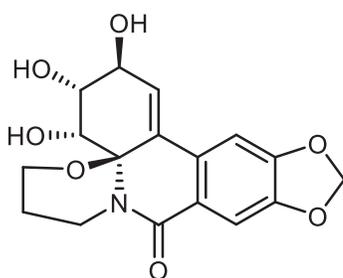
Version asymétrique : À une solution de **59** (20 mg, 0.046 mmol, 1 éq.) et de Cs₂CO₃ (37.1 mg, 0.114 mmol, 2.5 éq.) dans DCE (5 mL) sous atmosphère d'argon à température pièce a été ajoutée une solution Pd(OAc)₂ (2.1 mg, 0.009 mmol, 0.2 éq.) et de **37** (8.6 mg, 0.016 mmol, 0.35 éq.) dans DCE (1 mL). Le mélange résultant a été agité à 75°C pendant 7 jours, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (AcOEt) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (60:40 n-Hex/AcOEt) a donné 11.8 mg du solide jaune pétant **55** avec un rendement de 83 %. **RMN ¹H** (300 MHz, chloroforme-*d*) δ 7.90 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.92 (ddt, *J* = 14.4, 5.9, 1.7 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 14.3, 12.6, 3.5 Hz, 1H), 2.10 (dtd, *J* = 18.5, 12.6, 5.8 Hz, 1H), 1.62 (ddt, *J* = 13.9, 3.4, 1.6 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 184.42, 164.86, 152.33, 150.76, 147.00, 140.45, 128.88, 128.51, 124.58, 122.30, 108.69, 103.31, 102.51, 80.52, 63.65, 38.33, 24.80. **SMHR (ESI) :** *m/z* Calc. for C₁₇H₁₄NO₅ (M+H)⁺: 312.0866; observé: 312.0863. [α]_D -116.0 (c.0.2 dans CH₂Cl₂).



60

rac-(3S,4R,4aR)-3,4-dihydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-j][1,3]oxazino[2,3-e]phenanthridine-2,10(6H)-dione (60) :

À une solution de **55** (100 mg, 0,47 mmol, 1 éq.) dans le THF (3,3 mL), ont été ajoutées successivement la solution de tétraoxyde d'osmium (4 % aqueuse, 0,1 mL, 0,016 mmol, 0,05 éq.) et de N-méthylmorpholine N-oxyde (50 % aqueuse, 0,1 mL, 0,7 mmol, 1,5 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 3 h (suivi par CCM). Une solution de Na₂S₂O₃ aqueuse saturée (4 mL) a été ajoutée, suivie d'AcOEt (3 mL). Les phases ont été séparées par filtration et le solide a été lavé avec Na₂S₂O₃ aqueuse saturée (1 mL), NaCl aqueuse saturée (1 mL) et AcOEt (1 mL) pour donner 90 mg de **60** sous forme de solide jaune, avec un rendement de 81 %. **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (td, *J* = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.8, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.79 (ddt, *J* = 17.4, 11.3, 5.9 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 197.44, 161.88, 151.70, 150.32, 144.23, 127.21, 124.10, 122.07, 106.88, 103.95, 102.62, 87.45, 72.02, 70.53, 62.41, 35.94, 24.90. **SMHR (ESI):** *m/z* Calc. for C₁₇H₁₆NO₇(M+H)⁺: 346.0921; observé: 346.0906.



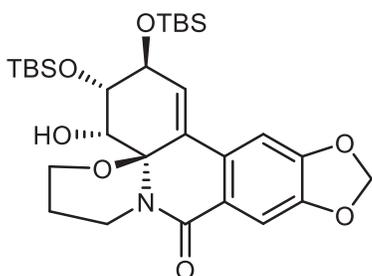
61

***rac*- (2S,3R,4R,4aR)-2,3,4-trihydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-j][1,3]oxazino[2,3-e]phenanthridin-10(6H)-one (**61**) :**

À une solution de **60** (50 mg, 0,145 mmol, 1 éq.) dans de l'ACN sec (8,5 mL) sous argon, a été ajouté du triacétoxyborohydrure de sodium (68 mg, 0,319 mmol, 2,2 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 10 h (suivi par CCM). Après achèvement, de la triéthylamine a été ajoutée (0,14 mL, 0,98 mmol, 6,80 éq.) et la solution a été agitée pendant 5 minutes. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice (10:90 n-MeOH/AcOEt) pour donner 37 mg de **61** sous forme de solide blanc, avec un rendement de 74 %. **RMN** ¹H (300 MHz, méthanol-*d*₄) δ 7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 8,1, 3,1 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 12,1, 5,6 Hz, 1H), 3.59 (td, *J* = 14,0, 13,4,

72

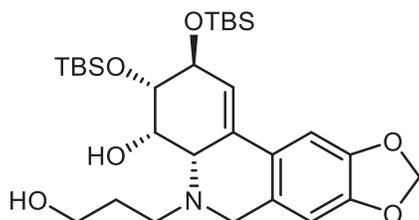
3,3 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 13,1 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, MeOD) δ 166,32, 153,52, 149,85, 133,10, 131,70, 129,44, 121,36, 107,84, 103,94, 103,50, 89,38, 72,97, 70,62, 70,39, 62,98, 37,87, 26,19. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. pour C₁₇H₁₈NO₇(M+H)⁺ : 348,1078 ; observé : 348,1068.



62

***rac*-(2*S*,3*S*,4*R*,4*aR*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridin-10(6*H*)-one (62)** :

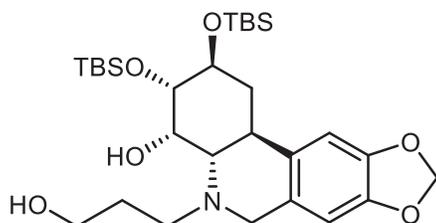
À une solution de **61** (50 mg, 0,144 mmol, 1 éq.) dans du DCM sec (2,9 mL) sous argon à -78°C, a été ajouté successivement de la triéthylamine (0,16 mL, 1,15 mmol, 8 éq.) et du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (0,132 mL, 0,58 mmol, 4 éq.). Le mélange résultant a été agité sous argon pendant 4 heures (suivi par CCM). Après achèvement, MeOH a été ajouté (0,1 mL) et la solution a été filtrée sur un tamis de silice. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice (100:0 à 70:30 n-Hex/AcOEt) pour donner 62 mg de **62** sous forme de solide blanc, avec un rendement de 74 %. **RMN ¹H** (300 MHz, chloroforme-*d*) δ 7,61 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,90 – 4,78 (m, 2H), 4,54 (dd, J = 7,4, 2,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 12,7, 5,2 Hz, 1H), 3,43 (ddd, J = 14,1, 12,2, 3,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,04 (ddd, J = 20,0, 12,1, 6,0 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,19 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), 0,15 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 164,99, 151,91, 148,54, 132,39, 130,12, 127,46, 120,87, 108,09, 103,09, 101,93, 87,47, 73,46, 70,70, 70,46, 62,67, 36,99, 29,85, 26,19, 26,07, 24,66, 18,27, 18,17, -3,73, -3,75, -4,18. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. pour C₂₉H₄₆NO₇Si₂ (M+H)⁺ : 576,2807 ; observé : 576,2785.



63

***rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,4*aS*)-2,3-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(3-hydroxypropyl)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-4-ol (63):**

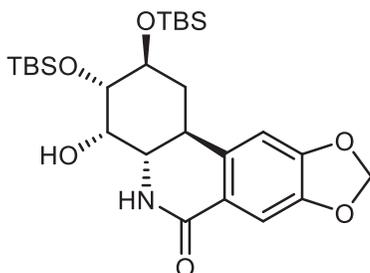
À une solution de **62** (29 mg, 0,05 mmol, 1 éq.) dans du THF sec (1 mL) sous argon à -78°C, a été ajouté DIBAL-H (0,25 mL, 0,25 mmol, 5 éq.) goutte à goutte. Le mélange résultant a été agité sous argon pendant 14 heures (suivi par CCM). Après achèvement, AcOEt a été ajouté (2 mL) ainsi que du bicarbonate de sodium saturé en solution aqueuse (2 mL). Après agitation vigoureuse, la solution a été filtrée sur une couche de célite. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 3 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec du NaCl saturé, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide réduit. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) pour donner 19,8 mg de **63** sous forme de solide blanc, avec un rendement de 70 %. **RMN** ¹H (300 MHz, chloroforme-*d*) δ 7,00 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,96 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,56 (dt, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 4,35 – 4,33 (m, 1H), 4,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,89 – 3,67 (m, 3H), 3,38 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,25 (ddd, J = 12,4, 10,1, 5,3 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,42 (dt, J = 12,4, 4,6 Hz, 1H), 1,98 – 1,66 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,13 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 147,52, 147,13, 129,58, 128,45, 125,60, 121,78, 106,34, 103,23, 101,11, 71,83, 71,44, 62,39, 61,46, 55,21, 49,64, 28,26, 26,26, 26,20, 18,36, 18,28, -3,71, -3,83, -4,26, -4,47.



64

***rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,4*aS*,11*bS*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4,4*a*,5,6,11*b*-octahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-4-ol (64):**

À une solution de **63** (17 mg, 0,03 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol (EtOH), une petite quantité de Raney®-Nickel a été ajoutée et le mélange a été dégazé à l'hydrogène. Le mélange résultant a été vigoureusement agité sous une atmosphère d'hydrogène pendant 3 jours à température ambiante (suivi par CCM). Après achèvement, le résidu a été filtré sur une couche de silice et rincé avec de l'acétate d'éthyle (AcOEt), pour donner **64** sous forme de solide blanc avec un rendement de 95 %. **RMN ¹H** (300 MHz, chloroforme-*d*) δ 6,69 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 3,88 – 3,67 (m, 2H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,99 (ddd, *J* = 13,2, 9,4, 4,7 Hz, 1H), 2,64 (dt, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,37 (dt, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 1,92 – 1,57 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,10 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 146,49, 145,69, 131,08, 127,44, 106,75, 105,58, 100,76, 71,77, 71,19, 65,50, 62,55, 54,59, 50,27, 36,87, 32,66, 28,56, 26,14, 26,09, 25,95, 18,18, 18,11, -3,67, -3,91, -4,45, -4,63. **SMHR (ESI)** : *m/z* Calc. pour C₂₉H₅₂NO₆Si₂ (M+H)⁺ : 566,3328 ; observé : 566,3312.



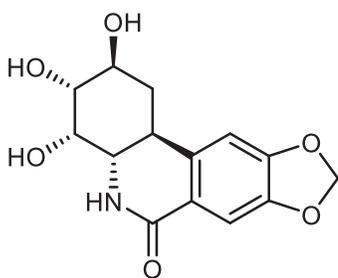
67

***rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,4*aS*,11*bS*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-1,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(2*H*)-one (67):**

À une solution de **64** (12 mg, 0,02 mmol, 1 éq.) dans du DCM (0,25 mL), ont été ajoutés successivement TEMPO (1,7 mg, 0,01 mmol, 0,5 éq.) et DIB (7 mg, 0,044 mmol, 2,2 éq.). Le mélange résultant a été agité sous argon pendant 1 h (suivi par CCM). Après achèvement, la solution a été filtrée sur une couche de silice, et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Ensuite, le produit brut **65** (15 mg) a été utilisé en totalité, tel quel, pour l'étape suivante.

À une solution de **65** brut (15 mg) dans du THF (0,2 mL) et du 1-méthylcyclohexène (**66**) (0,12 mL, 1 mmol, 50 éq.) à 0 °C, a été ajoutée une solution de chlorite de sodium (36,2 mg, 0,4 mmol, 20 éq.) et de phosphate monobasique de sodium (48 mg, 0,4

mmol, 20 éq.) dans de l'eau Ultrapure (0,1 mL). Le mélange résultant a été agité pendant 8 heures (suivi par CCM). Après achèvement, du thiosulfate de sodium saturé en solution aqueuse a été ajouté (1 mL), suivi de l'ajout d'AcOEt (1 mL). Les couches organiques ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 2 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec du NaCl saturé, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (70:30 n-Hex/AcOEt) pour donner 5,7 mg de **67** sous forme de solide blanc avec un rendement de 55 % sur deux étapes. **RMN** ¹H (300 MHz, chloroforme-d) δ 7,54 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,02 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,04 – 3,85 (m, 3H), 3,51 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,34 (td, J = 12,9, 2,9 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 12,9, 3,5 Hz, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 0,94 (s, 18H), 0,15 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,12 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,74, 151,37, 146,81, 136,83, 123,05, 108,61, 104,43, 101,80, 71,69, 70,93, 57,14, 34,33, 33,22, 26,25, 26,17, 26,00, 25,94, 18,27, 18,20, -3,53, -3,79, -4,32, -4,54. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. pour C₂₆H₄₄NO₆Si₂ (M+H)⁺ : 522,2702 ; observé : 522,2704.

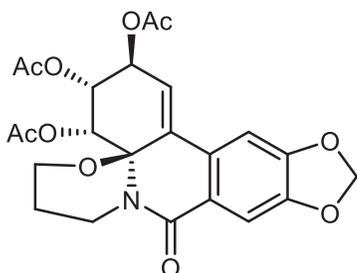


68

***rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,4*aS*,11*bS*)-2,3,4-trihydroxy-1,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(2*H*)-one (68):**

À une solution de **67** (5,7 mg, 0,01 mmol, 1 éq.) dans du MeOH (0,2 mL), a été ajouté quelques gouttes d'une solution de chlorure de triméthylsilane (2 gouttes) dans du MeOH (0,1 mL). Le mélange résultant a été agité pendant 3 h (suivi par CCM). Après achèvement, le solvant a été évaporé sous pression réduite, pour donner 2,4 mg de **68** sous forme de solide blanc avec un rendement de 80 %. **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,95 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 3,72 (td, J = 10,5, 4,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 3,02 (td, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,12 (q, J = 12,1 Hz, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 164,33, 150,50, 145,89, 137,36, 122,93, 106,83,

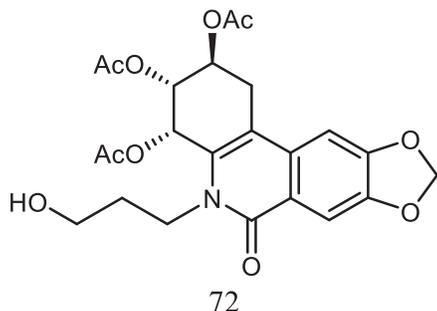
104,87, 101,51, 75,03, 69,93, 68,63, 57,31, 33,38, 32,66. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. pour $C_{14}H_{16}NO_6$ (M+H)⁺ : 294,0972 ; observé : 294,0965.



70

***rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,4*aR*)-10-oxo-3,4,6,7,8,10-hexahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,3,4-triyl triacetate (70):**

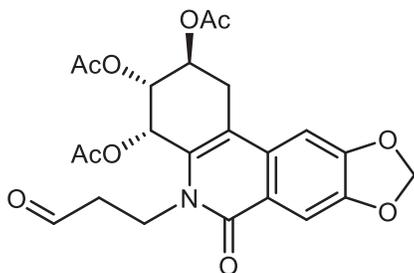
À une solution de **61** (50 mg, 0,144 mmol, 1 éq.) dans du DCM sec (3 mL) sous argon, a été ajouté successivement de la triéthylamine (0,16 mL, 1,15 mmol, 8 éq.) et de l'anhydride acétique (0,054 mL, 0,58 mmol, 4 éq.). Le mélange résultant a été agité sous atmosphère d'argon pendant 3 h (suivi par CCM). Après achèvement, le mélange résultant a été dilué avec de l'AcOEt (5 mL), puis du NH_4Cl aq. sat. (3 mL) a été ajouté. Les couches organiques ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec du $NaCl$ aq. sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (1:1 n-Hex/AcOEt) pour obtenir 53,2 mg de **70** sous forme de solide blanc avec un rendement de 78 %. **RMN 1H** (300 MHz, chloroforme-*d*) δ 7,61 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,78 (dd, $J = 8,3, 3,4$ Hz, 1H), 5,54 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,76 (dd, $J = 14,2, 5,2$ Hz, 1H), 4,53 (td, $J = 12,6, 3,2$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 12,2, 5,6$ Hz, 1H), 3,32 (td, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,62 – 1,50 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,91, 170,71, 170,37, 163,62, 151,97, 149,09, 131,38, 128,25, 124,65, 120,89, 108,03, 102,76, 102,06, 85,93, 77,58, 77,36, 77,16, 76,74, 70,57, 69,05, 66,98, 63,04, 37,03, 24,68, 21,11, 20,91, 20,83. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. pour $C_{23}H_{24}NO_{10}$ (M+H)⁺ : 474,1395 ; observé : 474,1371.



***rac*-(2S,3R,4S)-5-(3-hydroxypropyl)-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-j]phenanthridine-2,3,4-triyl triacetate (72):**

À une solution de **70** (74 mg, 0,156 mmol, 1 éq.) dans du DCM sec sous argon, a été ajouté successivement de l'acide trifluoroacétique (TFA) (0,04 mL, 0,468 mmol, 3 éq.) et du thiophénol (0,04 mL, 0,39 mmol, 2,5 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 30 minutes (suivi par CCM). Après achèvement, le résidu a été filtré sur une couche de silice, rincé à l'hexane pour se débarrasser des dérivés de thiols et à l'AcOEt pour obtenir le produit brut, qui est un mélange de diastéréoisomères (**71**). Ce brut a été utilisé tel quel dans l'étape suivante.

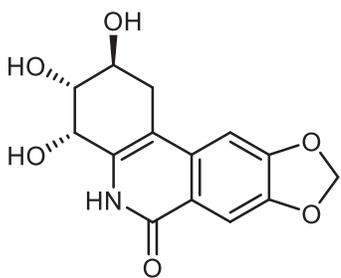
À une solution de ce brut dans du MeOH (2 mL), une petite quantité de nickel de Raney® a été ajoutée et dégazée avec de l'hydrogène. Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 3 heures (suivi par CCM). Après achèvement, le mélange résultant a été filtré sur une couche de célite, rincé avec du MeOH (2 mL) et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40:60 n-Hex/AcOEt) pour fournir 52 mg de **72** sous forme de solide blanc avec un rendement de 70% en deux étapes. **RMN ¹H** (300 MHz, chloroforme-d) δ 7,83 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,46 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 5,57 (ddd, J = 11,4, 9,1, 7,1 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 4,62 (ddd, J = 14,5, 9,5, 4,8 Hz, 1H), 3,62 – 3,56 (m, 3H), 3,43 (ddd, J = 12,1, 9,1, 3,3 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 16,3, 9,1 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05 – 1,76 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 170,67, 170,53, 170,49, 162,27, 152,81, 148,94, 132,20, 129,21, 121,87, 112,61, 106,73, 102,35, 100,98, 71,17, 65,98, 65,87, 58,44, 40,05, 32,79, 30,18, 21,20, 21,00, 20,84. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. pour C₂₃H₂₆NO₁₀ (M+H)⁺: 476,1551 ; observé : 476,1541.



73

***rac*-(2*S*,3*R*,4*S*)-6-oxo-5-(3-oxopropyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridine-2,3,4-triyl triacetate (73) :**

À une solution de **72** (18 mg, 0,038 mmol, 1 éq.) dans du DCM (1,3 mL), a été ajouté successivement TEMPO (0,3 mg, 0,019 mmol, 0,5 éq.) et DIB (13,4 mg, 0,042 mmol, 1,1 éq.). Le mélange résultant a été agité sous argon pendant 30 min (suivi par CCM). Après achèvement, la solution a été filtrée sur une couche de silice, et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (1:1 n-Hex/AcOEt) pour donner 14,1 mg de **73** sous forme de solide blanc avec un rendement de 79 %. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 5.53 (ddd, *J* = 11.4, 9.2, 6.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 4.44 (dt, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 16.2, 6.9 Hz, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 2.77 (q, *J* = 5.6, 4.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 16.1, 9.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 199.4, 170.6, 170.3, 170.2, 161.3, 152.6, 148.8, 132.1, 129.2, 122.1, 111.9, 106.3, 102.3, 101.1, 70.8, 66.1, 66.0, 42.9, 38.2, 30.1, 21.2, 20.9, 20.8. **SMHR (ESI):** *m/z* Calc. pour C₂₃H₂₄NO₁₀ (M+H)⁺: 474.1395; observé : 474.1377.

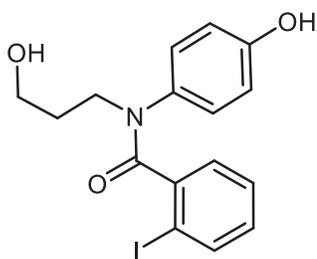


7

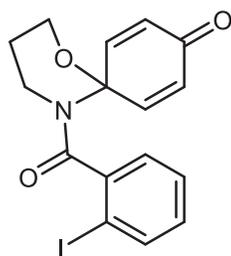
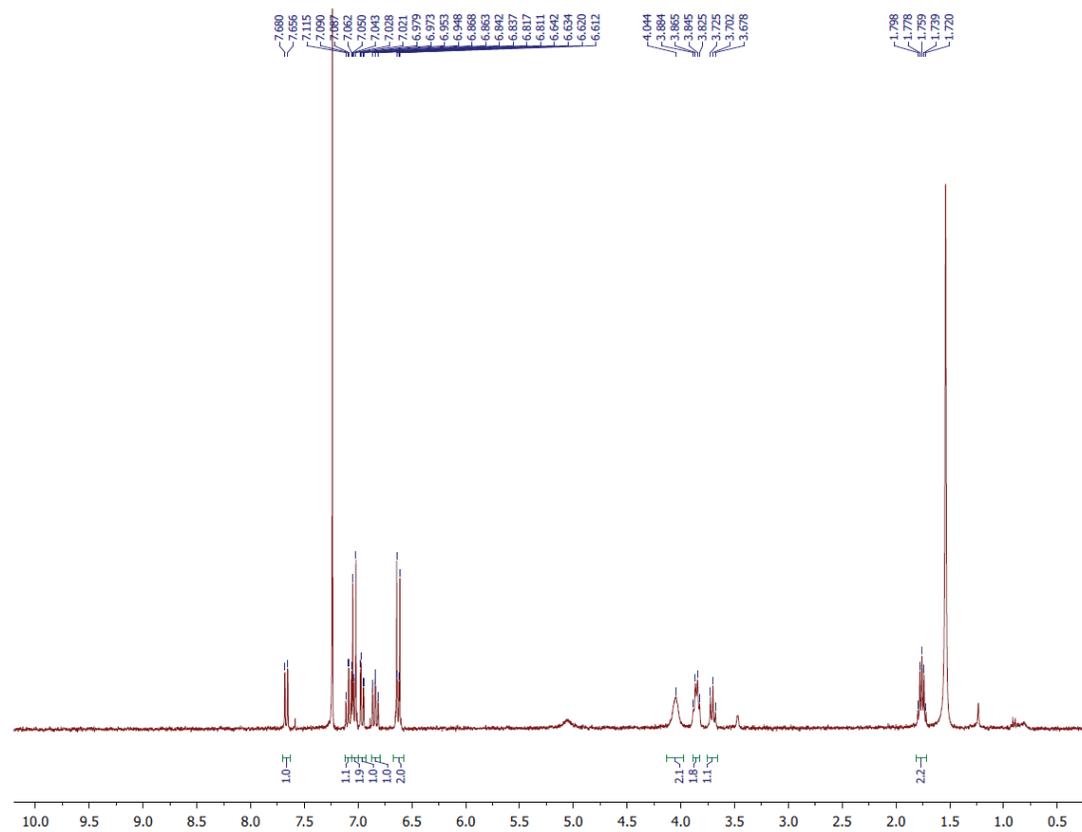
***rac*-(2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-trihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (7):**

À une solution de **73** (12 mg, 0,03 mmol, 1 éq.) dans du MeOH (2 mL), a été ajouté du carbonate de potassium (2 mg, 0,01 mmol, 0,33 éq.). Le mélange résultant a été agité pendant 1h (suivi par CCM). Après disparition de la matière de départ, le solvant a été évaporé sous pression réduite et **74** a été obtenu. À **74**, a été ajouté du DMSO-d₆ et le mélange résultant a été agité pendant 48h (suivi par RMN ¹H). Après achèvement, le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (7:3 DCM/MeOH) pour fournir 7,3 mg de **7** sous forme de solide blanc avec un rendement de 84%. **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 8,1, 3,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 16,3, 5,3 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 16,3, 6,5 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ 160,70, 151,75, 146,75, 134,64, 134,48, 120,73, 106,20, 104,44, 101,91, 101,25, 71,72, 66,17, 66,04, 30,31. **SMHR (ESI)** : m/z Calc. pour C₁₄H₁₄NO₆ (M+H)⁺ : 292,0816 ; observé : 292,0813.

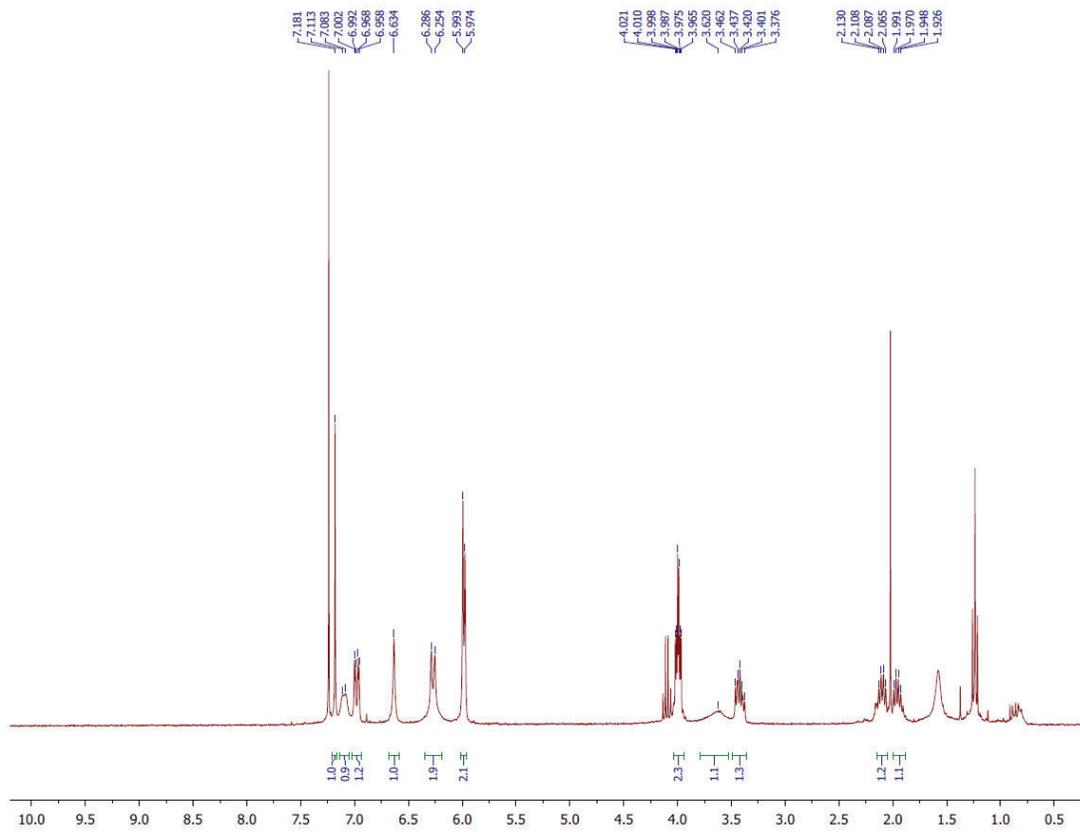
III. Spectres RMN-1H et RMN-13C

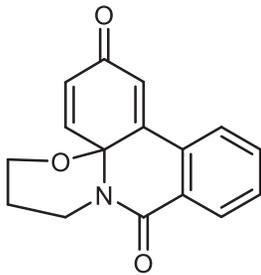


37

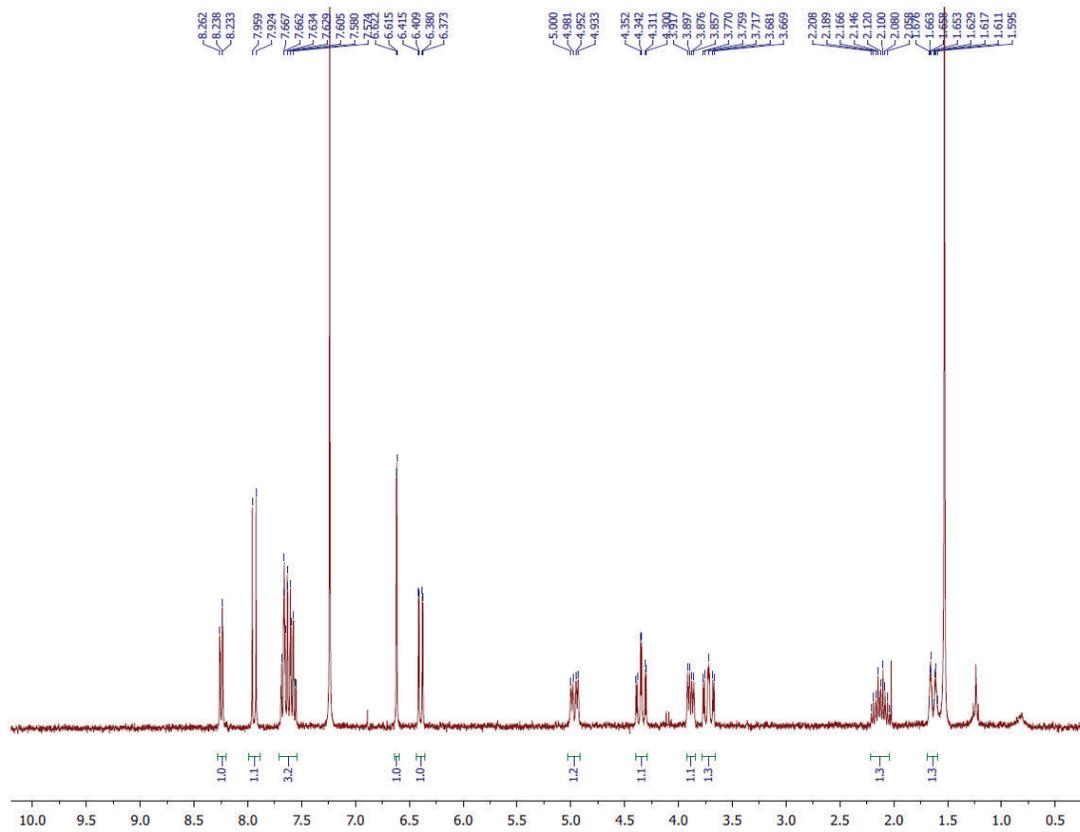


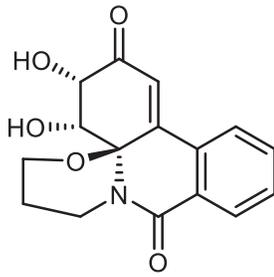
36



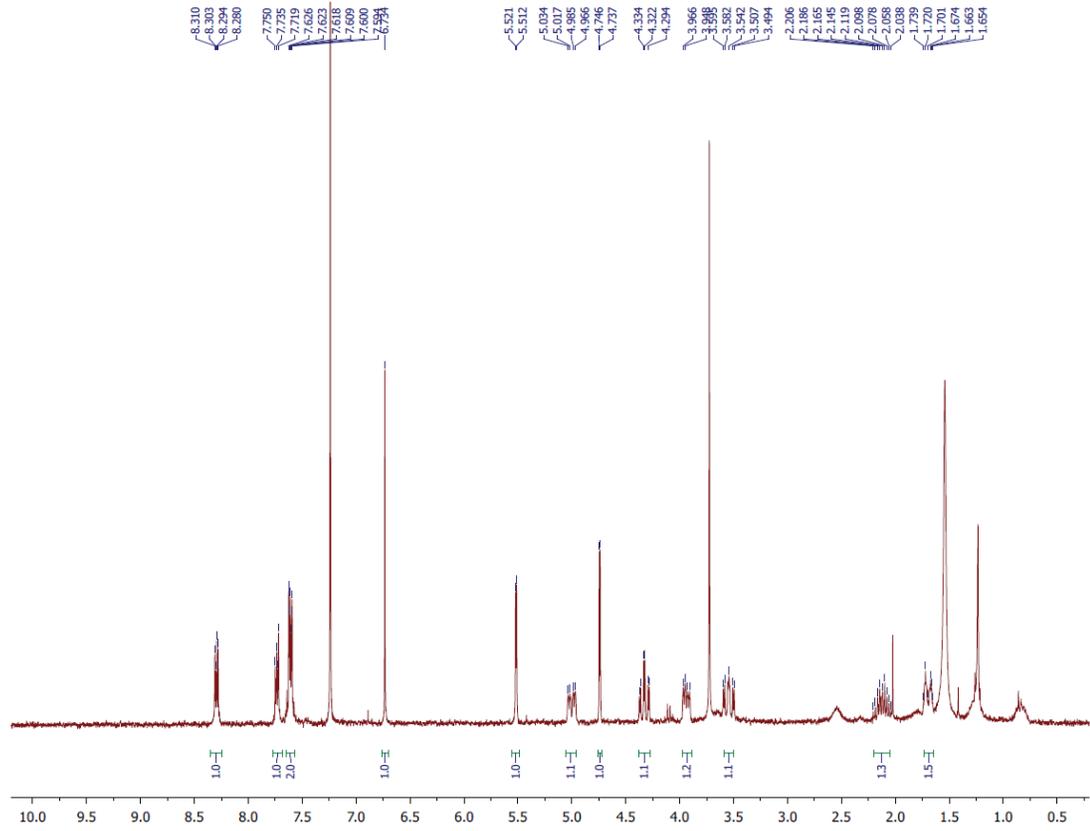


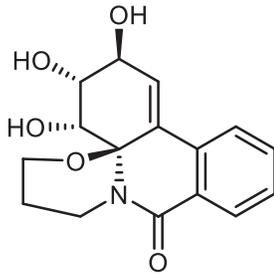
35



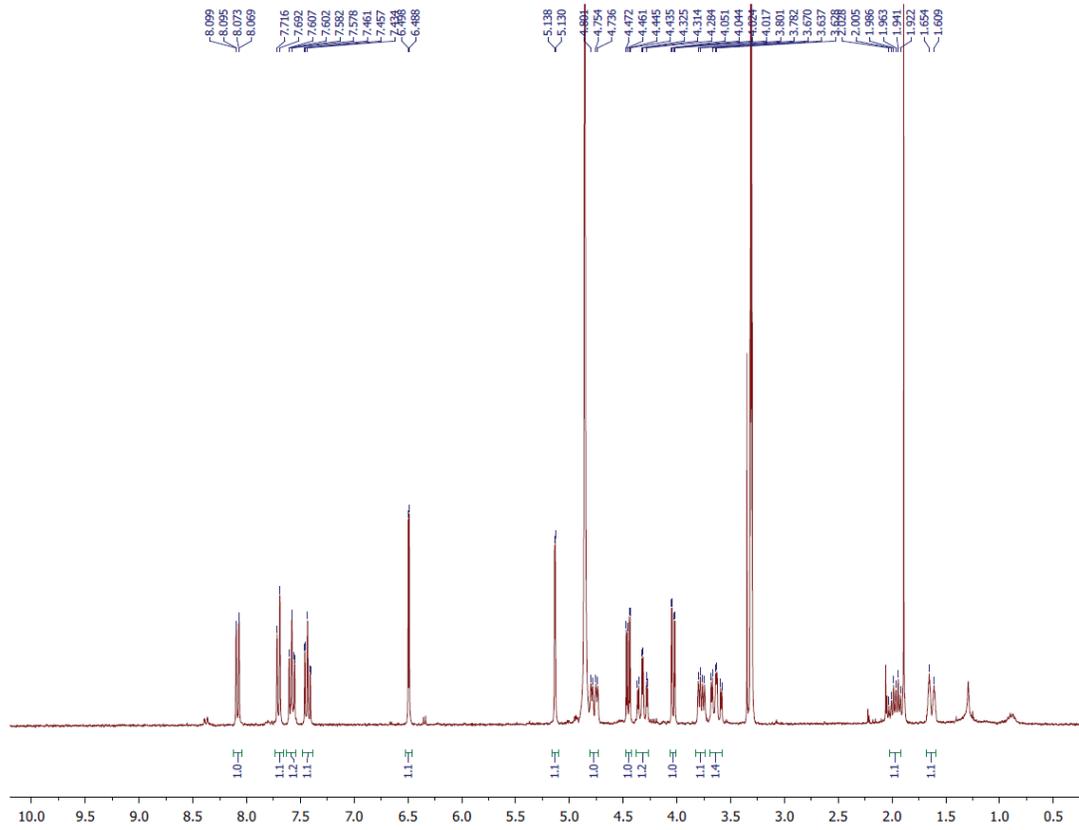


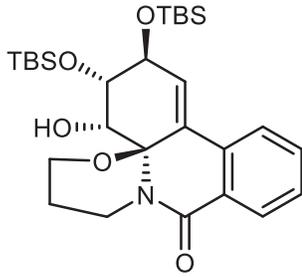
41



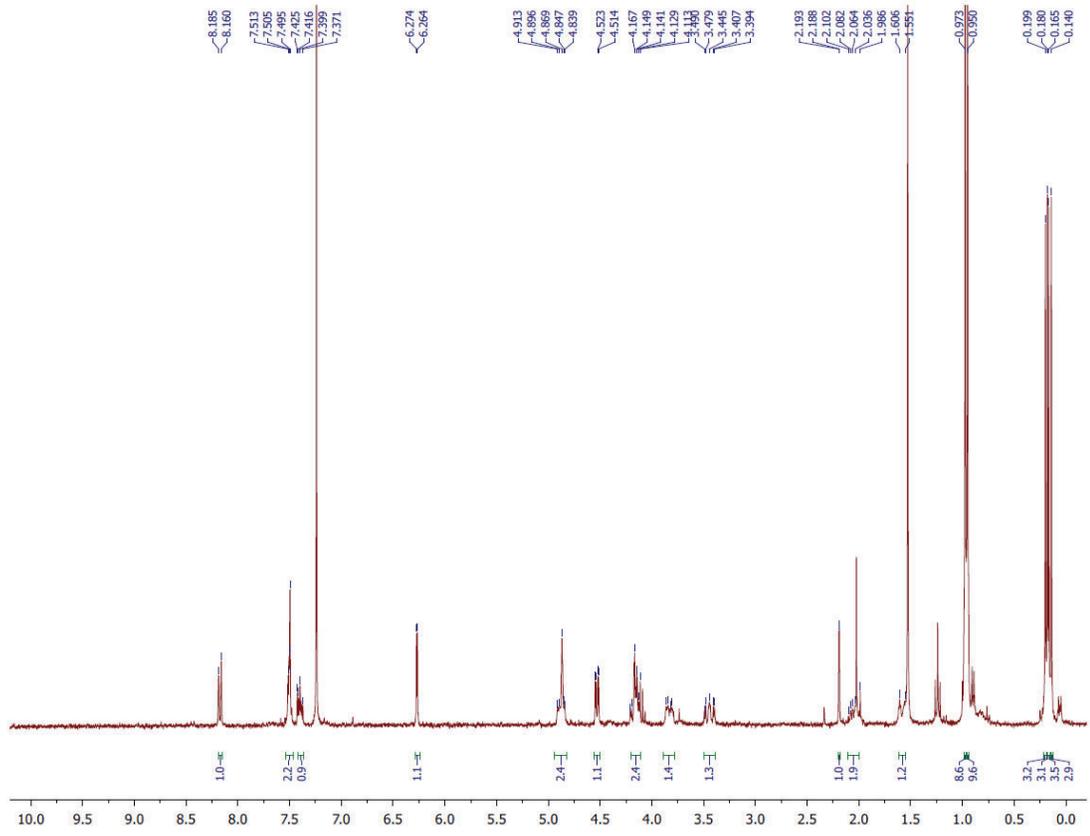


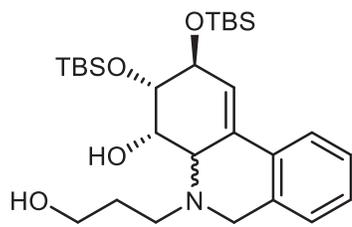
42



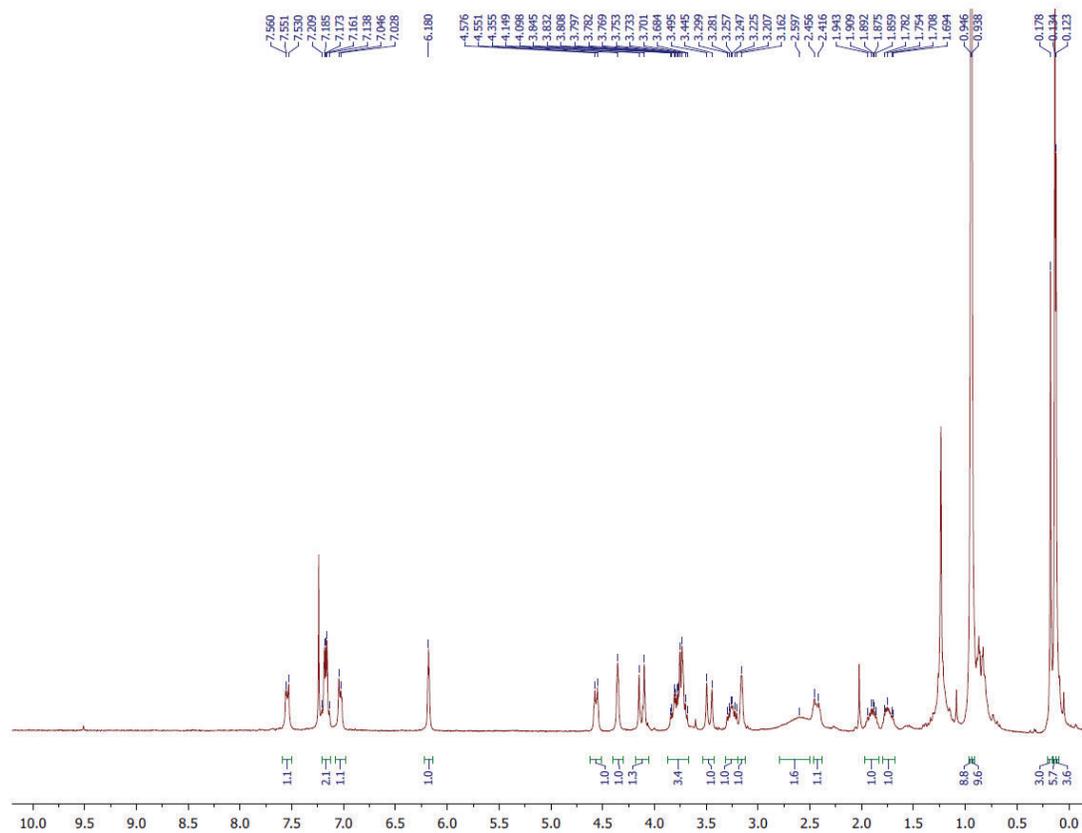


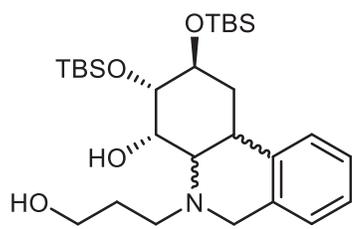
43



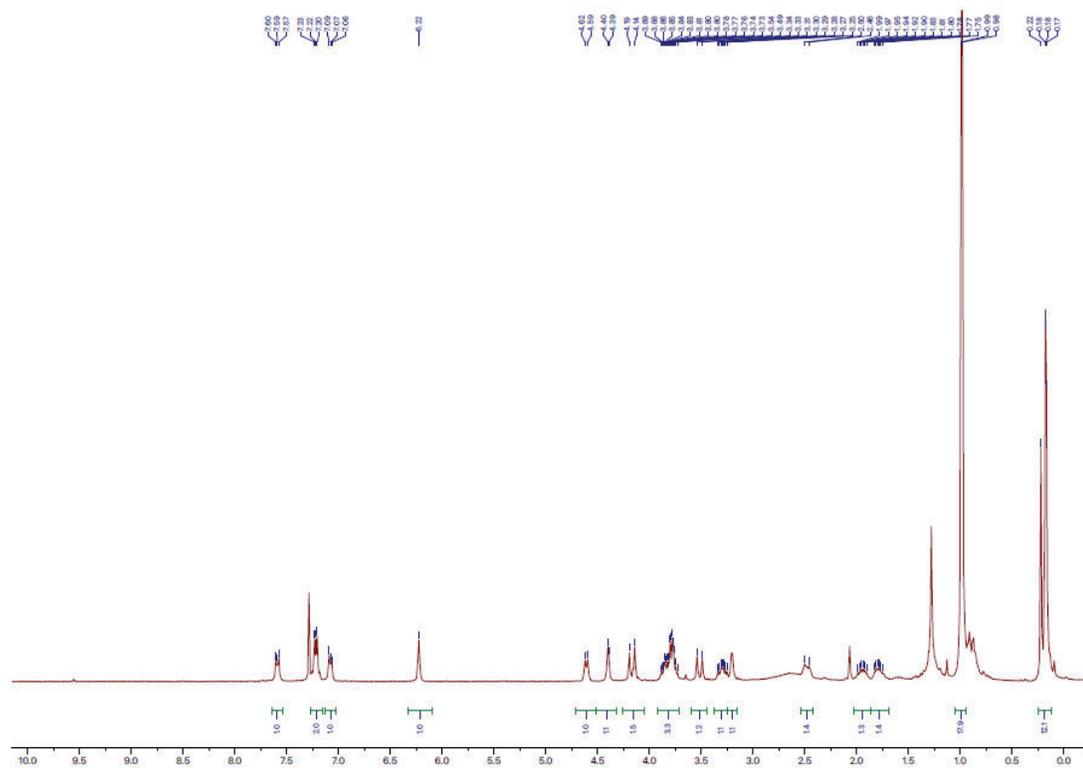


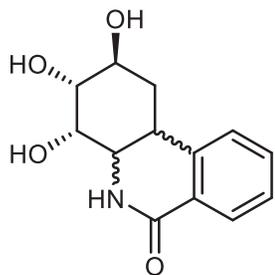
44



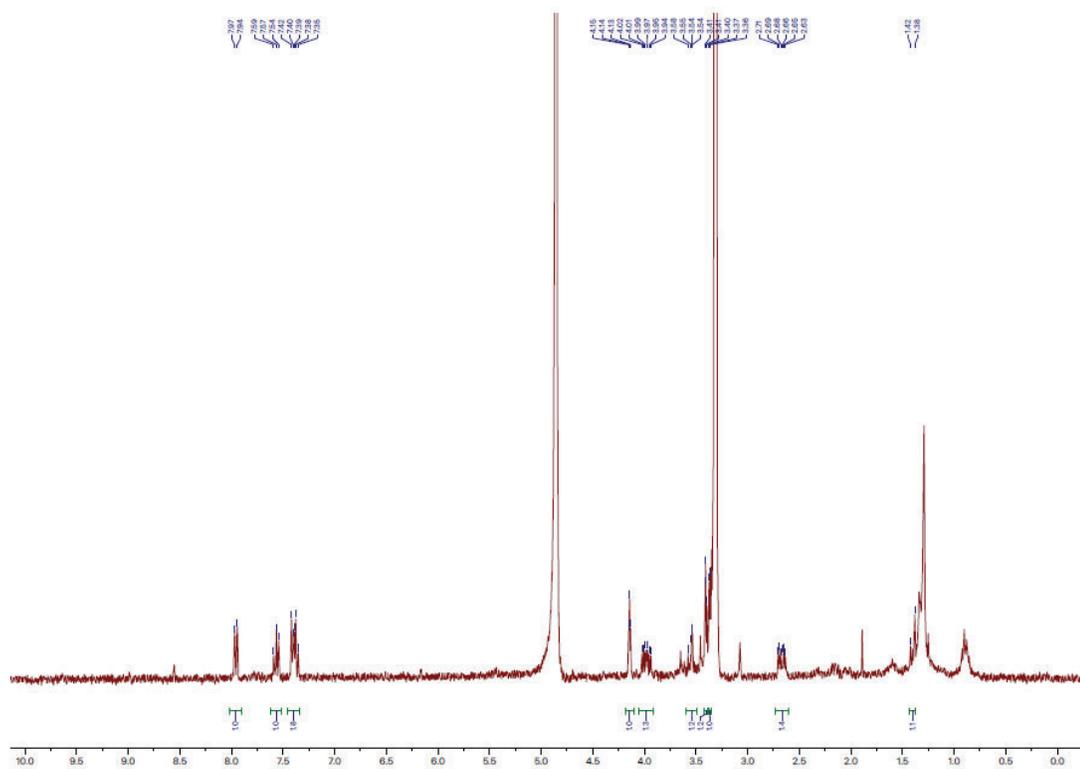


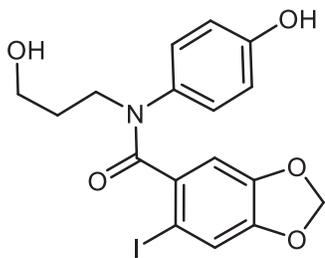
49



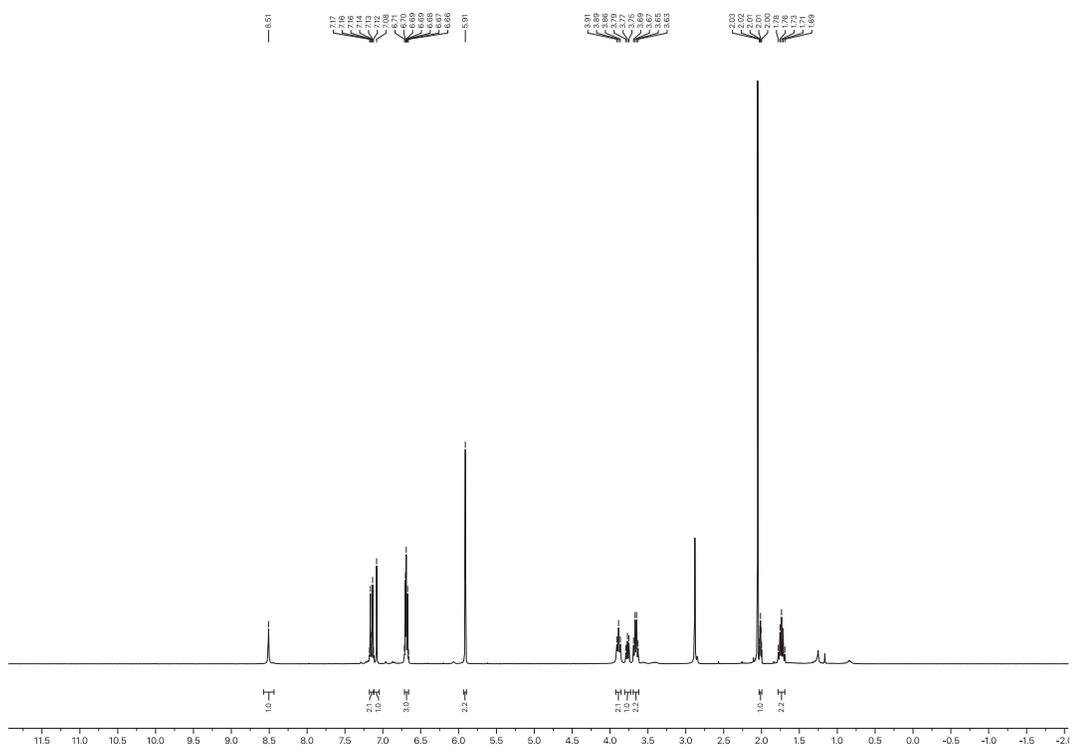


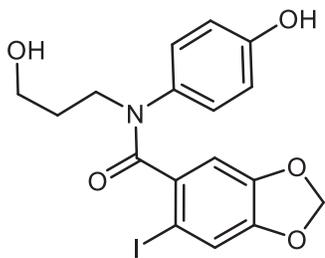
52



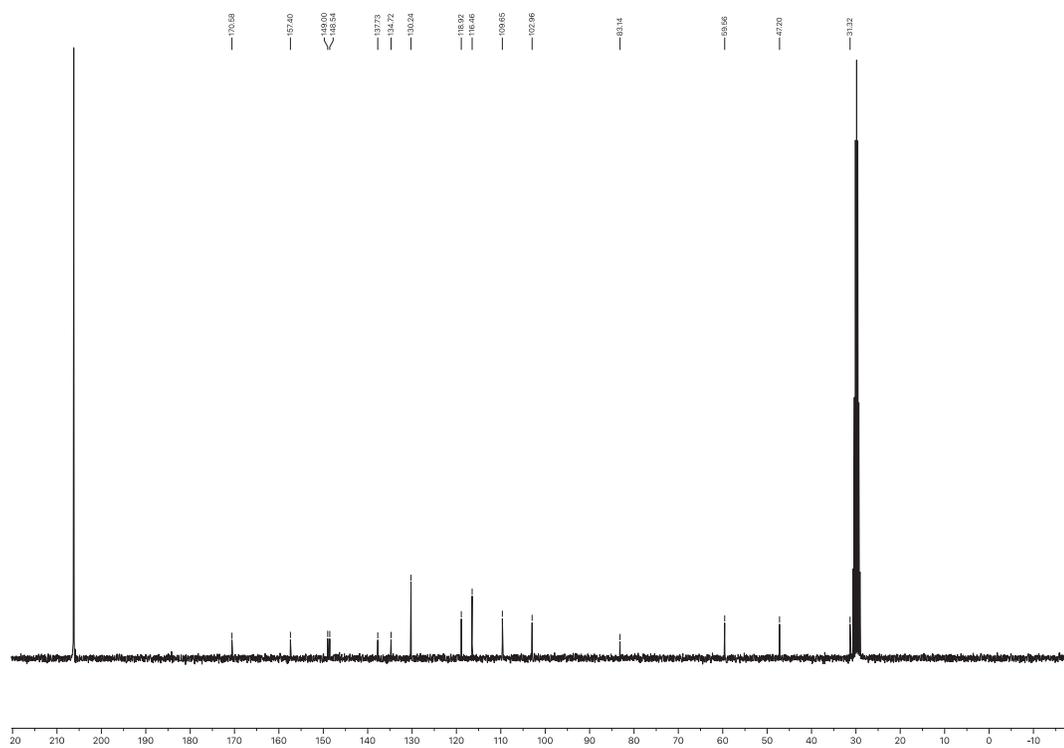


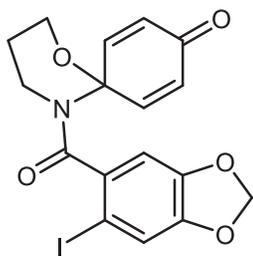
56





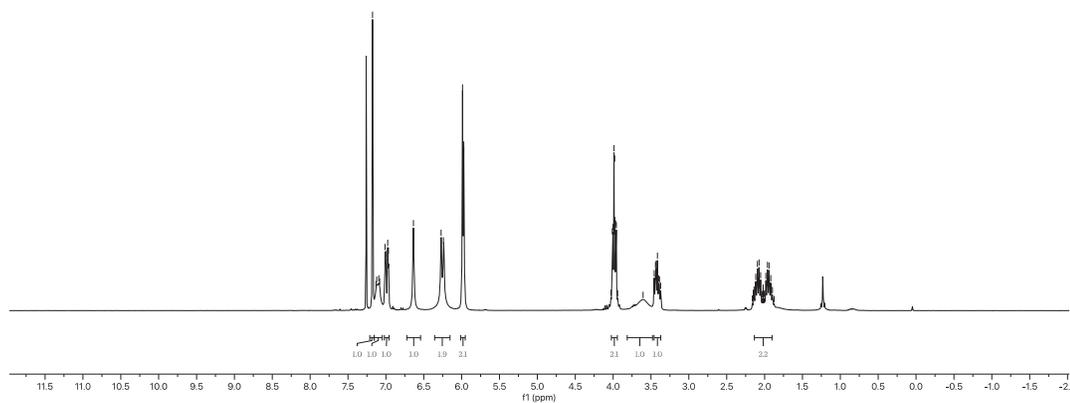
56

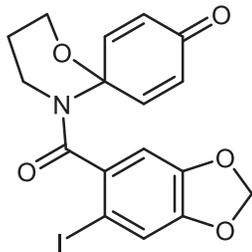




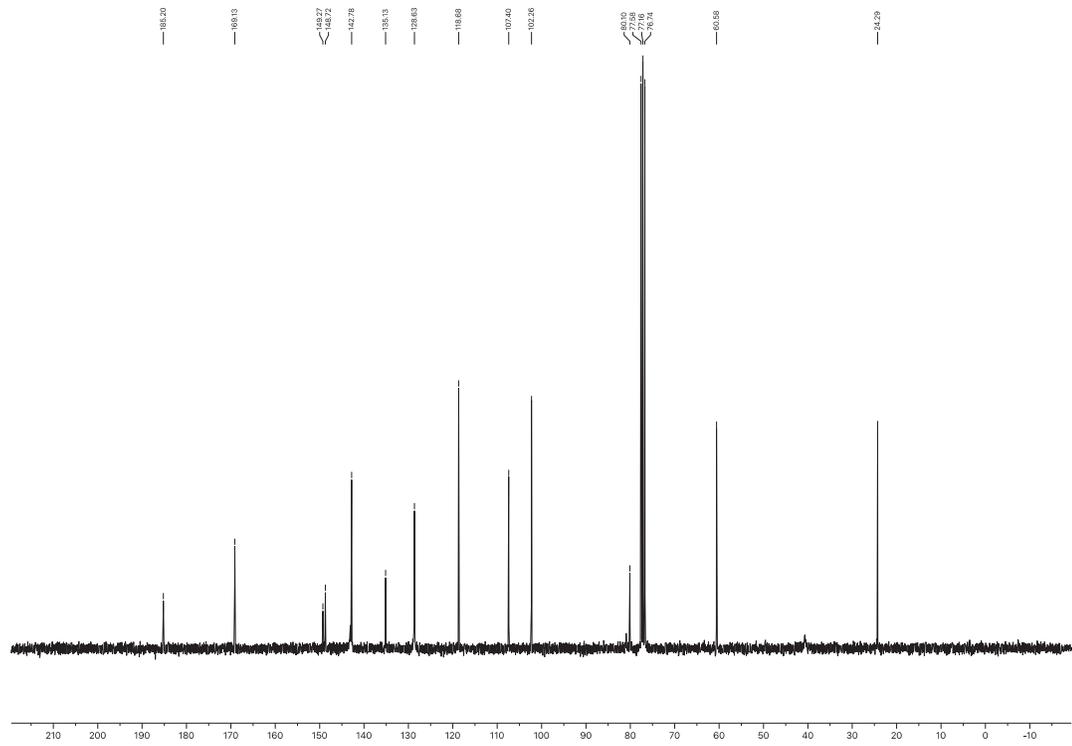
59

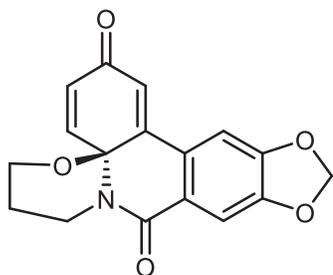
7.78
7.72
7.68
7.08
6.99
6.90
6.84
6.27
6.24
6.09
4.03
4.01
3.99
3.98
3.97
3.96
3.94
3.90
3.84
3.82
3.80
3.79
3.18
2.15
2.14
2.10
2.09
2.05
2.04
2.01
1.99
1.98
1.94
1.90



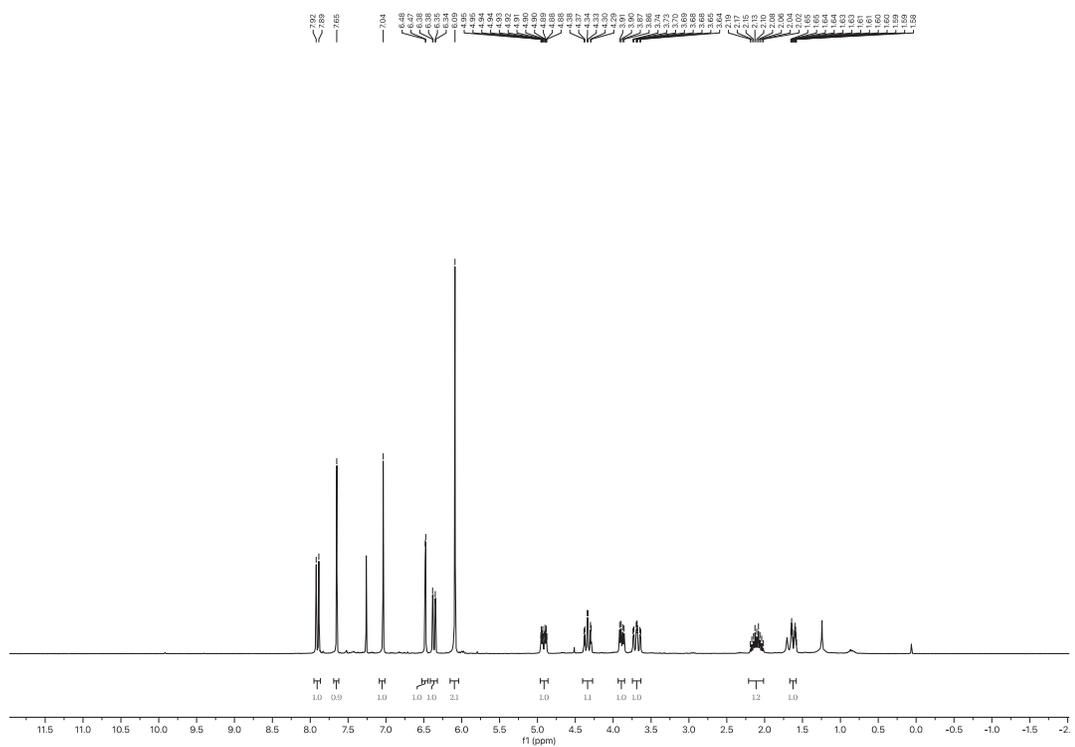


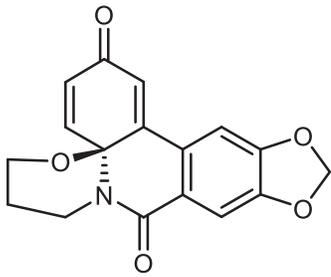
59



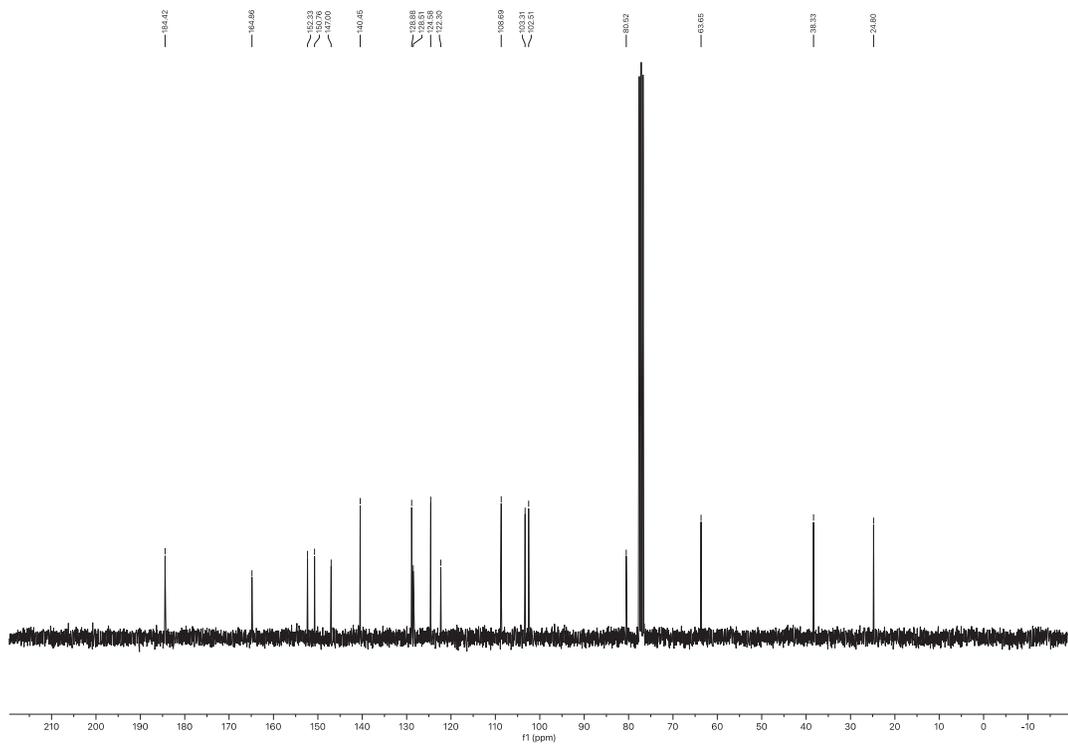


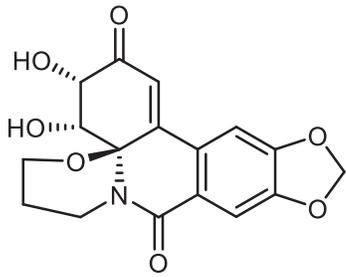
55



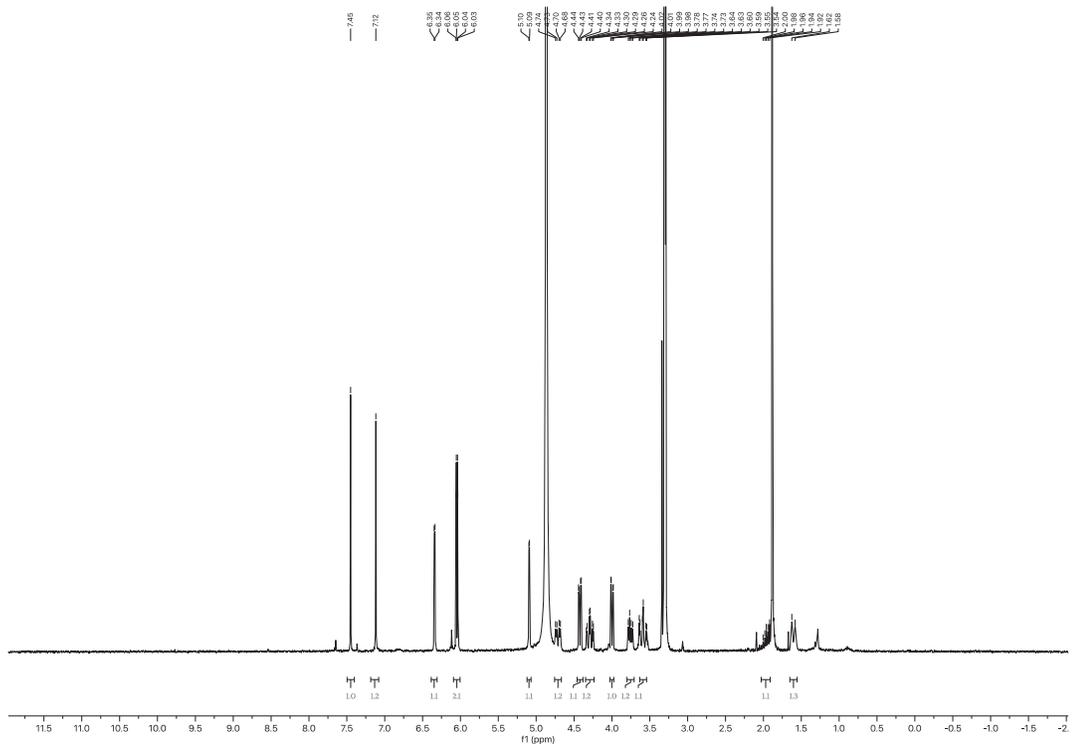


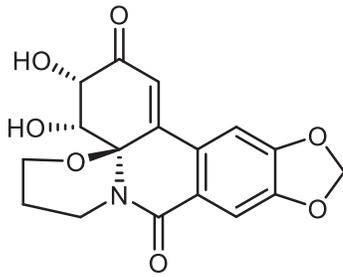
55



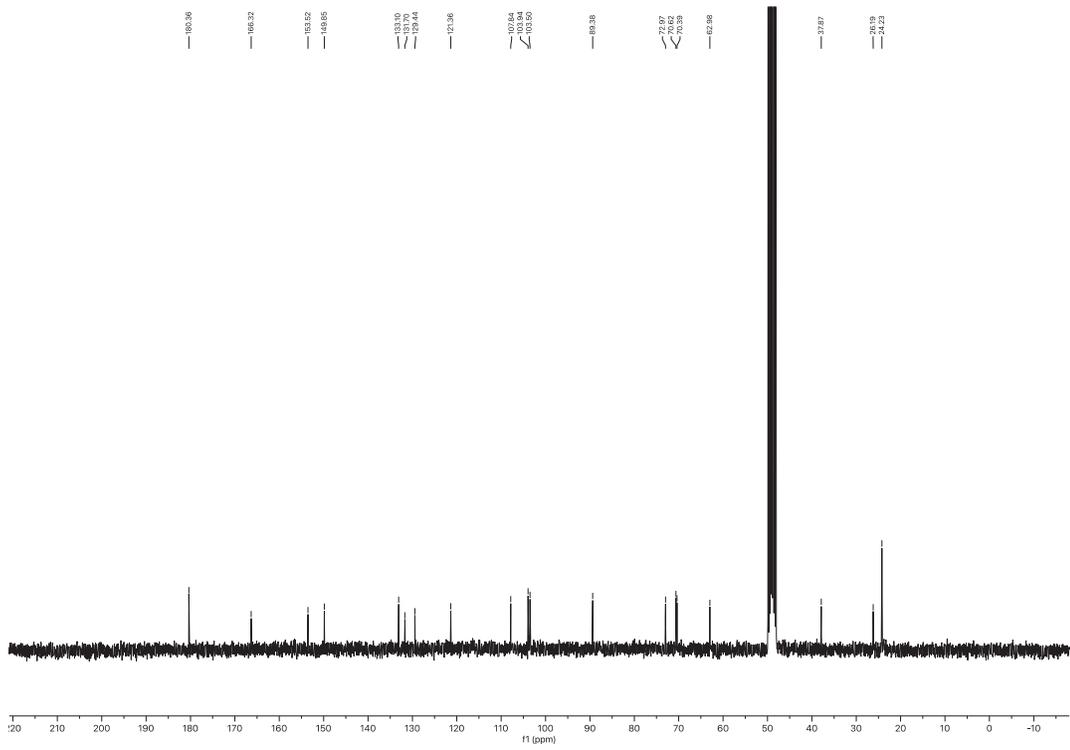


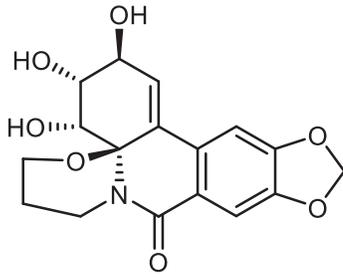
60



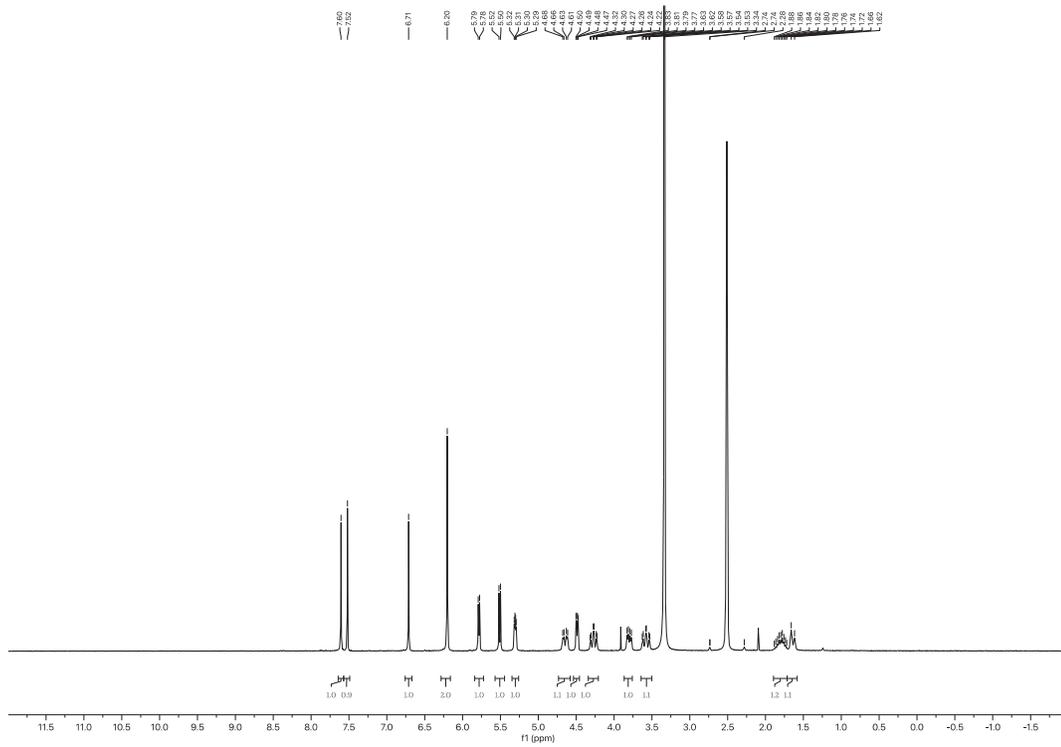


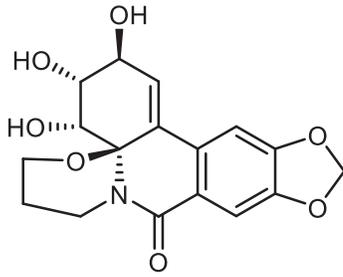
60



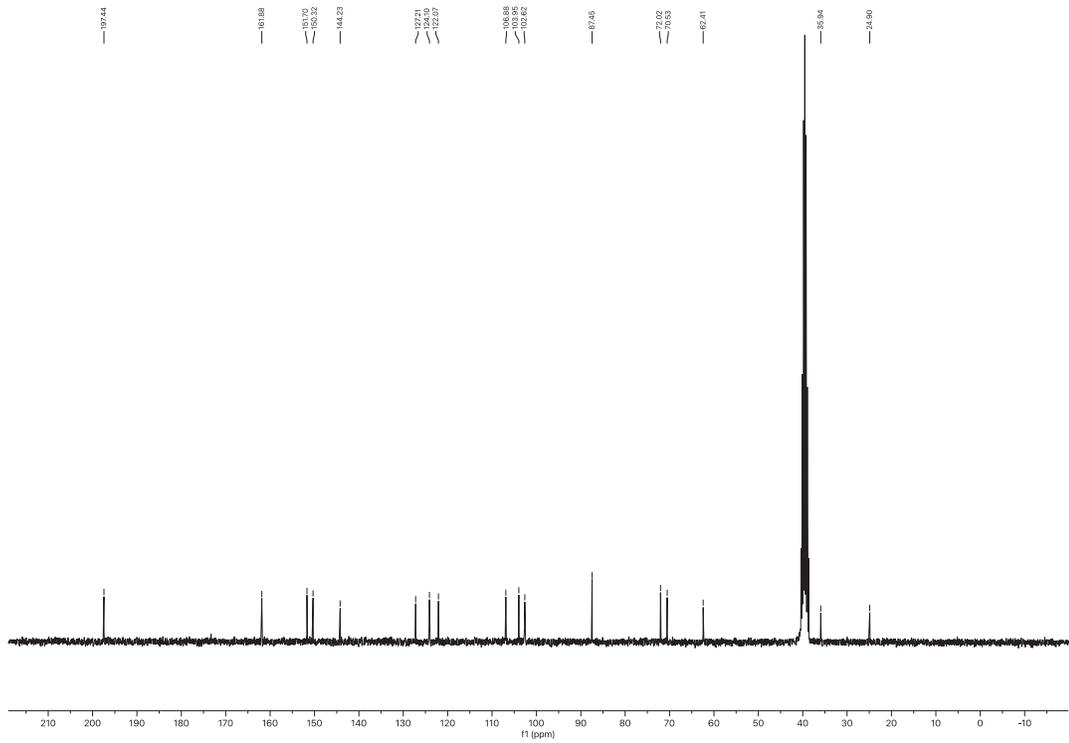


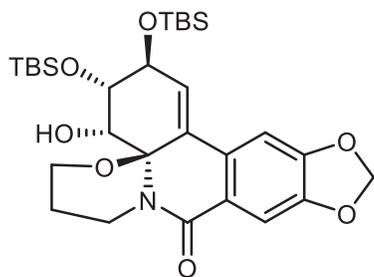
61



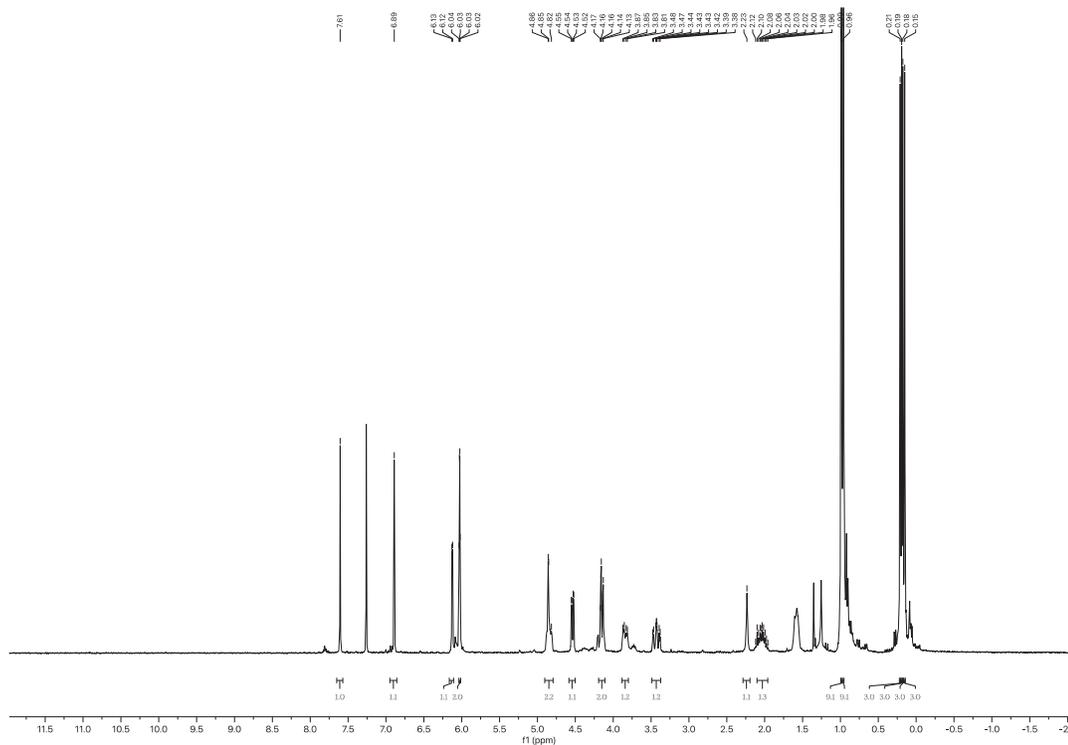


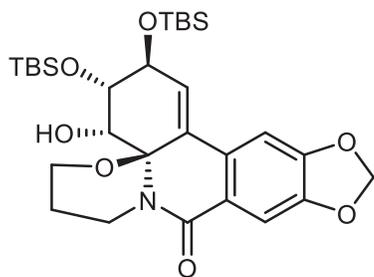
61



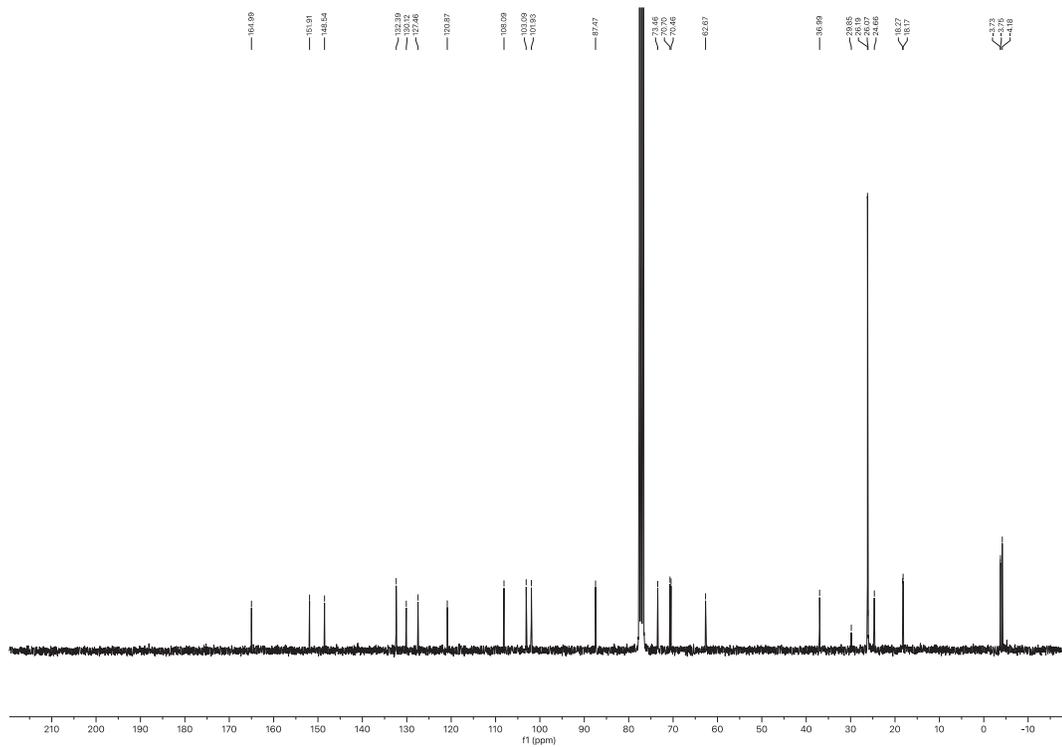


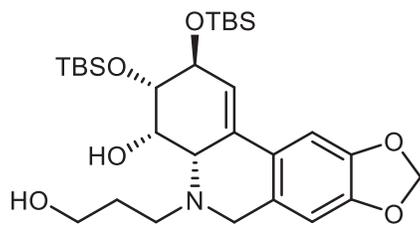
62



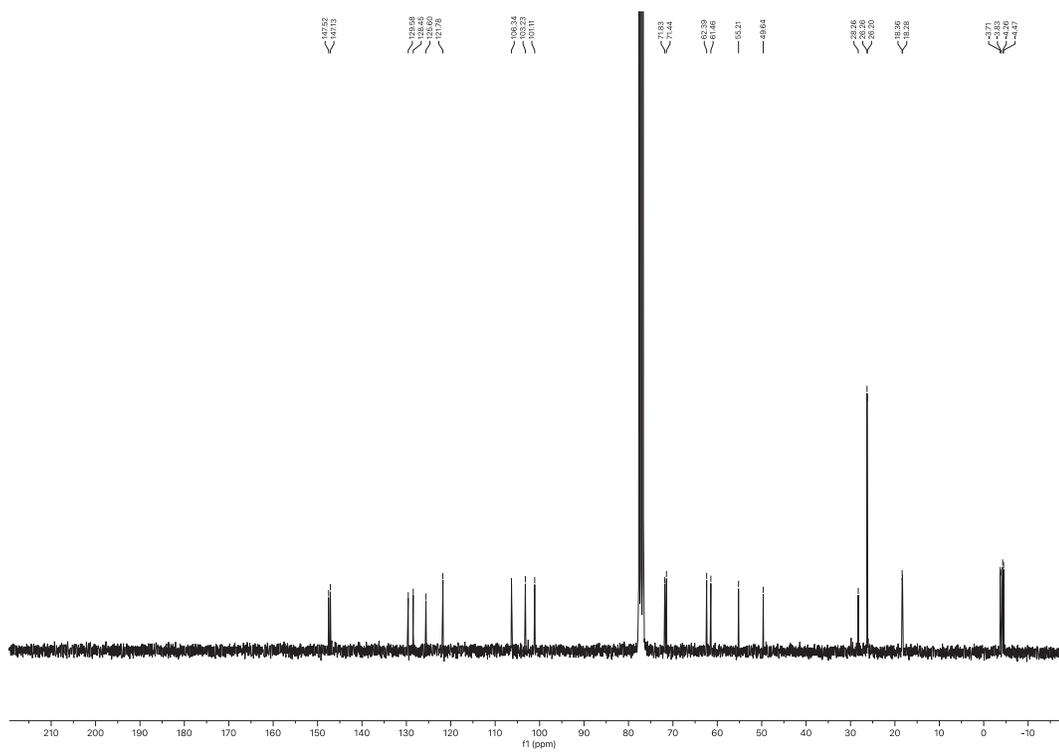


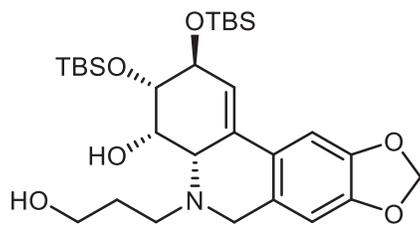
62



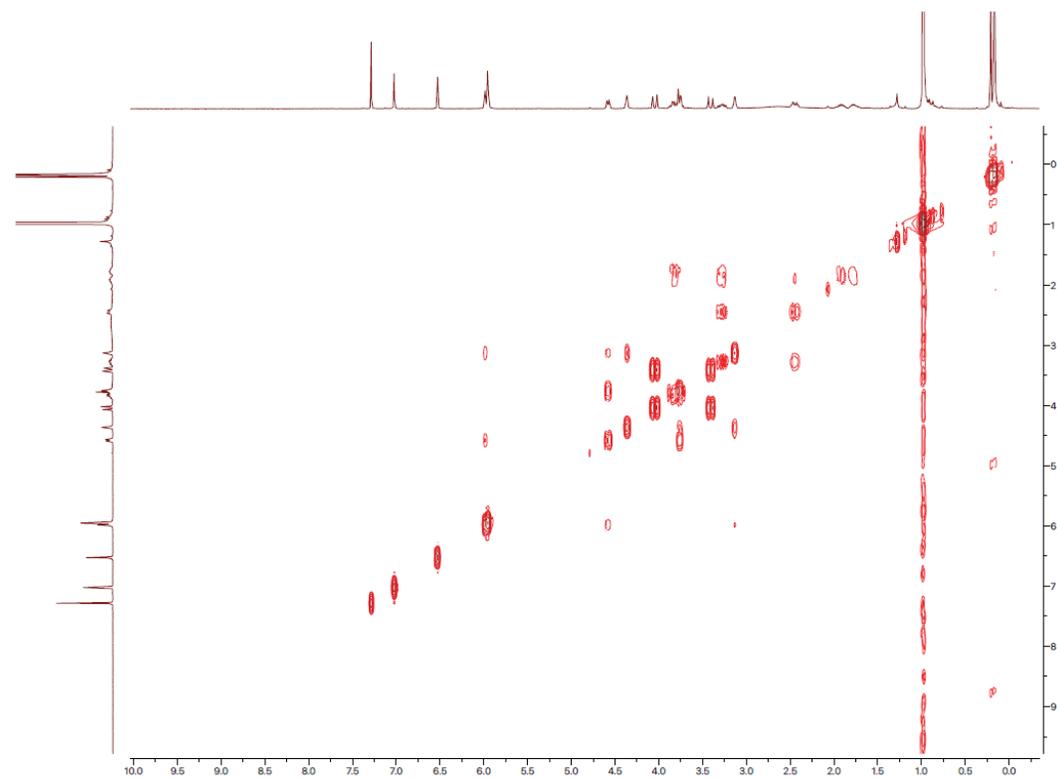


63

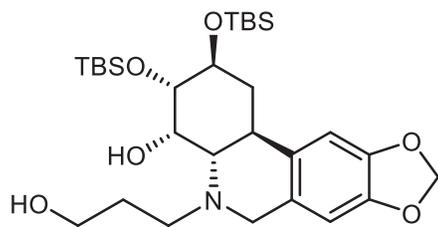




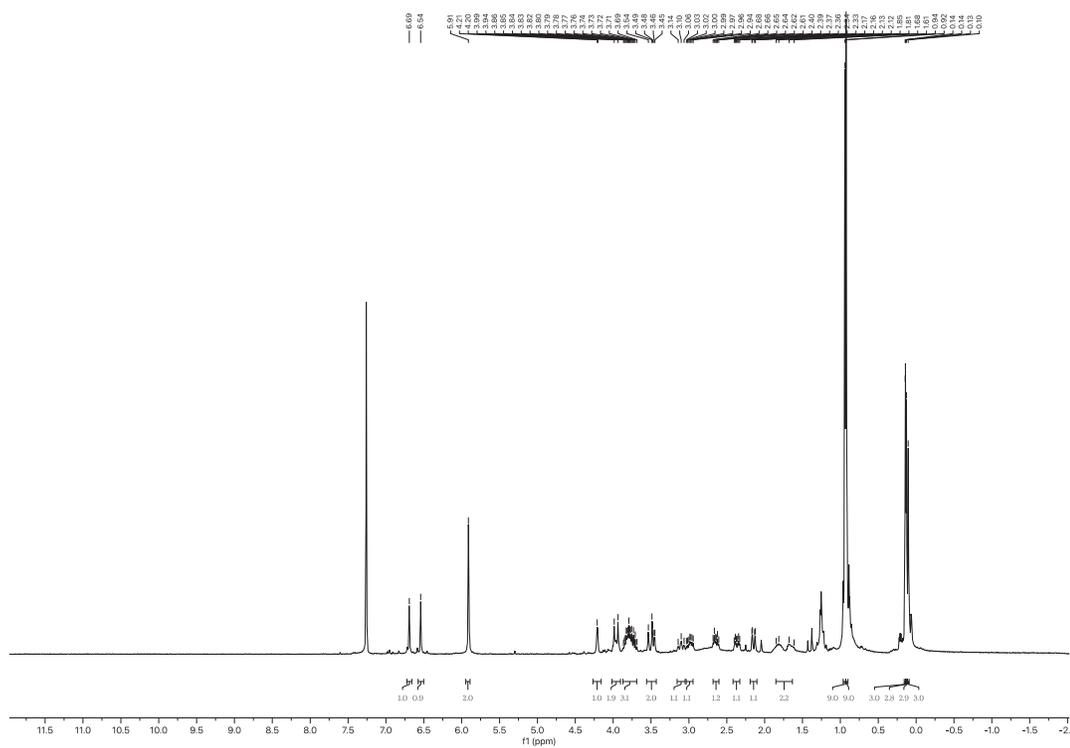
63

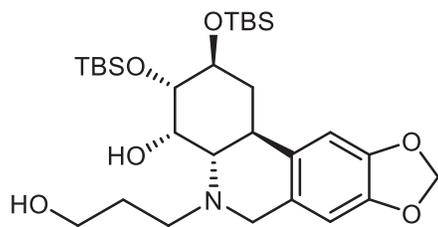


COSY ^1H - ^1H

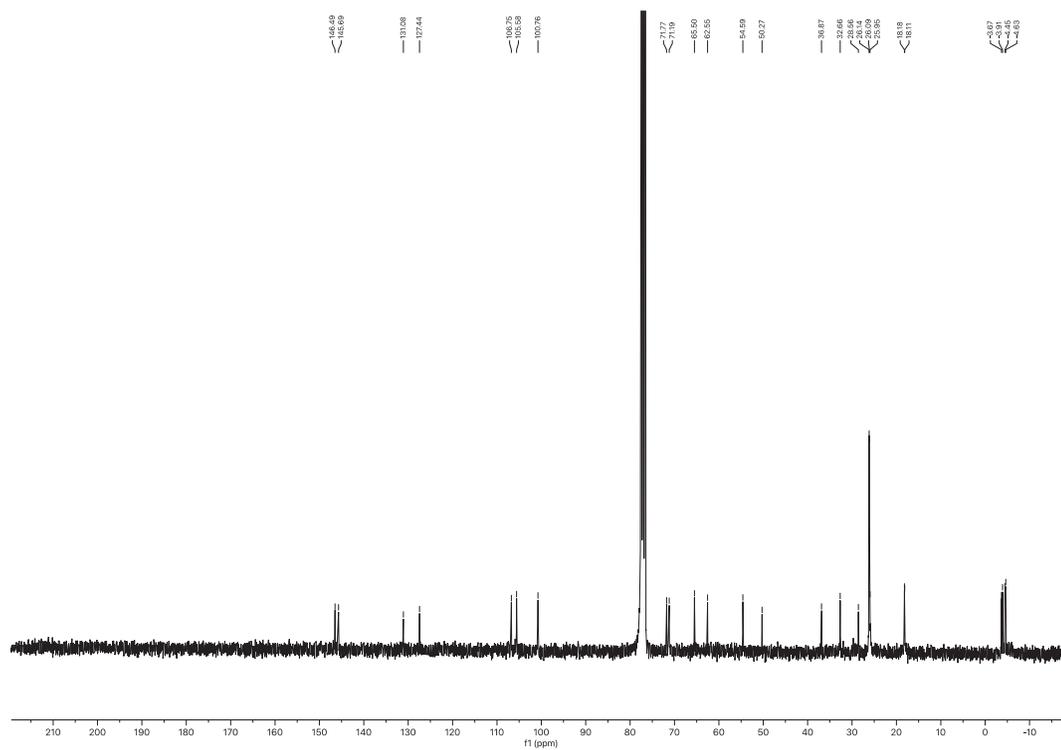


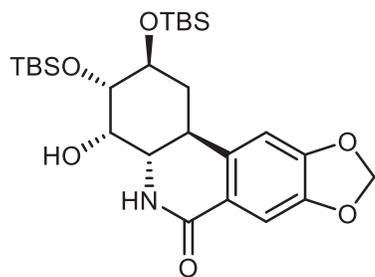
64



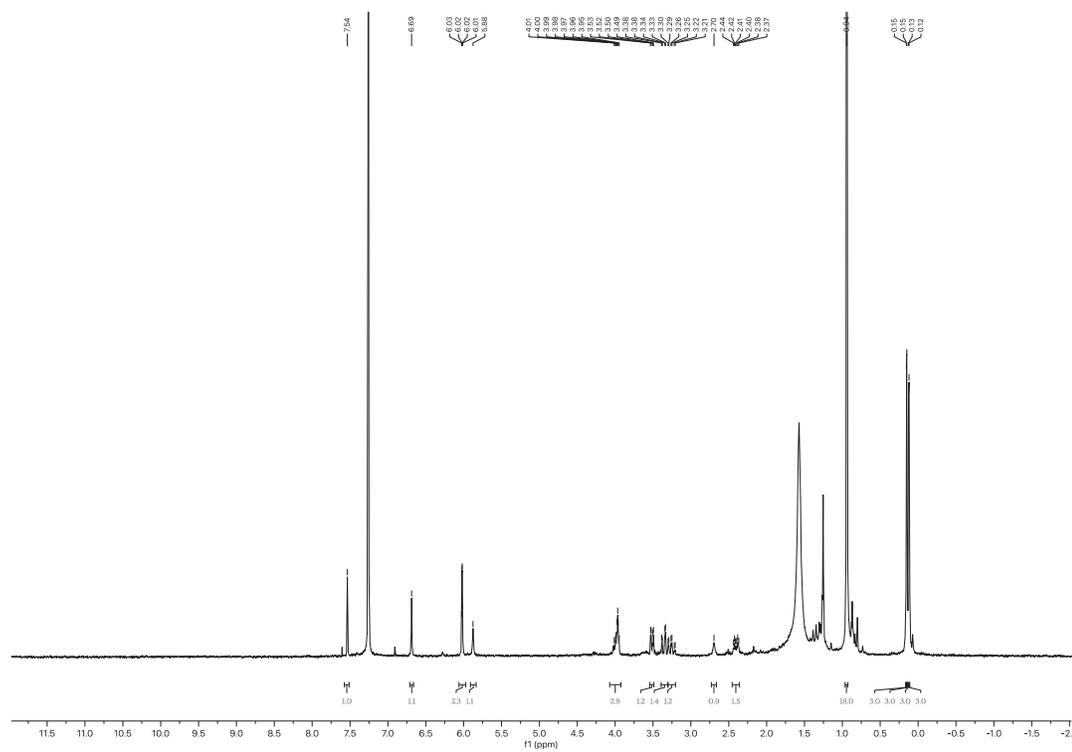


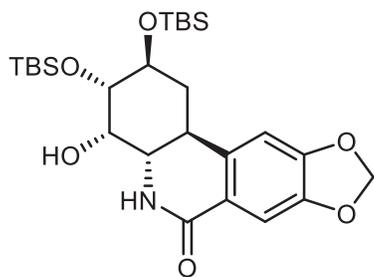
64



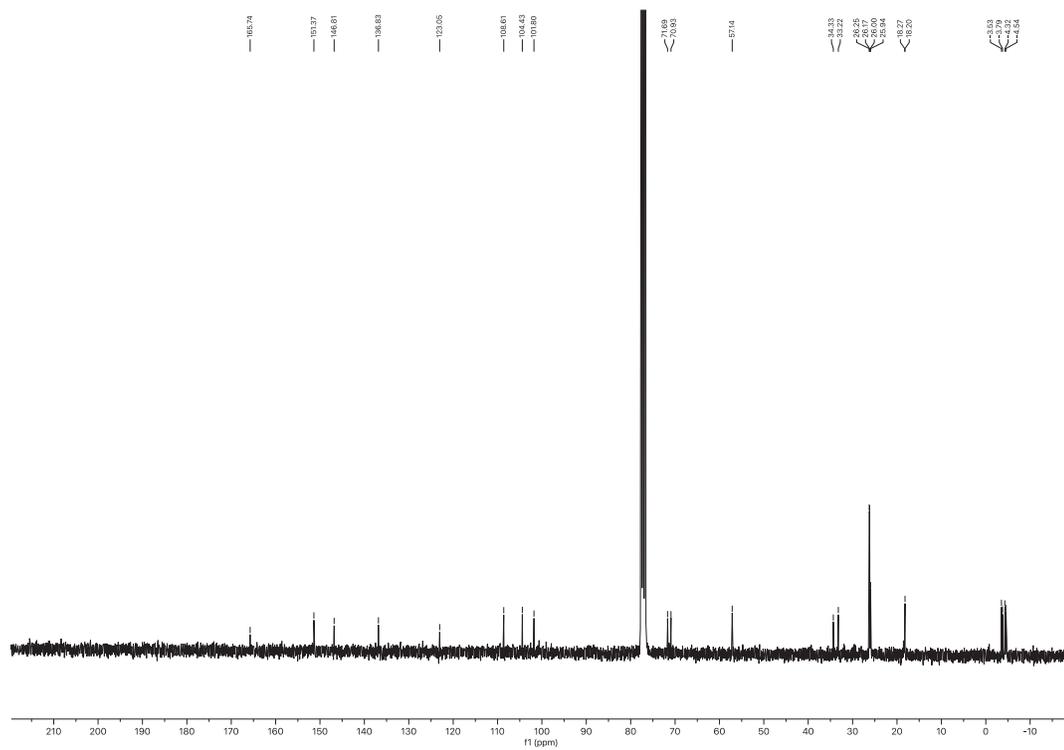


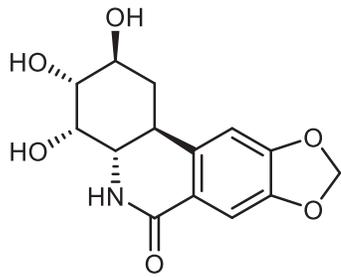
67



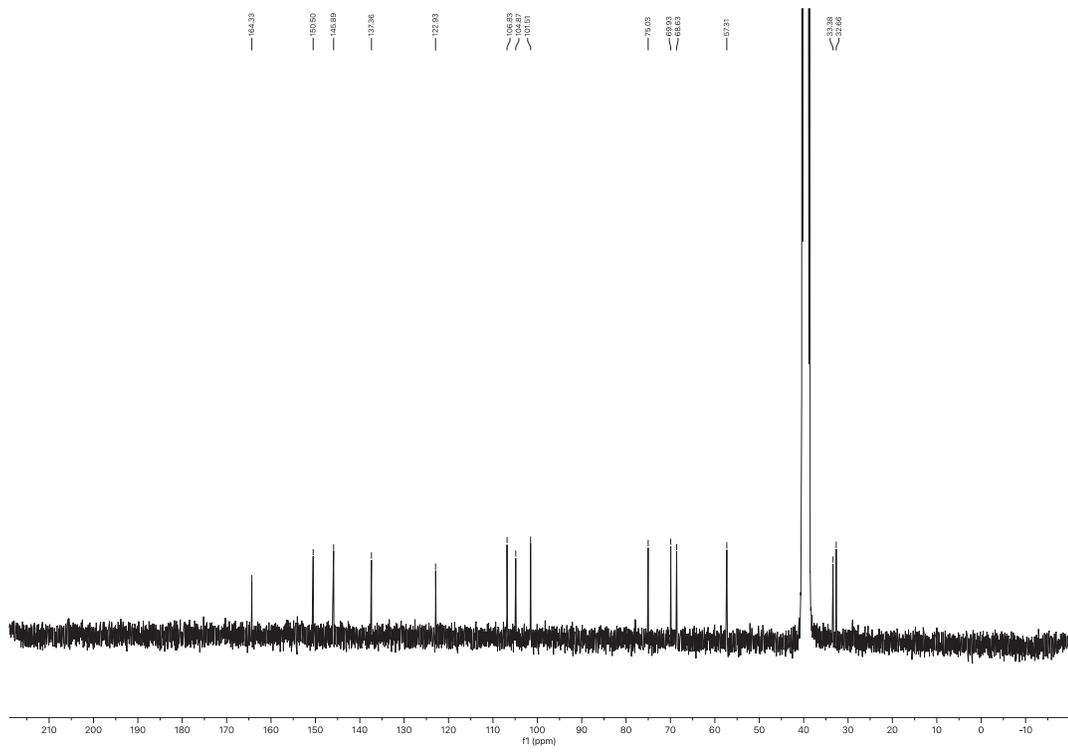


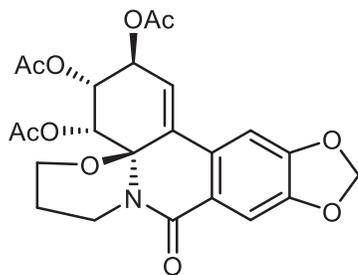
67



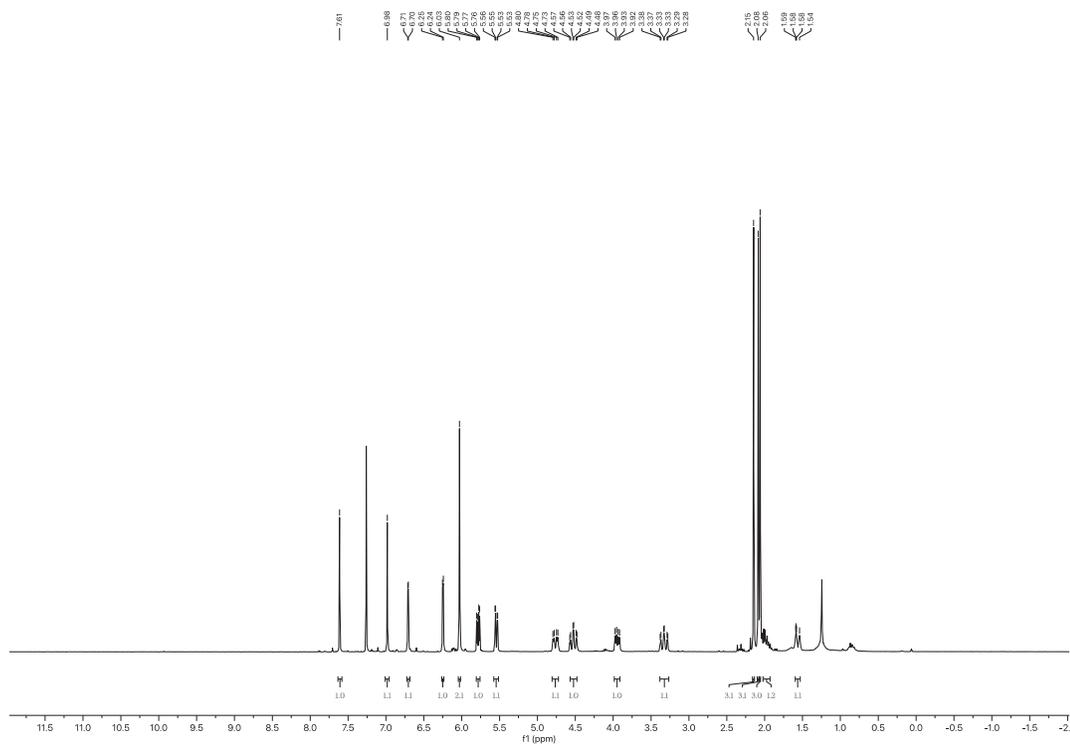


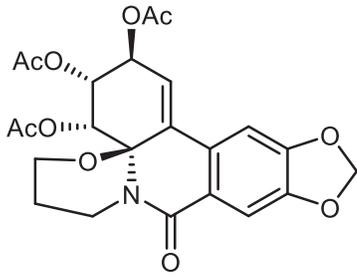
68



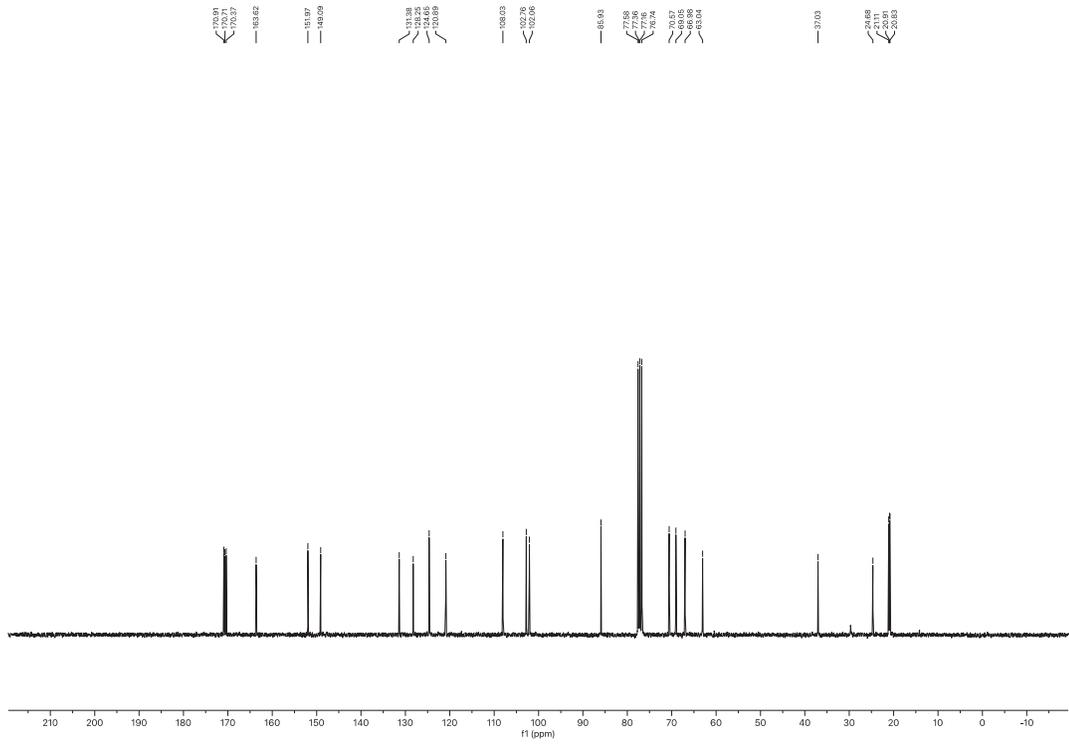


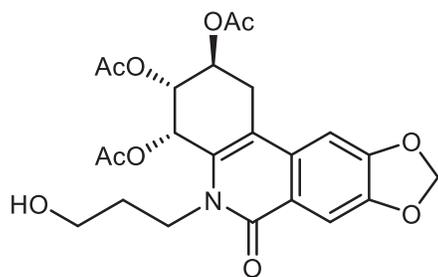
70



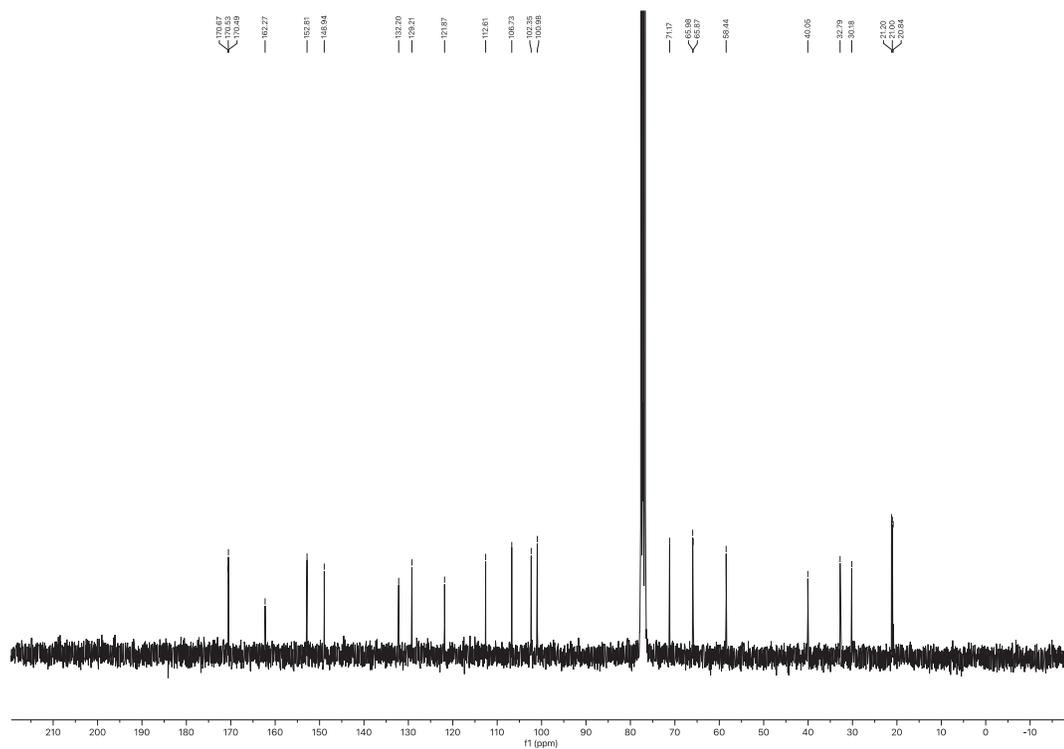


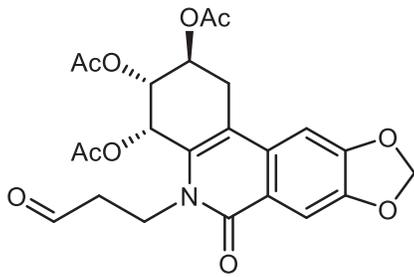
70



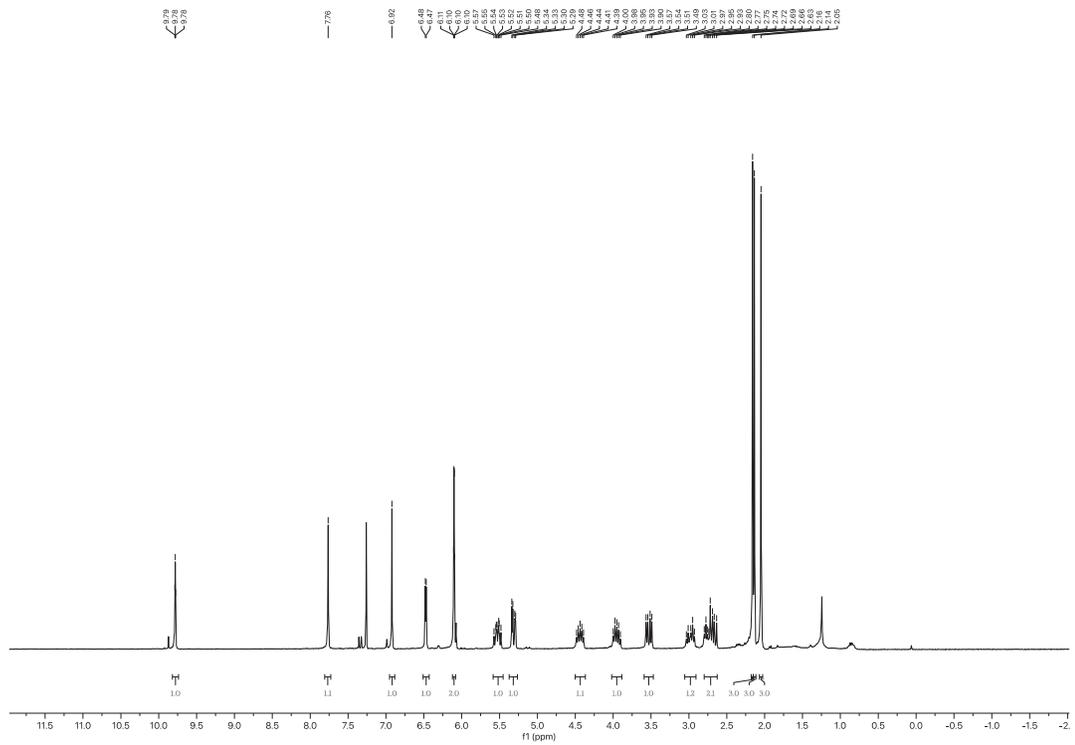


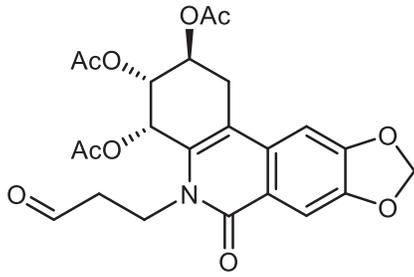
72



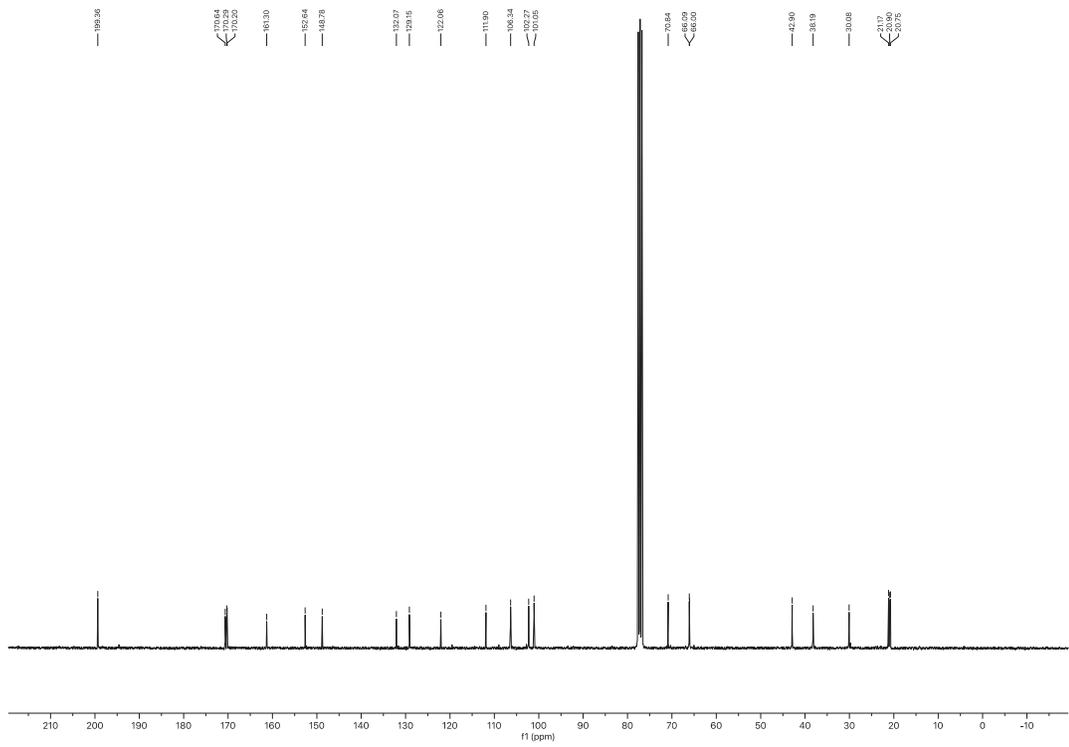


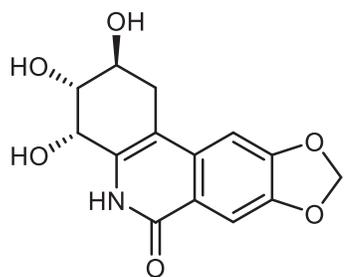
73



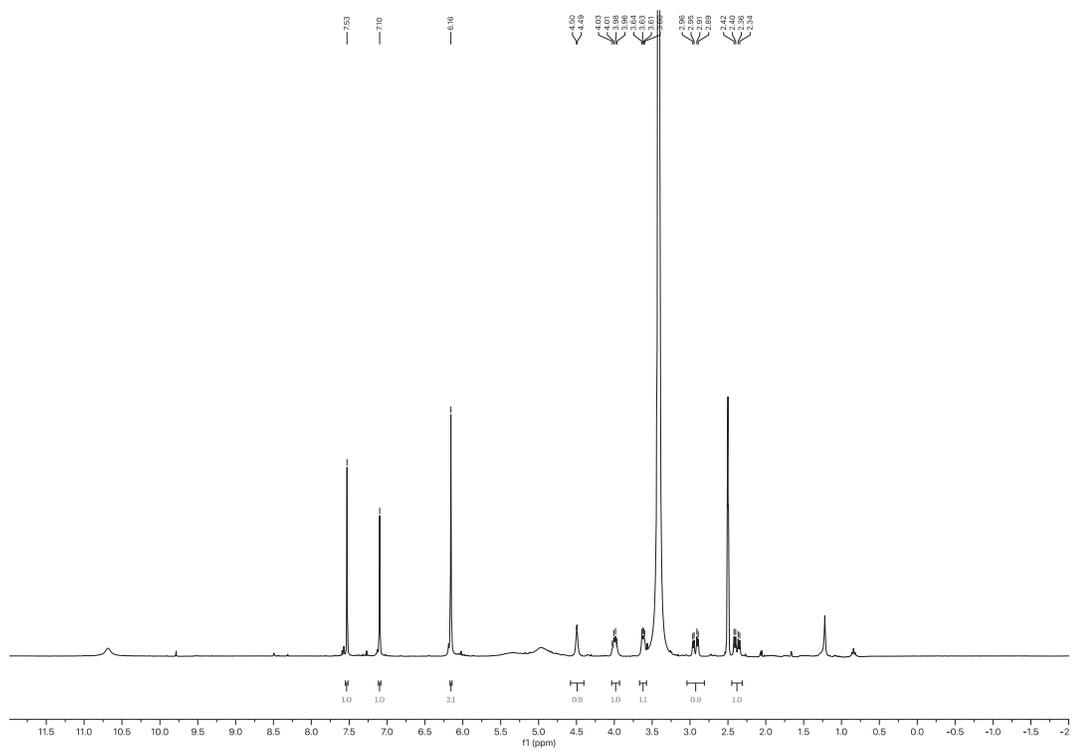


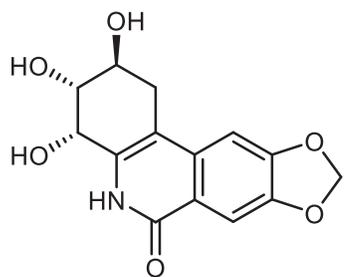
73



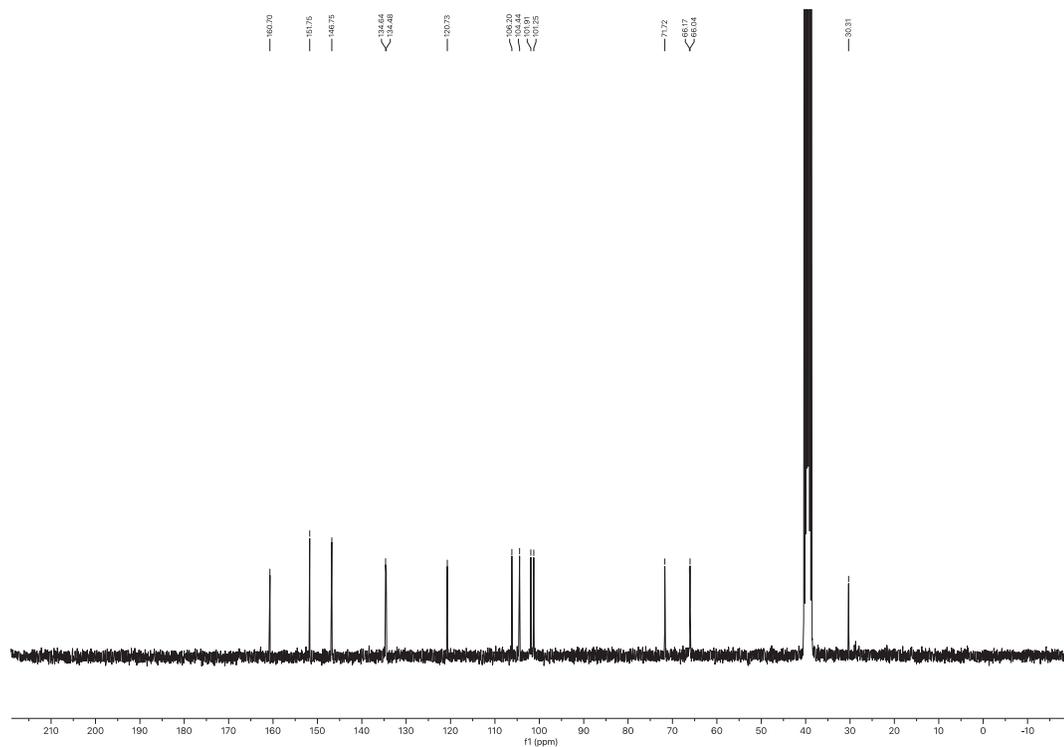


7





7



ANNEXE B

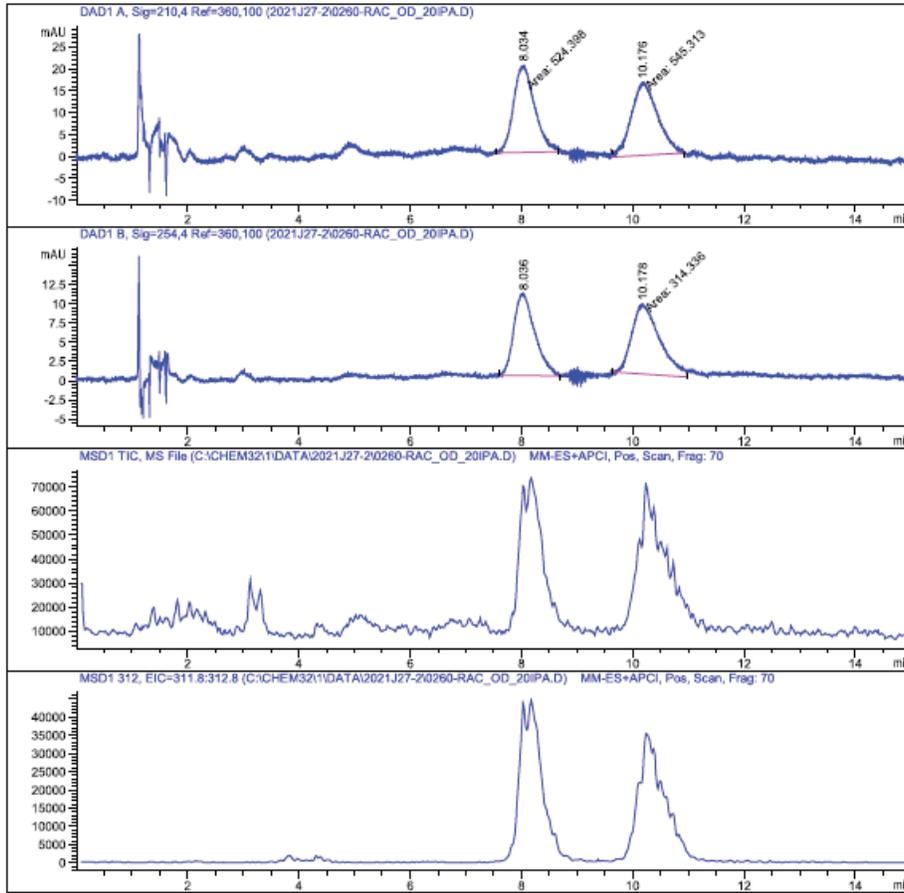
HPLC SUR COLONNE CHIRAL DES PRODUITS DE LA RÉACTION DE HECK

Asymétrie : mesure de l'excès énantiomérique de 60a.

Ci-joint, les rapports de mesures d'excès énantiomérique des synthèses racémiques et asymétriques de **60a** respectivement. Ceux-ci ont été réalisés par Alexandra Furtos, Ph. D., chimiste et directrice du centre régional de spectrométrie de masse du département de chimie de l'Université de Montréal et associés.

Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-RAC_OD_20IPA.D
Sample Name: 0260-Rac

Sample ID : 0260-Rac	Operator : MCT
Location : Vial 3	BPR Press : 150 bar
Solvent : 3 (IPA), start @ 20%	Column : OD-H (4)
Col Temp : 30deg C 30deg C	Inj Vol : 15uL into 20uL loop



Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-RAC_00_201PA.D
Sample Name: 0260-Rac

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.034	MM	0.4373	524.39813	19.98700	49.0224
2	10.176	MM	0.5449	545.31299	16.67831	50.9776

Totals : 1069.71112 36.66530

Signal 2: DAD1 B, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.036	BB	0.3130	280.40659	10.65692	47.1476
2	10.178	MM	0.5728	314.33582	9.14615	52.8524

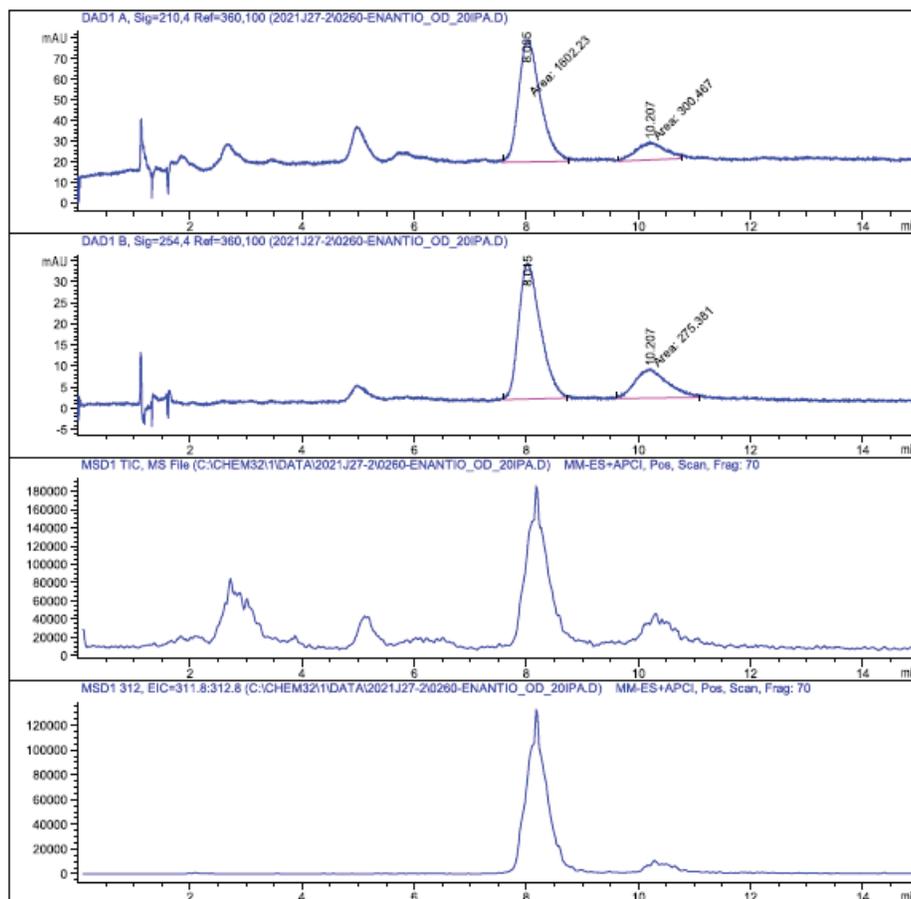
Totals : 594.74240 19.80307

Signal 3: MSD1 TIC, MS File

=====
*** End of Report ***
=====

Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-ENANTIO_OD_20IPA.D
Sample Name: 0260-enantio

Sample ID : 0260-enantio	Operator : MCT
Location : Vial 4	BPR Press : 150 bar
Solvent : 3 (IPA), start @ 20%	Column : OD-H (4)
Col Temp : 30deg C 30deg C	Inj Vol : 15uL into 20uL loop



Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-ENANTIO_OD_201PA.D
Sample Name: 0260-enantio

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.005	MM	0.4498	1602.22888	59.36498	84.2084
2	10.207	MM	0.5930	300.46667	8.44421	15.7916

Totals : 1902.69556 67.80919

Signal 2: DAD1 B, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.015	BB	0.3250	870.06122	32.02175	75.9585
2	10.207	MM	0.6805	275.38092	6.74411	24.0415

Totals : 1145.44214 38.76586

Signal 3: MSD1 TIC, MS File

=====
*** End of Report ***

ANNEXE C

TABLEAU COMPARATIF POUR LE PRODUIT NATUREL (7) -
ISOLYCORICIDINE

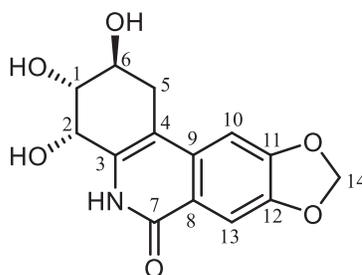


Tableau 1: Comparaison RMN ^1H pour l'isolycoricine synthétique et le produit naturel.⁵ Les déplacements chimiques sont en ppm. L'acquisition du spectre RMN ^1H du produit naturel a été faite avec un appareil RMN de 200 MHz et le solvant est le DMSO- d_6 . Le spectre RMN ^1H a été mesuré dans le DMSO- d_6 pour fin de comparaison et il est référencé au pic de solvant résiduel (1H $\delta = 2.50$ ppm).

Position	Isolycoricine synthétique DMSO- d_6 δ_{H} (J en Hz), 300 MHz	Isolycoricine naturelle DMSO- d_6 δ_{H} (J en Hz), 200 MHz
1	3,62 (dd, $J = 8,1, 3,4$ Hz, 1H)	3,61 (dd, $J = 7,6, 3,4$ Hz, 1H)
2	4,50 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H)	4,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H)
5	2,93 (dd, $J = 16,3, 5,3$ Hz, 1H) 2,38 (dd, $J = 16,3, 6,5$ Hz, 1H)	2,94 (dd, $J = 16,2, 5,3$ Hz, 1H) 2,38 (dd, $J = 16,2, 6,5$ Hz, 1H)
6	4,00 (q, $J = 3,7$ Hz, 1H)	4,00 (dd, $J = 12,9, 6,3$ Hz, 1H)
10	7,53 (s, 1H)	7,54 (s, 1H)
13	7,10 (s, 1H)	7,10 (s, 1H)
14	6,16 (s, 2H)	6,16 (brs, 2H)

Tableau 2: Comparaison RMN ^{13}C pour l'isolycoricidine synthétique et le produit naturel.⁵ Les déplacements chimiques sont en ppm. L'acquisition du spectre RMN ^{13}C du produit naturel a été faite avec un appareil RMN de 50 MHz et le solvant est le DMSO- d_6 . Le spectre RMN ^{13}C a été mesuré dans le DMSO- d_6 pour fin de comparaison et il est référencé au pic de solvant résiduel (^{13}C $\delta = 39.52$ ppm).

Position	Isolycoricidine synthétique DMSO- d_6 δ_{C} 75 MHz	Isolycoricidine naturelle DMSO- d_6 δ_{C} 50 MHz
1, 2, 6	71,7, 66,2, 66,0	71,7, 66,2, 66,0
3	120,7	120,7
4	106,2	106,1
5	30,3	30,3
7	160,7	160,7
8	134,5	134,6
9	134,6	134,6
10	104,4	104,4
11	151,8	151,7
12	146,8	146,7
13	101,3	101,2
14	101,9	101,8

ANNEXE D

ARTICLE 1: "SYNTHETIC STUDY ON THE LYCORICIDINE ALKALOIDS"

Synthetic Study on the Lycoricidine Alkaloids

Maxime Denis,^a Samuel Blais,^a and Sylvain Canesi^{a,*}

^a Département de chimie, Université du Québec à Montréal. Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Montréal, H3 C 3P8, Québec, Canada
 Fax: (+1) 514-987-4054
 E-mail: canesi.sylvain@uqam.ca

Manuscript received: July 26, 2023; Revised manuscript received: August 29, 2023;

Version of record online: ■■■■■

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.202300801>

Abstract: A stereoselective synthesis of isolycoricidine, a natural product belonging to the Amaryllidaceae alkaloid family was produced. In addition, a synthetic study on the main core of lycoricidine led to the formation of analogues and a diastereomer of dihydrolycoricidine. Our strategy was based on an oxidative phenol dearomatization, a stereoselective Heck process, a selective dihydroxylation on a dienone system, several stereoselective reductions, and an oxidative retro-Michael procedure as an amine-protecting group strategy. Furthermore, two steps highlight the usefulness of hypervalent iodines in total synthesis of natural products.

Keywords: hypervalent iodine; asymmetric catalysis; stereoselectivity; Heck reaction; alkaloids.

Introduction

Natural products of the Amaryllidaceae alkaloid family are known to be very active substances against a plethora of diseases.^[1] Among these compounds, pancratistatin (1),^[2] *trans*-dihydrolycoricidine (2),^[3] *trans*-dihydroxynarciclasine (3),^[3] lycoricidine (4),^[4] narciclasine (5),^[5] isolycoricidine (6),^[6] and isonarciclasine (7)^[6] are anticancer and antiviral molecules that have elicited substantial interest in the scientific community for their structures and bioactivities (Figure 1). Therefore, several analogues have been synthesized to enhance their antimetabolic properties against cancers such as leukemia, breast cancer, and prostate cancer.^[6b] Furthermore, cytotoxicity studies have demonstrated their selectivity towards malignant cells in the presence of healthy cells, offering hope for the

development of new cancer treatments with few side effects.

However, the bioavailability of Amaryllidaceae alkaloid family members is limited, and effective syntheses of their analogues are still required. For all these reasons, several total syntheses have been developed by various groups^[2–6] to produce the main core of these architectures. Pancratistatin (1) was first developed in 40 steps by Danishefsky *et al.* in 1989.^[2a] Later, the first asymmetric synthesis was completed by Hudlicky and coworkers in 1995 using an oxidative biotransformation on bromo-benzene promoted by *Pseudomonas putida*.^[2b] Recently, a paper published by Sarlah and coworkers highlights impressive and concise asymmetric syntheses of pancratistatin (1) as well as derivatives from benzene mediated by a dearomative *trans*-1,2-carboamination.^[2c] In addition, McNulty and coworkers have reported an asymmetric synthesis of *trans*-dihydrolycoricidine (2) that is mediated by an organocatalytic Michael/aldol sequence.^[3a]

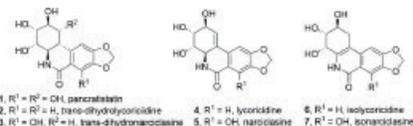


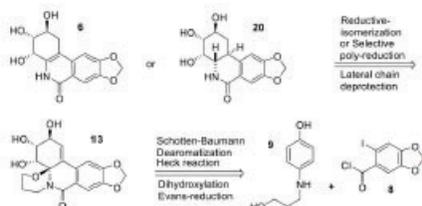
Figure 1. Amaryllidaceae alkaloids.

Results and Discussion

Since many effective syntheses of pancratistatin (1), lycoricidine (4), and narciclasine (5) have been reported in the literature, we focused our attention on the synthesis of isolycoricidine (6). Despite its promising bioactivities, this alkaloid has been little studied

compared to its congeners.^[6] To the best of our knowledge, only one total synthesis of (±)-isolyco-ricidine (6) was reported in the literature.^[6a] This concise synthesis was performed in five steps with a yield of 1.4%. We also concentrated on the syntheses of lycoricidine analogues such as its *trans*-dihydro derivative (2). These molecules were the last isolated natural products of this alkaloid family by Pettit *et al.* in 1992.^[6c] It has been reported that their bioactivities are comparable with those of pancratistatin (1) and lycoricidine (4) against leukemia.^[3b] Interestingly, isolyco-ricidine (6) and isonariclasine (7) exhibit the best selectivity against dengue virus.^[6c] In this paper, we describe a new avenue to produce the main core of these alkaloids as well as the stereoselective synthesis of isolyco-ricidine (6) (also named as 7-deoxy-isonariclasine).^[6c] Our approach led to the formation of unknown analogues that could exert interesting bioactivities. Our strategy to produce these targets highlights a Schotten-Baumann reaction, an oxidative dearomatization,^[7] a stereoselective Heck desymmetrization,^[7] a stereoselective Heck desymmetrization, a selective dihydroxylation on a dienone system, three stereoselective reductions, and an oxidative retro-Michael tandem reaction as an unconventional amine deprotection method, Scheme 1.

The synthesis started with the known aromatic system^[8] 8 and phenol 9, which was obtained in one step and 80% yield from 4-iodophenol according to the procedure of Clive and coworkers.^[9] The Schotten-Baumann process yielded the amide functionality in 95% yield. Next, an oxidative dearomatization process developed by Kita and coworkers^[7a] led to the formation of spiro-dienone 10 in 86% yield. It should be stressed that the propylamino-alcohol lateral chain enabling the formation of the spiranic core during the phenol dearomatization process was used for two reasons. It exerted strain on the dienone, thus increasing its reactivity. In addition, it represented the N-protecting group of the lactam segment. At this stage, a Heck transformation was promoted on dienone 10 in a racemic or an asymmetric manner. The racemic route was observed with triphenylphosphine in 65% yield

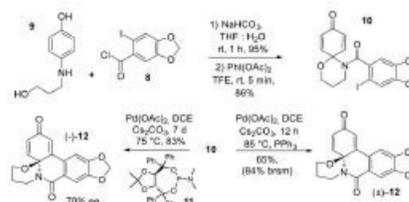


Scheme 1. Retrosynthetic pathway.

(84% yield based on recovered starting material). The asymmetric route was also investigated, and several phosphines^[10] were studied. In agreement with the pioneering work by Feringa group,^[11] phosphine 11 demonstrated the most encouraging result for the Heck desymmetrization process on a quinone derivative, producing pentacycle 12 in 83% yield with a decent 70% *ee*, which proved the feasibility of an enantioselective approach. However, for economic and practical reasons, we continued the synthesis with the racemic adduct 10, Scheme 2.

With our key intermediate 12 in hand, subsequent functionalizations were performed to install hydroxyl groups in a stereoselective manner. We were delighted to see that in the presence of osmium tetroxide, dihydroxylation occurred on the less-substituted alkene in 81% yield.^[12] Strain generated by the spiranic core could explain the reactivity of the dienone. Furthermore, we suspected that the neighboring nitrogen atom would coordinate with the osmium complex to rationalize the stereoselectivity.^[13] Once the *syn*-diol was installed, a reduction promoted by Evans reagent^[14] led to triol 13 with the desired stereochemistry^[12] in 73% yield, Scheme 3.

Compound 13 is a common precursor for the syntheses of isolyco-ricidine (6) and *trans*-dihydro-lyco-ricidine (2). Therefore, we first focused on the synthesis of isolyco-ricidine (6). A reductive isomerization process followed by an *N*-pyridinone lateral chain deprotection led to the formation of our target. Since compound 13 is very polar, we decided to polyacetylate this intermediate. Next, different reductive isomerization methods were investigated. Unfortu-



Scheme 2. Formation of 12 and its enantioselective version.



Scheme 3. Pentacyclic system functionalization.

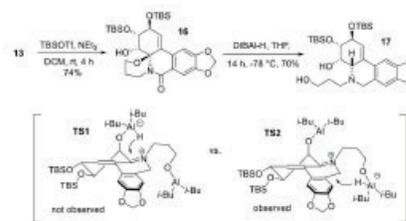
nately, direct reductive processes such as hydrogenation over palladium or the use of hydrosilanes under acidic conditions failed.^[6] Therefore, we tried a two-step procedure starting with the addition of thiophenol and trifluoroacetic acid to produce a mixture of two thioether epimers containing the required pyridinone moiety. Subsequent treatment with Raney nickel^[15] produced **14** in 70% yield over two steps. The primary alcohol was then oxidized with a mixture of 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy and (diacetoxyiodo)benzene (TEMPO-DIB), and acetate deprotection mediated by methanolate afforded species **15**, which smoothly released acrolein by a retro aza-Michael process to produce isolycoridine (**6**) in 10 steps and 14.7% yield from phenol **9** with the same NMR data reported in the isolation paper by Pettit and co-workers,^[6] Scheme 4.

Since the main core of these alkaloids has elicited substantial interest due to its important bioactivities, we decided to explore our synthetic route to produce new analogues. We focused on the main core of other lycoricidine derivatives from **13**. First, we selectively introduced two silyl groups to protect the alcohols and to decrease the polarity of the substrate. We did not protect the remaining alcohol because we hypothesized that it could exert stereoselective assistance during the hemiaminal ether reduction. At this point, several reducing agents were tried to reduce the hemiaminal ether moiety, such as BH_3 , $NaBH_4$, CN , or hydrosilanes. Only diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) appeared to successfully reduce the hemiaminal ether in 70% yield, and only one diastereomer was observed.^[12] At the same time, the lactam was reduced into cycloamine **17**. Unfortunately, during the reduction, the incorrect stereocenter was observed. We initially assumed that assistance to the remaining hydroxyl group would trigger a stereoselective intramolecular reduction on species **TS1**. DIBAL-H would have acted first as a Lewis acid, generating an iminium species, and through an acid-base exchange, the active hydride would be linked to the axial alcohol in **TS1** to yield the desired stereoisomer. However, no assistance was

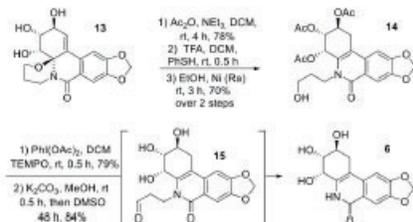
observed, and direct reduction at the axial position led to the undesired stereoisomer via **TS2**, Scheme 5.

We continued to investigate the reactivity of **17** to develop unreported congeners of *trans*-dihydrolycoridine (**2**). Hydrogenation mediated by Raney nickel led to the *trans*-isomer **18** in 95% yield.^[13] The stereoselectivity outcome could be explained by assistance of the neighboring amine as the ligand and the linker of the Nickel complex, enabling selective hydrogenation. At this stage, the amino lateral chain that served as the protecting group of the lactam moiety was removed by oxidation with TEMPO-DIB. First, the primary alcohol was selectively oxidized into aldehyde **19**, and a retro-Michael process released acrolein. Moreover, under these conditions, the benzylic amine was converted into imine **19**, which was readily used. A Pinnick reaction^[34] yielded the lactam in 55% overall yield, and silyl deprotection under acidic conditions led to the synthesis of the *trans*-dihydrolycoridine diastereomer **20** (also an epimer of *cis*-dihydrolycoridine), which is reported as a natural product,^[16] Scheme 6.

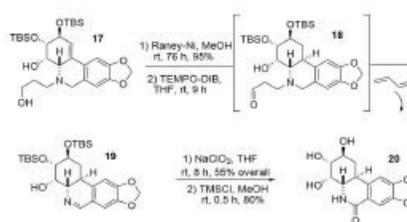
Finally, a new analogue was also produced from **12** by modification of the Evans reduction procedure, which yielded **21** by acetate addition under acidic conditions. We assumed that treatment of **21** under basic conditions led to enone **22**, which was generated

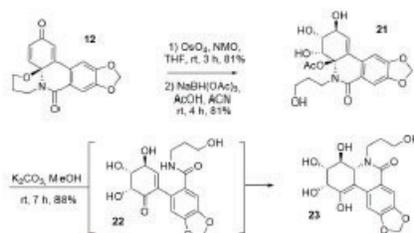


Scheme 5. Hemiaminal ether reduction.



Scheme 4. Total synthesis of isolycoridine.

Scheme 6. *Trans*-dihydrolycoridine analogue.



Scheme 7. Hydrolysis-aza-michael tandem process.

through transesterification, and then a stereoselective aza-Michael reaction in tandem led to stable enol **23**, Scheme 7.

Conclusion

In summary, isolyconidine (**6**), was stereoselectively synthesized. This synthetic approach produced a natural product belonging to an important class of antineoplastic alkaloids. Furthermore, potentially bioactive analogues were synthesized including a *trans*-dihydrolyconidine diastereoisomer. These syntheses highlight the usefulness of hypervalent iodine reagents, an asymmetric Heck cyclization, a stereoselective dihydroxylation, three stereoselective reductions and an amine deprotection method mediated by an oxidative retro-Michael process.

Experimental Section

5-(6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carbonyl)-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undeca-7,10-dien-9-one (**10**)

To a stirring solution of DIB (1.7 g, 5.3 mmol, 1.3 eq.) in TFE (30 mL) at 0 °C is added dropwise a stirring solution of **9** bis (1.8 g, 4.08 mmol, 1 eq.) in TFE (30 mL) at 0 °C with a fast dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes (monitored by TLC). The mixture was filtered through a silica pad and rinsed with acetone. The mixture was concentrated under reduced pressure, and solvents used were separated by distillation to recycle TFE. The crude product was purified by silica gel chromatography (30:70 *n*-Hex/EtOAc) to afford 1.54 g of **10** as a beige solid in 86% yield.

7,8-dihydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,10(6*H*)-dione (**12**)

For racemic process: To the solid **10** (140 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) with cesium carbonate (313 mg, 0.96 mmol, 3 eq.) in a glass condenser equipped dry two-neck round-bottom flask under argon is added dry DCE (12 mL) at room temperature. The solution is stirred for 5 minutes and then is added rapidly a

palladium diacetate (21 mg, 0.096 mmol, 0.3 eq.) and triphenylphosphine (25 mg, 0.096 mmol, 0.3 eq.) solution in DCE (1.5 mL) already stirred for 5 minutes. The resulting mixture stirred at 85 °C under argon for 12 hours, monitored by TLC and was filtered through a celite pad and rinsed with EtOAc. The residue was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography (60:40 *n*-Hex/EtOAc) to afford 65 mg of **12** as a bright yellow solid in 65% yield (and a 84% brsm, 31.8 mg of **11** recovered).

For asymmetric process: To the solid **10** (20 mg, 0.046 mmol, 1 eq.) with cesium carbonate (37.1 mg, 0.114 mmol, 2.5 eq.) in a glass condenser equipped dry two-neck round-bottom flask under argon is added dry DCE (5 mL) at room temperature. The solution is stirred for 5 minutes and then is added rapidly a palladium diacetate (2.1 mg, 0.009 mmol, 0.2 eq.) and ligand **11** (8.6 mg, 0.016 mmol, 0.35 eq.) solution in DCE (1 mL) already stirred until formation of a clear yellow solution. The resulting mixture stirred at 75 °C under argon for 1 week, monitored by TLC and was filtered through a celite pad and rinsed with EtOAc. The residue was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography (60:40 *n*-Hex/EtOAc) to afford 11.8 mg of **12** as a bright yellow solid in 83% yield.

(2*S*,3*S*,4*S*,4*aS*)-2,3-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(3-hydroxypropyl)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-4-ol (**17**)

To a solution of **16** (29 mg, 0.05 mmol, 1 eq.) in dry THF (1 mL) under argon at -78 °C was added DIBAL-H (0.25 mL, 0.25 mmol, 5 eq.) dropwise. The resulting mixture was stirred under argon for 14 hours (monitored by TLC). After completion, EtOAc was added (2 mL) and aq. sat. sodium bicarbonate (2 mL). After vigorous stirring the solution was filtered through celite pad. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc) to afford 19.8 mg of **17** as a white solid in 70% yield.

(2*S*,3*S*,4*S*,4*aS*,11*bS*)-2,3-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-1,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(2*H*)-one (**19 bis**)

To a solution of **17 bis** (12 mg, 0.02 mmol, 1 eq.) in DCM (0.25 mL) was added successively TEMPO[®] (1.7 mg, 0.01 mmol, 0.5 eq.) and DIB (7 mg, 0.044 mmol, 2.2 eq.). The resulting mixture was stirred under argon for one hour (monitored by TLC). After completion, the solution was filtered through silica pad, and the solvent was removed under reduced pressure. Then, the crude product **19** was used as it for the subsequent step. To a solution of crude **19** in THF (0.2 mL) and 1-methylcyclohexene (0.12 mL, 1 mmol, 50 eq.) at 0 °C, was added a solution of sodium chlorate (36.2 mg, 0.4 mmol, 20 eq.) and sodium phosphate monobasic (48 mg, 0.4 mmol, 20 eq.) in nanopure water (0.1 mL). The resulting mixture was stirred for 8 hours (monitored by TLC). After completion, aq. sat. sodium thiosulfate was added (1 mL) followed by EtOAc (1 mL). The organic layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 2 mL). The combined

organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (70:30 *n*-Hex/EtOAc) to afford 5.7 mg of 19 bis as a white solid in 55% yield over two steps.

(2*S*,3*R*,4*S*,4*aS*,11*bS*)-2,3,4-trihydroxy-1,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(2*H*)-one (20)

To a solution of 19 (5.7 mg, 0.01 mmol, 1 eq.) in MeOH (0.2 mL) is added few drops of a solution of trimethylsilane chloride (2 drops) in MeOH (0.1 mL). The resulting mixture was stirred for 3 hours (monitored by TLC). After completion, the solvent was evaporated under reduced pressure, to give 2.4 mg of 20 as a white solid in 80% yield.

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aR*)-1,2,3,4-tetrahydroxy-5-(3-hydroxypropyl)-3,4,4*a*,5-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(2*H*)-one (23)

To a solution of 21 (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq.) in MeOH was added potassium carbonate (7 mg, 0.05 mmol, 1 eq.). The resulting mixture was stirred for 7 hours (monitored by TLC) then the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography (3:2 DCM/MeOH) to afford 16.1 mg of 23 as a white solid in 88% yield.

Acknowledgements

We are very grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canada Foundation for Innovation (CFI), and the provincial government of Quebec (FQRNT and CCYC) for their precious financial support in this research. We thank Dr. Kristina Hansen for proofreading this manuscript.

References

[1] D. R. Dalton, *The Alkaloids: The Fundamental Chemistry – A Biogenetic Approach*, Marcel Dekker, New-York, 1979, 6.
 [2] a) G. R. Pettit, V. Gaddamidi, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* 1984, 47, 1018–1020; b) S. Damishefsky, J. Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4829–4837; c) X. Tian, T. Hudlicky, K. Koenigsberger, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3643–3644; d) B. M. Trost, S. R. Pulley, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10143–10144; e) P. Magnus, I. K. Sebbat, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 5341–5342; f) J. H. Rigby, U. S. M. Maharroof, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6624–6628; g) S. Kim, H. Ko, E. Kim, D. Kim, *Org. Lett.* 2002, 4, 1343–1345; h) M. Li, A. Wu, P. A. Zhou, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3707–3710; i) J. H. Dam, R. Madsen, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 27, 4666–4673; j) Y.-G. Jung, H.-U. Kang, H.-K. Cho, C.-G. Cho, *Org. Lett.* 2011, 13, 5890–5892; k) F. Cagide-Pagin, O. Nieto-García, H. Lago-Santomé, R.

Alonso, *J. Org. Chem.* 2012, 77, 11377–11382; l) S. Akai, M. Kojima, S. Yamauchi, T. Kohji, Y. Nakamura, K. I. Sato, *Asian J. Org. Chem.* 2013, 2, 299–302; m) T. J. Potter, J. A. Ellman, *Org. Lett.* 2017, 19, 2985–2988; n) T. W. Bingham, L. W. Hernandez, D. G. Olson, R. L. Svec, P. J. Hergenrother, D. Sarlah, *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 657–670.
 [3] a) I.-J. Shin, E.-S. Choi, C.-G. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2303–2305; b) C. K. Jana, A. Studer, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 6326–6328; c) S. Hwang, D. Kim, S. Kim, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 9977–9982; d) K. Yamada, Y. Mogi, M. A. Mohamed, K. Takasu, K. Tomioka, *Org. Lett.* 2012, 14, 5868–5871; e) G. Varró, L. Hegedűs, A. Simon, I. Kádás, *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 1544–1546; f) G. Varró, L. Hegedűs, A. Simon, A. Balogh, A. Grun, I. Leveles, B. G. Vertessy, I. Kádás, *J. Nat. Prod.* 2017, 80, 1909–1917; g) G. Pandey, R. Fernandes, D. Dey, B. Majumder, *Tetrahedron* 2018, 74, 5752–5757; h) G. R. Pettit, S. A. Eastham, N. Melody, B. Orr, D. L. Herald, J. McGregor, J. C. Knight, D. L. Doubek, L. C. Garner, G. R. Pettit, J. A. Bell, *J. Nat. Prod.* 2006, 69, 7–13; i) G. R. Pettit, S. Ducki, S. A. Eastham, N. Melody, *J. Nat. Prod.* 2009, 72, 1279–1282; j) N. Chida, M. Jitsuoka, Y. Yamamoto, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *Heterocycles* 1996, 43, 1385–1390; k) T. Fujimura, M. Shibuya, K. Ogasawara, Y. Iwabuchi, *Heterocycles* 2005, 66, 167–173; l) J. Collins, U. Rinner, M. Moser, T. Hudlicky, I. Ghiviriga, A. E. Romero, A. Kornienko, D. Ma, C. Griffin, S. Pandey, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 3069–3084; m) S. L. Poe, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 4189–4192; n) J. McNulty, C. Zepeda-Velazquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 8450–8454; o) G. Szantni, L. Hegedűs, L. Matyasovszky, A. Simon, I. Simon, G. Bitter, L. Tüth, L. Tüke, I. Kádás, *Tetrahedron* 2009, 65, 8412–8417; p) G. Szantni, L. Hegedűs, L. Matyasovszky, A. Simon, I. Simon, G. Bitter, I. Kádás, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2857–2859; q) M. Kato, K. Yasui, M. Yamanaka, K. Nagasawa, *Asian J. Org. Chem.* 2016, 5, 380–388; r) X. Yan, P. Zhao, H. Liang, H. Xie, J. Jiang, S. Gou, J. Wang, *Org. Lett.* 2020, 22, 3219–3223.
 [4] a) T. Okamoto, Y. Torii, Y. O. Isogai, *Chem. Pharm. Bull.* 1968, 16, 1860–1864; b) S. Ohta, S. Kimoto, *Tetrahedron Lett.* 1975, 16, 2279–2282; c) H. Paulsen, M. Stubbe, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3171–3174; d) N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4441–4447; e) T. Hudlicky, H. F. Olivo, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9694–9696; f) G. E. Keck, T. T. Wager, J. F. D. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 5176–5190; g) A. Padwa, H. Zhang, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2570–2582; h) M. Matveenko, O. J. Kokas, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* 2007, 9, 3683–3685; i) J. S. Yadav, G. Satheesh, C. V. S. R. Murthy, *Org. Lett.* 2010, 12, 2544–2547; j) P. Saidhareddy, A. K. Shaw, *Tetrahedron* 2017, 73, 6773–6779; k) S.-L. Cai, B.-H. Yuan, Y.-X. Jiang, G.-Q. Liu, X.-W. Sun, *Chem. Commun.* 2017, 53, 3520–3523; l) H. J. Lo, Y. K. Chang,

- B. Ananthan, Y. H. Lih, K. S. Liu, T. H. Yan, *J. Org. Chem.* 2019, *54*, 10065–10075.
- [5] a) G. Ceriotti, *Nature* 1967, *213*, 595–596; b) A. Kornienko, A. Evidente, *Chem. Rev.* 2008, *108*, 1982–2014; c) R. Fürst, *Planta Med.* 2016, *82*, 1389–1394; d) J. H. Rigby, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 12655–12656; e) D. Gonzalez, D. T. Martinot, T. Hudlicky, *Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 3077–3080; f) T. Hudlicky, U. Rinner, D. Gonzalez, H. Akgun, S. Schilling, P. Siengalewicz, T. A. Martinot, G. R. Pettit, *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 8726–8743; g) S. Elango, T. A. Yan, *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 6954–6959; h) M. Matveenko, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Tetrahedron* 2008, *64*, 4817–4826; i) M. Ghavre, J. Froese, M. Pour, T. Hudlicky, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 5642–5696; j) E. H. Southgate, D. R. Holycross, D. Sariyah, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *56*, 15049–15052.
- [6] a) K. Krohn, A. Mondon, *Chem. Ber.* 1976, *109*, 855–876; b) K. Isobe, J. Taga, Y. Tsuda, *Heterocycles* 1978, *9*, 625–630; c) B. Gabrielsen, T. P. Monath, J. W. Huggins, D. F. Kefauver, G. R. Pettit, G. Groszek, M. Hollingshead, J. J. Kirsli, W. M. Shannon, E. M. Schubert, J. Dare, B. Ugarkar, M. A. Ussery, M. J. Phelan, *J. Nat. Prod.* 1992, *53*, 1569–1581.
- [7] a) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* 1987, *52*, 3927–3930; b) Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, *116*, 3684–3691; c) M. A. Beaulieu, X. Ottenwaelder, S. Canesi, *Chem. Eur. J.* 2014, *20*, 7581–7584; d) G. Maertens, C. L'Homme, S. Canesi, *Front. Chem.* 2015, *2*, article no. 115; e) S. Coulibali, T. Godou, S. Canesi, *Org. Lett.* 2016, *18*, 4348–4351; f) K. Signo, S. Canesi, *Org. Lett.* 2022, *24*, 4939–4942; g) C. Roch, M. Denis, S. Canesi, *Chem. Commun.* 2023, *59*, 6495–6508.
- [8] S. D. Gawande, V. Kavala, M. R. Zauwar, C.-W. Kuo, W.-C. Huang, T.-S. Kuo, H.-N. Huang, C.-H. He, C.-F. Yao, *Adv. Synth. Catal.* 2014, *356*, 2599–2608.
- [9] S. P. Fletcher, D. L. J. Clive, J. Peng, D. A. Wingert, *Org. Lett.* 2005, *7*, 23–26.
- [10] A list of the different phosphines investigated is present in the S. I part. The enantioselectivity was determined on a CHIRALCEL® OD-H column.
- [11] a) R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 184–185; b) R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Dalton Trans.* 2003, *32*, 2017–2023; for an excellent review on hypervalent iodine-mediated oxidative dearomatization reactions of phenol and its derivatives that end up with enantioriched products, see: c) R. Kumar, F. V. Singh, N. Takenaga, T. Dohi, *Chem. Asian J.* 2022, *17*, e202101115.
- [12] One diastereoisomer was determined within the limits of detection by NMR spectroscopy at 300 MHz.
- [13] a) T. J. Donohoe, K. Blades, P. R. Moore, M. J. Waring, J. J. G. Winter, M. Helliwell, N. J. Newcombe, G. Stemp, *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 7946–7956; b) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* 1992, *57*, 2768–2771.
- [14] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, *110*, 3560–3578.
- [15] D. Seebach, A. K. Beck, *Org. Synth.* 1971, *51*, 76–81.
- [16] G. R. Pettit, G. R. Pettit, R. A. Backhaus, M. R. Boyd, A. W. Meerow, *J. Nat. Prod.* 1993, *56*, 1682–1687.

ANNEXE E

ARTICLE 2: " RAPID TRANSFORMATION OF SULFINATE SALTS INTO
SULFONATES PROMOTED BY A HYPERVALENT IODINE(III) REAGENT"



Rapid transformation of sulfinate salts into sulfonates promoted by a hypervalent iodine(III) reagent

Elsa Deruer, Vincent Hamel, Samuel Blais and Sylvain Canesi*

Letter

Open Access

Address:
Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels,
Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville,
Montréal, H3C 3P8 Québec, Canada

Email:
Sylvain Canesi* - canesi.sylvain@uqam.ca

* Corresponding author

Keywords:
hypervalent iodine; oxidation; sulfonates; sulfonation; sulfonyl

Beilstein J. Org. Chem. 2018, 14, 1203–1207.
doi:10.3762/bjoc.14.101

Received: 13 February 2018
Accepted: 08 May 2018
Published: 24 May 2018

This article is part of the Thematic Series "Hypervalent iodine chemistry in organic synthesis".

Guest Editor: T. Wirth

© 2018 Deruer et al.; licensee Beilstein-Institut.
License and terms: see end of document.

Abstract

An alternative method for forming sulfonates through hypervalent iodine(III) reagent-mediated oxidation of sodium sulfonates has been developed. This transformation involves trapping reactive sulfonium species using alcohols. With additional optimization of the reaction conditions, the method appears extendable to other nucleophiles such as electron-rich aromatic systems or cyclic ethers through a ring opening pathway.

Introduction

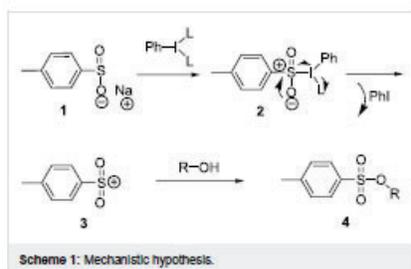
Over the past few decades, hypervalent iodine reagents [1–4] have emerged as versatile and environmentally benign substitutes for heavy metal reagents. A number of iodanes with various oxidation states have been developed since the pioneering work of the German chemist Willgerodt, who synthesized PhICl_2 [5]. Iodane reagents have been extensively used in applications such as oxidation, rearrangement, cross-coupling, functionalization, decarboxylation, and fragmentation [6–27]. The sulfonate group is a useful functionality frequently employed as a leaving group in substitution reactions. Production of sulfonates [28] from alcohols generally involves reaction with a sulfonyl chloride in the presence of a base to trap the hydrochloric acid byproduct. As an alternative method involv-

ing oxidation rather than chloride substitution, we envisaged generating an electrophilic sulfonium species through oxidation of a sulfinate salt [29] that would be subsequently trapped by the alcohol. In this paper, we demonstrate that sulfonates may be produced from alcohols in the presence of sulfonates through a reaction mediated by a hypervalent iodine reagent. Under these conditions, the byproduct is a weak acid such as acetic acid rather than hydrochloric acid.

Results and Discussion

Oxidative sulfonate production methods employing strong oxidizing agents such as chlorine have been previously reported [30]. More recently, a mild and efficient method

enabling the production of aromatic sulfonates using phenols and iodine was developed [31,32]. This method uses methanol as a solvent and appears to be selective for phenols; only two primary alcohol examples were produced in 63–67% yield in the presence of a strong base. A radical pathway from the alkoxide species was proposed by the authors as an explanation for the phenol selectivity under weakly basic conditions in the presence of methanol. As a complement to this interesting method, we propose extending the process to aliphatic alcohols through activation by an iodane, acting through an alternative pathway involving a sulfonium species derived from a sulfinate **1**. It should be noted that our method would not be compatible in presence of phenols. We hypothesized that the mechanism would initially involve iodane activation of the sulfur lone pair leading to **2**. Elimination of the iodane would subsequently produce the sulfonium ion **3**, which could be trapped by an alcohol nucleophile leading to sulfonate **4** (Scheme 1).



To verify our hypothesis tosyl-sulfinate **1** was treated with iodanes such as sodium periodate (NaIO_4), Dess-Martin periodinane (DMP) [33], 2-iodoxybenzoic acid (IBX) [34], (diacetoxyiodo)benzene (DIB), phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) in the presence of methanol. (III)-Iodanes and (V)-iodanes were both acceptable substrates, but the process was inefficient with (VII)-iodane species. We surmise that IBX and DMP are rapidly reduced to a (III)-iodane in the presence of an alcohol, and that this species is most likely the reagent promoting the formation of compound **4a**. Iodine and *N*-iodosuccinimide (NIS) were also tested; it appeared that this process was much more efficient in the presence of iodane sources (Table 1).

DIB was chosen as the hypervalent iodine reagent of choice since it is more compatible with alcohols than IBX or DMP. The reaction proceeded in modest to good yields depending on the structure of the alcohol. We were pleased to observe successful transformations even in the presence of poorly reactive alcohols such as trifluoroethanol (TFE, Table 2, entry c) or

Table 1: Oxidative sulfonylation process mediated by iodine and iodine derivatives.

entry	iodane	yield (%)
a	NaIO_4	–
b	IBX	89
c	DMP	98
d	DIB	98
e	PIFA	98
f	I_2	48
g	NIS	58

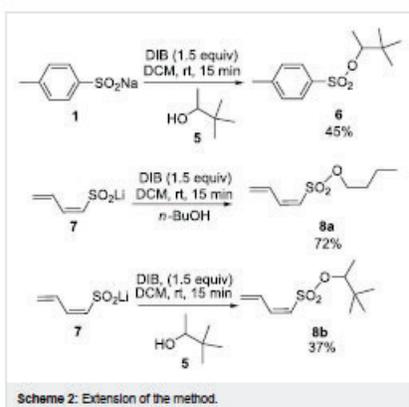
hexafluoroisopropanol (HFIP, Table 2, entry d). Because of the mild conditions involved, this transformation tolerates spectator functionalities such as primary halides or alkynes (Table 2).

Table 2: Scope and limitations of the process.

entry	R-OH	yield (%)
a	Me-OH	99
b	Et-OH	75
c	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-OH}$	95
d	$(\text{CF}_3)_2\text{CH-OH}$	48
e	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-OH}$	74
f	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$	51
g	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$	51
h	<i>n</i> -Bu-OCH ₂ CH ₂ -OH	57
i	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{-OH}$	81
j	$\text{CH}_3\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	80
k	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-OH}$	76
l	$\text{ClCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OH}$	85
m	Ph-CH ₂ -CH ₂ -OH	50
n	<i>t</i> -Bu-OH	–
o	<i>n</i> -Bu-OH	70
p	cyclopentanol	63

We were disappointed to observe no reaction in the presence of tertiary alcohols such as *tert*-butanol (Table 2, entry n). However, the reaction proceeded efficiently with a hindered secondary neopentyl alcohol **5** despite the presence of the neighboring *tert*-butyl group. This method could potentially be extended to other sulfinate salts, particularly aromatic or vinylic species in

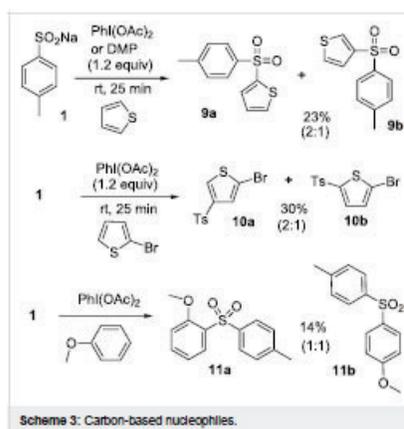
which the intermediate sulfonium species would be resonance stabilized. However, most commercially available sulfonates are quite expensive. It was reported in the literature that compound **7** may be easily generated from sulfolene by treatment with *n*-butyllithium [35]. This compound is further oxidized by DIB in the presence of *n*-butanol to yield sulfonate **8a** in 72% yield. The same reaction in the presence of the hindered neopentyl alcohol **5** led to the formation of **8b** in modest yield (Scheme 2).



Scheme 2: Extension of the method.

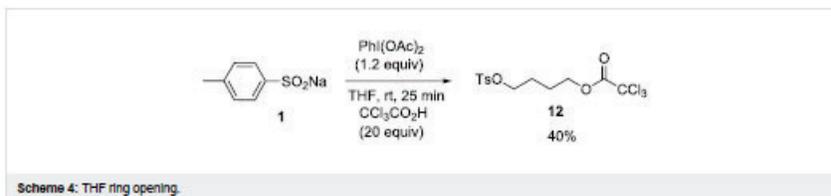
As a demonstration of the potential of this novel approach, we examined the possibility of involving other nucleophiles, including carbon-based nucleophiles. For instance, the alcohol in the reaction could be replaced by an electron-rich aromatic system such as thiophene or anisole. It should be stressed that the formation of substituted aromatic systems through a Friedel–Crafts type process [36] is an argument in favor of the formation of the electrophilic sulfonium species **3** (Scheme 1). In the presence of thiophene, compounds **9** were obtained in 23% yield and in a ratio (2:1) in favour of **9a**. A similar yield was observed when DMP was substituted for DIB, demonstrating that λ^5 -iodanes can also promote sulfonium activation. The reaction in the presence of 2-bromothiophene led in 30%

yield to the formation of compounds **10** in a ratio (2:1) in favor of **10a**. If anisole was used instead of thiophene an expected mixture of compounds **11a** and **11b** was observed in a ratio 1:1 and in a low yield of 14%. So far, the yields observed with carbon-based nucleophiles have been low, but they clearly demonstrate the feasibility of this approach. Further investigations to extend this approach to other carbon-based nucleophiles must be developed. Presumably, the presence of an electron-donor group such as methoxy on the aromatic moiety would stabilize the sulfonium species and increase the yield obtained in these transformations (Scheme 3).



Scheme 3: Carbon-based nucleophiles.

This process may also be used to open and functionalize simple heterocycles such as THF through a ring-opening approach [37]. In the presence of trichloroacetic acid and DIB, the corresponding compound **12** was obtained in 40% yield. One advantage is that this method begins with the inexpensive compound THF and produces a diol derivative containing a linear chain in only one step. One alcohol is available as a leaving group and the second is protected by conversion into a trichloroacetate moiety (Scheme 4).



Scheme 4: THF ring opening.

Conclusion

A novel oxidative method for producing sulfonates from sulfonates using hypervalent iodine reagents has been developed. This process involves the formation of a reactive sulfonium species that is subsequently trapped by nucleophiles. As a proof of concept, we demonstrated that the method is extendable to other nucleophiles such as electron-rich aromatics or THF. Ongoing investigations of this process and potential applications will be disclosed in due course.

Experimental

General procedure for the formation of sulfonate 4

Iodobenzene diacetate (DIB, 0.24 mmol, 1.2 equiv) was added at room temperature to a vigorously stirred solution of dichloromethane (0.5 mL), alcohol (0.5 mL), sulfinate (0.2 mmol, 1 equiv) and acetic acid (0.01 to 0.05 mL) or TBAC (55.5 mg, 0.2 mmol, 2 equiv) to dissolve the sulfonate salt. The mixture was then stirred for 15 min and filtered on silica with ethyl acetate. The residue was purified using silica gel chromatography to yield sulfonate product 4.

Supporting Information

Supporting Information File 1

General procedures, synthesis of the products, spectroscopic data, and copies of ^1H , ^{13}C , NMR spectra. [<https://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-14-101-S1.pdf>]

Acknowledgements

We are very grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canada Foundation for Innovation (CFI), and the provincial government of Quebec (FQRNT and CCVC) for their precious financial support in this research.

ORCID® iDs

Samuel Blais - <https://orcid.org/0000-0002-0421-8328>

Sylvain Canesi - <https://orcid.org/0000-0002-0639-7796>

References

1. Wirth, T. *Hypervalent Iodine Chemistry; Topics in Current Chemistry*, Vol. 224; Springer: Berlin, 2003.
2. Wirth, T. *Hypervalent Iodine Chemistry; Topics in Current Chemistry*, Vol. 373; Springer: Berlin, 2016.
3. Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry*; Wiley: Chichester, 2014.
4. Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* 2016, 116, 3328–3435. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00547
5. Wilgerodt, C. *Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte*; Strassburg, 1885.
6. Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3927–3930. doi:10.1021/jo00226a041
7. Fand, U.; Malmedy, F.; Claveau, R.; Albers, L.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2013, 52, 7018–7022. doi:10.1002/anie.201302358
8. Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2013. doi:10.1002/9781118341155
9. Coffrier, R.; El Assal, M.; Peltoto, P. A.; Bosset, C.; Miqueu, K.; Sotriopoulos, J.-M.; Pouységou, L.; Guideau, S. *Org. Lett.* 2016, 18, 1120–1123. doi:10.1021/acs.orglett.6b00224
10. Jacquemot, G.; Maertens, G.; Canesi, S. *Chem. – Eur. J.* 2015, 21, 7713–7715. doi:10.1002/chem.201500185
11. Coulibal, S.; Godou, T.; Canesi, S. *Org. Lett.* 2016, 18, 4348–4351. doi:10.1021/acs.orglett.6b02105
12. Coulibal, S.; Dener, E.; Godin, E.; Canesi, S. *Org. Lett.* 2017, 19, 1188–1191. doi:10.1021/acs.orglett.7b00248
13. Martinez, C.; Muffiz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015, 54, 8287–8291. doi:10.1002/anie.201501122
14. Antlen, K.; Vaut, G.; Pouységou, L.; Peltoto, P. A.; Guideau, S. *Tetrahedron* 2017, 73, 3684–3690. doi:10.1016/j.tet.2017.04.028
15. Uyanik, M.; Sasakura, N.; Mizuno, M.; Ishihara, K. *ACS Catal.* 2017, 7, 872–876. doi:10.1021/acscatal.6b03380
16. Mizar, P.; Neouhr, R.; Hutchings, M.; Farooq, U.; Wirth, T. *Chem. – Eur. J.* 2016, 22, 1614–1617. doi:10.1002/chem.201504636
17. Shilmogaki, M.; Fujita, M.; Sugimura, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2016, 55, 15797–15801. doi:10.1002/anie.201609110
18. Dener, E.; Coulibal, S.; Boukercha, S.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* 2017, 82, 11884–11890. doi:10.1021/acs.joc.7b01595
19. Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 1668–1669. doi:10.1021/ja808940n
20. Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujijoka, H.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2010, 49, 3334–3337. doi:10.1002/anie.200907281
21. Morimoto, K.; Yamaoka, N.; Ogawa, C.; Nakae, T.; Fujijoka, H.; Dohi, T.; Kita, Y. *Org. Lett.* 2010, 12, 3804–3807. doi:10.1021/ol101496r
22. Dohi, T.; Ito, M.; Itani, I.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujijoka, H.; Kita, Y. *Org. Lett.* 2011, 13, 6208–6211. doi:10.1021/ol202632h
23. Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Onishi, Y.; Miyamoto, T.; Ito, M.; Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. – Eur. J.* 2013, 19, 8726–8731. doi:10.1002/chem.201301028
24. Ito, M.; Kubo, H.; Itani, I.; Morimoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 14078–14081. doi:10.1021/ja407944p
25. Jean, A.; Cantat, J.; Bérand, D.; Bouchu, D.; Canesi, S. *Org. Lett.* 2007, 9, 2553–2556. doi:10.1021/ol070941h
26. Jacquemot, G.; Ménard, M.-A.; L'Homme, C.; Canesi, S. *Chem. Sci.* 2013, 4, 1287–1292. doi:10.1039/c2sc22318j
27. Dener, E.; Canesi, S. *Org. Biomol. Chem.* 2017, 15, 3736–3741. doi:10.1039/C7OB00326A
28. Mondal, S. *Chem. Rev.* 2012, 112, 5339–5355. doi:10.1021/cr2003294
29. Aziz, J.; Messaoudi, S.; Alami, M.; Hamze, A. *Org. Biomol. Chem.* 2014, 12, 9743–9759. doi:10.1039/C4OB01727G
30. King, J. F.; Rathore, R. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* 1987, 33, 165–171. doi:10.1080/03086648708074297
31. Gao, J.; Pan, X.; Liu, J.; Lal, J.; Chang, L.; Yuan, G. *RSC Adv.* 2015, 5, 27439–27442. doi:10.1039/C5RA00724K

32. Guo, Y.-J.; Lu, S.; Tian, L.-L.; Huang, E.-L.; Hao, X.-Q.; Zhu, X.; Shao, T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* 2018, 83, 338–349. doi:10.1021/acs.joc.7b02734
33. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155–4156. doi:10.1021/jo00170a070
34. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7277–7287. doi:10.1021/ja00019a027
35. Gamero-Melo, P.; Cervantes-Vasquez, M.; Ramirez-Monroy, A.; Sanchez-Castro, M. E.; Paz-Sandoval, M. A. *Organometallics* 2004, 23, 3290–3295. doi:10.1021/om040021s
36. Friedel, C.; Crafts, J. M. C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1877, 84, 1392–1395.
37. Moreira, R. F.; Tshuva, E. Y.; Lippard, S. J. *Inorg. Chem.* 2004, 43, 4427–4434. doi:10.1021/c049460+

License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (<https://www.beilstein-journals.org/bjoc>)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:
[doi:10.3762/bjoc.14.101](https://doi.org/10.3762/bjoc.14.101)

BIBLIOGRAPHIE

1. Larousse. (2019). chimie n.f. Dans le *dictionnaire Larousse*. Récupéré le 15 octobre 2019 de <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chimie/15346>
2. Emmerson, D. W. (2015). Chimie. De l'*Encyclopédie Canadienne*. Récupéré le 15 octobre 2019 de www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/chimie
3. Butler, M. S. (2004). The role of natural product chemistry in drug discovery. *Journal of Natural Products*, 67(12), 2141-53.
4. Newman, D. J. et Cragg, G. M. (2012). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products*, 75(3), 311-35.
5. Gabrielsen, B., Monath, T. P., Huggins, J. W., Kefauver, D. F., Pettit, G. R., Groszek, G., Hollingshead, M., Kirsi, J. J., Shannon, W. M., Schubert, E. M., DaRe, J., Ugarkar, B., Ussery, M. A. et Phelan, M. J. (1992). Antiviral (RNA) Activity of Selected Amaryllidaceae Isoquinoline Constituents and Synthesis of Related Substances. *Journal of Natural Products*, 55(11), 1569-1581.
6. Pettit, G. R., Gaddamidi, V., Cragg, G. M., Herald, D. L. et Sagawa, Y. (1984). Isolation and structure of pancratistatin. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (24), 1693-1694.
7. Danishefsky, S. et Lee, J. Y. (1989). Total synthesis of (+)-pancratistatin. *Journal of the American Chemical Society*, 111(13), 4829-4837.
8. Tian, X., Hudlicky, T. et Koenigsberger, K. (1995). First Total Synthesis of (+)-Pancratistatin: An Unusual Set of Problems. *Journal of the American Chemical Society*, 117(12), 3643-3644.
9. Ghavre, M., Froese, J., Pour, M. et Hudlicky, T. (2016). Synthesis of Amaryllidaceae Constituents and Unnatural Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(19), 5642-5691.
10. Paulsen, H. et Stubbe, M. (1982). Chirale synthese von (+)-lycoricidin. *Tetrahedron Letters*, 23(31), 3171-3174.
11. Chida, N., Ohtsuka, M. et Ogawa, S. (1991). Stereoselective total synthesis of (+)-lycoricidine. *Tetrahedron Letters*, 32(35), 4525-4528.
12. Chida, N., Ohtsuka, M. et Ogawa, S. (1993). Total synthesis of (+)-lycoricidine and its 2-epimer from D-glucose. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(16), 4441-4447.

13. Banwell, M. G., Cowden, C. J. et Gable, R. W. (1994). Lycoricidine and pancratistatin analogues from cyclopentadiene. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (24), 3515-3518.
14. Chida, N., Jitsuoka, M., Yamamoto, Y., Ohtsuka, M. et Ogawa, S. (1996). Total synthesis of (+)-7-deoxypancratistatin and (+)-7-deoxy-trans-dihydronarciclasine. *Heterocycles*, 43, 1385--1390.
15. Gauthier, D. R. et Bender, S. L. (1996). An approach to pancratistatin from myo-inositol. *Tetrahedron Letters*, 37(1), 13-16.
16. Rigby, J. H. et Mateo, M. E. (1997). Total Synthesis of (+)-Narciclasine. *Journal of the American Chemical Society*, 119(51), 12655-12656.
17. Angle, S. R. et Wada, T. (1997). An approach to the narciclasine alkaloids via a quinone methide initiated cyclization reaction. *Tetrahedron Letters*, 38(46), 7955-7958.
18. McNulty, J. et Mo, R. (1998). Diastereoselective intramolecular nitroaldol entry to lycoricidine alkaloids. *Chemical Communications*, (8), 933-934.
19. Gonzalez, D., Martinot, T. et Hudlicky, T. (1990). A short chemoenzymatic synthesis of (+)-narciclasine. *Tetrahedron Letters*, 40(16), 3077-3080.
20. Keck, G. E., Wager, T. T. et Rodriguez, J. F. D. (1999). Total Syntheses of (-)-Lycoricidine, (+)-Lycoricidine, and (+)-Narciclasine via 6-exo Cyclizations of Substituted Vinyl Radicals with Oxime Ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 121(22), 5176-5190.
21. Rigby, J. H., Maharoo, U. S. M. et Mateo, M. E. (2000). Studies on the Narciclasine Alkaloids: Total Synthesis of (+)-Narciclasine and (+)-Pancratistatin. *Journal of the American Chemical Society*, 122(28), 6624-6628.
22. Elango, S. et Yan, T.-H. (2002). A short synthesis of (+)-lycoricidine. *Tetrahedron*, 58(36), 7335-7338.
23. Elango, S. et Yan, T.-H. (2002). A Short Synthesis of (+)-Narciclasine via a Strategy Derived from Stereocontrolled Epoxide Formation and SnCl₄-Catalyzed Arene-Epoxide Coupling. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(20), 6954-6959.
24. Hudlicky, T., Rinner, U., Gonzalez, D., Akgun, H., Schilling, S., Siengalewicz, P., Martinot, T. A. et Pettit, G. R. (2002). Total Synthesis and Biological Evaluation of Amaryllidaceae Alkaloids: Narciclasine, ent-7-Deoxypancratistatin, Regioisomer of 7-Deoxypancratistatin, 10b-epi-Deoxypancratistatin, and Truncated Derivatives 1. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(25), 8726-8743.
25. Fujimura, T., Shibuya, M., Ogasawara, K. et Iwabuchi, Y. (2005). An enantio- and diastereocontrolled synthesis of (-)-7-deoxy-Trans-dihydronarciclasine. *Heterocycles*, 66, 167-173.
26. Shin, I.-J., Choi, E.-S. et Cho, C.-G. (2007). Total Synthesis of (±)-trans-Dihydronarciclasine through a Highly endo-Selective Diels–Alder Cycloaddition of

- 3,5-Dibromo-2-pyrone. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(13), 2303-2305.
27. Jana, C. K. et Studer, A. (2008). Total Synthesis of (+)-trans-Dihydronarciclasine by a Catalytic Enantioselective Regiodivergent Nitroso Diels–Alder Reaction. *Chemistry – A European Journal*, 14(21), 6326-6328.
28. Szántó, G., Hegedűs, L., Mattyasovszky, L., Simon, A., Simon, Á., Bitter, I., Tóth, G., Tőke, L. et Kádas, I. (2009). An expedient total synthesis of ent-(–)-7-deoxy-trans-dihydronarciclasine. *Tetrahedron*, 65(40), 8412-8417.
29. Collins, J., Rinner, U., Moser, M., Hudlicky, T., Ghiviriga, I., Romero, A. E., Kornienko, A., Ma, D., Griffin, C. et Pandey, S. (2010). Chemoenzymatic Synthesis of Amaryllidaceae Constituents and Biological Evaluation of their C-1 Analogues. The Next Generation Synthesis of 7-Deoxypancratistatin and trans-Dihydrolycoricidine. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(9), 3069-3084.
30. Yadav, J. S., Satheesh, G. et Murthy, C. V. S. R. (2010). Synthesis of (+)-Lycoricidine by the Application of Oxidative and Regioselective Ring-Opening of Aziridines. *Organic Letters*, 12(11), 2544-2547.
31. Poe, S. L. et Morken, J. P. (2011). A Boron-Based Synthesis of the Natural Product (+)-trans-Dihydrolycoricidine. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(18), 4189-4192.
32. Hwang, S., Kim, D. et Kim, S. (2012). Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-trans-Dihydronarciclasine. *Chemistry – A European Journal*, 18(32), 9977-9982.
33. Nieto-García, O., Lago-Santomé, H., Cagide-Fagín, F., Ortiz-Lara, J. C. et Alonso, R. (2012). A formal [3+3]-annulation-based approach to pancratistatins: total synthesis of (±)-7-deoxy-pancratistatin and its 2-epi and 2,4-diepi analogues. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(4), 825-834.
34. Yamada, K.-i., Mogi, Y., Mohamed, M. A., Takasu, K. et Tomioka, K. (2012). Total Synthesis of (+)-trans-Dihydronarciclasine Utilizing Asymmetric Conjugate Addition. *Organic Letters*, 14(23), 5868-5871.
35. McNulty, J. et Zepeda-Velázquez, C. (2014). Enantioselective Organocatalytic Michael/Aldol Sequence: Anticancer Natural Product (+)-trans-Dihydrolycoricidine. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(32), 8450-8454.
36. Maji, B. et Yamamoto, H. (2015). Catalytic Enantioselective Nitroso Diels–Alder Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 137(50), 15957-15963.
37. Kato, M., Yasui, K., Yamanaka, M. et Nagasawa, K. (2016). Synthesis of (+)-trans-Dihydrolycoricidine by an Organocatalytic Enantioselective Friedel–Crafts Reaction. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 5(3), 380-388.
38. Revu, O., Zepeda-Velázquez, C., Nielsen, A. J., McNulty, J., Yolken, R. H. et Jones-Brando, L. (2016). Total Synthesis of the Natural Product (+)-trans-Dihydronarciclasine via an Asymmetric Organocatalytic [3+3]-Cycloaddition and

discovery of its potent anti-Zika Virus (ZIKV) Activity. *Chemistry Select*, 1(18), 5895-5899.

39. Cai, S.-L., Yuan, B.-H., Jiang, Y.-X., Lin, G.-Q. et Sun, X.-W. (2017). Asymmetric cinnamylation of N-tert-butanesulfinyl imines with cinnamyl acetates: total syntheses of (+)-lycoricidine and (+)-7-deoxypancratistatin. *Chemical Communications*, 53(25), 3520-3523.

40. Saidhareddy, P. et Shaw, A. K. (2017). Chiron approach to the total synthesis of Amaryllidaceae alkaloid (+)-lycoricidine. *Tetrahedron*, 73(48), 6773-6779.

41. Southgate, E. H., Holycross, D. R. et Sarlah, D. (2017). Total synthesis of lycoricidine and narciclasine by chemical dearomatization of bromobenzene. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(47), 15049-15052.

42. Bingham, T. W., Hernandez, L. W., Olson, D. G., Svec, R. L., Hergenrother, P. J. et Sarlah, D. (2019). Enantioselective Synthesis of Isocarbostryril Alkaloids and Analogs Using Catalytic Dearomative Functionalization of Benzene. *Journal of the American Chemical Society*, 141(1), 657-670.

43. Pandey, G., Fernandes, R., Dey, D. et Majumder, B. (2018). Total synthesis of (+)-trans- dihydronarciclasine from (+)-7-azabicyclo[2.2.1]heptanone. *Tetrahedron*, 74(39), 5752-5757.

44. Pettit, G. R., Ducki, S., Eastham, S. A. et Melody, N. (2009). Antineoplastic Agents. 454. Synthesis of the Strong Cancer Cell Growth Inhibitors trans-Dihydronarciclasine and 7-Deoxy-trans-dihydronarciclasine. *Journal of Natural Products*, 72(7), 1279-1282.

45. Pettit, G. R., Eastham, S. A., Melody, N., Orr, B., Herald, D. L., McGregor, J., Knight, J. C., Doubek, D. L., Pettit, G. R., Garner, L. C. et Bell, J. A. (2006). Isolation and Structural Modification of 7-Deoxynarciclasine and 7-Deoxy-trans-Dihydronarciclasine,1. *Journal of Natural Products*, 69(1), 7-13.

46. Pettit, G. R., Pettit, G. R., III, Backhaus, R. A., Boyd, M. R. et Meerow, A. W. (1993). Antineoplastic Agents, 256. Cell Growth Inhibitory Isocarbostryrils from *Hymenocallis*. *Journal of Natural Products*, 56(10), 1682-1687.

47. Canesi, S., Belmont, P., Bouchu, D., Rousset, L. et Ciufolini, M. A. (2002). Efficient oxidative spirocyclization of phenolic sulfonamides. *Tetrahedron Letters*, 43(29), 5193-5195.

48. Canesi, S., Bouchu, D. et Ciufolini, M. A. (2005). Nitrogenous Educts through Oxidative Amidation of Phenols: The Bimolecular Reaction. *Organic Letters*, 7(2), 175-177.

49. Ciufolini, M. A., Canesi, S., Ousmer, M. et Braun, N. A. (2006). Synthetic ventures inspired by biosynthetic hypotheses: the evolution of a method for the oxidative amidation of phenols. *Tetrahedron*, 62(22), 5318-5337.

50. Ciufolini, M. A., Braun, N. A., Canesi, S., Ousmer, M., Chang, J. et Chai, D. (2007). Oxidative Amidation of Phenols through the Use of Hypervalent Iodine Reagents: Development and Applications. *Synthesis*, 2007(24), 3759-3772.
51. Canesi, S. (2019). Rapid Formation of Advanced Scaffolds from Phenols and Anilines. *Synlett*, 30(06), 647-664.
52. Maertens, G., L'Homme, C. et Canesi, S. (2015). Total synthesis of natural products using hypervalent iodine reagents. *Frontiers in Chemistry*, 2(115), 1-16.
53. Beaulieu, M.-A., Ottenwaelder, X. et Canesi, S. (2014). Asymmetric Synthesis of Fortucine and Reassignment of Its Absolute Configuration. *Chemistry – A European Journal*, 20(25), 7581-7584.
54. Jacquemot, G., Maertens, G. et Canesi, S. (2015). Isostrychnine Synthesis Mediated by Hypervalent Iodine Reagent. *Chemistry – A European Journal*, 21(21), 7713-7715.
55. L'Homme, C., Ménard, M.-A. et Canesi, S. (2014). Synthesis of the Erythrina Alkaloid Erysotramidine. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(17), 8481-8485.
56. Maertens, G. et Canesi, S. (2016). Synthesis of the Strychnos Alkaloid (-)-Strychnopivotine and Confirmation of its Absolute Configuration. *Chemistry – A European Journal*, 22(21), 7090-7093.
57. Tamura, Y., Yakura, T., Haruta, J. et Kita, Y. (1987). Hypervalent iodine oxidation of p-alkoxyphenols and related compounds: a general route to p-benzoquinone monoacetals and spiro lactones. *The Journal of Organic Chemistry*, 52(17), 3927-3930.
58. Kita, Y., Tohma, H., Kikuchi, K., Inagaki, M. et Yakura, T. (1991). Hypervalent iodine oxidation of N-acyltyramines: synthesis of quinol ethers, spirohexadienones, and hexahydroindol-6-ones. *The Journal of Organic Chemistry*, 56(1), 435-438.
59. Kita, Y., Tohma, H., Hatanaka, K., Takada, T., Fujita, S., Mitoh, S., Sakurai, H. et Oka, S. (1994). Hypervalent Iodine-Induced Nucleophilic Substitution of para-Substituted Phenol Ethers. Generation of Cation Radicals as Reactive Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 116(9), 3684-3691.
60. Kita, Y., Takada, T., Gyoten, M., Tohma, H., Zenk, M. H. et Eichhorn, J. (1996). An Oxidative Intramolecular Phenolic Coupling Reaction for the Synthesis of Amaryllidaceae Alkaloids Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(17), 5857-5864.
61. Kita, Y., Gyoten, M., Ohtsubo, M., Tohma, H. et Takada, T. (1996). Non-phenolic oxidative coupling of phenol ether derivatives using phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate). *Chemical Communications*, (12), 1481-1482.
62. Takada, T., Arisawa, M., Gyoten, M., Hamada, R., Tohma, H. et Kita, Y. (1998). Oxidative Biaryl Coupling Reaction of Phenol Ether Derivatives Using a

Hypervalent Iodine(III) Reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, 63(22), 7698-7706.

63. Arisawa, M., Utsumi, S., Nakajima, M., G. Ramesh, N., Tohma, H. et Kita, Y. (1999). An unexpected intermolecular chiral biaryl coupling reaction induced by a hypervalent iodine(III) reagent: synthesis of potential precursor for ellagitannin. *Chemical Communications*, (5), 469-470.

64. Dohi, T., Maruyama, A., Takenaga, N., Senami, K., Minamitsuji, Y., Fujioka, H., Caemmerer, S. B. et Kita, Y. (2008). A Chiral Hypervalent Iodine(III) Reagent for Enantioselective Dearomatization of Phenols. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(20), 3787-3790.

65. Dohi, T. et Kita, Y. (2009). Hypervalent iodine reagents as a new entrance to organocatalysts. *Chemical Communications*, (16), 2073-2085.

66. Quideau, S., Pouységu, L. et Looney, M. A. (1998). Novel Preparation of Orthoquinol Acetates and Their Application in Oxygen Heterocyclization Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 63(25), 9597-9600.

67. Quideau, S., Looney, M. A. et Pouységu, L. (1999). Oxidized Arenol Intermediates in Intermolecular Carbon–Carbon Bond Formation. Naphthoid Cyclohexa-2,4-dienones via Oxidative Nucleophilic Substitution. *Organic Letters*, 1(10), 1651-1654.

68. Quideau, S., Pouységu, L., Oxoby, M. et Looney, M. A. (2001). 2-Alkoxyarenol-derived orthoquinols in carbon–oxygen, carbon–nitrogen and carbon–carbon bond-forming reactions. *Tetrahedron*, 57(2), 319-329.

69. Ozanne-Beaudenon, A. et Quideau, S. (2005). Regioselective Hypervalent-Iodine(III)-Mediated Dearomatizing Phenylation of Phenols through Direct Ligand Coupling. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(43), 7065-7069.

70. Pouységu, L., Chassaing, S., Dejugnac, D., Lamidey, A.-M., Miqueu, K., Sotiropoulos, J.-M. et Quideau, S. (2008). Highly Diastereoselective Synthesis of Orthoquinone Monoketals through λ^3 -Iodane-Mediated Oxidative Dearomatization of Phenols. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(19), 3552-3555.

71. Pouységu, L., Marguerit, M., Gagnepain, J., Lyvinec, G., Eatheron, A. J. et Quideau, S. (2008). Total Synthesis of Wasabidienones B1 and B0 via SIBX-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization. *Organic Letters*, 10(22), 5211-5214.

72. Quideau, S., Pouységu, L. et Deffieux, D. (2008). Oxidative Dearomatization of Phenols: Why, How and What For? *Synlett*, 2008(04), 467-495.

73. Quideau, S., Lyvinec, G., Marguerit, M., Bathany, K., Ozanne-Beaudenon, A., Buffeteau, T., Cavagnat, D. et Chénéde, A. (2009). Asymmetric Hydroxylative Phenol Dearomatization through In Situ Generation of Iodanes from Chiral

Iodoarenes and m-CPBA. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(25), 4605-4609.

74. Braun, N. A., Ciufolini, M. A., Peters, K. et Peter, E.-M. (1998). Synthesis of Spirolactams from tyrosine amides and related substances. *Tetrahedron Letters*, 39(26), 4667-4670.

75. Ousmer, M., Braun, N. A., Bavoux, C., Perrin, M. et Ciufolini, M. A. (2001). Total Synthesis of Tricyclic Azaspirane Derivatives of Tyrosine: FR901483 and TAN1251C. *Journal of the American Chemical Society*, 123(31), 7534-7538.

76. Liang, H. et Ciufolini, M. A. (2008). Improved Procedure for the Bimolecular Oxidative Amidation of Phenols. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(11), 4299-4301.

77. Mendelsohn, B. A., Lee, S., Kim, S., Teyssier, F., Aulakh, V. S. et Ciufolini, M. A. (2009). Oxidation of Oximes to Nitrile Oxides with Hypervalent Iodine Reagents. *Organic Letters*, 11(7), 1539-1542.

78. Gates, B. D., Dalidowicz, P., Tebben, A., Wang, S. et Swenton, J. S. (1992). Mechanistic aspects and synthetic applications of the electrochemical and iodobenzene bistrifluoroacetate oxidative 1,3-cycloadditions of phenols and electron-rich styrene derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 57(7), 2135-2143.

79. Scheffler, G., Seike, H. et Sorensen, E. J. (2000). An Enantiospecific Synthesis of the Potent Immunosuppressant FR901483. *Angewandte Chemie International Edition*, 39(24), 4593-4596.

80. Zawada, P. V., Banfield, S. C. et Kerr, M. A. (2003). Diels-Alder Reactions of 4-Alkoxy-4-alkylcyclohexa-2,5-dienimines: Synthesis of 5-Alkylindoles. *Synlett*, 2003(07), 0971-0974.

81. Nicolaou, K. C., Edmonds, D. J., Li, A. et Tria, G. S. (2007). Asymmetric Total Syntheses of Platensimycin. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(21), 3942-3945.

82. Heck, R. F. et Nolley, J. P., Jr. (1972). Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(14), 2320-2322.

83. Mizoroki, T., Mori, K. et Ozaki, A. (1971). Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 44(2), 581-581.

84. Imbos, R., Minnaard, A. J. et Feringa, B. L. (2003). Monodentate phosphoramidites; versatile ligands in catalytic asymmetric intramolecular Heck reactions. *Dalton Transactions*, (10), 2017-2023.

85. Burton, J. W., Anderson, E. A., O'Sullivan, P. T., Collins, I., Davies, J. E., Bond, A. D., Feeder, N. et Holmes, A. B. (2008). The Claisen rearrangement

approach to fused bicyclic medium-ring oxacycles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 6(4), 693-702.

86. Abraham, E., Davies, S. G., Millican, N. L., Nicholson, R. L., Roberts, P. M. et Smith, A. D. (2008). Asymmetric synthesis of vicinal amino alcohols: xestoaminol C, sphinganine and sphingosine. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 6(9), 1655-1664.

87. Van Tamelen, E. E., Barth, P. et Lornitzo, F. (1956). Elimination Studies Involving 2-Bromotropinone and 6-Hydroxytropinone: A Selective Route to the Troponoid Ring System. *Journal of the American Chemical Society*, 78(20), 5442-5444.

88. Chen, W. Q. et Ma, J. A. (2014). 4.01 Stabilized Nucleophiles with Electron Deficient Alkenes, Alkynes, Allenes. Dans *Comprehensive Organic Synthesis* (2e éd., p. 1-85). Knochel & Elsevier.

89. Baxter, E. W.; Reitz, A. B. (2004). Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents. Dans *Organic Reactions* (p. 1-714).

90. White, K. N. et Konopelski, J. P. (2005). Facile Synthesis of Highly Functionalized N-Methyl Amino Acid Esters without Side-Chain Protection. *Organic Letters*, 7(19), 4111-4112.

91. Ruebsam, F., Murphy, D. E., Tran, C. V., Li, L.-S., Zhao, J., Dragovich, P. S., McGuire, H. M., Xiang, A. X., Sun, Z., Ayida, B. K., Blazel, J. K., Kim, S. H., Zhou, Y., Han, Q., Kissinger, C. R., Webber, S. E., Showalter, R. E., Shah, A. M., Tsan, M., Patel, R. A., Thompson, P. A., LeBrun, L. A., Hou, H. J., Kamran, R., Sergeeva, M. V., Bartkowski, D. M., Nolan, T. G., Norris, D. A., Khandurina, J., Brooks, J., Okamoto, E. et Kirkovsky, L. (2009). Discovery of tricyclic 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-ones as novel, potent, and orally bioavailable inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(22), 6404-6412.

92. Wang, Z. (2010). Schotten-Baumann Reaction. Dans *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (p. 2536-2539).

93. Lewis, N. et Wallbank, P. (1987). Formation of Quinol Ethers using (Diacetoxyiodo)benzene. *Synthesis*, 1987(12), 1103-1106.

94. Pasto, D. J. et Serve, M. P. (1965). Neighboring Group Participation by Carbonyl Oxygen. *Journal of the American Chemical Society*, 87(7), 1515-1521.

95. Baldwin, J. E. (1976). Rules for ring closure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (18), 734-736.

96. Mandolini, L. (1978). Ring-closure reactions. 11. The activation parameters for the formation of four- to six-membered lactones from .omega.-bromoalkanoate ions. The role of the entropy factor in small- and common-ring formation. *Journal of the American Chemical Society*, 100(2), 550-554.

97. Stevens, M., Vollenweider, S., Lacroix, C. et Zurich, E. T. H. (2011). 5 - The potential of reuterin produced by *Lactobacillus reuteri* as a broad spectrum preservative in food. Dans Lacroix, C. (dir.), *Protective Cultures, Antimicrobial Metabolites and Bacteriophages for Food and Beverage Biopreservation* (p. 129-160). Woodhead.
98. Engels, C., Schwab, C., Zhang, J., Stevens, M. J. A., Bieri, C., Ebert, M.-O., McNeill, K., Sturla, S. J. et Lacroix, C. (2016). Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. *Scientific Reports*, 6(1), 36246.
99. Fletcher, S. P., Clive, D. L. J., Peng, J. et Wingert, D. A. (2005). Oxidation of p-Aminophenols and Formal Radical Cyclization onto Benzene Rings: Formation of Benzo-Fused Nitrogen Heterocycles. *Organic Letters*, 7(1), 23-26.
100. Donohoe, T. J., Blades, K., Moore, P. R., Waring, M. J., Winter, J. J. G., Helliwell, M., Newcombe, N. J. et Stemp, G. (2002). Directed Dihydroxylation of Cyclic Allylic Alcohols and Trichloroacetamides Using OsO₄/TMEDA. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(23), 7946-7956.
101. Evans, D. A. et Chapman, K. T. (1986). The directed reduction of β -hydroxy ketones employing Me₄NHB(OAc)₃. *Tetrahedron Letters*, 27(49), 5939-5942.
102. Evans, D. A., Clark, J. S., Metternich, R., Novack, V. J. et Sheppard, G. S. (1990). Diastereoselective aldol reactions using .beta.-keto imide derived enolates. A versatile approach to the assemblage of polypropionate systems. *Journal of the American Chemical Society*, 112(2), 866-868.
103. Thompson, S. H. J., Subramanian, R. S., Roberts, J. K., Hadley, M. S. et Gallagher, T. (1994). Hydroxy-directed ketone reduction. Application to the synthesis of (+)-8,8a-diepicastanospermine. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (8), 933-934.
104. Ozanne, A., Pouységu, L., Depernet, D., François, B. et Quideau, S. (2003). A Stabilized Formulation of IBX (SIBX) for Safe Oxidation Reactions Including a New Oxidative Demethylation of Phenolic Methyl Aryl Ethers. *Organic Letters*, 5(16), 2903-2906.
105. Evdokimov, N. M., Lamoral-Theys, D., Mathieu, V., Andolfi, A., Frolova, L. V., Pelly, S. C., van Otterlo, W. A. L., Magedov, I. V., Kiss, R., Evidente, A. et Kornienko, A. (2011). In search of a cytostatic agent derived from the alkaloid lycorine: Synthesis and growth inhibitory properties of lycorine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(23), 7252-7261.
106. Fujii, H., Ogawa, R., Jinbo, E., Tsumura, S., Nemoto, T. et Nagase, H. (2009). Novel Oxidation Reaction of Tertiary Amines with Osmium Tetroxide. *Synlett*, 2009(14), 2341-2345.

107. Gawande, S. D., Kavala, V., Zanzwar, M. R., Kuo, C.-W., Huang, W.-C., Kuo, T.-S., Huang, H.-N., He, C.-H. et Yao, C.-F. (2014). Synthesis of Dibenzodiazepinones via Tandem Copper(I)- Catalyzed C–N Bond Formation. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356(11-12), 2599-2608.
108. Garbisch, E. W., Jr. et Griffith, M. G. (1968). Proton couplings in cyclohexane. *Journal of the American Chemical Society*, 90(23), 6543-6544.
109. Custar, D. W., Zabawa, T. P., Hines, J., Crews, C. M. et Scheidt, K. A. (2009). Total Synthesis and Structure–Activity Investigation of the Marine Natural Product Neopeltolide. *Journal of the American Chemical Society*, 131(34), 12406-12414.
110. Paterson, I., Gardner, N. M., Guzmán, E. et Wright, A. E. (2009). Total synthesis and biological evaluation of novel C2–C6 region analogues of dictyostatin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(6), 2282-2289.
111. Saint-Auret, S., Abdelkafi, H., Le Nouen, D., Guenin-Macé, L., Demangel, C., Bisseret, P. et Blanchard, N. (2017). Modular total syntheses of mycolactone A/B and its [2H]-isotopologue. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(36), 7518-7522.
112. Pearson, R. G. (1963). Hard and Soft Acids and Bases. *Journal of the American Chemical Society*, 85(22), 3533-3539.