

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE RAPIDE DE SQUELETTES FONCTIONNALISÉS À PARTIR DE PHÉNOLS

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAITRISE EN CHIMIE

PAR

EMMA GUILLET

AOUT 2025

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

Premièrement, je tiens à remercier sincèrement et respectueusement mon directeur de recherche, le professeur Sylvain Canesi pour sa disponibilité et la qualité de la formation que j'ai pu recevoir dans son laboratoire. Son expertise, ses connaissances ainsi que sa maîtrise de la chimie organique sont autant impressionnantes qu'indéniables.

Je remercie particulièrement mes collègues de laboratoire Camille, Maxime, Signo, Marilyne et Carl, cela a été réel un plaisir de travailler avec des personnes aussi belles qu'intelligentes, bien que je doute toujours que vous soyez sain d'esprit. J'ai beaucoup appris à vos côtés autant scientifiquement qu'humainement et je vous souhaite uniquement le meilleur et la réussite dans vos vies respectives. Merci à toutes les autres belles personnes que j'ai pu rencontrer à l'UQÀM, aussi bien au baccalauréat qu'en recherche, notamment Lucille et Alexis. Je suis reconnaissante et me sens privilégiée d'avoir pu côtoyer d'aussi grands chercheurs, j'espère avoir la chance de vous revoir.

Merci à Mylène Lacharité pour son aide précieuse dans le suivi de nos parcours et pour tous ces gâteaux qui ont assurément fait beaucoup de bien à mon âme.

Je souhaite également remercier le professeur Mathieu Frenette qui m'a offert l'opportunité de découvrir la recherche dans son laboratoire, ainsi que toutes les personnes de son groupe qui m'ont accueilli avec bienveillance, Taylor, Jason, Steven et Iannick.

Je tiens à adresser mon respect et mes remerciements aux membres de mon jury, les professeurs Ali Nazemi et Alexandre Gagnon pour avoir accepté de consacrer de leur temps à l'évaluation de ce mémoire. Je tiens aussi à les remercier pour la qualité des enseignements que j'ai pu recevoir de leur part tout au long de mon parcours à l'UQÀM, et qui ont grandement influencé mon attrait pour la science et la recherche.

Je remercie aussi tous mes amis éparpillés aux quatre coins du monde et à qui je pense très souvent. Vous voir évoluer même de loin est un privilège, le peu de moments que l'on a pu passer ensemble ces dernières années sont très précieux à mes yeux et restent définitivement mémorables.

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de mes études à l'UQÀM et certainement toutes celles que j'oublie, votre implication et votre travail sont très appréciés. Je remercie aussi la fondation UQÀM pour son soutien financier via l'octroi de bourses de réussite à la maîtrise.

Pour finir, je tiens à remercier ma mère à qui je dois ma réussite, pour son soutien indéfectible durant tout mon parcours universitaire et ce particulièrement à travers les nombreux obstacles que j'ai dû traverser. Merci d'avoir cru en moi même lorsque je n'avais plus la force de le faire.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES FIGURES.....	v
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	viii
RÉSUMÉ	xi
ABSTRACT	xii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 Synthèse d'hétérocycles par addition de Michael et élimination en tandem	9
1.1 Introduction	9
1.2 Synthèse des substrats.....	11
1.3 Synthèse de pyrrolidines.....	13
1.4 Synthèse de pipéridines	15
1.5 Synthèse d'hétérocycle oxygéné	16
1.6 Réactions subséquentes et formation de dimères par réaction d'hétéro-Diels-Alder.....	18
CHAPITRE 2 Synthèse asymétrique d'hétérocycles azotés par biocatalyse	20
2.1 Acétylation de diol biocatalysée	20
2.2 Hydrolyse d'acétate biocatalysée	23
2.3 Réaction d'addition d'aza -Michael biocatalysée	25
CHAPITRE 3 Synthèse de systèmes polycycliques par réarrangement de Smiles	28
3.1 Réarrangement de Smiles et travaux précédents.....	28
3.2 Synthèse de molécules complexes par réaction d'aza-Michael-Smiles en tandem	29
CONCLUSION	32
PERSPECTIVES.....	33
ANNEXE A Experimental section	35
BIBLIOGRAPHIE.....	125

LISTE DES FIGURES

Figure 0.1 : Molécules de la famille des alcaloïdes myrioneuron.	2
Figure 0.2 : Structures des myrioxazines A et B.	2
Figure 0.3 : Voie de synthèse des myrioxazines A et B publiée par le groupe Bodo.	3
Figure 0.4 : Voie de synthèse de la myrioxazine A publiée par le groupe Coldham.	3
Figure 0.5 : Réactifs d'iode hypervalent de degré d'oxydation +3.	4
Figure 0.6 : Réactifs d'iode hypervalent de degré d'oxydation +5 et +7.	5
Figure 0.7 : Mécanisme de la réaction de déaromatisation oxydante par la voie dissociative.	5
Figure 0.8 : Concept d'umpolung via la réaction de Corey-Seebach.	6
Figure 0.9 : Réaction de désymétrisation par hydrolyse et acétylation via catalyse enzymatique.	8
Figure 1.1 : Exemples de voies de synthèse des pyrrolidines.	9
Figure 1.2 : Exemples de voies de synthèse des pipéridines.	10
Figure 1.3 : Possible voie de synthèse de l'amine de départ à partir de l'acide phlorétique.	11
Figure 1.4 : Synthèse des sulfonamides 1a,b via la réaction de Schotten-Baumann avec un groupement <i>o</i> -nosyl.	11
Figure 1.5 : Réactions d'aldolisation des phénols 1a,b	12
Figure 1.6 : Réaction d' <i>ortho</i> -bromation du phénol 2a	12
Figure 1.7 : Déaromatisation oxydante de phénols en présence de méthanol.	13
Figure 1.8 : Déaromatisation oxydante du phénol 3b en présence d'eau.	13
Figure 1.9 : Séquence de réactions menant à la formation de pyrrolidines.	14
Figure 1.10 : Exemples de pyrrolidines synthétisées.	14
Figure 1.11 : Synthèse de pyrrolidine via l'emploi d'anhydride trifluoroacétique.	15
Figure 1.12 : Séquence de réactions menant à la formation de pipéridines.	16
Figure 1.13 : Exemples de pipéridines synthétisées.	16
Figure 1.14 : Synthèse d'une diénone comportant un alcool tertiaire.	17

Figure 1.15 : Synthèse d'un hétérocycle oxygéné par réaction d'oxa-Michael et élimination en tandem.	17
Figure 1.16 : Synthèse d'un dimère par réaction de type hétéro-Diels-Alder.	18
Figure 1.17 : Réaction de synthèse d'hétérocycle avec isolation de dimère.	19
Figure 2.1 : Produits formés par acétylation biocatalysée.	21
Figure 2.2 : Conditions finales pour la réaction d'acétylation biocatalysée.	22
Figure 2.3 : Exemples de diénones mono-acétylées par biocatalyse.	22
Figure 2.4 : Acétylation d'une diénone prochirale.	23
Figure 2.5 : Produits de la réaction d'hydrolyse biocatalysée.	24
Figure 2.6 : Réaction d'aza-Michael et élimination en tandem par hydrolyse biocatalysée.	24
Figure 2.7 : Addition d'aza-Michael par biocatalyse.	25
Figure 2.8 : Réaction d'aza-Michael et élimination en tandem à partir d'un diol par voie biocatalytique.	26
Figure 3.1 : Réaction de réarrangement de Smiles.	28
Figure 3.2 : Synthèse totale de la deoxyaspidodispermine par une étape clé de réarrangement de Smiles.	28
Figure 3.3 : Réaction d'aza-Michael-Smiles en tandem sur les diénones.	29
Figure 3.4 : Exemples de structures polycycliques complexes formées par la réaction d'aza-Michael-Smiles en tandem.	30
Figure 3.5 : Mécanisme proposé pour la formation de structures polycycliques par réaction d'aza-Michael-Smiles en tandem.	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Conditions d'optimisation pour la réaction d'acétylation par biocatalyse.	21
Tableau 2.2 : Conditions d'optimisation pour la réaction d'hydrolyse par biocatalyse.....	24

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

% p/p	Pourcentage poids/poids
% w/w	<i>Weight/weight percentage</i>
°C	Degré Celsius
AcO	Acétate
AIBN	<i>Azoisobutyronitrile</i>
aq.	<i>Aqueux - Aqueous</i>
Bn	Benzyle
brsm	<i>Based on the recovery of starting material</i>
C	Concentration
COSY	Spectroscopie de corrélation homonucléaire
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
E ⁺	Électrophile
ee	Excès énantiomérique – <i>Enantiomeric excess</i>
eq.	Équivalent
h	Heure
H ⁺	Proton
HFIP	Hexafluoropropan-2-ol
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
j	Jours

M	Concentration en mol.L ⁻¹
Me	Méthyle
mg	Milligrammes
min	Minutes
mL	Millilitres
mmol	Millimoles
Ms	Mésyl
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexane
NOESY	<i>Nuclear overhauser effect spectroscopy</i>
NuH	Nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>o</i> -NsCl	<i>2-nitrobenzenesulfonyl chloride</i>
OTFA	Trifluoroacétate
pH	Potentiel hydrogène
r.t.	<i>Room temperature</i>
RMN	Résonance magnétique nucléaire
sat.	Saturé - <i>Saturated</i>
SN ₂	Substitution nucléophile d'ordre 2
T	Température
t.p.	Température pièce
TFA	Acide trifluoroacétique

TFE	Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TLC	<i>Thin layer chromatography</i>
Δ	Chauffage

RÉSUMÉ

Ce mémoire a pour objectif le développement de méthodologies menant à l'obtention de squelettes hautement fonctionnalisés rapidement, pouvant être valorisés en synthèse totale de produits naturels. Les myrioxazines A et B représentant de potentielles cibles synthétiques, sont des molécules naturelles bioactives de la famille des alcaloïdes myrioneurons, présentant un hétérocycle 1,3 oxazinane.

Dans ce but, une méthodologie permettant la synthèse de molécules complexes, via la formation d'hétérocycles oxygénés et azotés tels que les pyrrolidines et pipéridines nosylées, a été développée. Ces nouveaux squelettes sont obtenus à travers une séquence de réactions, débutant par la déaromatisation oxydante de phénols via l'emploi de l'iode hypervalent. Ainsi, les diénones obtenues constituent les substrats pour une étape clé d'addition de Michael, suivie d'une élimination en tandem, formant des produits cyclisés. Cette méthodologie permet l'obtention de structures polyfonctionnalisées réactives, utiles pour des réactions subséquentes ou encore la synthèse totale, à partir de produits de départ commercialement disponibles et abordables.

D'autre part, une voie asymétrique pour ces réactions a été développée, via un processus de biocatalyse enzymatique, doux et respectueux de l'environnement. Ces travaux reposent sur une stratégie de désymétrisation d'une diénone prochirale via une réaction d'acétylation ou d'hydrolyse biocatalysée par une lipase. À travers cette méthode, une réaction d'addition d'aza-Michael intramoléculaire biocatalysée sur une diénone a été décrite, permettant ainsi d'accéder à une voie de synthèse asymétrique des myrioxazines.

Par la suite, la formation de structures polycycliques complexes comportant un hétérocycle azétidine est démontrée à partir de diénones. Ces molécules sont obtenues en une étape, via une cascade réactionnelle impliquant une addition d'aza-Michael initiant le réarrangement de Smiles, et s'achève par une fermeture de cycle.

Mots clés : Iode hypervalent, cyclisation, addition de Michael, synthèse d'hétérocycles, biocatalyse, réarrangement de Smiles, synthèse asymétrique.

ABSTRACT

This master's thesis aims to develop methodologies for the rapid formation of highly functionalized scaffolds, valuable for the total synthesis of natural products. Myrioxazines A and B are bioactive natural molecules from the myrioneuron alkaloid family bearing a 1,3-oxazinane heterocycle, therefore representing potential synthetic targets.

For this purpose, a methodology enabling the synthesis of complex molecules has been developed, through the formation of oxygen and nitrogen-containing heterocycles, such as nosyl-protected pyrrolidine and piperidine products. Those new skeletons have been obtained through a reaction sequence beginning with the oxidative dearomatization of phenols mediated by hypervalent iodine. Thus, the dienones obtained serve as substrates for a key process of Michael addition, occurring in tandem with an elimination step, yielding cyclised products. This methodology allows the formation of polyfunctionalized and reactive structures, useful for further reactions or total synthesis, from commercially available and affordable starting materials.

In addition, an asymmetric pathway has been developed for those reactions via an enzymatic biocatalysis process, performed under mild and green conditions. This work is based on a strategy of desymmetrization of prochiral dienones via an acetylation or hydrolysis reaction employing a lipase. Through this methodology, a biocatalysed intramolecular aza-Michael addition reaction on a dienone has been described, allowing access to an asymmetric pathway for the synthesis of myrioxazines.

Then, the formation of polycyclic complexes containing an azetidene heterocycle has been demonstrated from dienones. Those molecules are obtained through a reactional cascade involving an aza-Michael addition, initiating a Smiles rearrangement, and finalized by ring closing.

Keywords: Hypervalent iodine, cyclization, Michael addition, heterocycle synthesis, biocatalysis, Smiles rearrangement, asymmetric synthesis.

INTRODUCTION

0.1 Synthèse totale de produits naturels : les alcaloïdes myrioneuron

La synthèse totale de produits naturels vise audacieusement à reproduire des molécules complexes, fruits de millions d'années d'évolution synthétique de la nature. De ce fait, plusieurs classes de molécules suscitent l'intérêt des chimistes organiciens, dont celle des alcaloïdes myrioneuron, isolées à partir de plantes de la famille des Rubiaceae. À ce jour, plus de 35 molécules de cette famille ont été identifiées par les groupes des professeurs Bodo et Hao, faisant l'objet d'une revue publiée par le groupe Smith en 2023.¹ Cette classe comporte une large variété de molécules polycycliques possédant des caractéristiques structurales communes. Celles-ci concernent, un cœur décahydroquinoline qui peut être fusionné à un cyclohexane ou un hétérocycle 1,3-oxazinane ou 1,3-diazinane (Figure 0.1). Parmi ces molécules figurent les schoberines, le myrioneurinol, la myrionamide, les myrifamides ou encore la myrionsumamide. Ces dernières ont notamment démontré une haute bioactivité qui leur confère des propriétés antivirales, antibactériennes, anticancéreuses, antipaludiques et plus largement antiplasmodiales. En outre, certaines de ces molécules possèdent une bioactivité prometteuse, ciblée contre l'hépatite C et le paludisme qui restent des enjeux de santé actuels. Leur quantité disponible dans la nature étant faible, ces produits naturels représentent alors un grand intérêt synthétique. Cependant en 2023, seules 8 de ces molécules avaient été obtenues par voie synthétique, il reste donc un grand intérêt à poursuivre la recherche pour parvenir à former ces molécules.¹⁻⁹ Ainsi, plusieurs de ces dernières, mais aussi de potentiels analogues, pourraient correspondre à de nouveaux traitements pour diverses maladies et répondre à un besoin grandissant de la population.^{8, 10}

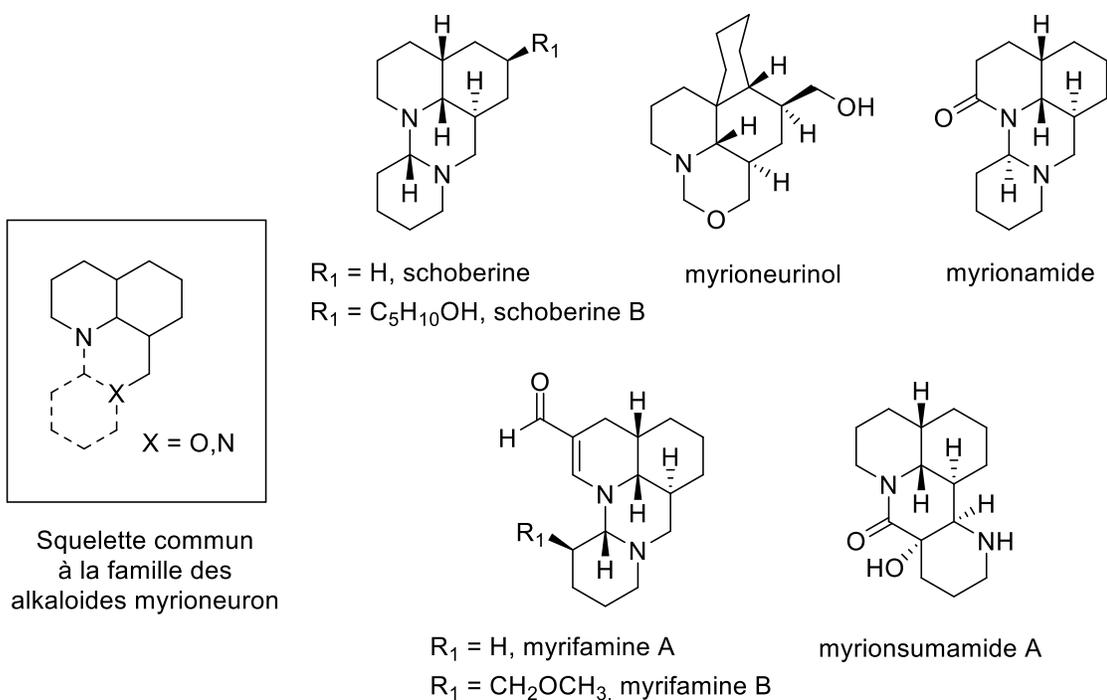


Figure 0.1 : Molécules de la famille des alcaloïdes myrianeuron.

0.2 Vers la synthèse des myrioxazines A et B

Parmi cette famille d'alcaloïdes, deux petites molécules tricycliques ont été identifiées, il s'agit des myrioxazine A et B qui diffèrent par leur stéréochimie en position C9 (Figure 0.2). Elles font partie des premières structures des myrianeurons isolées par le groupe du professeur Bodo en 2002.⁶ Leurs structures ont été déterminées par spectroscopie de masse, NOESY, COSY ainsi que par diffraction des rayons X. Par la suite, leur synthèse a été effectuée, permettant de confirmer leur stéréochimie ainsi que la relation d'épimère entre les deux molécules.

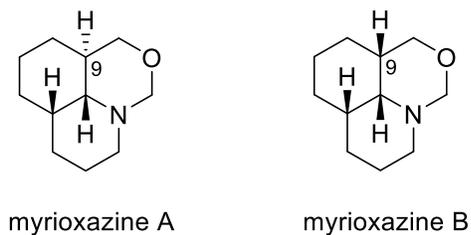


Figure 0.2 : Structures des myrioxazines A et B.

Les myrioxazines correspondent aux particularités structurales des molécules de leur famille et présentent un cœur decahydroquinoline ainsi qu'un hétérocycle 1,3-oxazinane. Tout comme les autres molécules de cette même famille, elles représentent de potentielles cibles de traitement mais la nature exacte de leur bioactivité reste à étudier. Il existe à ce jour, deux synthèses publiées pour ces molécules, la première celle du groupe du Pr. Bodo décrit la synthèse asymétrique des deux molécules. La synthèse débute à partir d'une molécule achirale la cyclohexanone, et fait intervenir une étape de résolution (Figure 0.3). Les myrioxazines A et B sont obtenues avec un rendement global inférieur à 1% au terme de 8 étapes.

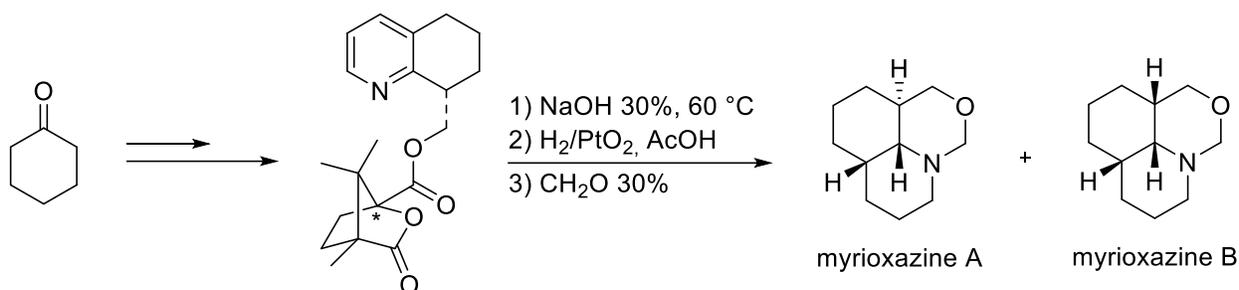


Figure 0.3 : Voie de synthèse des myrioxazines A et B publiée par le groupe Bodo.

En 2009, le groupe du Pr. Coldham publie une deuxième synthèse totale, cette fois-ci racémique via une étape clé de condensation, cyclisation puis cycloaddition en tandem (Figure 0.4). Ces travaux décrivent la synthèse de la myrioxazine A, avec un total de 6 étapes et un rendement global remarquable de 42%.³

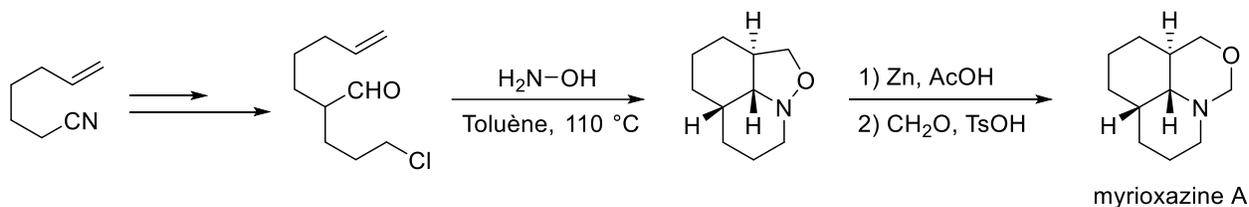


Figure 0.4 : Voie de synthèse de la myrioxazine A publiée par le groupe Coldham.

0.3 Chimie de l'iode hypervalent

La chimie de l'iode hypervalent occupe un rôle important dans la chimie organique moderne, en permettant une large variété d'applications en synthèse tout en étant respectueuse de l'environnement. Au-delà de cet aspect, les réactifs d'iode hypervalent permettent une grande diversité de transformations chimiques complexes, qui en font un outil précieux pour la synthèse totale.

L'iode est un atome appartenant à la classe des halogènes, pouvant être de degré d'oxydation ± 1 . De même, il est possible de le retrouver avec un degré d'oxydation supérieur, soit de +3, +5 ou +7. Dans ce cas, il est alors qualifié d'hypervalent car il peut effectuer plus de liaisons que ce que prévoit la règle de l'octet. Plusieurs exemples de réactifs d'iode hypervalent existent dans la littérature, ils interviennent dans les réactions les plus communes et restent indispensables en chimie organique. Parmi ces réactifs figurent le diacétate d'iodobenzène (PIDA) et le (bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzène (PIFA), tous deux d'un degré d'oxydation de +3 (Figure 0.5).¹¹

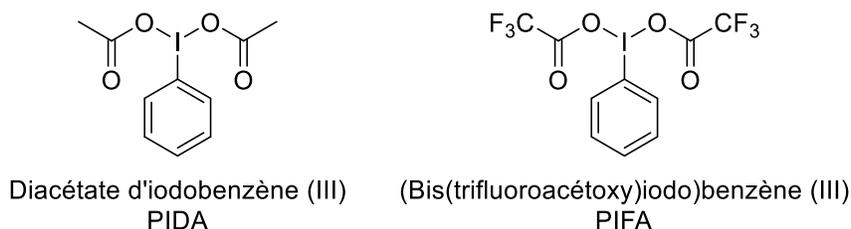


Figure 0.5 : Réactifs d'iode hypervalent de degré d'oxydation +3.

Il est aussi possible de retrouver l'acide 2-iodobenzoïque (IBX) et la periodinane de Dess-Martin (DMP) correspondant à un état d'oxydation de +5, deux réactifs connus pour permettre l'oxydation des alcools (Figure 0.6). Enfin, le periodate de sodium de degré d'oxydation le plus élevé +7, permet de réaliser la coupure oxydative de Malaprade.¹¹

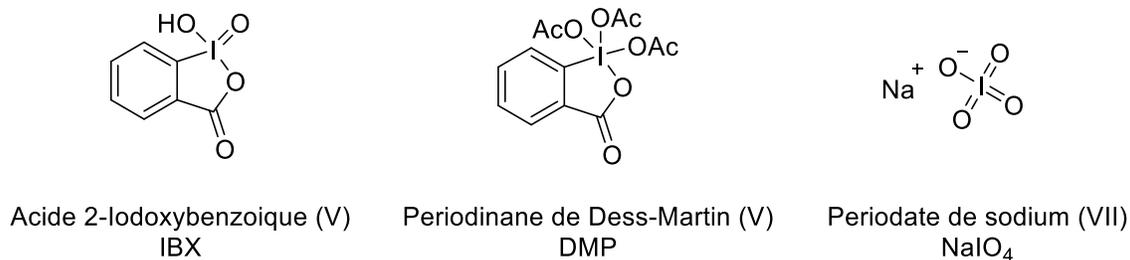


Figure 0.6 : Réactifs d'iode hypervalent de degré d'oxydation +5 et +7.

0.4 Déaromatisation oxydante et concept d'umpolung

La déaromatisation oxydante de phénols employant les réactifs d'iode hypervalents +3 tels que PIDA ou PIFA s'avère être une réaction utile pour la synthèse totale. Elle permet de générer efficacement des diénones avec l'addition d'un nucléophile, le tout à partir de molécules abondantes dans la nature et généralement peu dispendieuses. Il peut aussi s'agir d'un outil robuste pour permettre en une étape de former des structures complexes par le biais de cascades réactionnelles.¹² De plus, les structures obtenues peuvent être modulables dépendamment des conditions expérimentales choisies. Cette réaction débute par un échange de ligand avec le PIDA qui va pouvoir suivre un mécanisme dit dissociatif. Par la suite, la formation d'un intermédiaire de type cationique hautement réactif tel qu'un phénoxonium ou phénoxénium a été démontrée (Figure 0.7).^{13,14} Ce dernier pourra mener rapidement à la formation d'une diénone via l'addition d'un nucléophile par voie intra ou inter-moléculaire. Les espèces formées sont généralement très réactives et les fonctionnalités résultantes rendent possible un grand nombre de réactions subséquentes.^{15,16}

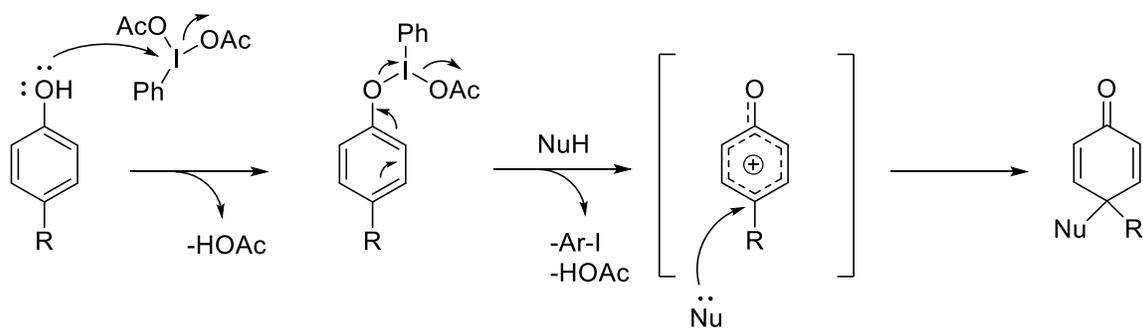


Figure 0.7 : Mécanisme de la réaction de déaromatisation oxydante par la voie dissociative.

Selon les conditions expérimentales, le mécanisme de la déaromatisation oxydante peut aussi emprunter d'autres voies telles que la voie associative. De plus, il paraît indispensable de mentionner la contribution du Pr. Kita quant à l'avancée de la chimie de l'iode hypervalent. Ses travaux ont notamment permis de mettre en lumière la possibilité d'un mécanisme impliquant un intermédiaire radical cation, obtenu par transfert d'électron unique dans des solvants très polaires et peu nucléophiles tels que le HFIP ou le TFE.¹⁷
¹⁸ Ce type de transformations s'inscrit dans la notion d'umpolung aromatique.¹⁹

Décrit pour la première fois par Corey et Seebach dans les années 70, le concept d'umpolung peut être traduit de l'allemand par « inversion de polarité ». L'umpolung désigne l'inversion de la polarité initiale d'une espèce, par le biais d'une transformation chimique, modifiant ainsi sa réactivité usuelle (Figure 0.8). En réalisant la protection d'un aldéhyde par le 1,3 dithiane en présence d'un acide de Lewis, une nouvelle espèce est créée. Cette dernière rend l'hydrogène déjà présent plus labile, il sera alors plus facilement déprotoné après l'ajout d'une base, pour réaliser une réaction d'alkylation. À travers cette réaction, le carbone de l'aldéhyde initialement électrophile est transformé en une espèce nucléophile, capable de réagir avec un électrophile présent dans le milieu. La fonction carbonyle peut finalement être régénérée après déprotection du thiocétal avec du mercure(II).^{20, 21}

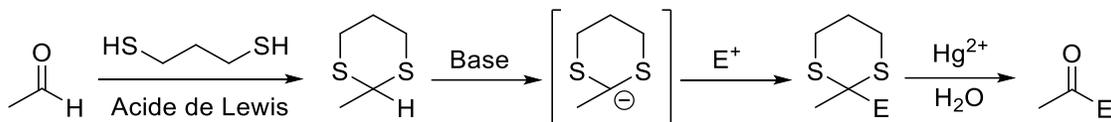


Figure 0.8 : Concept d'umpolung via la réaction de Corey-Seebach.

Dans le cas du phénol, celui-ci est généralement connu en tant que nucléophile. Cependant, à travers l'utilisation d'iode hypervalent, il est possible de générer à partir du phénol une espèce qui jouera le rôle d'électrophile, sa réactivité initiale se trouvera alors inversée. D'autre part, la réaction ayant lieu à partir d'une espèce aromatique, le terme employé est celui d'umpolung aromatique.^{19, 22-24}

0.5 Biocatalyse

L'un des enjeux majeurs de la chimie contemporaine est le développement d'une chimie de synthèse plus verte et durable. Dans ce sens, le domaine de la biocatalyse pourrait offrir une solution efficace à cette problématique en contribuant à réduire les impacts environnementaux de la chimie. La biocatalyse désigne toute transformation chimique catalysée par une molécule d'origine biologique telle que les enzymes, indépendamment du milieu.²⁵ De nos jours, les enzymes sont utilisées dans une large variété d'applications industrielles et représentent un impact économique significatif dans certains secteurs. Il peut s'agir de la production de carburants et biocarburants, de la fabrication de produits d'entretien ménager et lessives ou encore de l'industrie agro-alimentaire, plus précisément dans les domaines de la boulangerie et de la production laitière. D'autre part, les enzymes trouvent de plus en plus d'applications dans le domaine médical ou encore dans l'industrie pharmaceutique et particulièrement pour la synthèse de médicaments.²⁶ En effet, l'emploi des enzymes permet d'offrir des alternatives réactionnelles plus respectueuses de l'environnement, sans métaux et dans des conditions douces, tout en exploitant leur rendement catalytique élevé.²⁷ Face à une telle performance, de plus en plus d'organiciens s'intéressent à l'application de la biocatalyse en synthèse organique mais aussi en synthèse totale. Une large variété de réactions sont possibles en biocatalyse, selon le choix d'enzyme sélectionnée parmi les 6 classes d'enzymes répertoriées. Celles-ci comprennent les oxydo-réductases, les transférases, les hydrolases, les lyases, les isomérases ou encore les ligases.²⁸ De plus l'un des avantages non négligeable de l'emploi des enzymes en synthèse organique est le développement de voies de réactions asymétriques. En outre, leurs structures tridimensionnelles complexes permettent naturellement d'offrir stéréo, régio et chimio-sélectivité.²⁹

Les lipases sont des enzymes appartenant à la classe des hydrolases, de même que les estérases. Les enzymes de cette classe, tel qu'indiqué par leur nom, permettent l'hydrolyse de fonctions esters ou encore de glycérides.³⁰ Cette spécificité des lipases s'avère particulièrement avantageuse pour la synthèse organique car elle rend possible des réactions d'acétylation ou d'hydrolyse d'acétate catalysées via un processus asymétrique. Par ailleurs, ces réactions sont fréquemment employées sur des substrats prochiraux dans une stratégie de désymétrisation, permettant ainsi d'accéder à la synthèse asymétrique de molécules bioactives et de médicaments.³¹

Les molécules possédant une fonction diol constituent de bons substrats pour ces réactions de désymétrisations. À travers l'utilisation de lipase telle que *pseudomonas fluorescens* (PFL), le groupe du Pr. Izquierdo a démontré l'efficacité de cette stratégie par le développement de deux voies de synthèse énantiosélectives (Figure 0.9). La première a été effectuée par le biais de l'acétylation d'un diol prochiral à l'aide d'un agent d'acétylation, puis via l'hydrolyse d'une fonction acétate sur la molécule équivalente en milieu aqueux. Ainsi, à partir d'une molécule prochirale, il est possible de synthétiser le même énantiomère majoritaire de centre asymétrique *R* en obtenant un excès énantiomérique significatif grâce à la catalyse enzymatique.³²

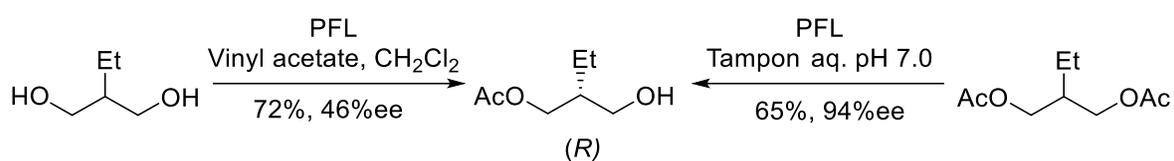


Figure 0.9 : Réaction de désymétrisation par hydrolyse et acétylation via catalyse enzymatique.

CHAPITRE 1

Synthèse d'hétérocycles par addition de Michael et élimination en tandem

1.1 Introduction

La synthèse d'hétérocycles constitue un sujet de recherche important en synthèse organique. En effet ces motifs se retrouvent dans une grande variété de cibles synthétiques et naturelles tels que les alcaloïdes mentionnés précédemment. De ce fait, grand nombre de méthodologies ont été développées dans ce but selon diverses stratégies de synthèse. Les pyrrolidines et pipéridines sont des hétérocycles azotés à 5 ou 6 membres représentés dans la littérature de façon récurrente. Des stratégies de synthèse courantes des pyrrolidines incluent les réactions d'amination réductrice, les cycloadditions, les contractions de cycle ou encore la réduction des pyrroles, notamment par hydrogénation (Figure 1.1).^{33, 34}

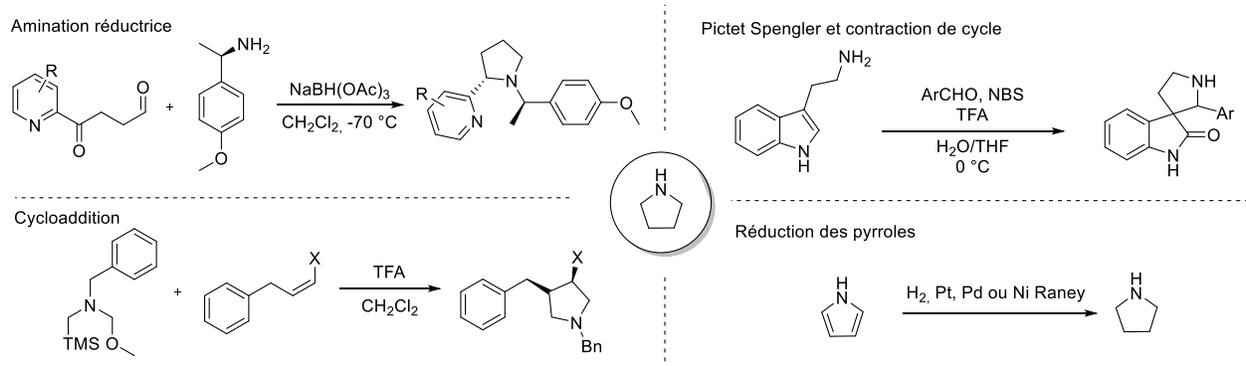


Figure 1.1 : Exemples de voies de synthèse des pyrrolidines.

Par ailleurs, plusieurs exemples de la littérature ont permis de décrire la formation de pipéridines via la réaction de Mannich et aza-Michael en tandem, la réaction d'Alder-ène, par réarrangements radicalaires ou encore par la réaction de Diels-Alder (Figure 1.2).^{35, 36}

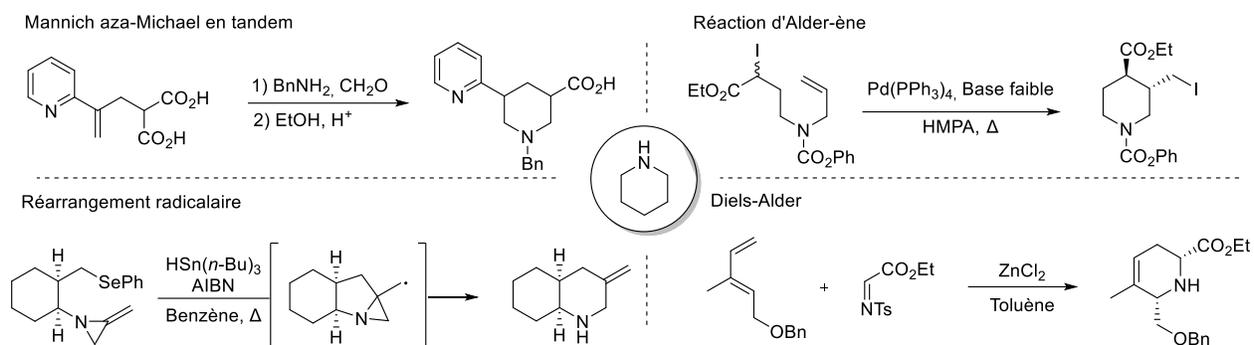


Figure 1.2 : Exemples de voies de synthèse des pipéridines.

Les travaux décrits dans ce chapitre visent à développer une méthodologie efficace pour la synthèse d'hétérocycles, permettant ainsi de former les cœurs structurels des produits naturels de la famille des alcaloïdes myrioneurons. La stratégie choisie pour ce projet consiste à créer à partir de diénones de nouveaux liens entre carbone et hétéroatomes via la réaction d'addition de Michael intramoléculaire. En effet, l'utilisation de cette réaction représente une stratégie récurrente pour la synthèse de pyrrolidines et pipéridines intégrées dans la structure de produits naturels.³⁵ La réaction d'addition de Michael constitue un outil robuste et fait partie des réactions indispensables en synthèse organique. Elle permet à l'instar de la réaction de Grignard de former de nouveaux liens entre carbones, mais aussi entre carbone et hétéroatome. Elle nécessite la présence d'un électrophile généralement conjugué à un groupement électroattracteur tel qu'une cétone α,β -insaturée ainsi qu'un nucléophile mou en milieu acide ou basique.³⁷ En outre, les énones et diénones constituent de bons substrats pour cette réaction car elles possèdent un ou plusieurs sites accepteurs de Michael.

La méthodologie décrite ci-dessous permet donc la formation d'hétérocycles par le biais de cette réaction couplée à une élimination en tandem. La réaction d'élimination est favorisée par la transformation d'un alcool en groupe partant par une étape d'acétylation. Il en résulte la formation d'une double liaison recréant ainsi un site accepteur de Michael après l'addition qui pourra servir pour de nouvelles fonctionnalisations subséquentes.

1.2 Synthèse des substrats

La synthèse des substrats nécessaires pour cette méthodologie débute à partir de deux phénols commerciaux, la tyramine chlorhydrate ainsi que le 4-(3-aminopropyl)phénol chlorhydrate. Les deux diffèrent par le nombre de carbones sur leur chaîne latérale qui est respectivement de deux ou trois. De plus, l'aminophénol mésylé analogue peut aussi être obtenu en faisant intervenir plusieurs étapes de synthèse rapportées à partir de l'acide phlorétique plus abordable (Figure 1.3).³⁸

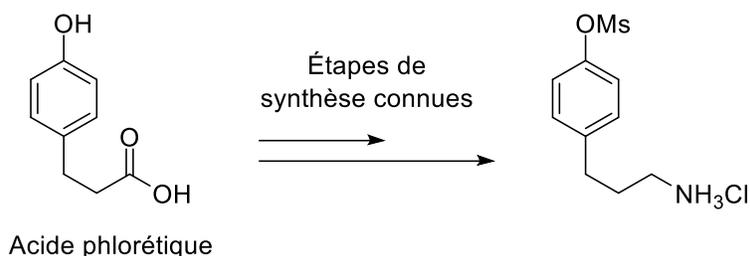


Figure 1.3 : Possible voie de synthèse de l'amine de départ à partir de l'acide phlorétique.

Dans le but de modérer la réactivité de la fonction amine pour les réactions subséquentes, il s'avère nécessaire d'introduire un groupement protecteur. La tyramine chlorhydrate ainsi que le 4-(3-aminopropyl)phénol chlorhydrate sont alors transformés en sulfonamides correspondantes. Grâce à la réaction de Schotten-Baumann, un groupement *o*-nosyl (*o*-Ns) est intégré dans la structure selon des procédures précédemment décrites pour obtenir les molécules **1a,b** (Figure 1.4).^{39, 40}

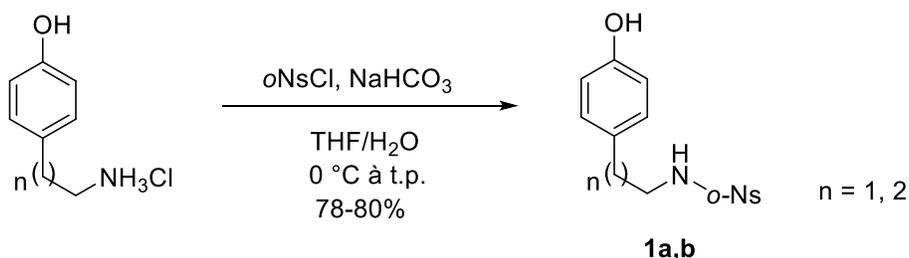


Figure 1.4 : Synthèse des sulfonamides **1a,b** via la réaction de Schotten-Baumann avec un groupement *o*-nosyl.

Par la suite, des chaînes latérales en *ortho* contenant des alcools primaires correspondants aux motifs retrouvés dans les structures cibles sont introduites par une réaction d'aldolisation des phénols **1a,b** en présence de formaldéhyde aqueux (Figure 1.5).

Ces derniers peuvent être mono-aldolisés via l'utilisation d'un sel de bore selon un procédé inspiré de la littérature.⁴¹ La mono-aldolisation peut alors être favorisée en utilisant des conditions douces pour obtenir les molécules **2a,b**. De même, les substrats peuvent être doublement aldolisés en utilisant des conditions plus robustes pour former les molécules **3a,b**.

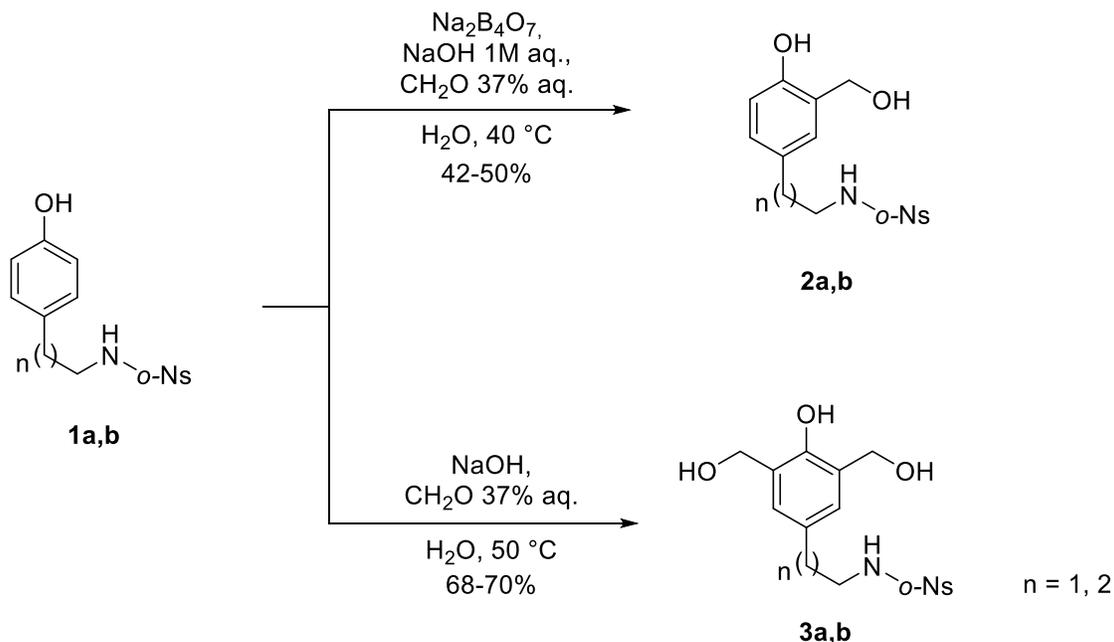


Figure 1.5 : Réactions d'aldolisation des phénols **1a,b**.

D'autre part, les phénols mono-aldolisés tel que **2a**, représentent de bons candidats pour la réaction d'*ortho*-halogénéation impliquant des réactifs tels que le *N*-bromosuccinimide (NBS). À travers cette réaction il est possible d'introduire un atome de brome en position *ortho* du phénol pour former la molécule **4** (Figure 1.6).

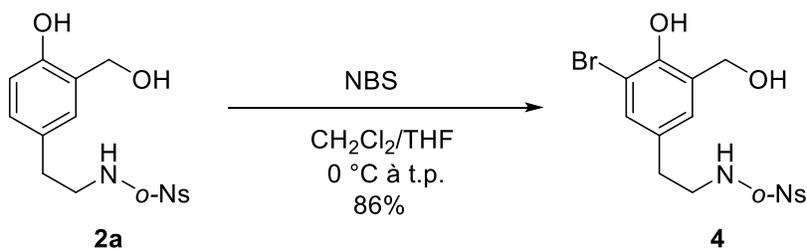


Figure 1.6 : Réaction d'*ortho*-bromation du phénol **2a**.

Subséquentement, les diénones désirées sont obtenues à partir des phénols fonctionnalisés via une étape de déaromatation oxydante en présence de PIDA. Il est possible d'obtenir ces dernières avec l'addition d'un groupement méthoxy en position para pour mener à la formation des structures **rac-5a,b**, le nucléophile étant le méthanol (Figure 1.7).

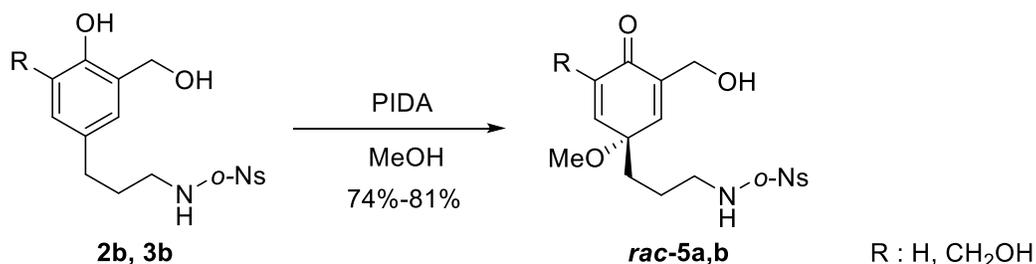


Figure 1.7 : Déaromatation oxydante de phénols en présence de méthanol.

Il est aussi possible d'obtenir ces squelettes avec l'addition d'un groupement hydroxy, le nucléophile impliqué dans la réaction est alors l'eau (Figure 1.8). La réaction devant se dérouler en présence d'acétonitrile (ACN), donc dans un milieu non protique, il est nécessaire d'employer autre un iode hypervalent tel que PIFA. Il est possible de synthétiser *in situ* du PIFA par échange de ligands à partir de PIDA et de TFA préalablement agités dans la réaction avant l'ajout du produit de départ.

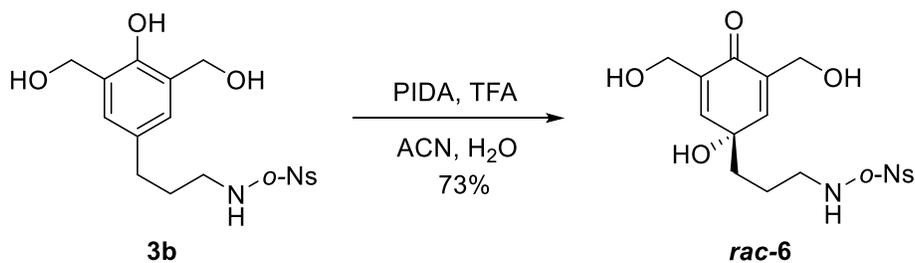


Figure 1.8 : Déaromatation oxydante du phénol **3b** en présence d'eau.

1.3 Synthèse de pyrrolidines

Les substrats nécessaires étant désormais disponibles, la synthèse des hétérocycles pyrrolidines peut alors être réalisée dans le but de former les nouveaux liens souhaités. Les squelettes créés sont obtenus en trois étapes à partir des phénols portant deux carbones sur leur chaîne latérale et via une séquence impliquant plusieurs réactions (Figure 1.9). Celle-ci est initiée par une étape de déaromatation oxydante permettant l'addition d'un groupement méthoxy ou hydroxy de façon similaire aux réactions précédemment décrites.

Ensuite, une réaction d'acétylation va permettre de transformer les fonctions alcools primaires en meilleurs groupes partants en permettant de favoriser l'élimination au cours de la réaction suivante. Le produit brut sera ensuite soumis à des conditions basiques avec du carbonate de césium (Cs_2CO_3) dans l'acétonitrile pour former la pyrrolidine désirée.

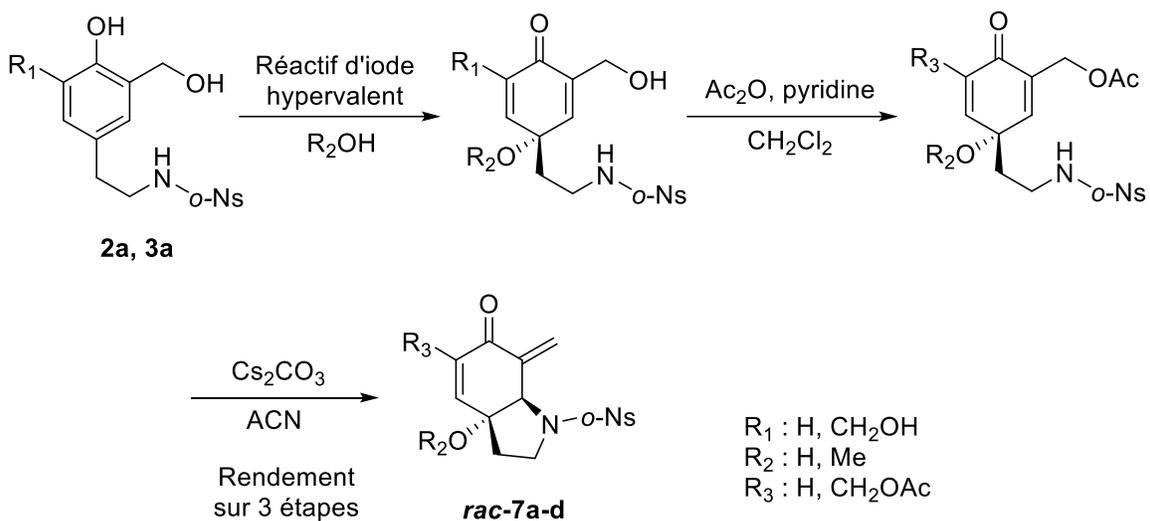


Figure 1.9 : Séquence de réactions menant à la formation de pyrrolidines.

Les hétérocycles pyrrolidines suivants (**rac-7a-d**) ont été obtenus suivant cette séquence de réaction à partir des molécules **2a** et **3a**, avec des rendements correspondants aux trois étapes mentionnées ci-dessus (Figure 1.10). Ces dernières seraient susceptibles de subir des modifications afin d'augmenter les rendements de réaction dans le cas où une méthodologie adéquate permettant d'isoler les molécules formées après déaromatation oxydante serait développée.

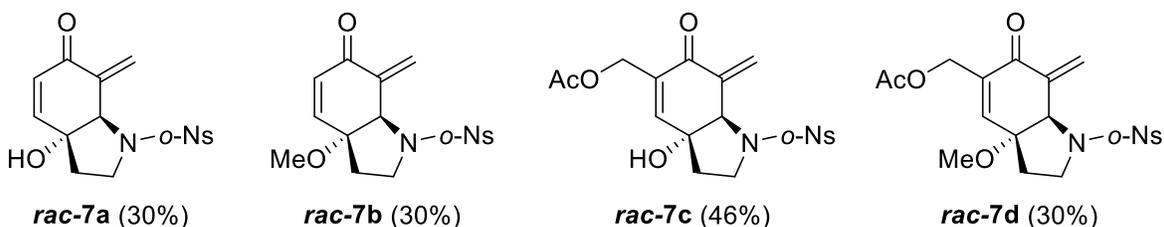


Figure 1.10 : Exemples de pyrrolidines synthétisées.

Cette méthodologie est aussi applicable via l'emploi d'autres groupements protecteurs ou activant tel que l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) pour remplacer l'anhydride acétique (Ac₂O). Ce dernier permet la formation de l'hétérocycle pyrrolidine de la structure **rac-8** laissant le groupement hydroxy résiduel libre après hydrolyse du groupement protecteur lors de l'étape d'isolation sur silice (Figure 1.11).

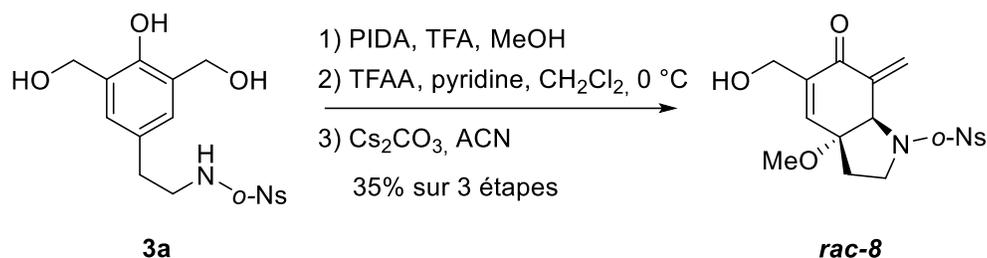


Figure 1.11 : Synthèse de pyrrolidine via l'emploi d'anhydride trifluoroacétique.

Supposément, cette méthodologie serait adaptable selon le choix du groupement protecteur ou activant pour former les squelettes cibles avec diverses fonctions sur l'alcool restant.

1.4 Synthèse de pipéridines

De façon similaire, la séquence de réaction peut être appliquée pour la formation de pipéridines à partir des diénones isolées possédant trois carbones sur leur chaîne latérale. Ces dernières peuvent être soumises à une étape d'acétylation puis d'addition d'aza-Michael intramolécule en milieu basique avec du carbonate de césium pour former les produits souhaités après deux étapes (Figure 1.12).

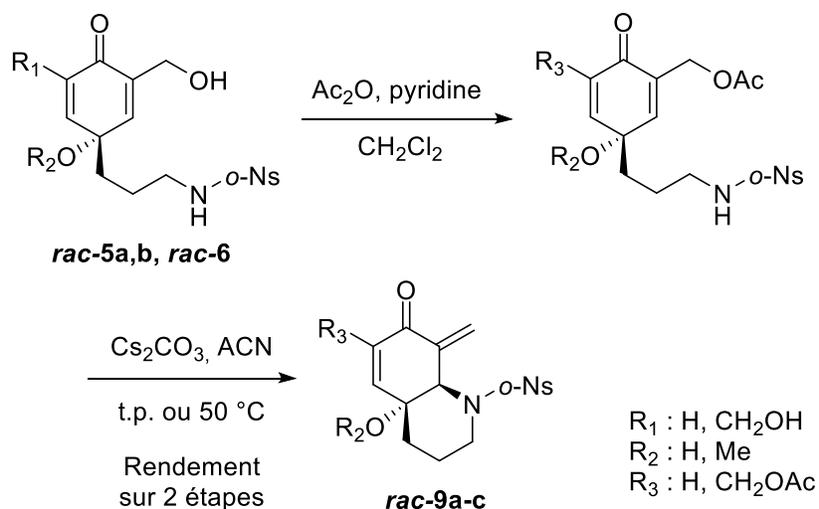


Figure 1.12 : Séquence de réactions menant à la formation de pipéridines.

Les hétérocycles pipéridines suivants (***rac-9a-c***) ont été obtenus selon cette séquence de réaction, avec des rendements correspondants aux deux étapes mentionnées précédemment, à partir des produits de départ ***rac-5a,b*** et ***rac-6*** (Figure 1.13).

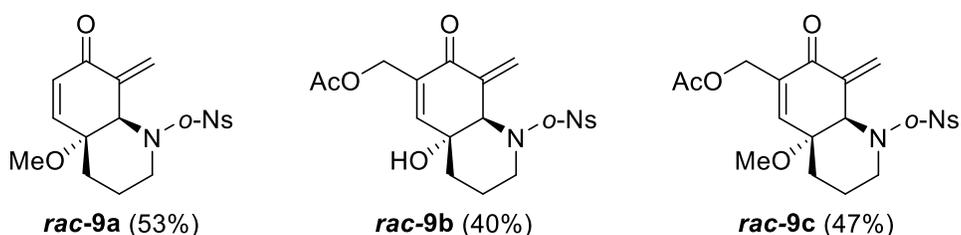


Figure 1.13 : Exemples de pipéridines synthétisées.

1.5 Synthèse d'hétérocycle oxygéné

En s'inspirant de cette séquence de réactions, la synthèse d'hétérocycles comprenant un lien carbone oxygène a aussi été développée. Pour ce faire, la synthèse rapide d'un substrat ayant pour nucléophile un alcool tertiaire a été effectuée à partir du méthyl-3-(4-hydroxyphényl)propanoate. La réaction de Grignard sur l'ester de départ a permis d'obtenir l'alcool **10** avec une double addition d'un groupement méthyle. Par la suite, les phénols ont pu être di aldolisés pour obtenir le phénol **3c**, selon des conditions similaires à celles décrites précédemment. Il en est de même pour la réaction de déaromatation oxydante, qui a permis la formation de la diénone ***rac-5c*** avec l'addition d'un méthoxy (Figure 1.14).

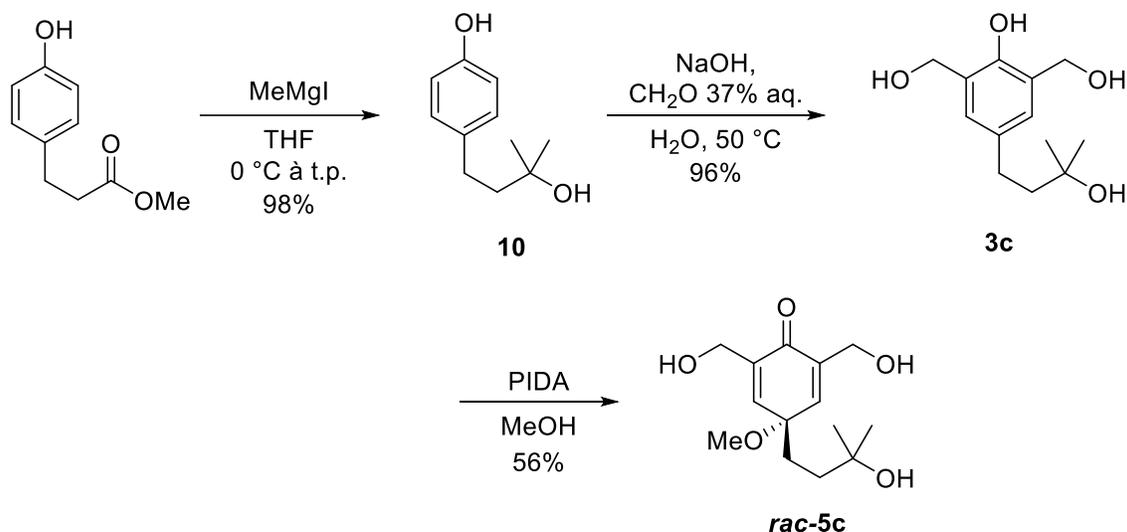


Figure 1.14 : Synthèse d'une diénone comportant un alcool tertiaire.

Ces molécules étant formées, une séquence de réaction analogue à celle décrite précédemment a pu être appliquée à partir de ce substrat. Tout d'abord, l'utilisation de l'anhydride acétique en conditions basiques a permis d'acétyler les deux alcools primaires de la molécule **rac-5c**. L'alcool tertiaire étant plus encombré celui-ci est laissé libre, ainsi le nucléophile reste disponible pour la réaction suivante. Par la suite, la réaction d'addition d'oxa-Michael et élimination en tandem a été réalisée en conditions basiques avec du DBU dans le dichlorométhane à 50 °C (Figure 1.15). Ainsi, l'hétérocycle oxane **rac-9d** a été obtenu avec un rendement correspondant à ces deux dernières étapes.

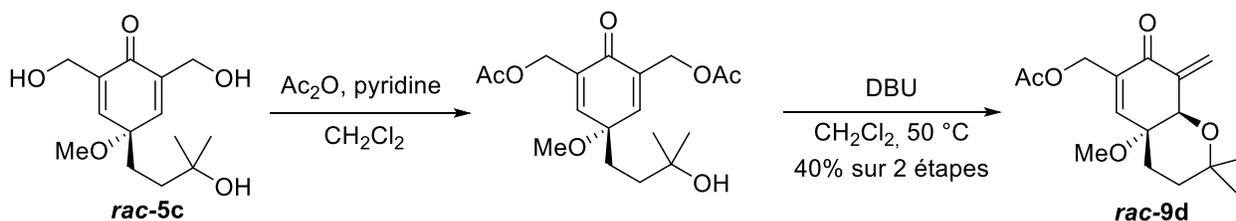


Figure 1.15 : Synthèse d'un hétérocycle oxygéné par réaction d'oxa-Michael et élimination en tandem.

Cette séquence de réactions ne s'avère donc pas exclusive aux azotes ; il est alors possible via cette méthodologie de synthétiser des hétérocycles oxygénés. En effet, la réactivité d'autres oxygènes et d'autres types de nucléophiles pourrait être explorée par la suite. Ceci pourrait permettre d'étendre le scope aux réactions d'addition de Michael avec des carbones nucléophiles pour former de nouveaux liens entre carbones.

1.6 Réactions subséquentes et formation de dimères par réaction d'hétéro-Diels-Alder

Les structures obtenues par cette méthodologie possèdent une grande variété de fonctionnalités adaptables selon la cible synthétique. En effet ces produits polyfonctionnalisés possèdent un caractère polyvalent ce qui en fait de bons substrats pour une large gamme de réactions subséquentes, les rendant ainsi valorisables pour la synthèse totale ou d'autres applications. De plus, les exemples synthétisés démontrent une réactivité significative, tel qu'observée via l'isolation d'un dimère formé à température pièce après purification du monomère.

Les nouvelles fonctionnalités formées sont obtenues par une cycloaddition [4+2] de type oxa-Diels-Alder. La molécule **rac-7c** pouvant à la fois jouer le rôle d'hétéro-diène et de diènophile, il en résulte la formation d'un nouvel hétérocycle oxygéné assimilable à un motif dihydro-spiro[chromane-cyclohexen-one]. Ainsi, il est possible de créer rapidement une nouvelle structure polycyclique complexe telle que la molécule **rac-11**, s'accompagnant d'un gain de stabilité pour les molécules générées (Figure 1.16).

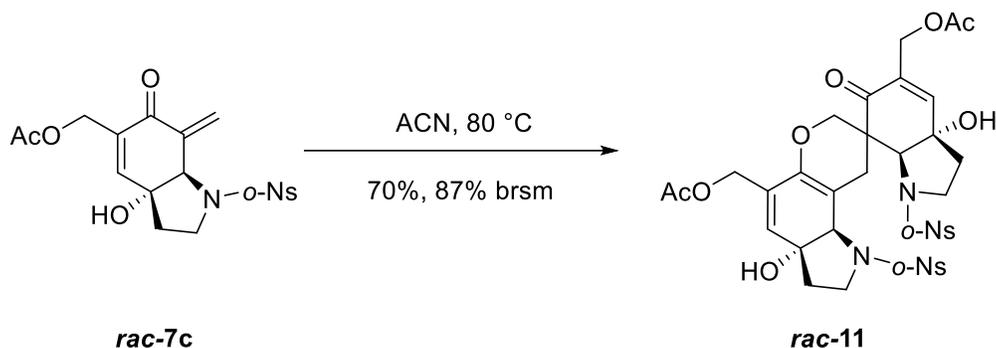


Figure 1.16 : Synthèse d'un dimère par réaction de type hétéro-Diels-Alder.

De même, l'application de la séquence de réactions de cette méthodologie, décrite auparavant, a mené à la formation d'un monomère bromé, à partir de la molécule **4**. De manière inattendue, le produit **rac-12** a été directement isolé sous forme de dimère après l'étape de purification (Figure 1.17). Il est donc possible de penser que le monomère à l'origine de cette molécule est hautement réactif et se révèle plus stable sous la forme d'un dimère.

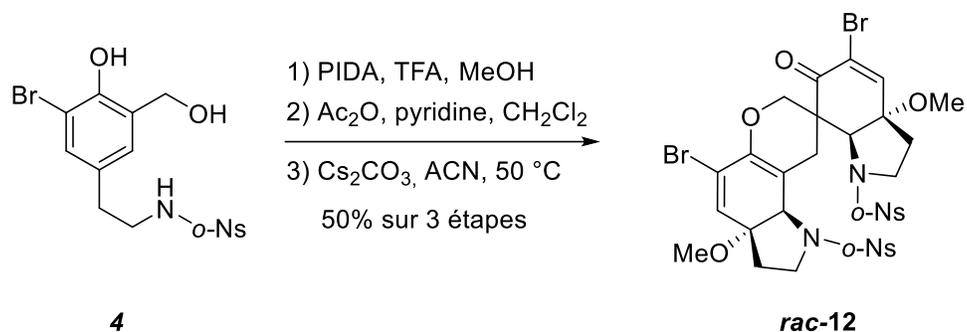


Figure 1.17 : Réaction de synthèse d'hétérocycle avec isolation de dimère.

Toutefois, la portée totale de cette réactivité remarquable reste à étudier, dans le but de déterminer l'étendue des réactions possibles à partir de ces substrats. Cette dernière pourrait notamment être exploitée pour former de nouveaux hétérocycles oxygénés *in situ* via la réaction de Diels-Alder, faisant intervenir un diène ou un diénophile externe présent dans le milieu.

CHAPITRE 2

Synthèse asymétrique d'hétérocycles azotés par biocatalyse

L'une des limitations de la méthodologie présentée ci-dessus concerne le fait que les structures sont formées de manière racémique. Dans le but de pallier cette problématique, l'approche de la biocatalyse s'est avérée être une alternative particulièrement intéressante. En accord avec les données préexistantes de la littérature, une stratégie de désymétrisation d'un substrat prochiral a été adoptée pour le développement de cette voie.³¹ Cependant, aucun procédé de désymétrisation de diol sur une diénone prochirale par biocatalyse n'a pour l'instant été rapporté dans la littérature. Ce chapitre vise à explorer la réactivité des diénones prochirales synthétisées ainsi que la viabilité de la séquence de réaction précédemment décrite dans des conditions de catalyse enzymatique. L'objectif est de former des hétérocycles azotés via des réactions d'acétylation et d'hydrolyse biocatalysées, favorisant ainsi la formation d'un énantiomère majoritaire. Dans ce contexte, le choix de l'enzyme a été effectué selon la classe de réaction désirée, les lipases représentant le choix d'enzyme le plus adéquat.

2.1 Acétylation de diol biocatalysée

Afin de trouver l'enzyme ayant la meilleure affinité avec le substrat ciblé parmi les lipases, il convient de façon usuelle d'effectuer plusieurs essais de la réaction en faisant intervenir une large gamme d'enzymes. Dans notre cas, deux lipases commerciales ont été testées ; Porcine Pancreatic Lipase (PPL) et Candida Antarctica Lipase B (CALB), précédemment connues pour effectuer ces transformations. En plus d'une enzyme, un donneur d'acyle est nécessaire pour effectuer la réaction. Ici, il s'agit de l'acétate de vinyle dilué dans l'acétate d'éthyle, qui peut lui aussi jouer ce rôle mais constitue cependant un moins bon donneur d'acyle. Via l'emploi de ces réactifs, la réaction a été effectuée à partir d'une diénone prochirale **I** et a démontré la formation de la molécule mono-acétylée **II** souhaitée (Figure 2.1). De même, la formation d'une molécule di-acétylée **III** a été observée témoignant d'une importante activité de l'enzyme. Cette molécule n'est pas désirée car la chiralité induite par la lipase est alors perdue en reformant un produit prochiral. Il est donc préférable d'en limiter la formation, tout en maximisant la conversion du produit de départ en la molécule mono-acétylée **II** ciblée. Le substrat de départ peut alors être récupéré pour être soumis à un nouveau cycle de réaction. Dans ce but, les différents paramètres ont été optimisés, en modifiant le temps de réaction, la température, la nature des donneurs d'acyle et leurs quantités ou encore la quantité d'enzyme (Tableau 2.1).

Chacun de ces paramètres influence alors la cinétique de la réaction et par conséquent, le ratio de chaque molécule observé après la réaction par RMN.⁴²

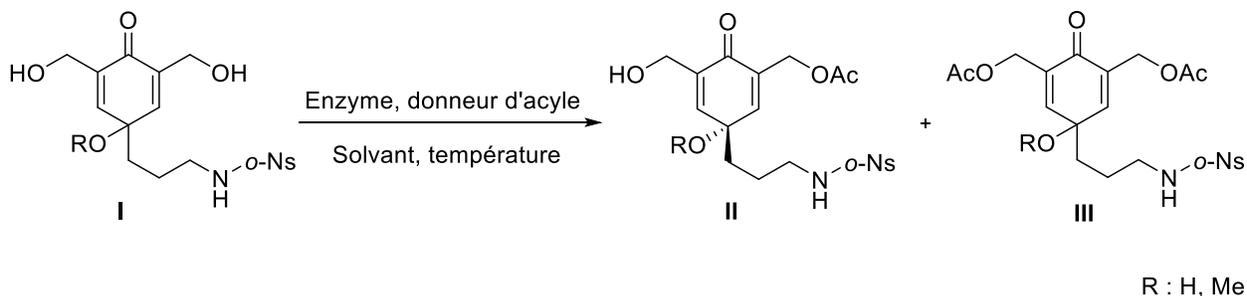


Figure 2.1 : Produits formés par acétylation biocatalysée.

Tableau 2.1 : Conditions d'optimisation pour la réaction d'acétylation par biocatalyse.

Entrée	% p/p	Enzyme	Solvant/Donneur d'acyle	T (°C)	t	Ratios RMN		
						I	II	III
1	Inconnu	PPL	Vinyl acétate	t.p.	29 h	2	2	1
2	300	PPL	Vinyl acétate	t.p.	7 j	-	1	-
3	150	PPL	EtOAc	50	50 h	4	4	1
4	-	Sans enzyme	1 : 1 Vinyl acétate/EtOAc	40	24 h	1	-	-
5	300	PPL	10 eq ClArOAc in EtOAc	40	24 h	1	-	-
6	300	PPL	15 eq Vinyl acétate	t.p.	7 j	1	Trace	-
7	300	PPL	1 : 4 Vinyl acétate/EtOAc	40	7 j	2	2	1
8	300	CALB	1 : 1 Vinyl acétate/EtOAc	40	30 h	Dégradation		
9	300	CALB	1 : 1 Vinyl acétate/EtOAc	35	30 h	1	-	-
10	150	PPL	1 : 1 Vinyl acétate/EtOAc	40	24 h	1	Trace	-
11	300	PPL	1 : 1 Vinyl acétate/EtOAc	t.p.	7 j	2	1	Trace
12	300	PPL	1 : 1 Vinyl acétate/EtOAc	40	24 h	1	2	Trace
13	1100	PPL	1 : 1 Vinyl acétate/EtOAc	40	24 h	Dégradation		

Après plus de 25 essais, il a été possible d'établir les conditions de réaction les plus adaptées pour la formation du produit désiré. Il convient de noter qu'en l'absence d'enzyme, seul le produit de départ est récupéré, confirmant ainsi le rôle majeur de l'enzyme et sa nécessité pour former les produits de réaction (Entrée 4).

À partir des conditions optimales (Entrée 12), la réaction a été effectuée sur deux substrats structurellement proches, se distinguant par le groupement additionné en *para* lors de la réaction de déaromatisation oxydante (Figure 2.2). Malgré cette ressemblance, les deux molécules ont démontré des solubilités et réactivités différentes avec l'enzyme, influençant alors la cinétique associée.

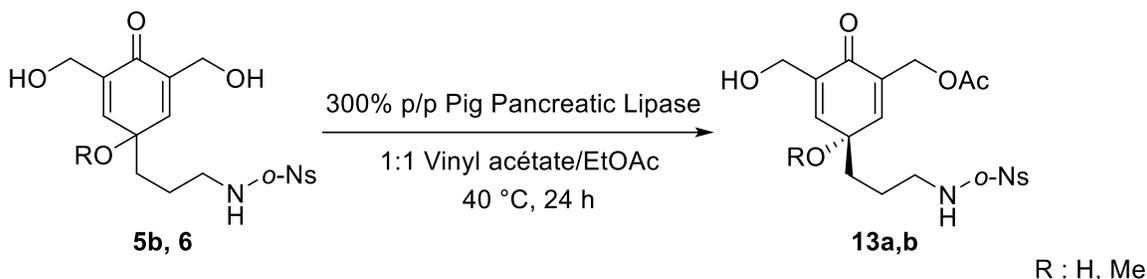


Figure 2.2 : Conditions finales pour la réaction d'acétylation biocatalysée.

L'acétylation biocatalytique de la diénone **6** a permis d'obtenir la molécule mono-acétylée **13a** avec un rendement de 55% et 95% brsm, incluant donc la récupération du produit de départ. Quant à la diénone de départ **5b**, cette dernière a permis d'obtenir le produit mono-acétylé **13b** avec un rendement de 36% et 81% brsm (Figure 2.3).

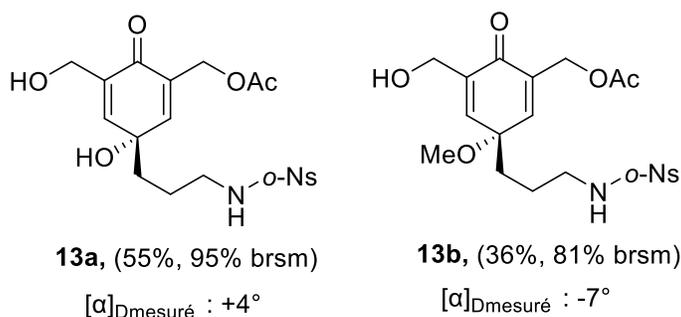


Figure 2.3 : Exemples de diénones mono-acétylées par biocatalyse.

De plus, les produits obtenus ont démontré une activité optique à travers la mesure de leur pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$), ce qui indique qu'un excès énantiomérique a été généré au cours de la réaction. Celui-ci pourrait être déterminé avec plus de précision par analyse HPLC chirale. Ainsi, ces structures peuvent servir de point de départ pour la synthèse asymétrique de produits naturels ou en tant que substrats pour la réaction d'addition d'aza-Michael élimination en tandem formant des produits asymétriques.

2.2 Hydrolyse d'acétate biocatalysée

D'autre part, les diénones préalablement acétylées constituent de bons substrats prochiraux pour une réaction de désymétrisation par hydrolyse des groupements acétate. Dans ce but, les diénones synthétisées ont pu être acétylées et isolées pour former le substrat **14** selon un protocole similaire à celui décrit dans le Chapitre 1 (Figure 2.4).

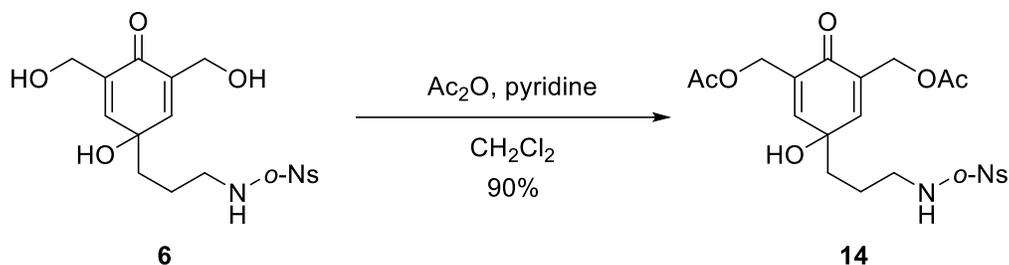


Figure 2.4 : Acétylation d'une diénone prochirale.

Ainsi, la réaction clé d'hydrolyse biocatalysée devient possible en impliquant un milieu aqueux. Ce dernier est apporté par le biais d'un tampon phosphate de pH 7.0, assurant un pH neutre, constant et donc la stabilité de l'enzyme dans le milieu. Un co-solvant est aussi ajouté pour favoriser la solubilité du produit de départ, celui-ci étant le di-isopropyl éther. De même, les enzymes capables d'effectuer cette transformation sont les lipases PPL et CALB précédemment mentionnées. Dans ce cas-ci, le choix de ces dernières est déterminant car il exerce une influence directe sur la structure des produits formés.

Tout d'abord, la formation de la molécule mono-hydrolysée **V** a été observée telle qu'attendu, de même que la molécule di-hydrolysée **VII** prochirale non désirée. Par ailleurs, le produit de cyclique résultant de l'addition d'aza-Michael et élimination en tandem **VI** a été obtenu au cours de la même réaction, mais cette fois par une voie biocatalysée (Figure 2.5). De même les activités optiques des produits mono-hydrolysé **V** et cyclique **VI** ont été déterminées par la mesure de leur pouvoir rotatoire, confirmant ainsi le caractère énantiomériquement enrichi de la réaction. Afin de maximiser la conversion du produit de départ **IV** et la formation des produits asymétriques, plusieurs conditions de réaction ont été expérimentées, en se référant aux ratios de produits formés par RMN. En outre, la quantité d'enzyme, la température et la durée de réaction restent des variables fondamentales à contrôler, car déterminantes pour la cinétique de la réaction (Tableau 2.2).⁴³

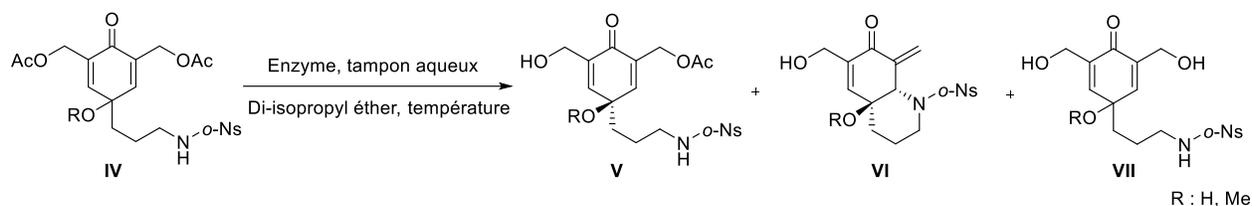


Figure 2.5 : Produits de la réaction d'hydrolyse biocatalysée.

Tableau 2.2 : Conditions d'optimisation pour la réaction d'hydrolyse par biocatalyse.

Entrée	R	% p/p	Enzyme	Solution aqueuse	T (°C)	t	Ratios RMN			
							IV	V	VI	VII
1	H	100	PPL	Tampon phosphate pH 7	35	28 h	-	2	1	2
2	H	100	PPL	Tampon phosphate pH 7	35	2 h 20	1	2	Trace	Trace
3	H	100	PPL	Tampon phosphate pH 7	35	5 h	2	4	Trace	1
4	H	100	CALB	Tampon phosphate pH 7	40	54 h	-	-	1	-
5	Me	100	PPL	Tampon phosphate pH 7	35	24 h	Trace	1	Trace	2
6	Me	100	CALB	Tampon phosphate pH 7	35	24 h	2	1	Trace	3
7	H	200	CALB	H ₂ O	40	54 h	1	1	-	1

Ces essais ont permis de mettre en lumière que le choix de l'enzyme CALB, spécifiquement associée à un substrat possédant un alcool tertiaire (R : H), permettait de former uniquement le produit **15** résultant de la cyclisation et élimination en tandem avec un rendement satisfaisant de 87% (Entrée 4) (Figure 2.6).

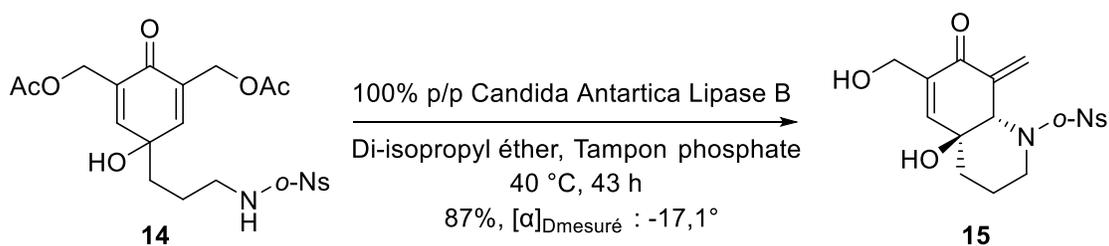


Figure 2.6 : Réaction d'aza-Michael et élimination en tandem par hydrolyse biocatalysée.

Il en ressort donc que la nature du groupement additionné en position *para* lors de la déaromatation oxydante exerce un effet non négligeable sur la réactivité du produit de départ. Celui-ci aurait un impact sur l'affinité du substrat avec l'enzyme et semblerait en conséquence déterminant pour la structure du produit formé.

La présence d'un alcool plutôt qu'un groupement méthoxy pourrait donc être bénéfique pour l'affinité de la molécule avec l'enzyme, et pourrait notamment être à l'origine d'une liaison par les ponts hydrogènes. Néanmoins, la relation entre structure et activité des petites molécules formées avec l'enzyme gagnerait certainement à être approfondie par exemple en faisant varier les groupements fonctionnels présents sur le substrat. Des approches telles que la modélisation par amarrage moléculaire, ou la visualisation du site actif par cristallographie et diffraction des rayons X du complexe enzyme-ligand, pourraient également permettre d'obtenir davantage d'informations.⁴⁴ Une autre approche viserait à exploiter les techniques d'ingénierie enzymatique pour générer des enzymes spécifiquement conçues pour effectuer ces réactions, avec une affinité accrue pour le substrat. Ces techniques impliquent généralement des notions de chimie computationnelle via la modélisation des sites actifs des enzymes, ou alors des logiciels faisant appel à l'intelligence artificielle pour proposer de potentielles enzymes candidates pouvant par la suite être générées en laboratoire.⁴⁵ Enfin, cette voie réactionnelle peut être considérée comme une approche plus directe et efficace pour former les hétérocycles d'aza-Michael et élimination en tandem par une voie asymétrique.

2.3 Réaction d'addition d'aza-Michael biocatalysée

Par la suite, une étude supplémentaire a été menée pour déterminer l'importance et le rôle des groupements acétate dans les conditions d'hydrolyse. De cette façon, les conditions de réaction ont été employées sur un substrat comportant les fonctions alcools libres. De façon remarquable, l'emploi de l'enzyme CALB en milieu aqueux sur la diénone **6**, a permis la formation du produit **16** d'addition d'aza-Michael majoritairement (Figure 2.7). Ce dernier a aussi démontré une activité optique, indiquant la formation du nouveau cycle de manière asymétrique. Bien que le mécanisme reste à étudier, il est probable que l'enzyme puisse jouer un rôle d'acide de Brønsted par coordination d'une fonction alcool, en favorisant la formation d'un énantiomère.

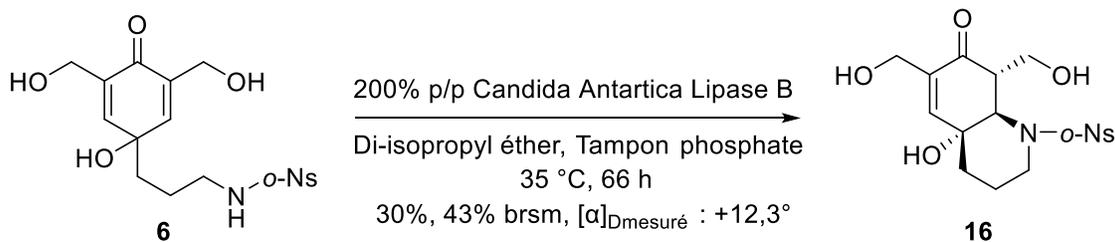


Figure 2.7 : Addition d'aza-Michael par biocatalyse.

Toutefois, ces conditions pourraient être optimisées afin de maximiser la conversion du produit de départ en limitant une potentielle dégradation. Il serait ainsi possible d'augmenter le rendement de la molécule désirée qui est de 30% et 43% brsm après des investigations préliminaires. D'autre part, cette réactivité n'a pas été observée lorsque le groupement hydroxy tertiaire est remplacé par un groupement méthoxy. Ceci renforce l'influence des fonctionnalités présentes dans la structure du substrat, pour l'affinité avec l'enzyme et donc sur le type de réaction favorisée. Néanmoins, cette approche ouvre une voie prometteuse vers la synthèse asymétrique des myrioxazines. Via une étape clé d'addition d'aza-Michael biocatalysée, l'hétérocycle pipéridine asymétrique **16** obtenu constitue un bon précurseur de la fonction 1,3-oxazinane. Cette dernière pourrait être obtenue après le retrait du groupement protecteur *o*-Nosyl avec du thiophénol. Par la suite, le dernier carbone pourra être introduit pour fermer le cycle avec du formaldéhyde en milieu acide, en s'inspirant de l'étape finale des synthèses totales des groupes Bodo et Coldham. Ainsi, il serait possible d'obtenir le cœur structurel ciblé, présent dans les molécules de la famille des myrioneurons de manière asymétrique, efficace et douce.

Il reste cependant à déterminer l'excès énantiomérique généré au cours de cette réaction. Cette information est encore à l'étude et pourrait être obtenue prochainement par analyse HPLC chirale.

D'autre part, une publication a déjà permis de décrire une méthodologie permettant la synthèse de produits d'addition d'aza-Michael par voie biocatalysée.⁴⁶ Cependant, aucuns travaux présentant une addition d'aza-Michael intramoléculaire, via un processus de désymétrisation d'une diénone, par biocatalyse d'une lipase n'ont pour l'instant été publiés.

De plus, en changeant les conditions réactionnelles, il est possible de former majoritairement le produit **17** d'addition d'aza-Michael et élimination en tandem de manière analogue à la réaction d'hydrolyse précédemment observée, cependant avec un rendement plus faible de 42% et 50% brsm (Figure 2.8).

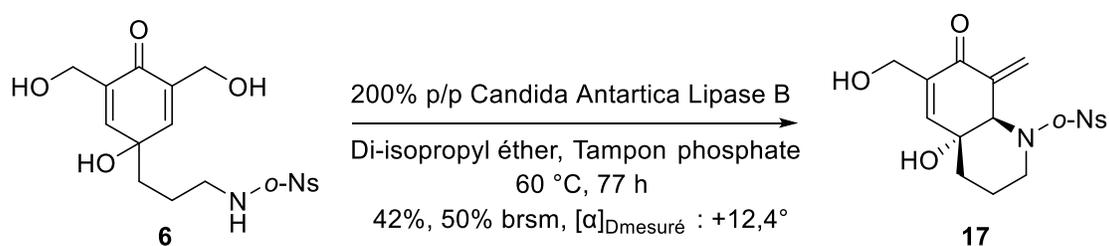


Figure 2.8 : Réaction d'aza-Michael et élimination en tandem à partir d'un diol par voie biocatalytique.

Cet exemple permet de souligner l'influence des conditions expérimentales et plus particulièrement de la température sur la structure formée. De plus, grâce à la mesure du pouvoir rotatoire, il est intéressant de noter que l'énantiomère majoritaire formé via cette voie est l'inverse de celui obtenu par hydrolyse biocatalysée du di-acétate correspondant. De même, les stéréochimies absolues des composés **15** et **17** n'ont pour l'instant pas été confirmées par des méthodes spectroscopiques telles que la diffraction des rayons X. Par conséquent, les configurations présentées ci-dessus constituent des stéréochimies relatives et sont données à titre indicatif.

En résumé, ces diverses investigations illustrent l'intérêt majeur de la biocatalyse en synthèse organique, ainsi que des réactions de désymétrisation biocatalysées sur les diénones, encore peu décrites à ce jour. Cette méthode a notamment permis d'obtenir différents squelettes hautement fonctionnalisés et hétérocycles valorisables pour la synthèse totale de produits naturels bioactifs. Poursuivre ce type de recherche permettrait d'ouvrir de nouvelles perspectives en synthèse et s'inscrit dans une démarche prometteuse de développement d'une chimie plus verte.

CHAPITRE 3

Synthèse de systèmes polycycliques par réarrangement de Smiles

3.1 Réarrangement de Smiles et travaux précédents

Le réarrangement de Smiles fait partie des réactions les plus efficaces pour effectuer élégamment la synthèse de nouveaux squelettes via une migration d'aryle en conditions douces. Cette transformation chimique permet de créer des nouveaux liens entre carbones et hétéroatomes ou même entre carbones par une réaction de type substitution nucléophile aromatique (Figure 3.1). La réaction est efficace sur des substrats possédant un bon groupe partant, une fonction aryle portant un groupement électroattracteur, ainsi qu'un groupement nucléophile, qui en présence d'une base, effectue une substitution *ipso*.⁴⁷

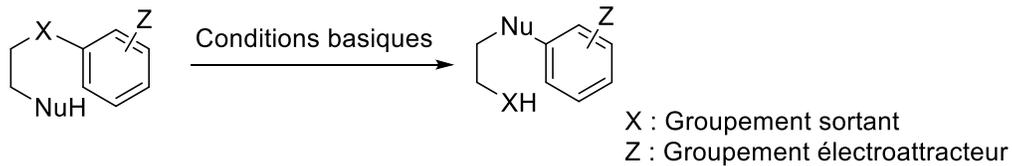


Figure 3.1 : Réaction de réarrangement de Smiles.

Ce type de réaction a déjà démontré son efficacité pour former rapidement des squelettes complexes et adaptés à la synthèse totale de produits naturels. En effet, la synthèse de la deoxyaspidodispermine a été atteinte via une étape clé de réarrangement de Smiles menant à l'obtention d'une structure complexe comportant un groupement aziridine (Figure 3.2).⁴⁰

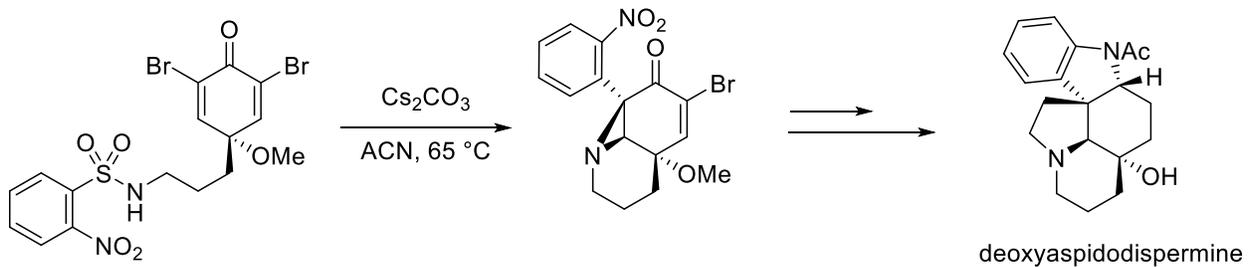


Figure 3.2 : Synthèse totale de la deoxyaspidodispermine par une étape clé de réarrangement de Smiles.

Cette approche synthétique s'inscrit dans une stratégie de groupement protecteur fonctionnel. En effet, les groupements protecteurs *ortho* et *para* nosyls, de par leur fonction sulfonamide, possèdent les propriétés idéales pour ce réarrangement. En ce sens, plusieurs méthodologies ont déjà été publiées illustrant ces propriétés via des cascades réactionnelles d'addition de Michael-Smiles sur des énones et diénones en milieu basique. Une grande diversité de structures de polycycliques comprenant des cyclopropanes et des hétérocycles azotés ont pu être synthétisées selon cette voie, constituant de bons précurseurs pour la formation d'indoles.^{48, 49} Cette réaction représente alors un excellent outil pour l'obtention de structures complexes et hautement fonctionnalisées.

3.2 Synthèse de molécules complexes par réaction d'aza-Michael-Smiles en tandem

Au cours de ce projet, la formation de molécules complexes résultant du réarrangement de Smiles a été découverte. Les structures formées à partir des diénones *rac-5b* et *rac-6*, en milieu basique avec du carbonate de césium, présentent des nouveaux hétérocycles azotés dont un groupement azétidine (Figure 3.3). En plus de ces derniers, il est possible de former un nouveau lien entre carbones ainsi qu'un nouveau centre quaternaire, le tout en une étape. Dans ce cas-ci, le nucléophile impliqué est alors un carbone généré à la suite de l'addition d'aza-Michael, tandis que le cycle azétidine est formé après l'élimination de l'alcool.

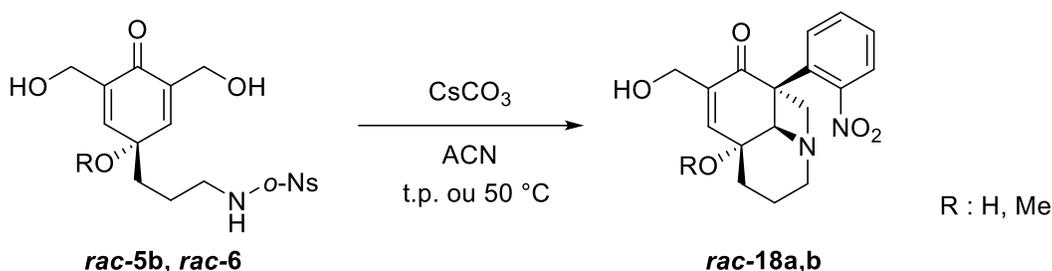


Figure 3.3 : Réaction d'aza-Michael-Smiles en tandem sur les diénones.

Les molécules **rac-18a** et **rac-18b** ont été obtenues en tant que produits majoritaires à partir de la cascade de réaction décrite avec des rendements respectifs de 63% et 42% avant optimisation (Figure 3.4).

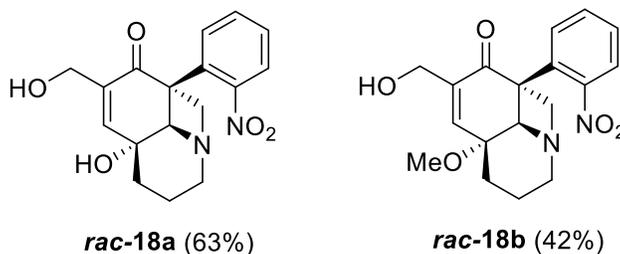


Figure 3.4 : Exemples de structures polycycliques complexes formées par la réaction d'aza-Michael-Smiles en tandem.

D'autre part, les conditions de réactions optimales restent à investiguer, car la réaction peut mener à la formation de divers produits secondaires. En effet, dans le but de maximiser les rendements ainsi que de limiter la dégradation des produits de départ et finaux, la réaction pourrait être optimisée via des essais de conditions expérimentales.

Un mécanisme a été proposé pour expliquer la cascade réactionnelle menant à la formation de ces nouvelles structures. Celui-ci débiterait par l'addition d'aza-Michael en position 1,4 de la diénone en milieu basique pour créer la pipéridine (Figure 3.5). Par conséquent, un anion serait généré, capable d'effectuer l'attaque nucléophile sur le groupement aryle en formant un nouveau centre quaternaire. Cet anion pourra être stabilisé par le groupement nitro et délocalisé sur un oxygène pour finalement générer un groupement sulfonate. L'azote adjacent pourra alors attaquer le carbone portant un bon groupement sortant, selon un mécanisme similaire à une S_N2 , pour former le dernier hétérocycle azétidine.

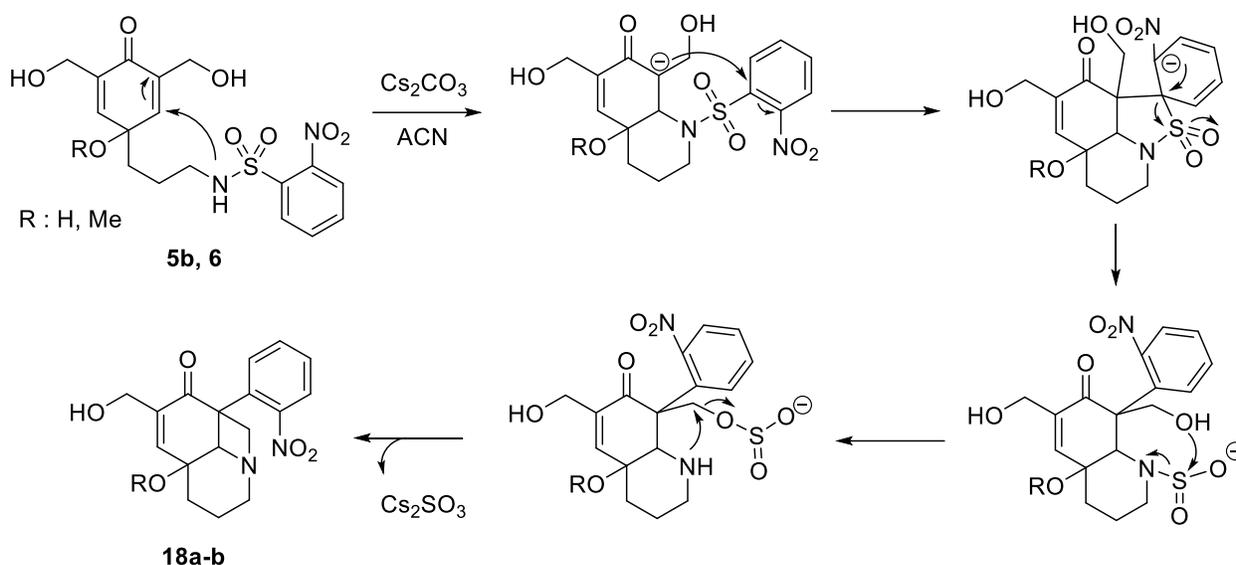


Figure 3.5 : Mécanisme proposé pour la formation de structures polycycliques par réaction d'aza-Michael-Smiles en tandem.

Toutefois, il ne s'agit pour l'instant que d'une hypothèse, et ce mécanisme reste à confirmer par le biais d'une étude mécanistique approfondie. Pour ce faire, plusieurs approches peuvent être envisagées, telles que le marquage isotopique ou via une étude cinétique, permettant de mieux cerner les étapes clés de la réaction. L'identification des intermédiaires réactionnels piégés, ainsi que des produits secondaires formés, par le biais de techniques spectroscopiques telles que la RMN-¹H ou encore la spectrométrie de masse, peut fournir des informations précieuses sur la nature et le rôle des espèces impliquées dans le mécanisme réactionnel. Une fois cette cascade réactionnelle maîtrisée, celle-ci pourrait être exploitée pour la formation d'autres squelettes moléculaires complexes, élargissant ainsi le champ des produits accessibles à travers une méthodologie basée sur une stratégie d'économie d'étapes.

CONCLUSION

En résumé, ces travaux ont permis de proposer de nouvelles méthodologies pour la synthèse de molécules polyfonctionnalisées et d'hétérocycles grâce à une méthode directe d'addition de Michael et élimination en tandem. Ce type de procédés contribue à explorer la formation de squelettes complexes à partir de diénones, ainsi que leurs réactivités et constitue un outil efficace pour la synthèse totale de molécules naturelles. D'autre part, l'emploi de lipases commerciales a permis d'explorer la réactivité des diénones en conditions de biocatalyse enzymatique pour former des hétérocycles azotés. Cette avancée a notamment conduit au développement d'une approche innovante pour la synthèse asymétrique des myrioxazines par une réaction d'addition d'aza-Michael intramoléculaire biocatalysée. Ces travaux enrichissent le champ des réactions de biocatalyse appliquées aux diénones, un domaine encore peu exploré. De plus, ils ouvrent la voie à de nouvelles découvertes ainsi qu'à un grand potentiel d'applications en synthèse organique et en chimie verte. Au cours de ces travaux, une voie de synthèse de squelettes complexes contenant un hétérocycle azétidine a été décrite en une étape via une cascade réactionnelle d'aza-Michael-Smiles en tandem. Cette découverte pourrait être étudiée de manière plus approfondie afin d'étendre le scope de cette réaction ou encore d'aboutir à de nouvelles synthèses totales de produit naturels. L'ensemble de ces avancées souligne le potentiel de ces méthodologies en synthèse organique notamment pour la synthèse d'alcaloïdes, tout en offrant des perspectives prometteuses pour de futures investigations et applications.

PERSPECTIVES

Les travaux menés au cours du Chapitre 1 ont contribué à l'enrichissement des méthodologies de synthèse de molécules polyfonctionnalisées et d'hétérocycles, notamment par le biais de réactions en tandem permettant une économie d'étapes. Cette stratégie pourrait être étendue à une plus grande variété de nucléophiles afin de générer de nouveaux squelettes dotés de fonctionnalités diverses, et ainsi d'évaluer l'efficacité, la robustesse et la portée globale de la réaction. De plus, la réactivité des molécules obtenues selon cette méthode pourrait être étudiée plus en détail au moyen de réactions complémentaires, telles que la réaction de Diels–Alder, par le biais de cyclisations, d'additions de Michael ou encore d'autres fonctionnalisations ciblées. Cette méthodologie ouvre ainsi de nouvelles perspectives pour la synthèse totale de produits naturels, en offrant un accès à des architectures moléculaires modulables et complexes.

Par ailleurs, l'exploitation de la biocatalyse enzymatique sur les diénones, présentée dans le Chapitre 2, a permis d'explorer une approche novatrice. Les produits asymétriques obtenus par cette méthode douce ont démontré une activité optique, bien qu'il reste à développer une méthode permettant d'évaluer précisément l'excès énantiomérique généré. D'autre part, de nombreux axes restent à investiguer, il est notamment possible d'avoir recours à l'ingénierie enzymatique pour optimiser la spécificité et l'efficacité de la réaction, en concevant des enzymes présentant une affinité accrue pour les substrats ciblés. De plus, la relation structure-activité des lipases déjà employées pourrait être approfondie en faisant varier la nature des substrats, mettant ainsi en lumière leur réactivité. Une optimisation de l'étape clé d'addition de Michael biocatalysée pourrait permettre d'augmenter les rendements et de poursuivre la synthèse totale asymétrique des myrioxazines A et B par ce procédé. Ces avancées contribuent à enrichir un champ de recherche encore peu exploré, celui de la biocatalyse appliquée aux diénones et traduisent la volonté de promouvoir des alternatives plus respectueuses de l'environnement.

Enfin, le Chapitre 3 expose une voie de synthèse permettant d'accéder à des squelettes complexes comportant des hétérocycles en une étape par une cascade réactionnelle d'aza-Michael–Smiles. Cette approche illustre le potentiel de cette recherche à générer des transformations élégantes et efficaces de nouveau selon une stratégie d'économie d'étapes. La portée de la réaction, les mécanismes ainsi que les conditions idéales restent à étudier pour former de nouveaux squelettes avec diverses fonctionnalités et tailles de cycles. Bien que ces travaux soient encore à un stade préliminaire, ils posent les fondations d'une méthodologie prometteuse pour la synthèse de composés polycycliques complexes tels que les alcaloïdes.

En somme, ces travaux illustrent le potentiel remarquable de méthodologies émergentes en chimie organique, capables de générer des structures moléculaires complexes avec efficacité et asymétrie selon des procédés plus respectueux de l'environnement. Bien que l'avancement varie selon les axes explorés, certains étant déjà solidement amorcés tandis que d'autres bénéficieraient d'approfondissements, l'ensemble du projet se distingue par une approche innovante qui combine chimie de synthèse et biocatalyse. À terme, ces projets ont pour ambition de favoriser la synthèse de produits naturels et de composés bioactifs, tout en contribuant à l'évolution de pratiques plus durables en chimie moderne.

ANNEXE A

Experimental section

- A. General information and material
- B. Experimental procedures and descriptions
- C. ^1H and ^{13}C NMR spectra

A. General information and material

Nuclear magnetic resonance ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were acquired on a Bruker Ultrashield spectrometer, respectively at 300 MHz and 75 MHz. Spectra were obtained either in CDCl_3 or $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ according to product solubility, at room temperature. Chemical shift for ^1H NMR are reported in parts per million (ppm) downfields from tetramethylsilane (δ) as the internal standard and coupling constants (J) are in hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s for singlet, br s for broad singlet, d for doublet, dd for doublet of doublets, ddd doublet of doublet of doublets, dt for doublet of triplets, t for triplet, td for triplet of doublets, q for quartet, m for multiplet.

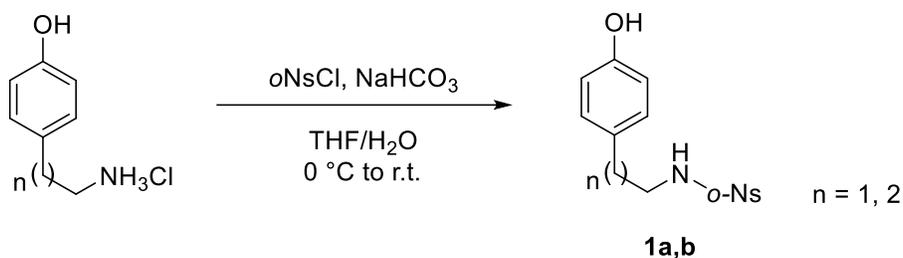
High-resolution mass spectral analysis (HRMS) was performed in electrospray ionization mode (ESI) on a LC-UV-TOFMS spectrometer. All the reactions carried out under anhydrous conditions were realized in flame-dried or oven-dried glassware and under argon atmosphere. The reactions were heated using a sand bath, and the temperature also refers to the temperature of the sand bath. All reagents, enzymes and solvents were used as received from commercial sources. Optical activities were measured using a polarimeter JASCO P-1010 at 25 °C in dichloromethane or acetone.

B. Experimental procedures and descriptions

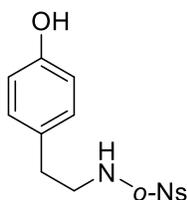
Experimental procedures and data related to Chapter 1

General procedure for the synthesis of 2-nitrobenzenesulfonamides

Procedures and NMR data are consistent with previously reported literature.^{39, 40}



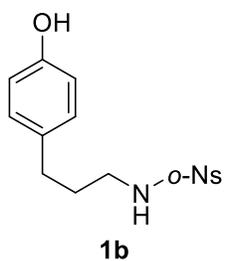
To a solution of starting material in THF/H₂O (1:1) (0.1M) at 0 °C was added sodium bicarbonate (3 eq.) then 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.05 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched by sat. aq. NH₄Cl and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.



1a

***N*-(4-hydroxyphenethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (1a)**: Product was obtained from **tyramine hydrochloride** (500 mg, 2.8 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (2:3 to 1:1 EtOAc/*n*-Hex) to afford 720 mg of **1a** (80%) as a yellow solid and 250 mg of a mixture of **1a** and di-nosyl protected product.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J* = 6.0, 3.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 6.6, 3.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.69 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 2H), 5.29 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).

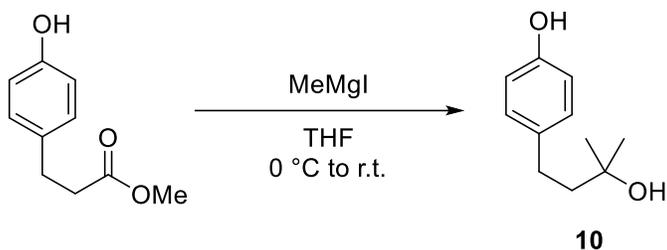


***N*-(3-(4-hydroxyphenyl)propyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**1b**):** Product was obtained from **phenol, 4-(3-aminopropyl)-, hydrochloride** (500 mg, 2.66 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (3:1 to 35:65 EtOAc/*n*-Hex) to afford 700 mg of **1b** (78%) as a white solid and 130 mg of a mixture of **1b** and di-nosyl protected product.

NMR data: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (dd, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 4.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 5.3, 2.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (dt, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 2H), 5.32 (t, $J = 5.7$ Hz, OH), 3.09 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.92 – 1.74 (m, 2H).

Synthesis of 4-(3-hydroxy-3-methylbutyl)phenol (**10**)

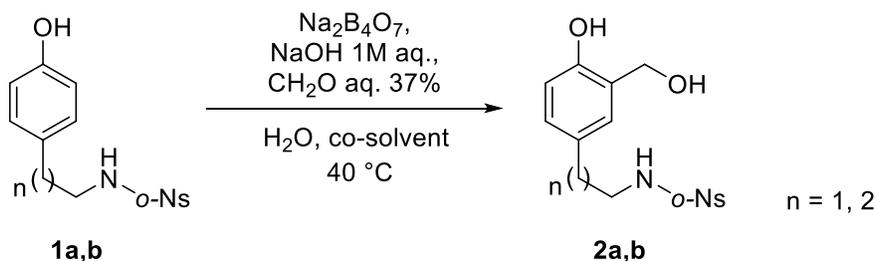
NMR data is consistent with previously reported literature.⁵⁰



To a solution of **methyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoate** (100 mg, 0.55 mmol) in dry THF (8 mL, 0.07M) at 0 °C, was added MeMgI (0.75 mL, 3M in Et₂O, 4 eq.) dropwise under Ar atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 5h. The reaction was quenched by sat. aq. NH₄Cl and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered on silica gel and washed with 100% EtOAc to afford 98 mg of alcohol **10** (99%) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).

General procedure for mono-aldolization of phenols



Starting material was added to water (0.4M; with 10% of THF for product **1a**), then a solution of $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (1 eq.) dissolved in water (0.4M) was added, followed by the addition of a solution of 1M NaOH (2 eq.). After stirring for 30 min at room temperature, a solution of formaldehyde 37% in water (4 eq.) was added. The mixture was heated to 40 °C (for 5 days for product **2a**; for 43 h for product **2b**) and monitored by TLC. The reaction was quenched by sat. aq. NH_4Cl and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

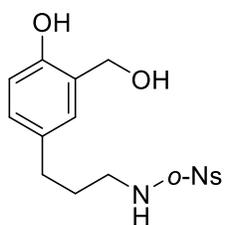


2a

***N*-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (2a):** Product

was obtained from starting material **1a** (200 mg, 0.62 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (2:3, 1:1, 3:2 EtOAc/*n*-Hex, to 100% EtOAc) to afford 110 mg of **2a** (50%, 67% brsm) as a white solid, 50 mg of starting material **1a** and 50 mg of di-aldolized product **3a**.

NMR data: ^1H NMR (300 MHz, Acetone) δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 5.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.37 (br s, 1H), 3.33 (q, $J = 12.3, 6.5$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 154.7, 148.9, 134.6, 134.5, 133.5, 131.2, 129.8, 129.0, 128.7, 128.2, 125.7, 116.0, 61.7, 46.2, 35.9.



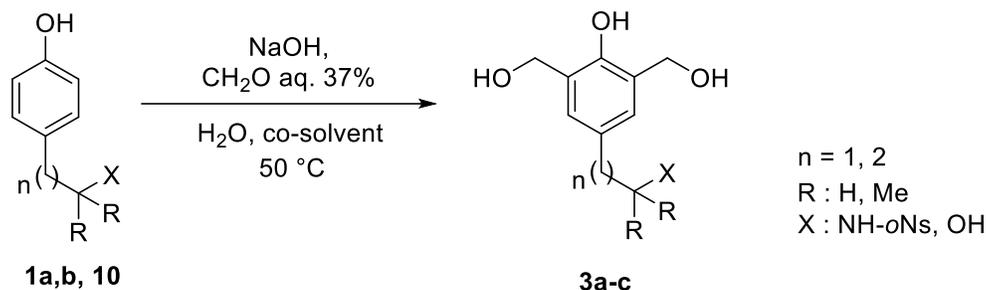
2b

N-(3-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)propyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (2b):

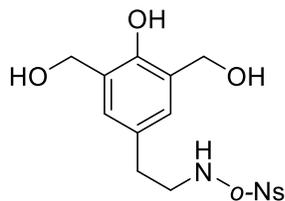
Product was obtained from starting material **1b** (90 mg, 0.26 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (1:1, 3:2 EtOAc/*n*-Hex, to 100% EtOAc) to afford 40 mg of **2b** (42%) as a yellow solid and 10 mg of di-aldolized product **3b**.

NMR data: **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 8.09 (dd, $J = 5.0, 4.3$ Hz, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 154.2, 149.1, 134.7, 134.3, 133.4, 132.8, 131.2, 128.6, 128.3, 127.9, 125.6, 115.9, 61.8, 43.7, 32.5, 32.4.

General procedure for di-aldolization of phenols



Starting material was added to water (0.2M), followed by the addition of solid NaOH (2.5 eq.). After stirring for 30 min at room temperature, a solution of formaldehyde 37% in water (6.2 mL for product **3a**; 0.6 mL for product **3b**; 0.1 mL for product **3c**) was added. The mixture was heated to 50 °C (for 18 h for product **3a**; for 24 h for product **3b** and **3c**) and monitored by TLC. The reaction was quenched by sat. aq. NH_4Cl and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

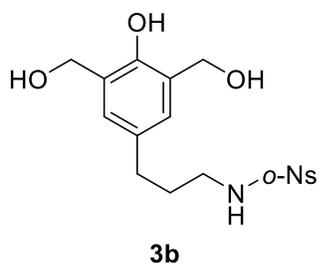


3a

N-(4-hydroxy-3,5-bis(hydroxymethyl)phenethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide

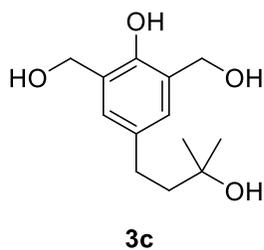
(3a): Product was obtained from a mixture of starting material **1a** (mono and di-nosyl protected compound) (400 mg, 1.14 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (1:1, 3:2, 3:1 EtOAc/*n*-Hex, to 100% EtOAc) to afford 305 mg of **3a** (70%, 77% brsm) as a white solid and 55 mg of di-nosyl protected starting material.

NMR data: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone) δ 8.43 (br s, 1H), 8.03 (dd, $J = 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.94 – 7.76 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.56 (br s, 2H), 3.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone) δ 152.3, 148.1, 133.7, 132.6, 130.3, 128.7, 126.9, 126.5, 124.8, 61.3, 45.3, 35.2.



***N*-(3-(4-hydroxy-3,5-bis(hydroxymethyl)phenyl)propyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (3b)**: Product was obtained from starting material **1b** (250 mg, 0.74 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (98:2 to 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) to afford 200 mg of **3b** (68%) as a yellow solid and 20 mg of mono-aldolized product **2b**.

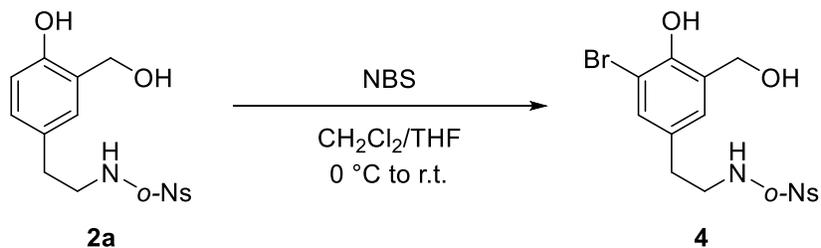
NMR data: ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 8.40 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 6.4, 4.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.84 (m, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 4.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.5, 6.0 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 152.8, 149.1, 134.7, 134.4, 133.4, 132.6, 131.3, 127.6, 127.0, 125.6, 62.2, 43.8, 32.6, 32.4.



(2-hydroxy-5-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-1,3-phenylene)dimethanol (3c): Product was obtained from starting material **10** (20 mg, 0.11 mmol) and filtered on silica gel and washed with 7:3 EtOAc/*n*-Hex to afford 25 mg of **3c** (96%) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 8.36 (br s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 152.5, 134.3, 127.6, 127.0, 70.3, 62.3, 47.3, 30.7, 29.6.

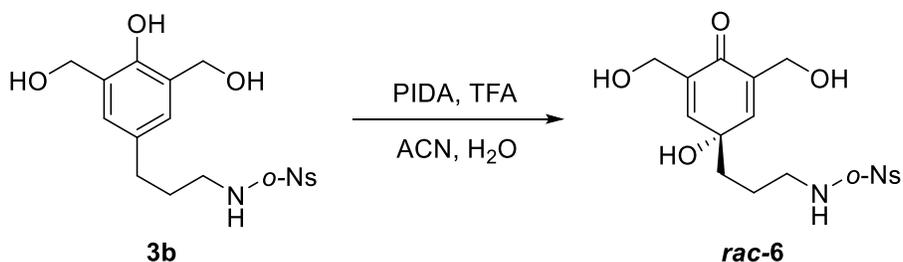
Synthesis of N-(3-bromo-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)phenethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**4**)



To a solution of starting material **2a** (100 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂/THF (1:1) (2 mL, 0.15M) at 0 °C, was added *N*-Bromosuccinimide (55 mg, 0.31 mmol, 1.1 eq.). The mixture was stirred for 2 h at room temperature and monitored by TLC. The reaction was quenched by sat. aq. Na₂S₂O₃ and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (35:65, 2:3 to 1:1 EtOAc/*n*-Hex) to afford 105 mg of **4** (86%) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, *J* = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.37 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.2, 133.9, 133.6, 133.1, 131.8, 130.9, 130.7, 128.1, 127.4, 125.7, 110.7, 63.0, 45.2, 34.9, 29.7.

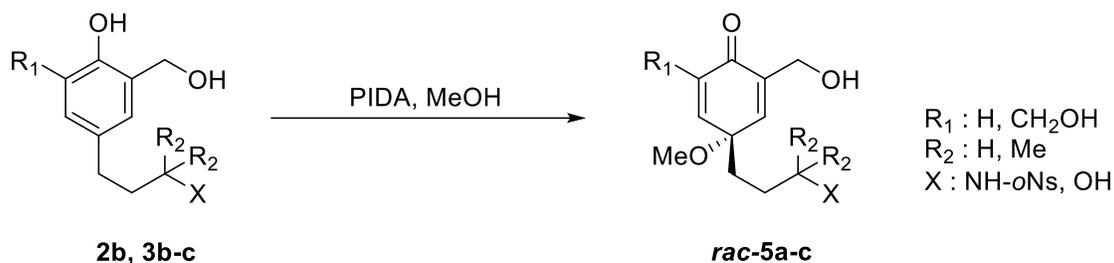
Synthesis of N-(3-(1-hydroxy-3,5-bis(hydroxymethyl)-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)propyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (*rac-6*)



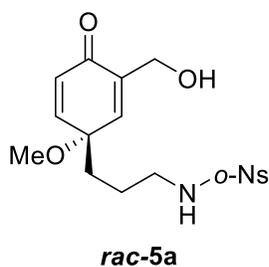
PIDA was added (97 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.) to a solution of ACN/H₂O (1:1) (1 mL) and TFA (0.023 mL, 0.2 mmol, 1.5 eq.) and stirred for 2 min. A solution of compound **3b** (80 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) in ACN (1 mL, 0.2M) was added dropwise to the mixture. After stirring for 15 min at room temperature, the reaction was filtered over silica gel, washed with 3:7 EtOAc/MeOH and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (98:2, 95:5 to 9:1 CH₂Cl₂/MeOH) to afford 60 mg of *rac-6* (73%) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 8.10 (dd, *J* = 5.8, 3.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 3H), 6.81 (s, 2H), 6.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.26 (br s, 4H), 3.99 (td, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 186.0, 149.0, 146.6, 137.9, 134.8, 134.4, 133.5, 131.2, 125.6, 69.7, 59.1, 44.4, 38.4, 25.0.

General procedure for oxidative dearomatization; methoxy addition

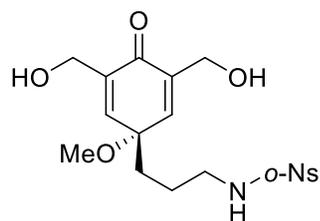


A solution of starting material in MeOH (0.2M), was added dropwise, to a mixture of PIDA (1.3 eq.) in MeOH (1.35 mL for product **rac-5a** and **rac-5c**, 0.25 mL for product **rac-5b**). After stirring (for 10 min for products **rac-5a-b**; for 3 min for product **rac-5c**) at room temperature, the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.



N-(3-(3-(hydroxymethyl)-1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)propyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (rac-5a): Product was obtained from starting material **2b** (100 mg, 0.27 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (3:7 EtOAc/CH₂Cl₂) to afford 80 mg of **rac-5a** (74%) as a transparent oil.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.09 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 3H), 1.60 – 1.51 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.9, 151.4, 148.2, 145.7, 140.7, 133.8, 133.8, 133.0, 131.6, 131.1, 125.5, 75.5, 61.0, 53.3, 43.7, 36.6, 24.2.

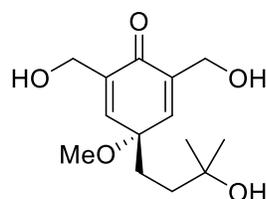


rac-5b

***N*-(3-(3,5-bis(hydroxymethyl)-1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)propyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (*rac*-5b):**

Product was obtained from starting material **3b** (20 mg, 0.05 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (7:3 to 8:2 EtOAc/*n*-Hex) to afford 17 mg of **rac-5b** (81%) as a transparent oil.

NMR data: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 – 8.07 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 6.73 (s, 2H), 5.63 – 5.53 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.78 (dd, $J = 10.1, 5.8$ Hz, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 186.4, 146.7, 140.5, 133.8, 133.0, 131.2, 125.5, 75.4, 60.8, 53.4, 43.7, 36.6, 24.3.



rac-5c

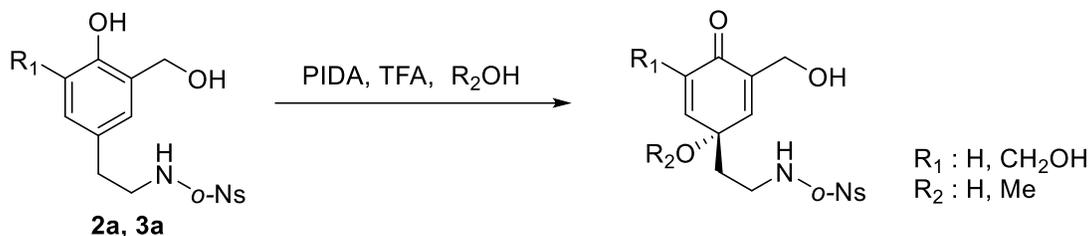
***4*-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-2,6-bis(hydroxymethyl)-4-methoxycyclohexa-2,5-dien-1-one (*rac*-5c):**

Product was obtained from starting material **3c** (72 mg, 0.3 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (3:2, 7:3, 4:1, 9:1 EtOAc/*n*-Hex to 100% EtOAc) to afford 45 mg of **rac-5c** (56%) as a transparent oil.

NMR data: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (s, 2H), 4.44 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 186.5, 147.1, 140.4, 75.8, 70.6, 60.6, 53.4, 37.0, 34.4, 29.3.

General procedure for the formation of nosyl protected pyrrolidine products

- Oxidative dearomatization procedures



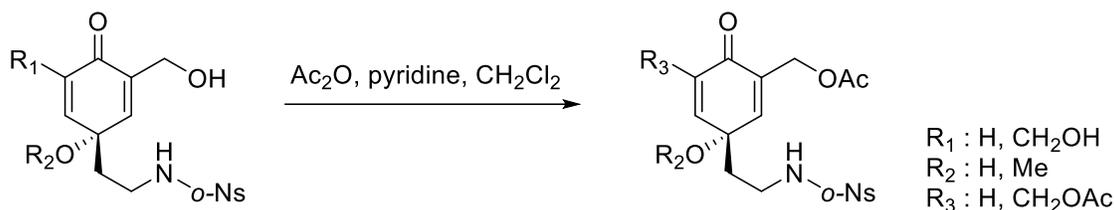
- Oxidative dearomatization procedure; hydroxy addition (*rac-7a*, *rac-7c*), (R₂ = H)

PIDA (1.5 eq.) was added to a solution of ACN/H₂O (1:1) (1 mL for product *rac-7a*; 0.9 mL for product *rac-7c*) and TFA (1.5 eq.) and stirred for 2 min. A solution of starting material in ACN (0.2M) was added dropwise to the mixture. After stirring at room temperature for 15 min, the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure.

- Oxidative dearomatization procedure; methoxy addition (*rac-7b*, *rac-7d*), (R₂ = Me)

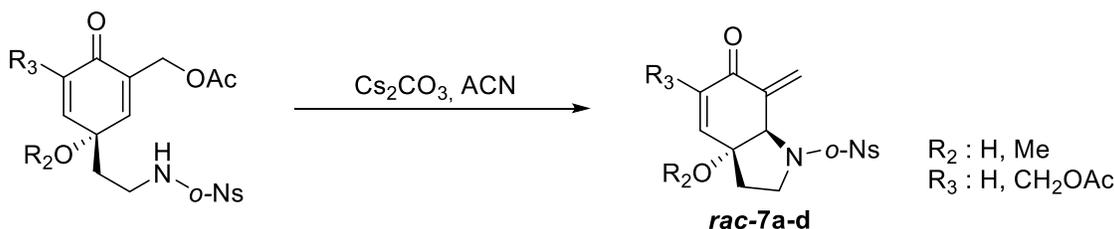
PIDA (1.3 eq.) was added to a solution of MeOH (1 mL for product *rac-7b*; 0.9 mL for product *rac-7d*) and TFA and stirred for 2 min. A solution of starting material in MeOH (0.2M) was added dropwise to the mixture. After stirring at room temperature for 2 min, the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure.

- Acetylation procedure (*rac-7a-d*)

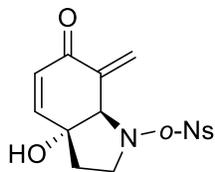


The crude product was dissolved in dry CH₂Cl₂ (0.1M) under Ar atmosphere at room temperature, then pyridine (4 eq. for product *rac-7a-b*; 6 eq. for product *rac-7c-d*) was added, followed by the addition of Ac₂O (2 eq. for product *rac-7a-b*; 3 eq. for product *rac-7c-d*). The mixture was stirred (for 4 h to 48 h) at room temperature and monitored by TLC until completion. The reaction was quenched by sat. aq. NaHCO₃ and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NH₄Cl and sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

- Michael addition procedure (*rac-7a-d*)



To a solution of the resulting crude product in ACN (0.1M) was added Cs₂CO₃ (0.8 eq.). After stirring (at room temperature for 2 h for product *rac-7a-b*; for 1 h for product *rac-7c-d*), the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The final crude pyrrolidine product (*rac-7a-d*) was obtained after three steps and purified by column chromatography on silica gel.

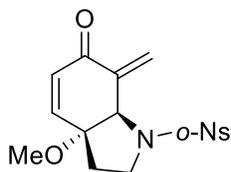


rac-7a

3a-hydroxy-7-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2,3,3a,7,7a-hexahydro-6H-

indol-6-one (rac-7a): Product was obtained from starting material **2a** (70 mg, 0.2 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (1:1 to 3:2 EtOAc/*n*-Hex) to afford 22 mg of **rac-7a** (30%, over three steps) as a white solid.

NMR data: **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 3H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 2.84 (br s, 1H), 2.21 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 186.6, 149.2, 148.3, 140.9, 134.2, 131.8, 131.7, 131.3, 129.5, 125.5, 124.2, 77.8, 71.2, 46.9, 37.3. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C₁₅H₁₅N₂O₆S (M+H)⁺: 351.0645; found: 351.0648.

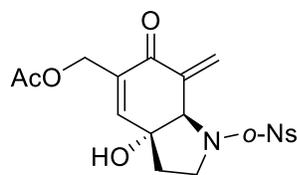


rac-7b

3a-methoxy-7-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2,3,3a,7,7a-hexahydro-6H-

indol-6-one (rac-7b): Product was obtained from starting material **2a** (70 mg, 0.2 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (2:3 to 1:1 EtOAc/*n*-Hex) to afford 22 mg of **rac-7b** (30%, over three steps) as a yellow oil.

NMR data: **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.79 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.07 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.67 (td, *J* = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 186.5, 148.5, 147.5, 141.1, 133.9, 132.2, 132.2, 131.6, 130.9, 126.1, 124.0, 83.2, 65.4, 52.1, 47.6, 36.5. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C₁₆H₁₇N₂O₆S (M+H)⁺: 365.0802; found: 365.0785.

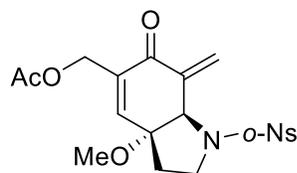


rac-7c

(3a-hydroxy-7-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-

hexahydro-1H-indol-5-yl)methyl acetate (rac-7c): Product was obtained from starting material **3a** (70 mg, 0.18 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (100% EtOAc) to afford 35 mg of **rac-7c** (46%, over three steps) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 3.65 (td, *J* = 9.9, 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 – 1.97 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.2, 170.7, 148.2, 145.3, 140.6, 134.5, 134.2, 131.8, 131.6, 131.3, 126.1, 124.2, 77.4, 70.8, 60.6, 46.9, 37.3, 21.0. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₈H₁₉N₂O₈S (M+H)⁺: 423.0857; found: 423.0859.



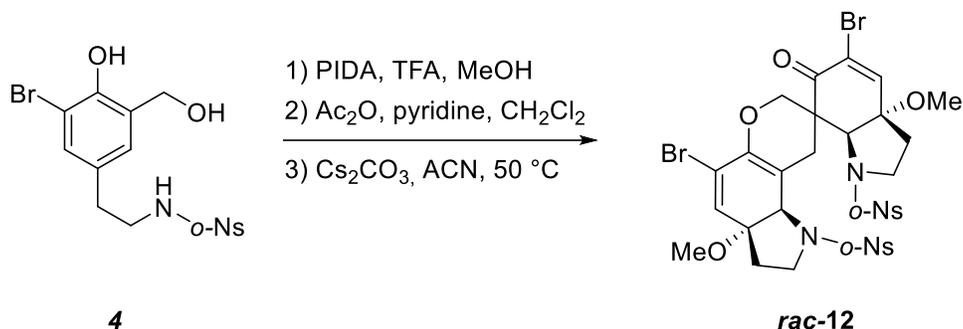
rac-7d

(3a-methoxy-7-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-

hexahydro-1H-indol-5-yl)methyl acetate (rac-7d): Product was obtained from starting material **3a** (70 mg, 0.18 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (4:6, 1:1, 1:3 EtOAc/*n*-Hex to 100% EtOAc) to afford 25 mg of **rac-7d** (30%, over three steps) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 14.6, 1.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 14.6, 1.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.1, 170.5, 148.4, 143.7, 140.8, 137.2, 133.9, 132.1, 131.6, 130.9, 126.6, 124.0, 82.8, 65.0, 60.7, 52.1, 47.6, 36.5, 21.0. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₉H₂₁N₂O₈S (M+H)⁺: 437.1013; found: 437.1023.

Synthesis of 5,5'-dibromo-3a,3a'-dimethoxy-1,1'-bis((2-nitrophenyl)sulfonyl)-1',2,2',3,3a,3',3a',7a,9',9b'-decahydro-7'H-spiro[indole-7,8'-pyrano[2,3-g]indol]-6(1H)-one (*rac*-12)



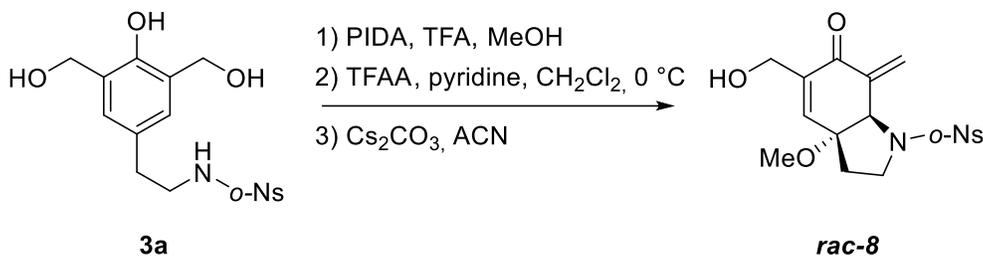
To a solution of compound **4** (70 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) in MeOH (1.6 mL, 0.1M) was added PIDA (67 mg, 0.21 mmol, 1.3 eq.). After stirring for 5 min at room temperature, the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure.

The crude product was dissolved in dry CH₂Cl₂ (1.6 mL, 0.1M) under Ar atmosphere, then pyridine (0.05 mL, 0.65 mmol, 4 eq.) was added, followed by the addition of Ac₂O (0.03 mL, 0.32 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred for 7 h at room temperature and monitored by TLC. The reaction was quenched by sat. aq. NaHCO₃ and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NH₄Cl and sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the resulting crude product in ACN (1.6 mL, 0.1M) was added Cs₂CO₃ (52 mg, 0.16 mmol, 1 eq.). The mixture was heated to 50 °C and stirred for 3 h, then, the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The final crude product was purified by column chromatography on silica gel (2:3 to 1:1 EtOAc/*n*-Hex). After the purification step, the product was isolated as dimer *rac*-**12** (50%, over three steps) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 5.3, 3.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 5H), 7.52 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.54 – 2.37 (m, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.10 – 1.85 (m, 4H), 1.78 – 1.58 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 188.5, 149.0, 147.6, 146.9, 139.3, 134.1, 133.8, 133.1, 132.6, 132.1, 131.1, 130.7, 129.2, 124.0, 123.5, 122.6, 116.8, 107.9, 85.5, 84.1, 83.7, 68.3, 65.1, 52.3, 52.1, 50.1, 45.1, 36.5, 35.9, 23.7, 23.3, 18.9. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₃₂H₃₁Br₂N₄O₁₂S₂ (M+H)⁺: 884.9741; found: 884.9725.

Synthesis of 5-(hydroxymethyl)-3a-methoxy-7-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2,3,3a,7,7a-hexahydro-6H-indol-6-one (*rac*-8)



PIDA was added (76 mg, 0.24 mmol, 1.3 eq.) to a solution of MeOH (0.9 mL) and TFA (0.02 mL, 0.24 mmol, 1.3 eq.) and stirred for 2 min. A solution of compound **3a** (70 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) in MeOH (0.9 mL, 0.2M) was added dropwise to the mixture. After stirring for 5 min at room temperature, the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure.

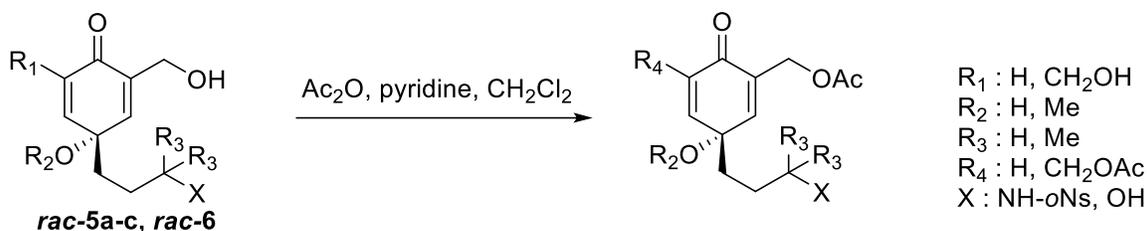
The crude product was dissolved in dry CH₂Cl₂ (1.8 mL, 0.1M) at 0 °C under Ar atmosphere, then pyridine (0.09 mL, 1.1 mmol, 6 eq.) was added, followed by the addition of TFAA (0.08 mL, 0.55 mmol, 3 eq.). The mixture was stirred for 24 h at room temperature and monitored by TLC. The reaction was quenched by sat. aq. NH₄Cl and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the resulting crude product in ACN (1.8 mL, 0.1M) was added Cs₂CO₃ (47 mg, 0.15 mmol, 0.8 eq.). After stirring for 1 h 30 min at room temperature, the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The final crude product was purified by column chromatography on silica gel (99:1 to 98:2 CH₂Cl₂/MeOH) to afford 25 mg of ***rac*-8** (35%, over three steps) as a transparent oil.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 6.82 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.86 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.66 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.8, 148.5, 142.5, 141.2, 141.0, 133.9, 132.0, 131.6, 130.9, 126.6, 124.0, 82.9, 65.2, 60.9, 52.0, 47.7, 36.5. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₇H₁₉N₂O₇S (M+H)⁺: 395.0907; found: 395.0912.

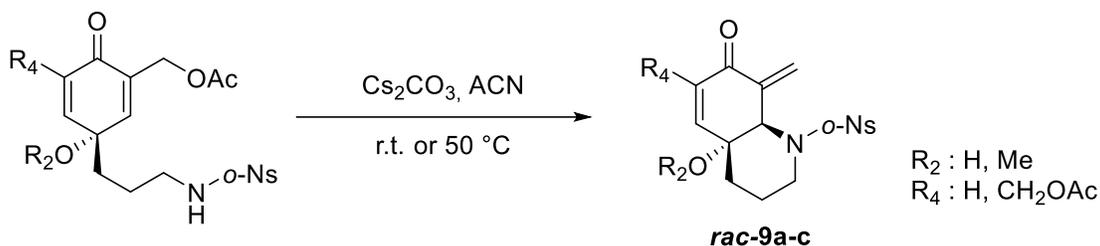
General procedure for the formation of nosyl protected piperidine products

- Acetylation procedure (*rac-9a-d*)



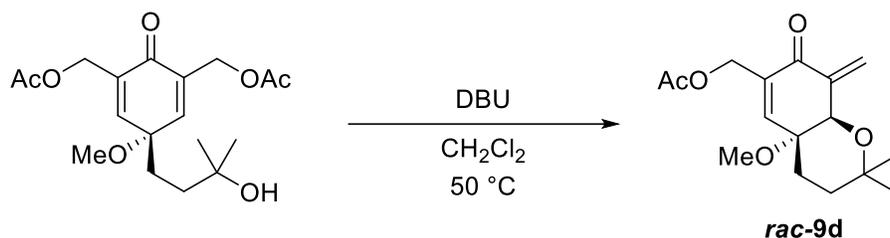
To a solution of pure starting material in dry CH₂Cl₂ (0.1M) under Ar atmosphere, at room temperature, was added pyridine (4 eq. for product *rac-9a*; 6 eq. for product *rac-9b-d*), followed by the addition of Ac₂O (2 eq. for product *rac-9a*; 3 eq. for product *rac-9b-d*). The mixture was stirred (for 5 h to 48 h) at room temperature and monitored by TLC until completion. The reaction was quenched by sat. aq. NaHCO₃ and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NH₄Cl and sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

- Aza-Michael addition procedure (*rac-9a-c*)

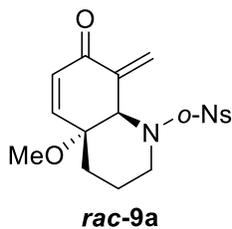


To a solution of the resulting crude product in ACN (0.1M) was added Cs₂CO₃ (1 eq. for product *rac-9a*; 0.8 eq. for product *rac-9b-c*). After stirring (for 6 h at 50 °C for product *rac-9a*; for 1 h 30 min to 2 h at room temperature for product *rac-9b-c*), the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The final crude product was obtained after two steps and purified by column chromatography on silica gel.

- Oxa-Michael addition procedure (*rac-9d*)

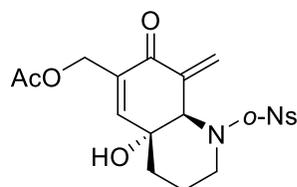


The resulting crude product in a sealed tube, was dissolved in CH₂Cl₂ (0.1M), then DBU (1.5 eq.) was added. After stirring for 4 h at 50 °C, the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The reaction was quenched by sat. aq. NH₄Cl and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The final crude product was obtained after two steps and purified by column chromatography on silica gel.



4a-methoxy-8-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-2,3,4,4a,8,8a-hexahydroquinolin-7(1H)-one (rac-9a): Product was obtained from starting material *rac-5a* (80 mg, 0.2 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (3:7 to 2:3 EtOAc/*n*-Hex) to afford 40 mg of *rac-9a* (53%, over two steps) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.92 (dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (td, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.48 (dt, *J* = 13.3, 3.0 Hz, 1H), 1.37 (td, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.3, 153.1, 148.1, 138.1, 134.2, 133.6, 131.9, 130.6, 130.1, 124.7, 124.2, 74.7, 58.2, 51.3, 40.9, 31.7, 19.5. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₇H₁₉N₂O₆S (M+H)⁺: 379.0958; found: 379.0958.

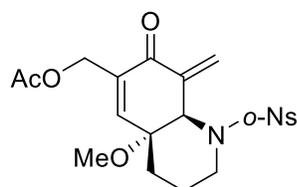


rac-9b

(4a-hydroxy-8-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-7-oxo-1,2,3,4,4a,7,8,8a-

octahydroquinolin-6-yl)methyl acetate (rac-9b): Product was obtained from starting material *rac-6* (50 mg, 0.12 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (1:1 to 3:2 EtOAc/*n*-Hex) to afford 21 mg of *rac-9b* (40%, over two steps) as a white solid.

NMR data: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, $J = 6.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.83 (dd, $J = 14.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 14.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 15.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.37 (td, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 184.7, 170.6, 151.5, 147.6, 137.1, 134.0, 133.6, 133.1, 132.4, 131.0, 125.0, 124.5, 69.4, 62.8, 60.6, 41.1, 32.6, 21.0, 19.4. **HRMS** (ESI): m/z Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 437.1013; found: 437.1019.

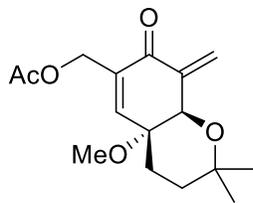


rac-9c

(4a-methoxy-8-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-7-oxo-1,2,3,4,4a,7,8,8a-

octahydroquinolin-6-yl)methyl acetate (rac-9c): Product was obtained from starting material *rac-5b* (70 mg, 0.16 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (35:65, 2:3, 1:1 to 3:1 EtOAc/*n*-Hex) to afford 35 mg of *rac-9c* (47%, over two steps) as a white solid.

NMR data: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 8.07 (m, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (td, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.38 – 1.28 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 184.9, 170.5, 149.7, 148.1, 137.8, 135.3, 134.2, 133.6, 132.0, 130.6, 125.4, 124.3, 74.5, 60.7, 57.9, 51.3, 40.9, 31.7, 21.0, 19.4. **HRMS** (ESI): m/z Calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 451.1170; found: 451.1168.



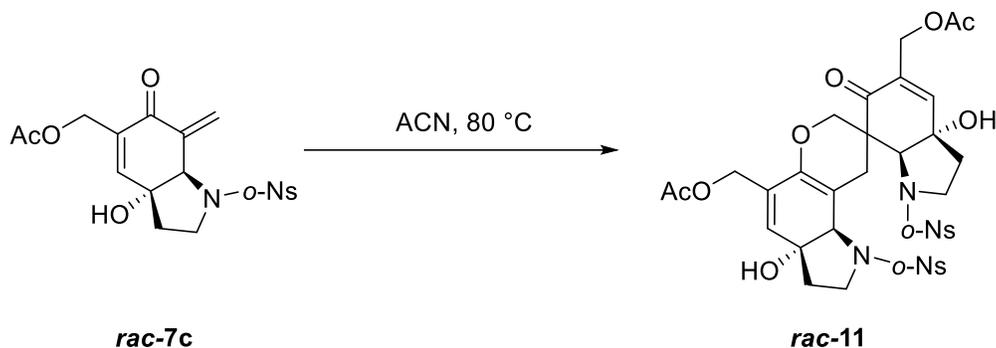
rac-9d

(4a-methoxy-2,2-dimethyl-8-methylene-7-oxo-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-

chromen-6-yl)methyl acetate (rac-9d): Product was obtained from starting material ***rac-5c*** (40 mg, 0.15 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (15:85 EtOAc/*n*-Hex) to afford 17 mg of ***rac-9d*** (40%, over two steps) as a transparent oil.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 14.2, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 14.2, 1.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 4H), 1.93 (td, *J* = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 1.63 (dt, *J* = 13.9, 3.9 Hz, 1H), 1.48 (td, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.6, 170.7, 144.8, 140.9, 138.4, 127.1, 75.7, 72.4, 71.0, 61.3, 50.8, 33.4, 30.8, 29.7, 21.8, 21.1. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₆H₂₃O₅ (M+Na)⁺: 317.1359; found: 317.1357.

Synthesis of (3a,3a'-dihydroxy-1,1'-bis((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6-oxo-1,1',2,2',3,3a,3',3a',6,7a,9',9b'-dodecahydro-7'H-spiro[indole-7,8'-pyrano[2,3-g]indole]-5,5'-diyl)bis(methylene) diacetate (*rac*-11)

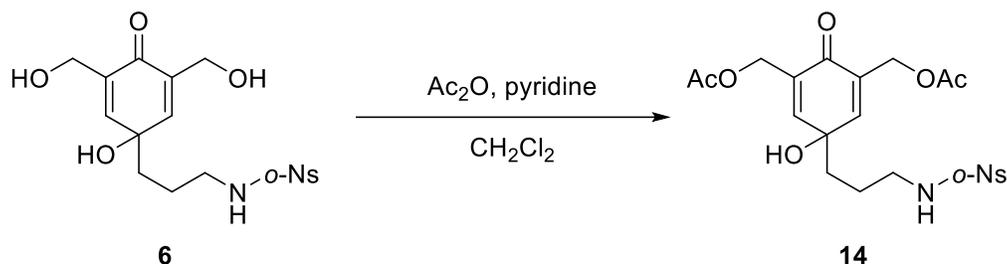


Starting material **7c** (10 mg, 0.023 mmol) in ACN (0.25 mL, 0.1M) was heated at 80 °C for 4 days. Then, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100% EtOAc) to afford 7 mg of product **11** (70%, 87% brsm) as a white solid and 2 mg of starting material **7c**.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 5H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 2H), 4.69 – 4.52 (m, 4H), 4.07 (q, *J* = 9.6, 8.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.51 – 3.31 (m, 3H), 2.46 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 2.04 – 1.90 (m, 4H), 1.73 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 206.5, 205.9, 195.9, 170.6, 150.3, 149.2, 144.6, 143.2, 134.9, 133.9, 132.7, 132.5, 132.1, 132.0, 131.9, 130.8, 128.9, 128.4, 124.9, 124.1, 106.5, 84.0, 78.5, 77.8, 75.8, 72.8, 61.7, 61.3, 50.7, 45.5, 37.9, 37.3, 24.1, 20.9, 20.7, 18.9.

Experimental procedures and data related to Chapter 2

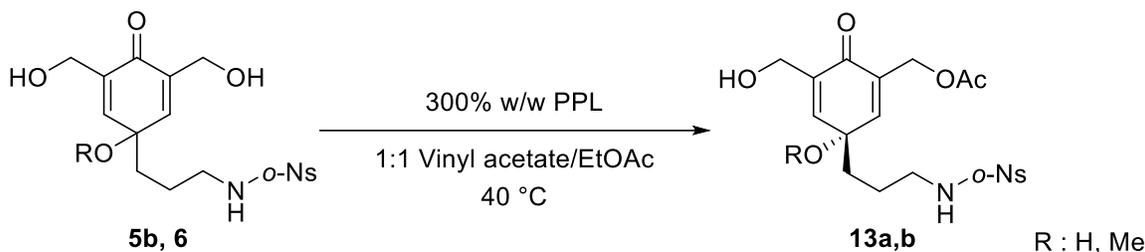
Synthesis of (5-hydroxy-5-(3-((2-nitrophenyl)sulfonamido)propyl)-2-oxocyclohexa-3,6-diene-1,3-diyl)bis(methylene) diacetate (**14**)



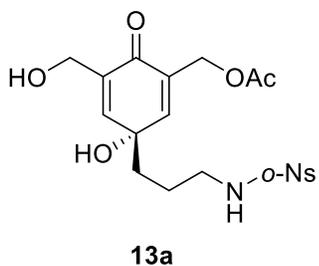
To a solution of starting material **6** (17 mg, 0.04 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.4 mL, 0.1M), under Ar atmosphere was added pyridine (0.024 mL, 0.25 mmol, 6 eq.), followed by the addition of Ac_2O (0.012 mL, 0.12 mmol, 3 eq.). The mixture was stirred for 4 h at room temperature and monitored by TLC until completion. The reaction was quenched by sat. aq. NaHCO_3 and the resulting mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NH_4Cl and sat. aq. NaCl , dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered over silica gel and washed with 4:1 EtOAc/*n*-Hex to afford 18 mg of product **14** (90%) as a transparent oil.

NMR data: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, $J = 6.1, 3.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.56 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.83 (s, 4H), 3.10 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.1, 170.9, 148.1, 147.0, 133.8, 133.6, 133.2, 133.0, 131.1, 125.5, 69.5, 60.6, 43.5, 36.8, 24.2, 21.0.

General procedure for biocatalyzed acetylation of dienones

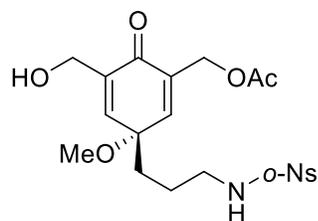


A solution of vinyl acetate/EtOAc (1:1) (0.02M) was added to starting material at a 5 mg scale, then porcine pancreatic lipase (PPL) (15 mg, 300% w/w) was added to the mixture. After stirring at 40 °C (for 24 h for product **13a**; for 72 h for product **13b**), the reaction was filtered over celite, washed with 4:1 EtOAc/MeOH and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.



(3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(3-((2-nitrophenyl)sulfonamido)propyl)-6-oxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)methyl acetate (13a): Product was obtained from starting material **6** (5 mg, 0.012 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (4:1, 9:1 EtOAc/*n*-Hex to 100% EtOAc) to afford 3 mg of product **13a** as a transparent oil and 2 mg of starting material **6** (55%, 95% brsm).

NMR data: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (dd, $J = 6.1, 3.7$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 6.0, 3.7$ Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.56 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 3.12 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 184.8, 170.9, 147.6, 146.0, 137.0, 133.8, 133.7, 133.3, 133.0, 131.2, 125.5, 69.5, 60.6, 43.6, 36.8, 31.1, 29.8, 24.3, 21.1. $[\alpha]_D^{25}$ (25°C, $C = 3 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ in CH_2Cl_2): +4°.



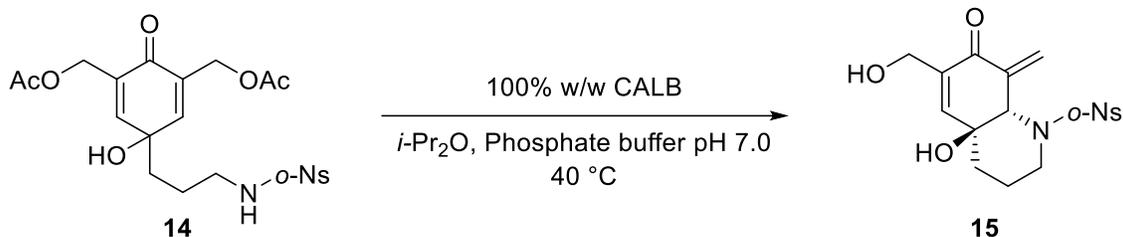
13b

(5-(hydroxymethyl)-3-methoxy-3-(3-((2-nitrophenyl)sulfonamido)propyl)-6-

oxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)methyl acetate (13b): The reaction was carried out four times simultaneously, in four separate glassware, at a 5 mg scale, for a total of 20 mg of starting material **5b** (0.047 mmol). The reactions were combined, for treatment and purification by column chromatography on silica gel (65:35 EtOAc/*n*-Hex to 100% EtOAc), to afford 8 mg of product **13b** as a transparent oil and 11 mg of starting material **5b** (36%, 81% brsm).

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 – 8.07 (m, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 6.70 (dt, *J* = 7.7, 3.0 Hz, 2H), 5.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.41 (br s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.7, 170.7, 148.2, 147.6, 145.9, 140.4, 136.6, 133.8, 133.0, 131.2, 125.6, 75.3, 61.0, 60.7, 53.4, 43.7, 36.6, 24.2, 21.1. [α]_D (25°C, C = 8 mg.mL⁻¹ in CH₂Cl₂): -7°.

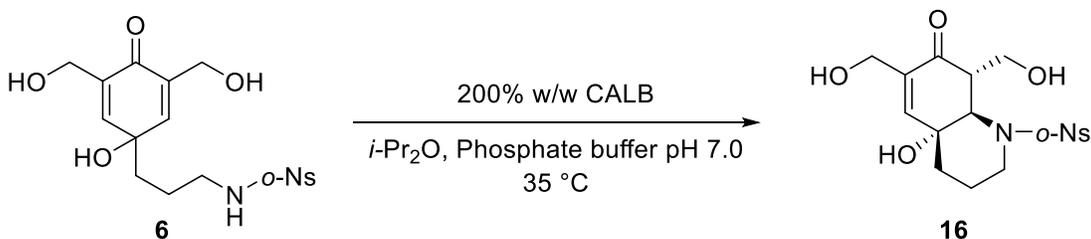
Synthesis of 4a-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-8-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-2,3,4,4a,8,8a-hexahydroquinolin-7(1H)-one (15) by biocatalyzed hydrolysis



To a solution of starting material **14** (10 mg, 0.02 mmol) in di-isopropyl ether (1 mL, 0.02M), was added a solution of *Candida Antartica* Lipase B (CALB) in phosphate buffer pH 7.0 (2 mL, 10 mg, 100% w/w). After stirring at 40 °C for 43 h, the reaction was filtered over celite and washed with EtOAc. The mixture was washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (3:2, 2:1, 7:3 to 3:1 EtOAc/*n*-Hex) to afford 7 mg of **15** (87%) as a transparent oil.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 7.0, 2.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 3.23 (td, *J* = 13.4, 2.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.40 (td, *J* = 14.2, 4.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.5, 150.9, 137.4, 136.9, 134.1, 133.7, 132.4, 131.0, 124.9, 124.5, 69.5, 62.9, 61.1, 41.2, 32.6, 29.8, 19.5. [α]_D (25°C, C = 7 mg.mL⁻¹ in CH₂Cl₂): -17.1°.

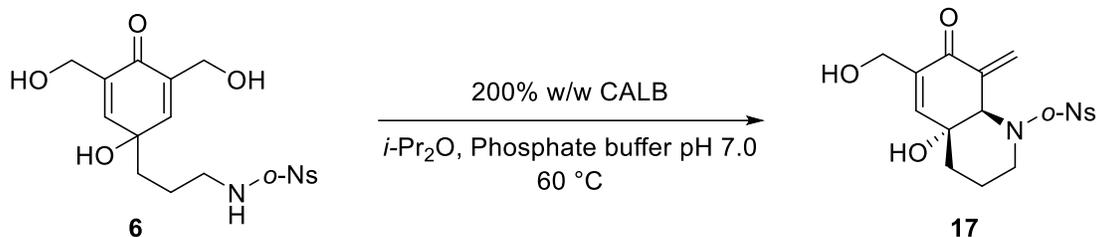
Synthesis of 4a-hydroxy-6,8-bis(hydroxymethyl)-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-2,3,4,4a,8,8a-hexahydroquinolin-7(1H)-one (**16**) by biocatalyzed aza-Michael



To a solution of starting material **6** (10 mg, 0.024 mmol) in di-isopropyl ether (1 mL, 0.025M), was added a solution of CALB in phosphate buffer pH 7.0 (2 mL, 20 mg, 200% w/w). After stirring at 35 °C for 66 h, the reaction was filtered over celite and washed with 4:1 EtOAc/MeOH. The mixture was washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (97:3 to 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) to afford 3 mg of product **16** (30%, 43% brsm) as a white solid and 3 mg of starting material **6**.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 8.38 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.91 – 7.72 (m, 3H), 6.86 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 3.68 (dt, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.24 (td, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 12.6, 2.6, 1.7 Hz, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.50 (dt, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 197.6, 150.2, 149.4, 138.2, 134.8, 134.2, 132.6, 132.3, 124.3, 69.3, 60.2, 59.0, 57.8, 49.7, 41.0, 31.6, 19.4. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₇H₂₀N₂O₈S (M+Na)⁺: 435.083; found: 435.0832. [α]_D (25°C, C = 2 mg.mL⁻¹ in acetone): +12.3°.

Biocatalysed synthesis of 4a-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-8-methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-2,3,4,4a,8,8a-hexahydroquinolin-7(1H)-one (17)

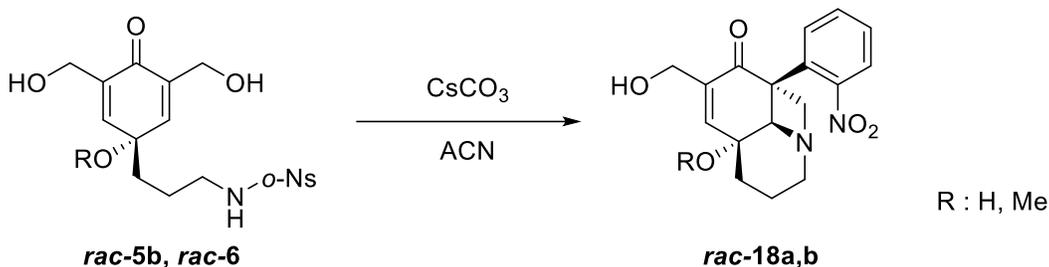


To a solution of starting material **6** (5 mg, 0.012 mmol) in di-isopropyl ether (0.5 mL, 0.025M), was added a solution of CALB in phosphate buffer pH = 7 (1 mL, 10 mg, 200% w/w). The reaction was carried out twice simultaneously, in two separate glassware, at a 5 mg scale, for a total of 10 mg of starting material. After stirring at 60 °C for 77 h, the reactions were combined, filtered over celite and washed with EtOAc. The mixture was washed two times with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (3:2, 7:3, 4:1 EtOAc/*n*-Hex to 100% EtOAc) to afford 4 mg of product **17** (42%, 50% brsm) as a transparent oil and 1 mg of starting material **6**.

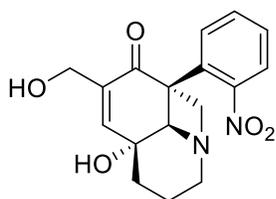
NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 7.0, 2.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 3.23 (td, *J* = 13.4, 2.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.40 (td, *J* = 14.2, 4.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.5, 150.9, 137.4, 136.9, 134.1, 133.7, 132.4, 131.0, 124.9, 124.5, 69.5, 62.9, 61.1, 41.2, 32.6, 29.8, 19.5. [α]_D (25°C, C = 3 mg.mL⁻¹ in CH₂Cl₂): +12.4°.

Experimental procedures and data related to Chapter 3

General procedure for the synthesis of products of Smiles rearrangement



To a solution of compound ***rac-5b*** or ***rac-6*** in ACN (0.05M) was added Cs₂CO₃ (1 eq. for product ***rac-18a***, 0.5 eq. for product ***rac-18b***). The reaction mixture was stirred (for 32 h at room temperature for product ***rac-18a***; for 44 h at 50 °C for product ***rac-18b***) and monitored by TLC. Then the reaction was filtered over silica gel, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

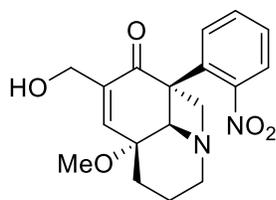


rac-18a

5a-hydroxy-7-(hydroxymethyl)-8a-(2-nitrophenyl)-21,3,4,5,5a,8a-hexahydro-

1H,8H-azeto[3,2,1-ij]quinolin-8-one (rac-18a): Product was obtained from starting material ***rac-6*** (15 mg, 0.036 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (4:1, 9:1 EtOAc/*n*-Hex to 95:5 EtOAc/MeOH) to afford 7 mg of product ***rac-18a*** (63%) as a white solid.

NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 2H), 2.83 (dt, *J* = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.3, 137.7, 134.0, 131.9, 130.9, 129.7, 124.7, 85.7, 69.2, 67.1, 64.9, 44.1, 39.4, 30.6, 19.7. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₇H₁₈N₂O₅ (M+H)⁺: 331.1288; found: 331.1283.



rac-18b

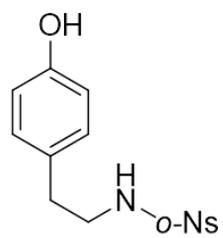
7-(hydroxymethyl)-5a-methoxy-8a-(2-nitrophenyl)-21,3,4,5,5a,8a-hexahydro-

1H,8H-azeto[3,2,1-ij]quinolin-8-one (rac-18b): Product was obtained from starting material **rac-5b** (6 mg, 0.014 mmol) and purified by column chromatography on silica gel (3:1 to 9:1 EtOAc/*n*-Hex) to afford 2 mg of product **rac-18b** (42%) as a transparent oil.

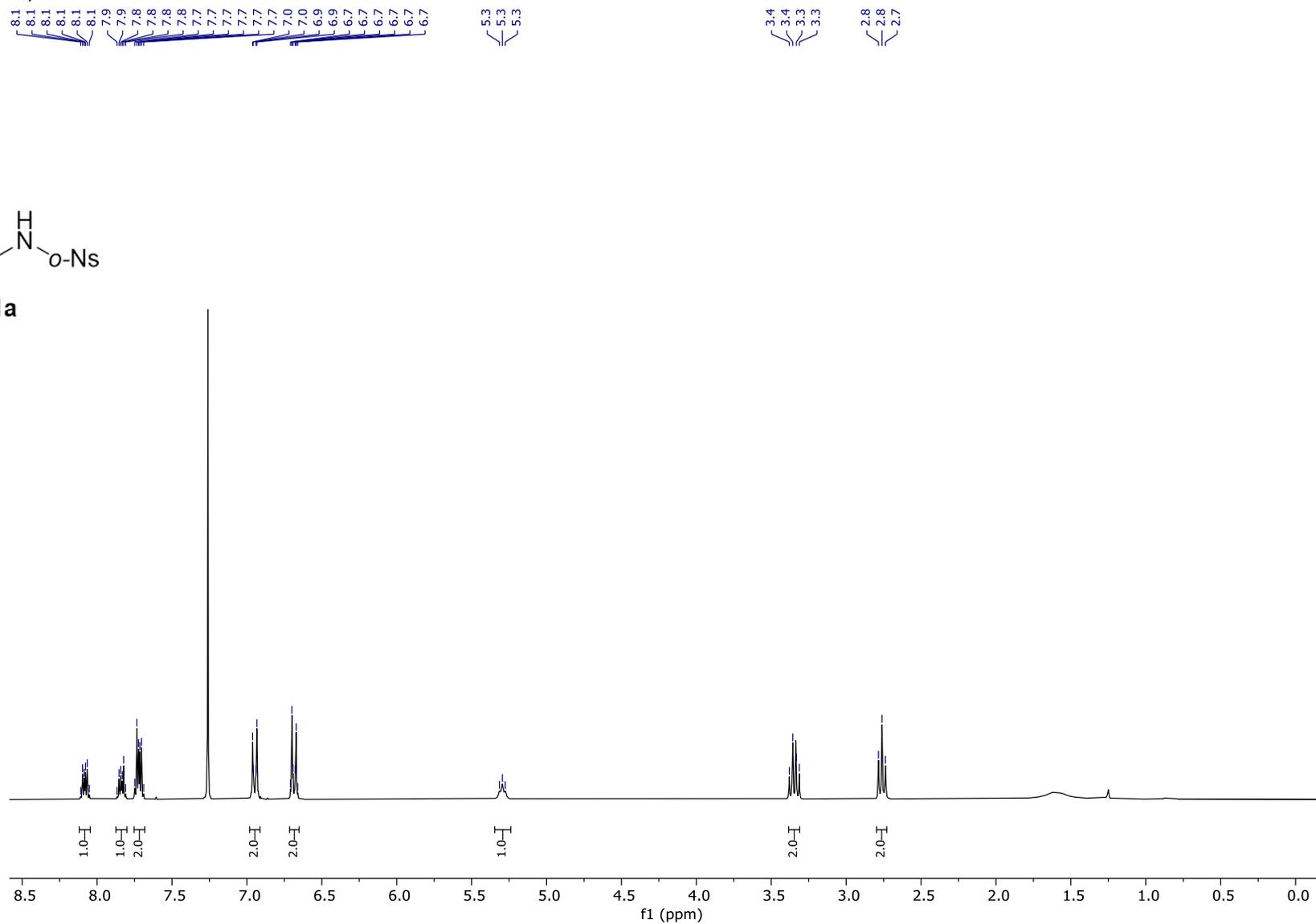
NMR data: **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 3H), 3.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.1, 148.1, 140.1, 133.8, 131.6, 130.8, 129.6, 124.7, 85.5, 74.0, 67.1, 58.8, 50.9, 44.1, 39.7, 29.4, 19.8. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C₁₈H₂₀N₂O₅ (M+H)⁺: 345.1445; found: 345.1442.

C. ^1H and ^{13}C NMR spectra

CDCl_3 , 300 MHz



1a



CDCl₃, 300 MHz

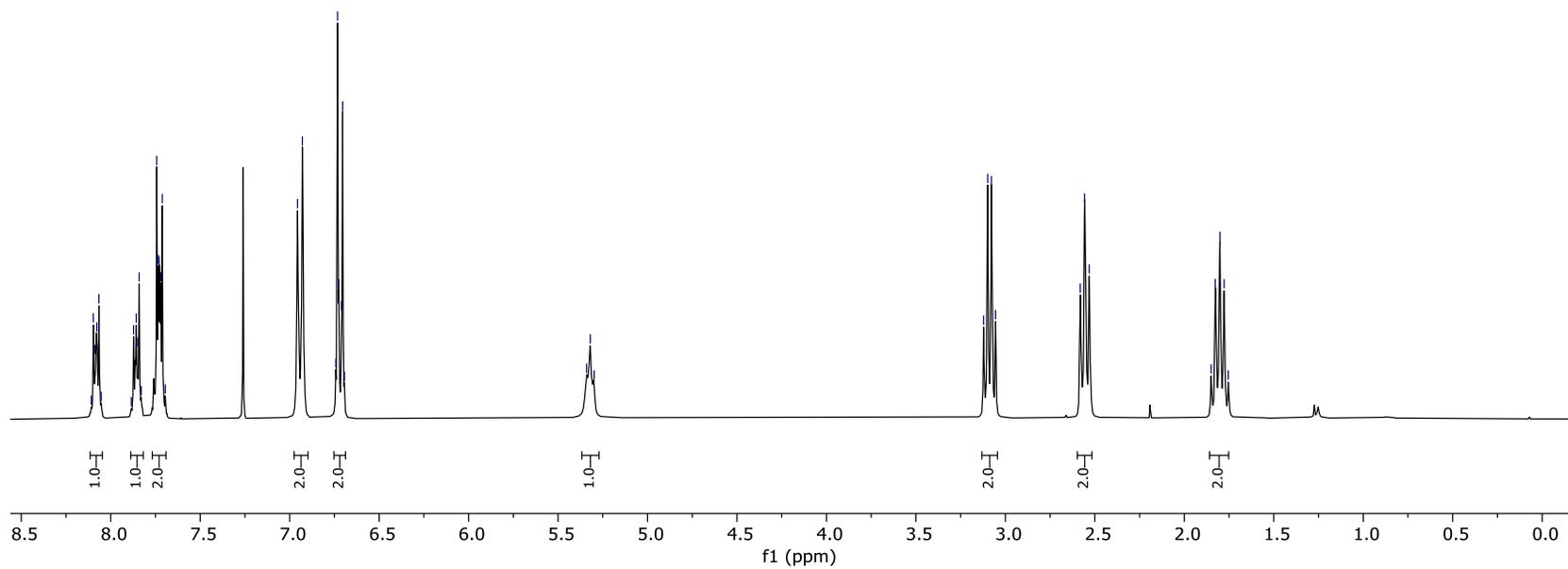
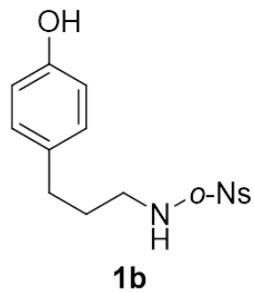
8.1, 8.1, 8.1, 8.1, 7.9, 7.9, 7.8, 7.8, 7.8, 7.7, 7.7, 7.7, 7.7, 7.7, 7.0, 6.9, 6.7, 6.7, 6.7, 6.7

5.3, 5.3, 5.3

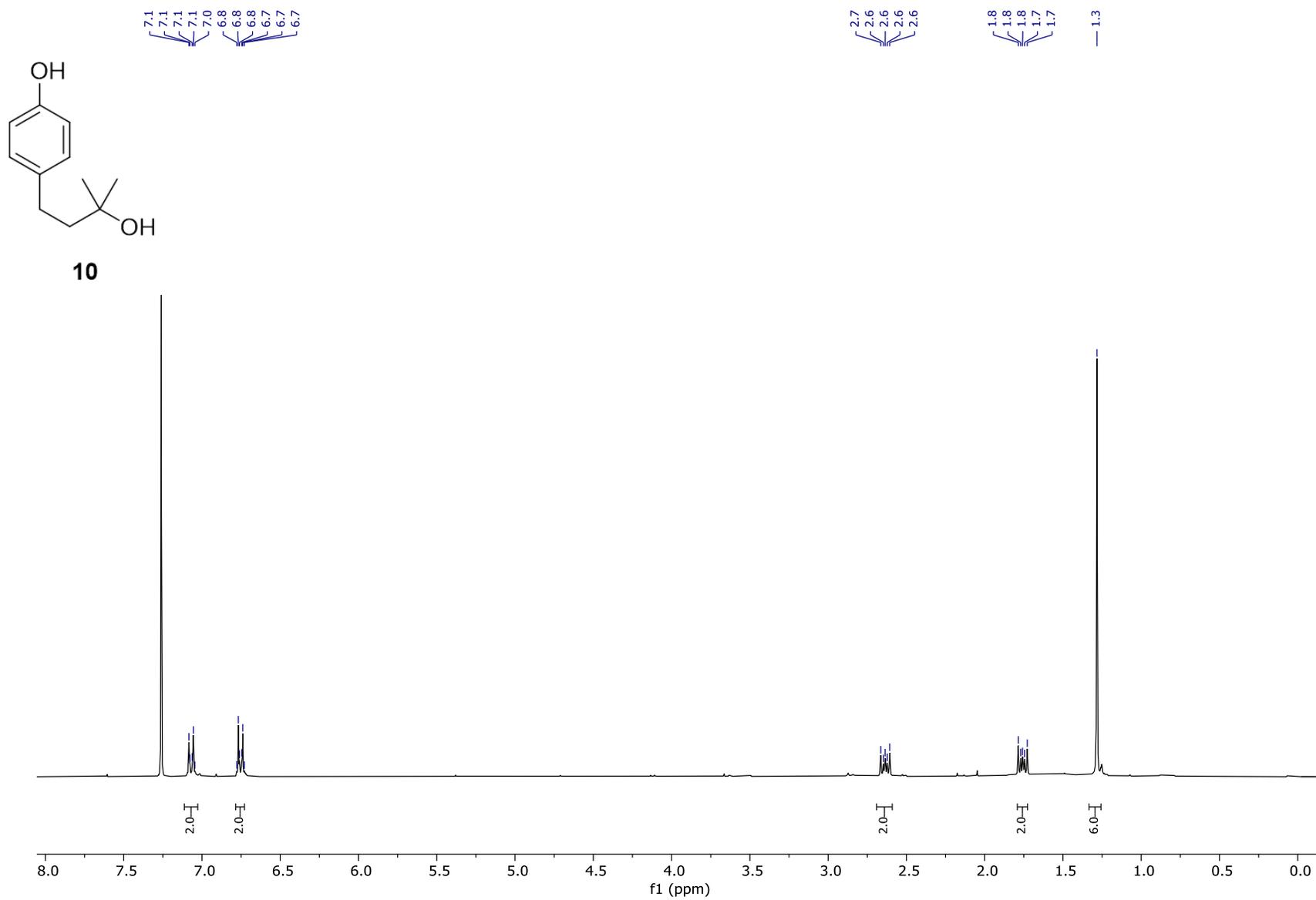
3.1, 3.1, 3.1, 3.1

2.6, 2.6, 2.5

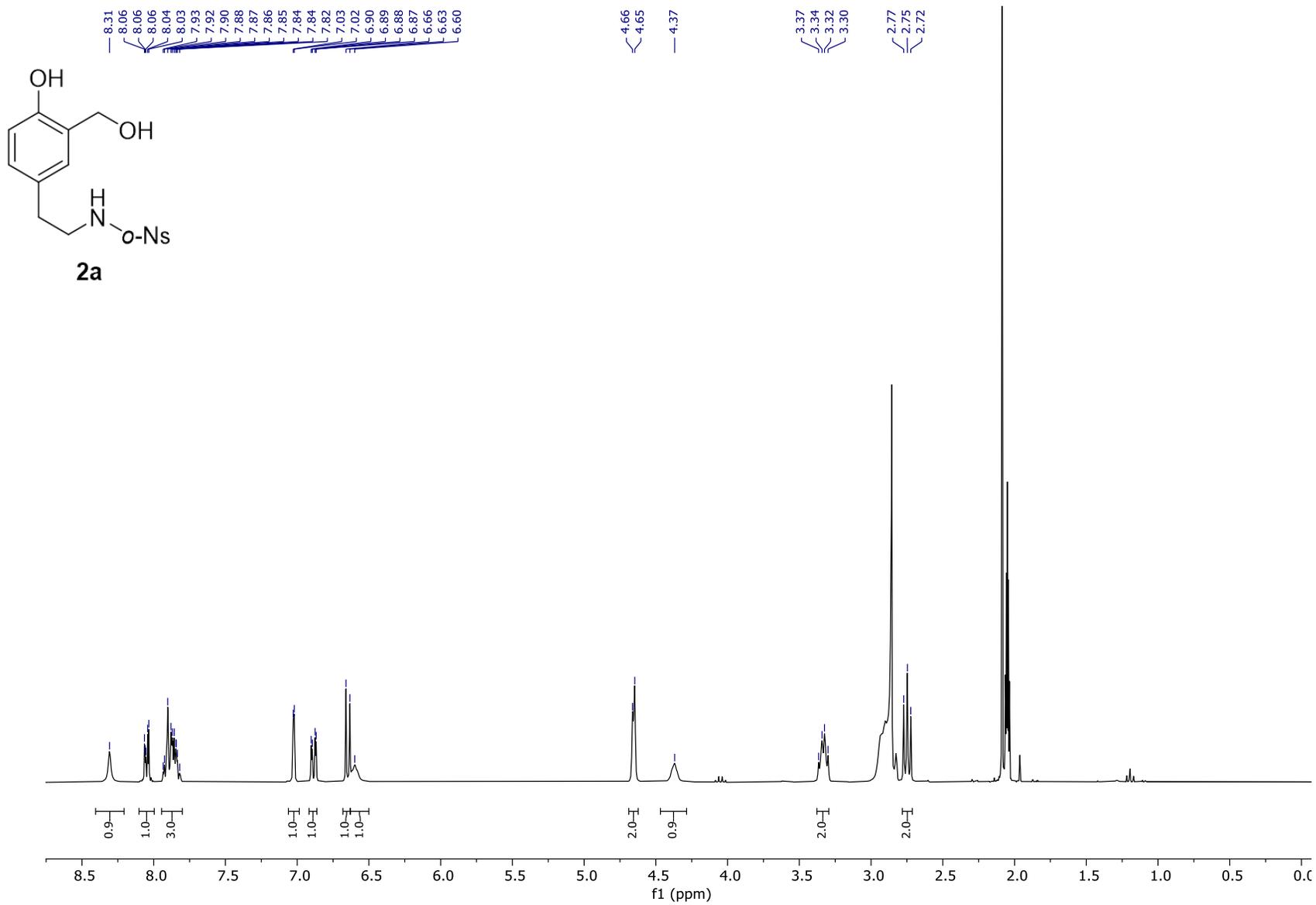
1.9, 1.8, 1.8, 1.8, 1.8



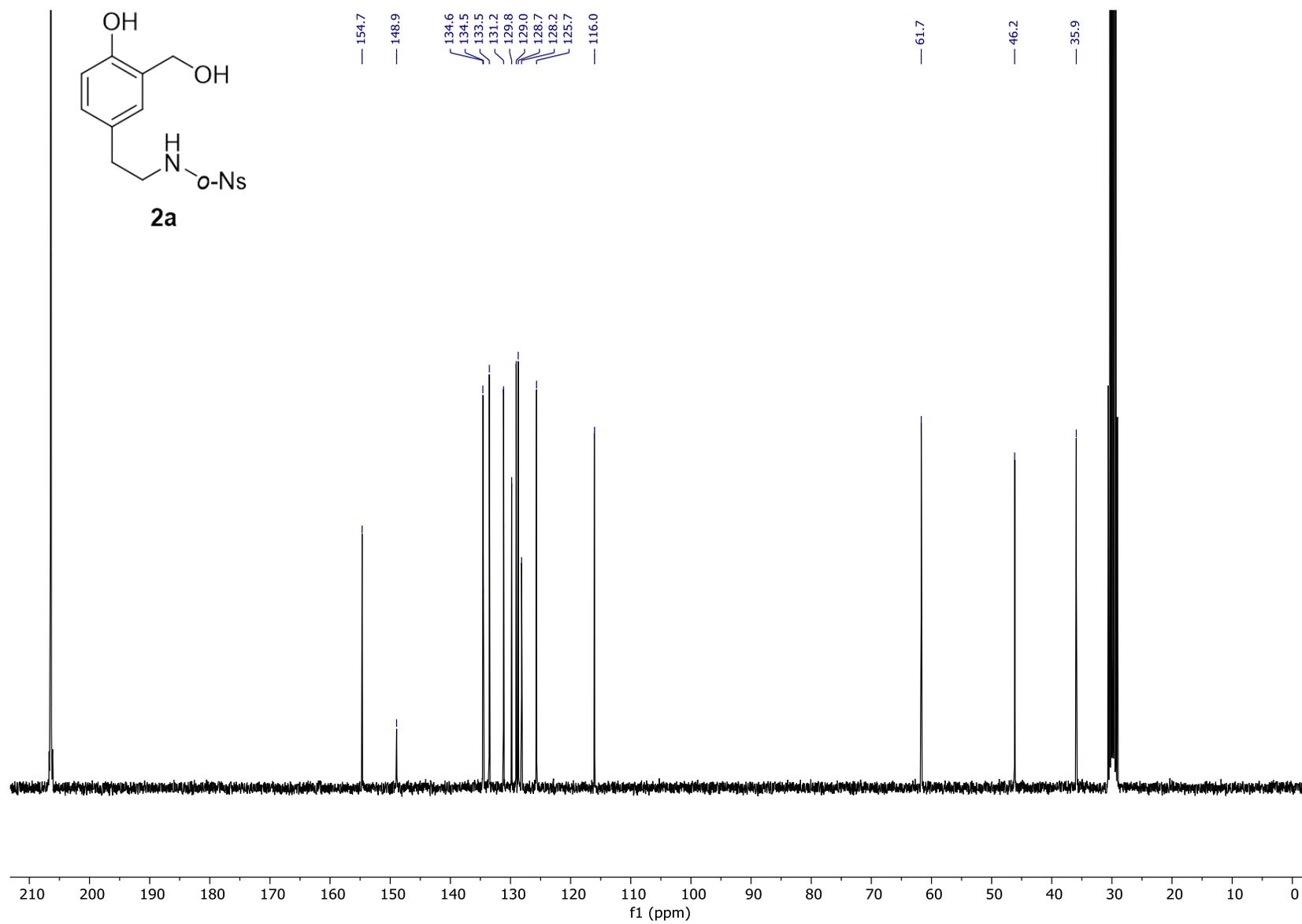
CDCl₃, 300 MHz



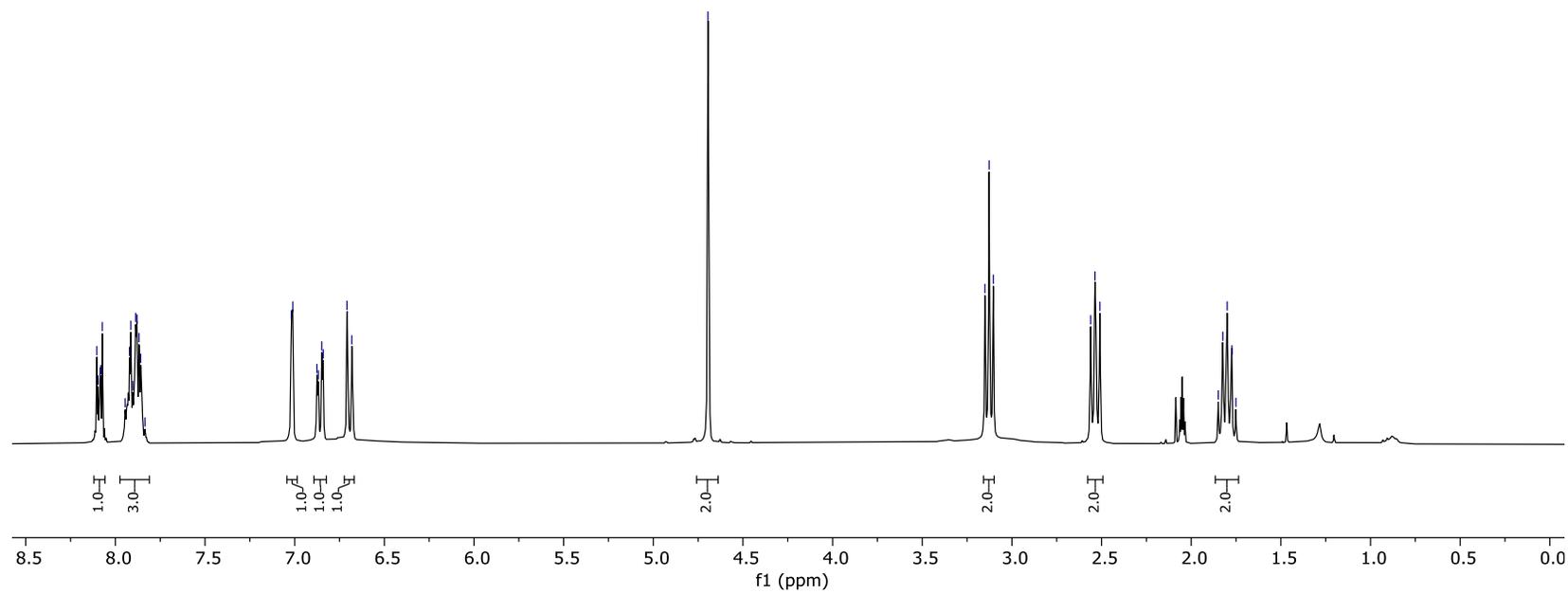
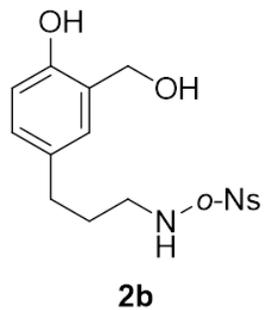
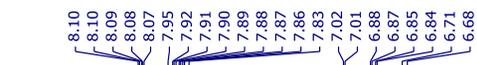
Acetone-*d*₆, 300 MHz



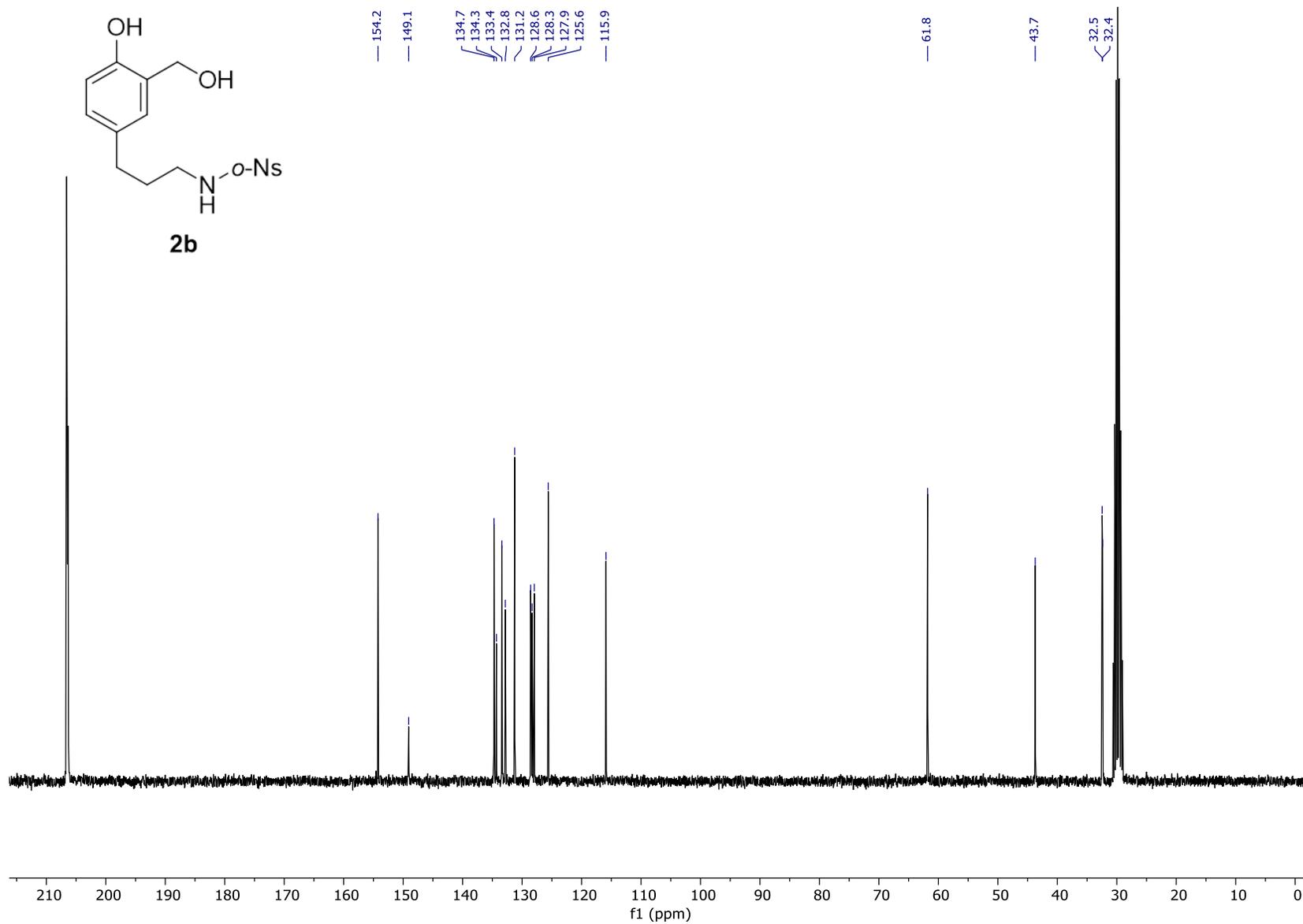
Acetone-*d*₆, 75 MHz



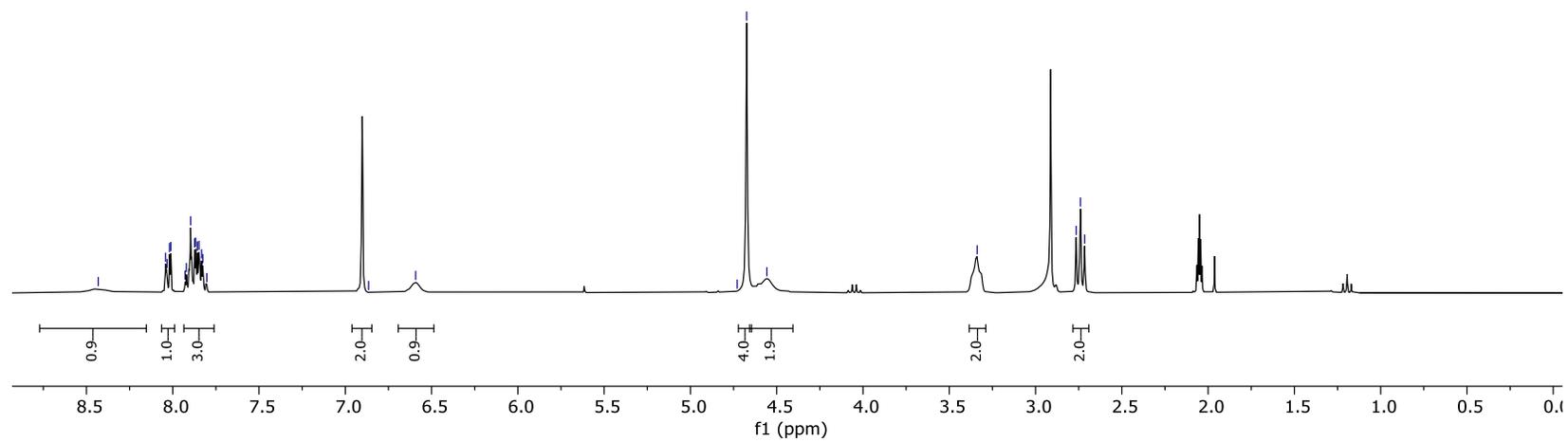
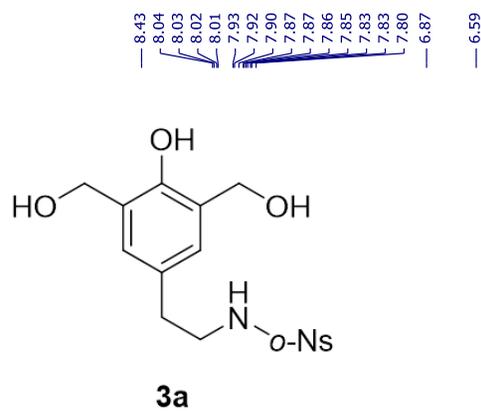
Acetone-*d*₆, 300 MHz



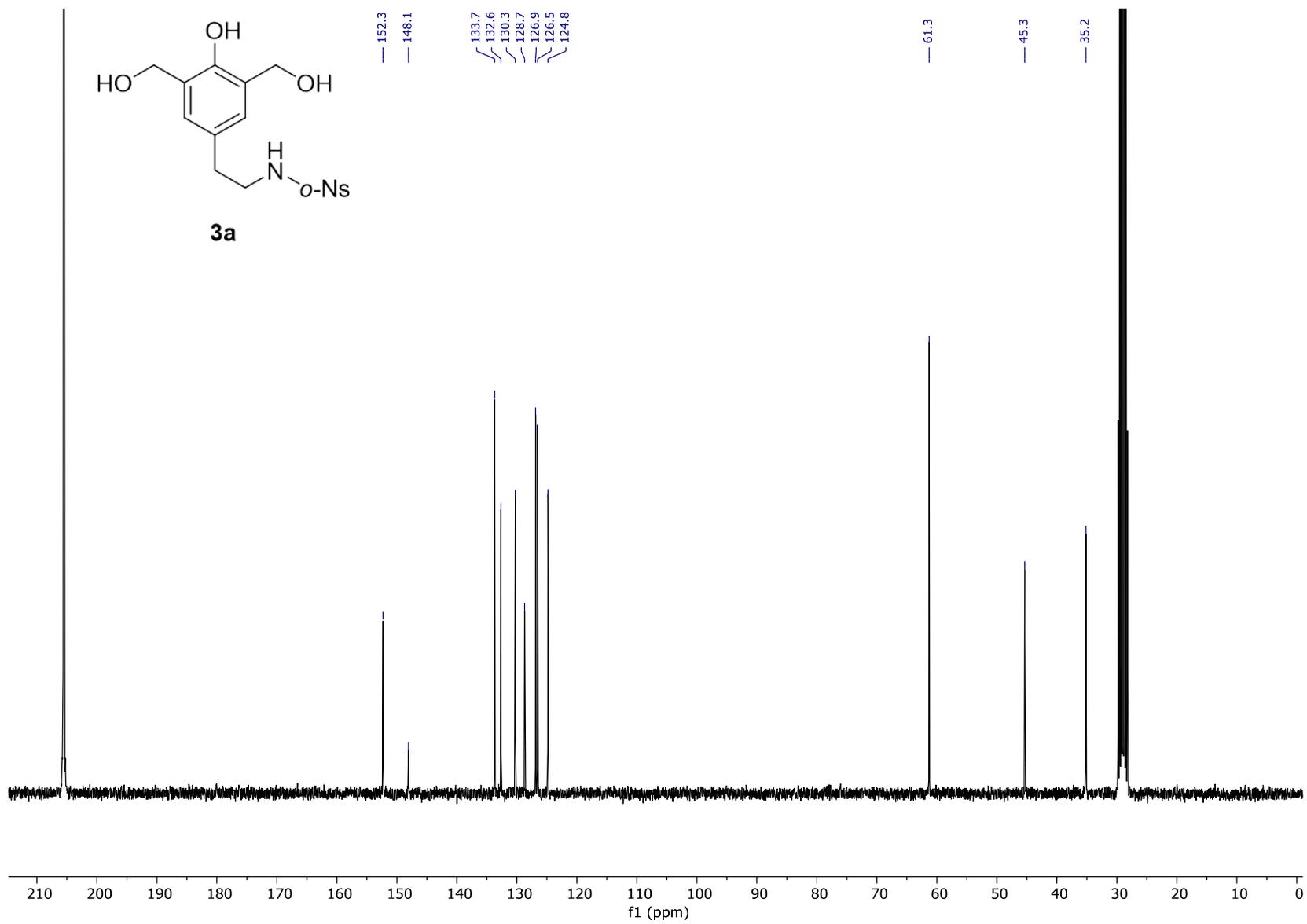
Acetone-*d*₆, 75 MHz



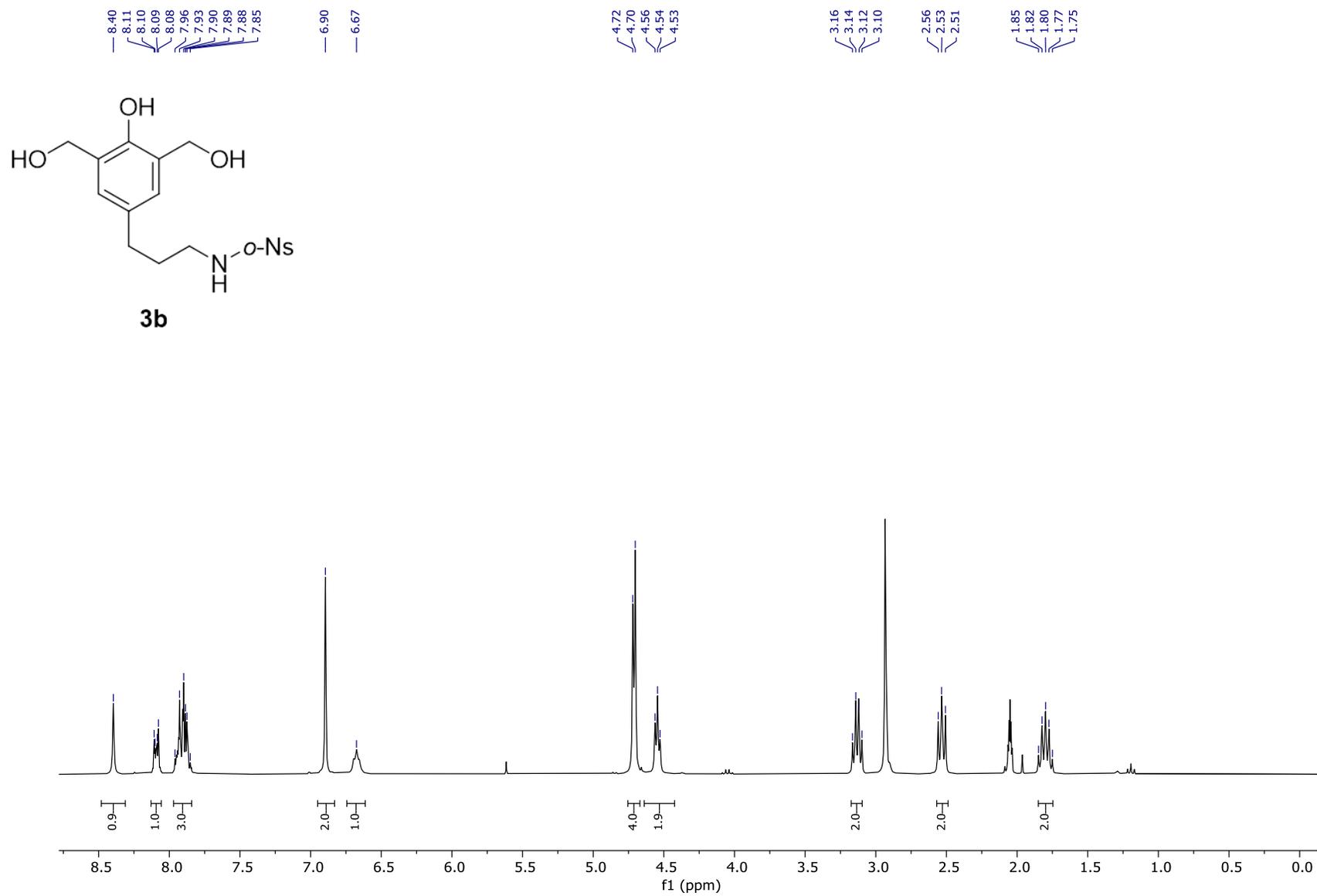
Acetone-*d*₆, 300 MHz



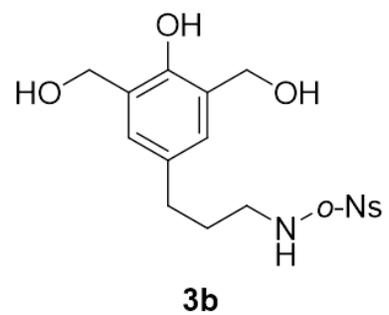
Acetone-*d*₆, 75 MHz



Acetone-*d*₆, 300 MHz



Acetone-*d*₆, 75 MHz

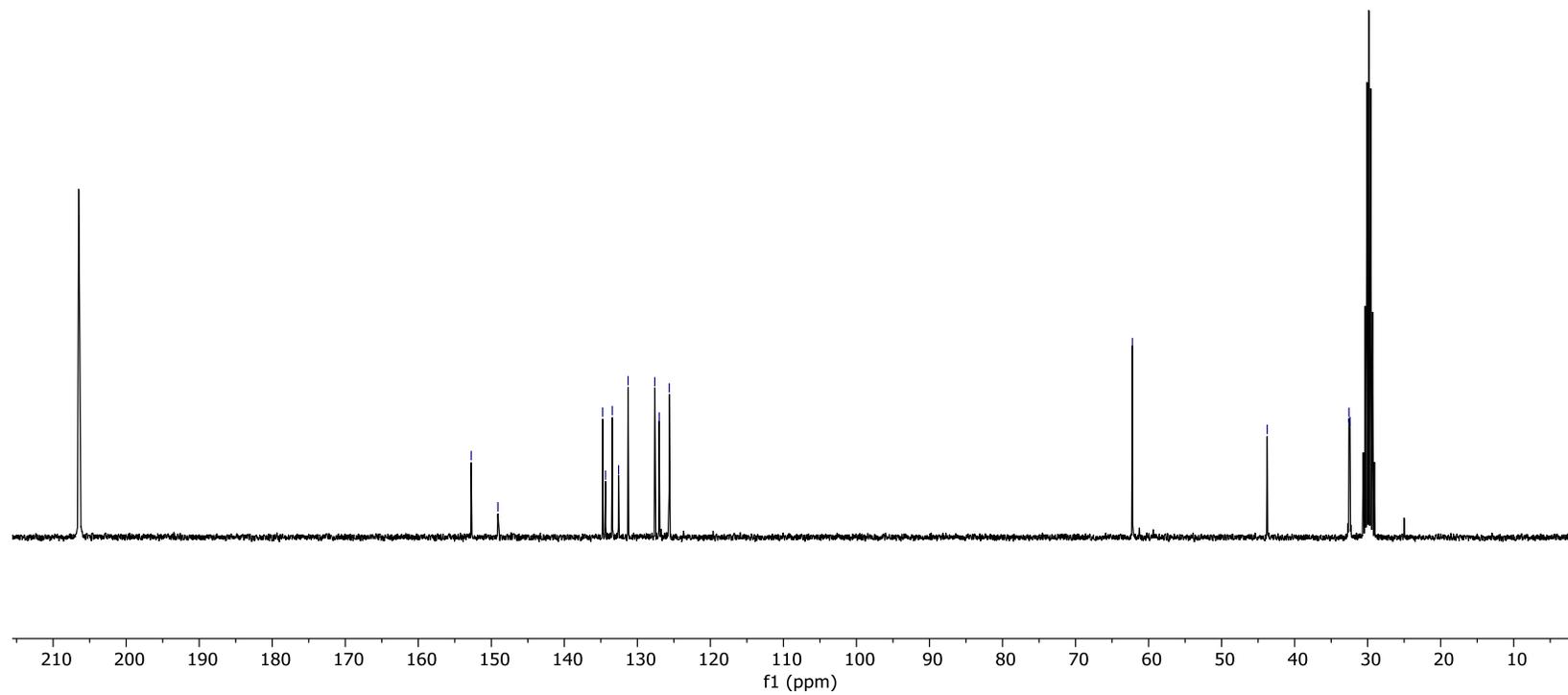


152.76
149.10
134.75
134.35
133.43
132.57
131.27
127.62
127.01
125.63

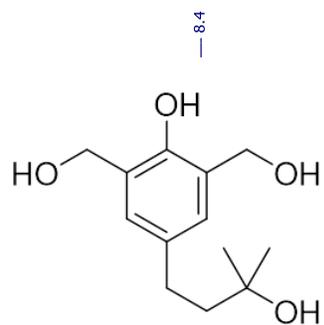
62.21

43.75

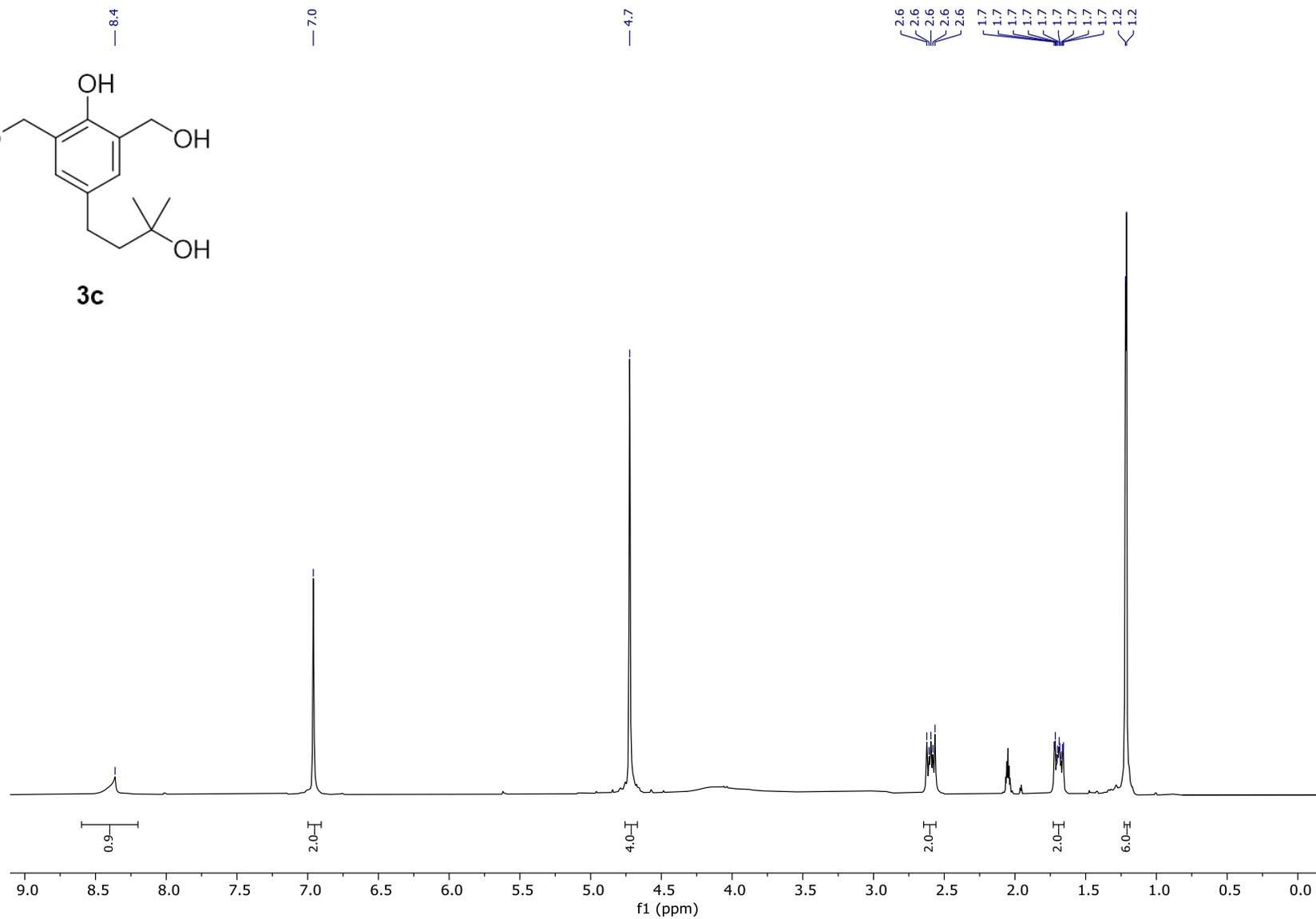
32.56
32.42



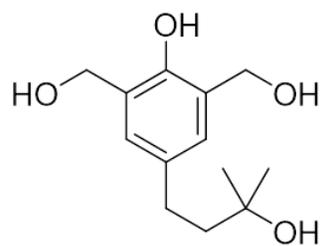
Acetone-*d*₆, 300 MHz



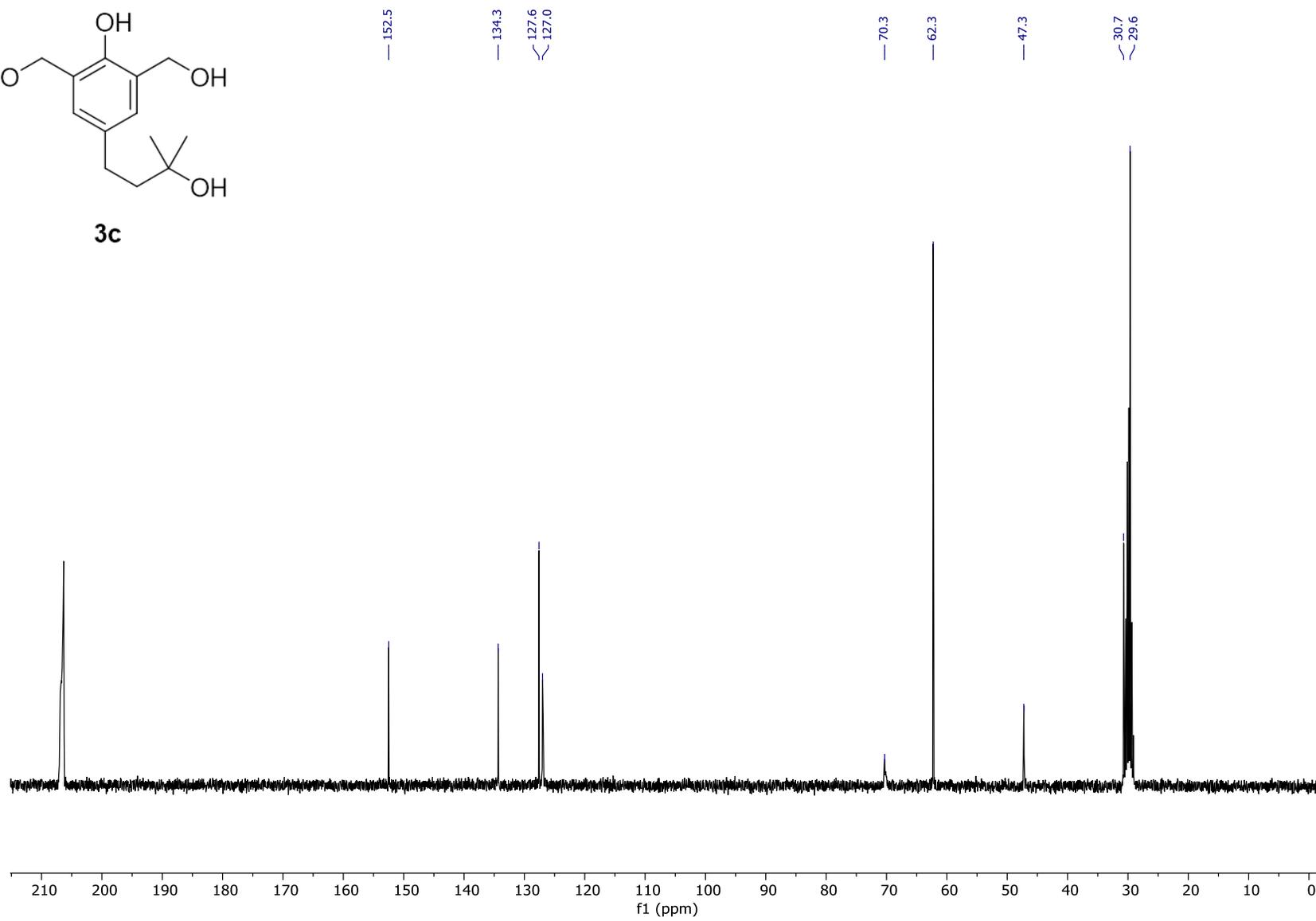
3c



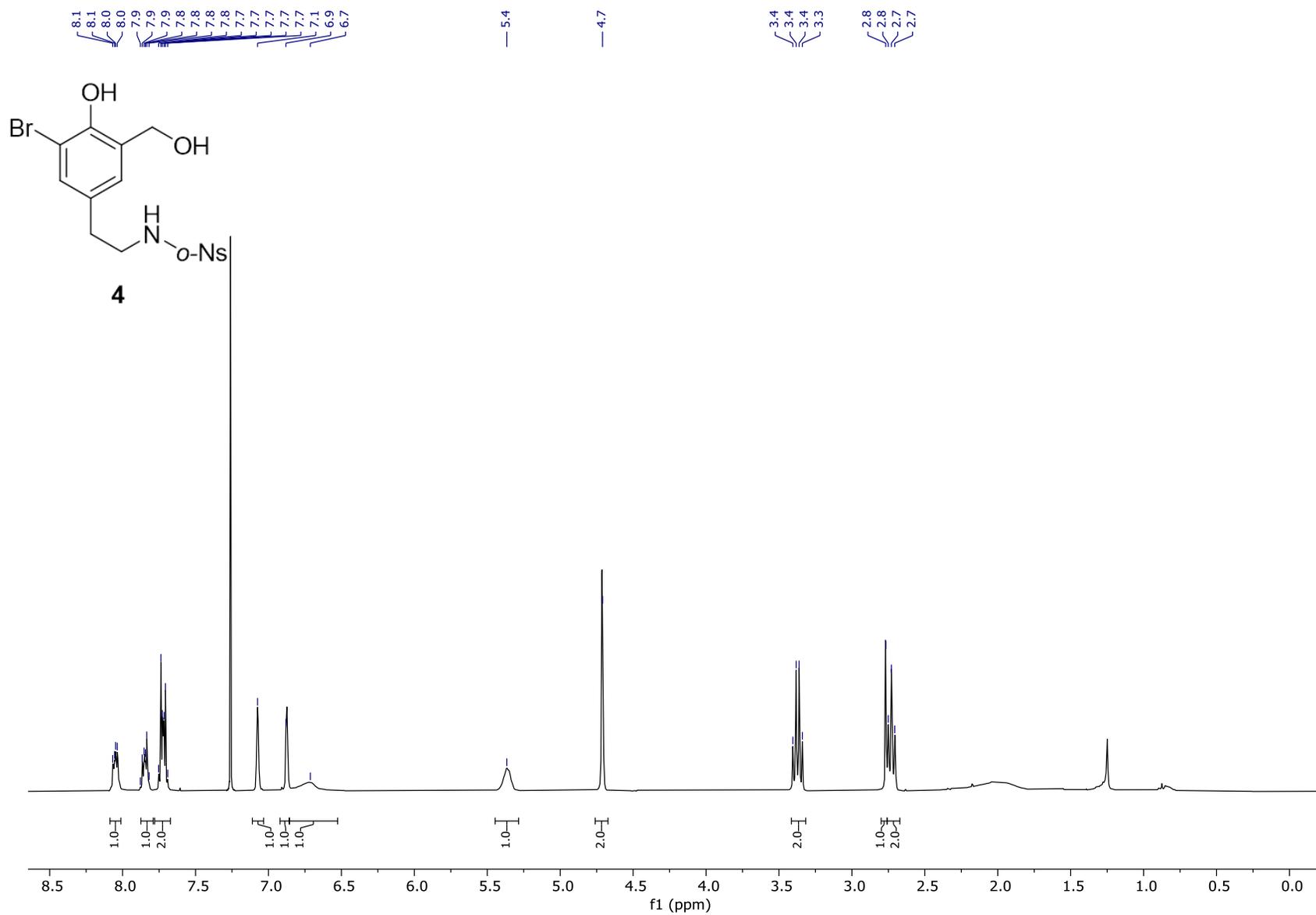
Acetone-*d*₆, 75 MHz



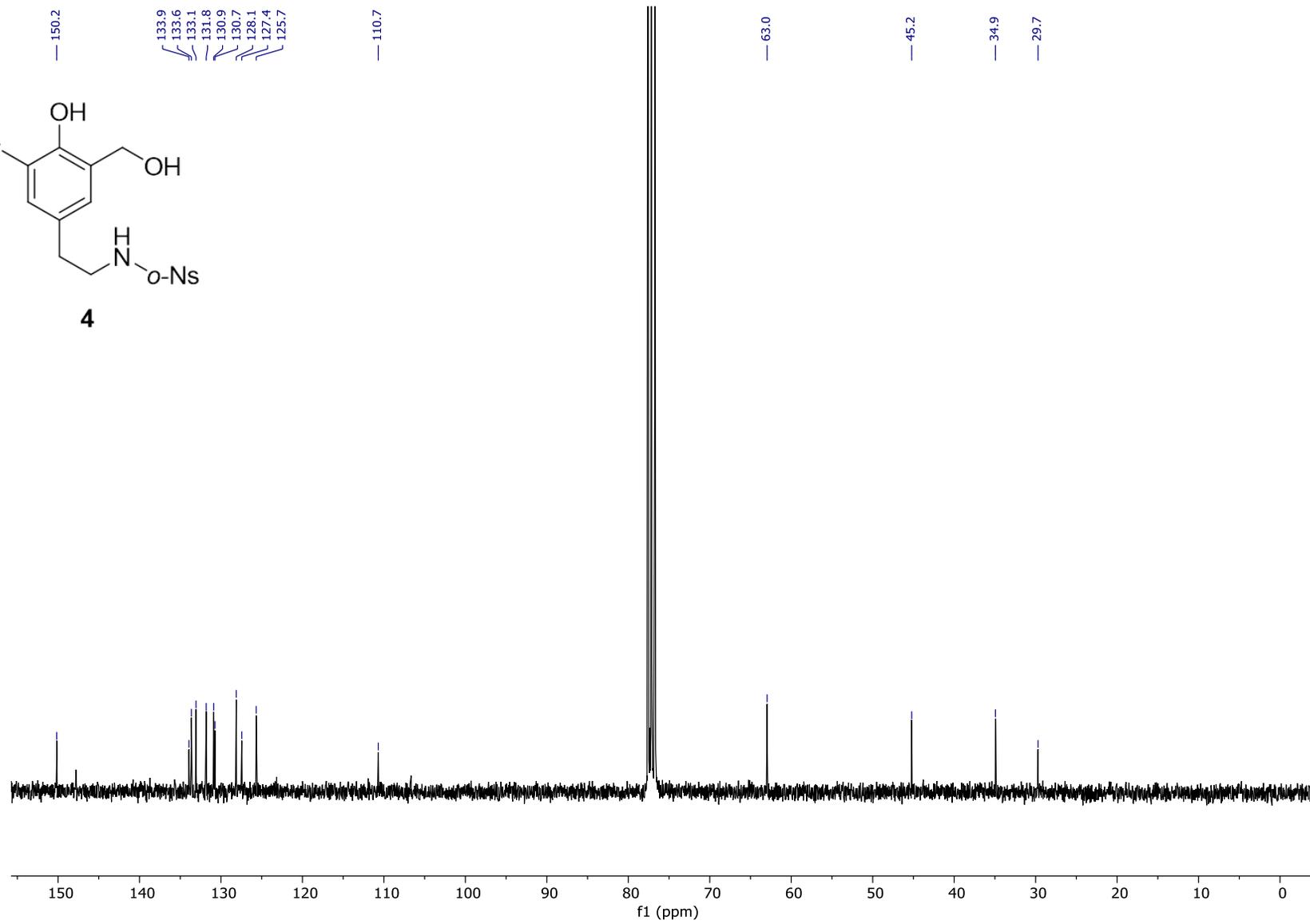
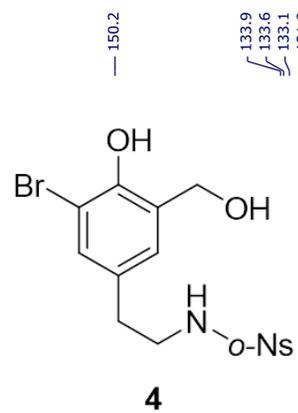
3c



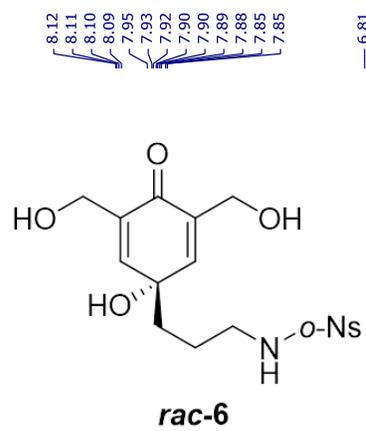
CDCl₃, 300 MHz



CDCl₃, 75 MHz



Acetone-*d*₆, 300 MHz



8.12
8.11
8.10
8.09
7.95
7.93
7.92
7.90
7.89
7.88
7.85
7.85

6.81
6.68

4.55

4.26

4.01

3.99

3.98

3.97

3.16

3.14

3.12

3.10

1.80

1.77

1.75

1.74

1.55

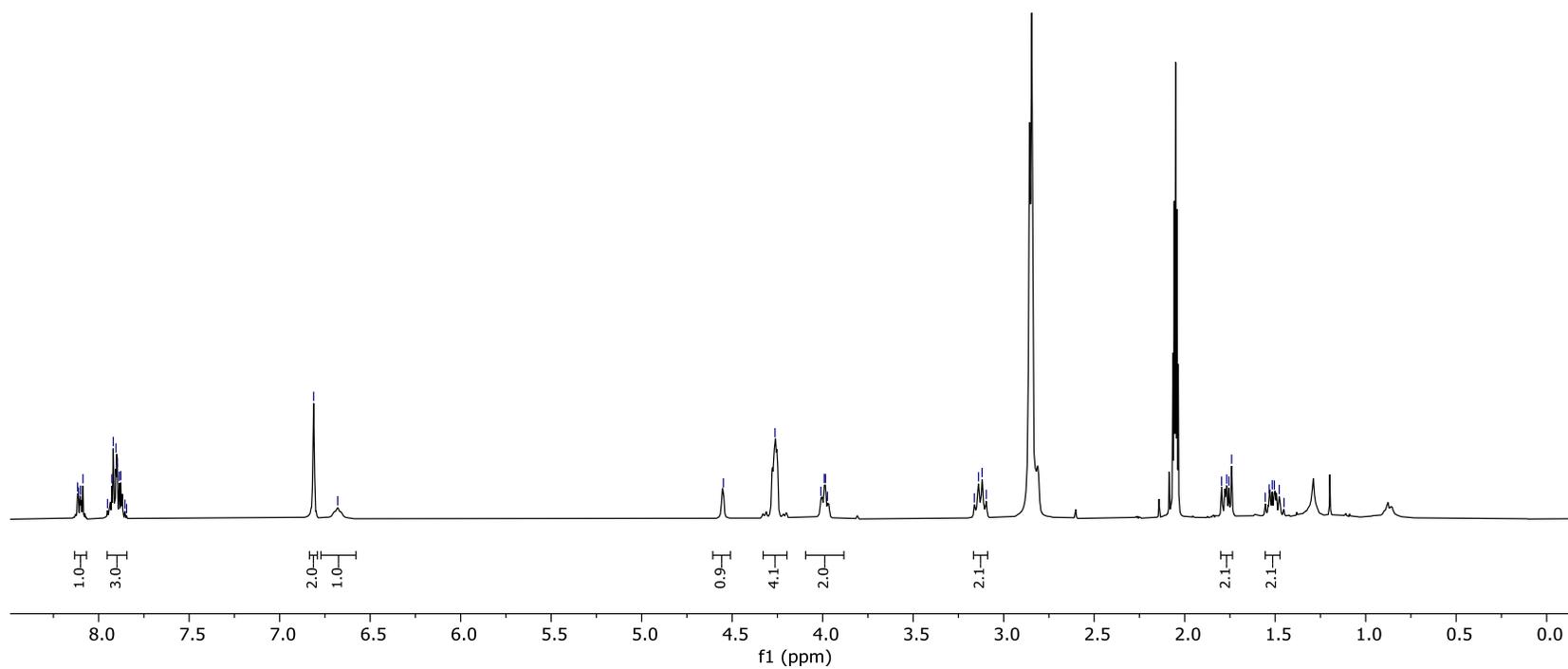
1.53

1.52

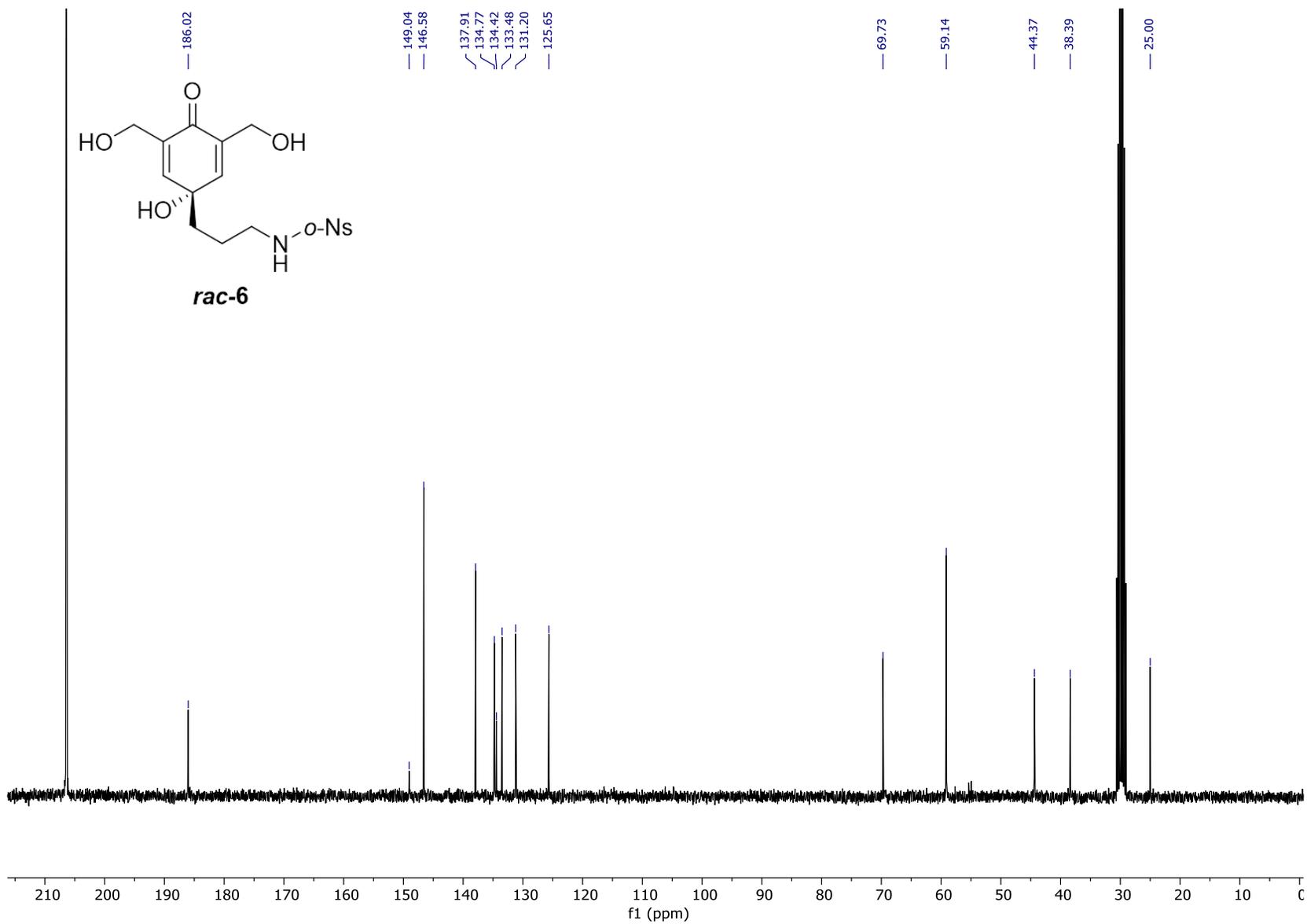
1.50

1.48

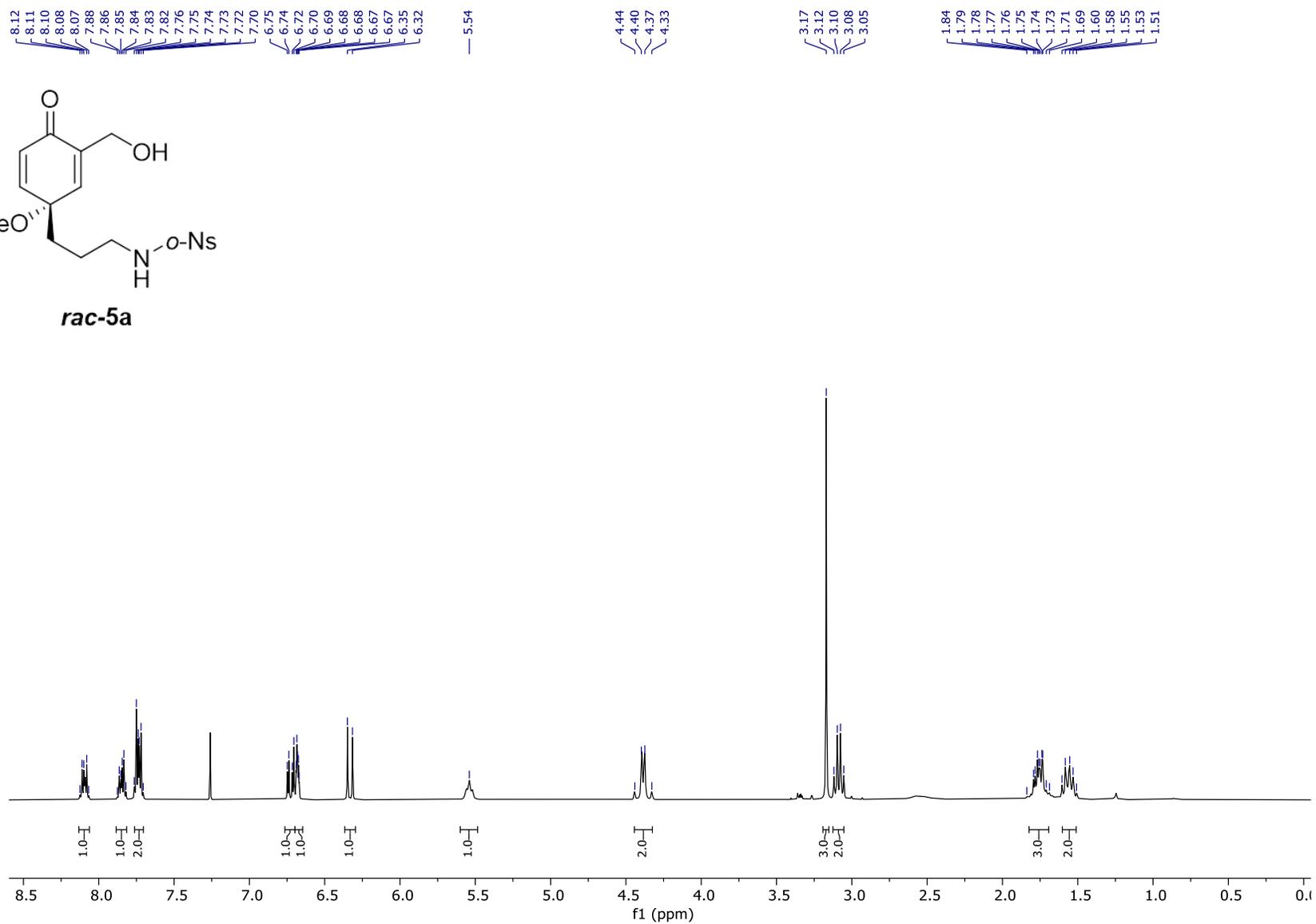
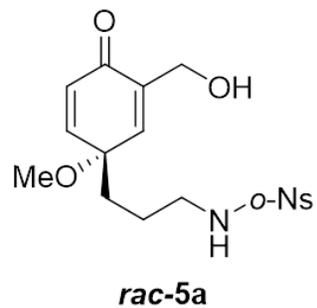
1.45



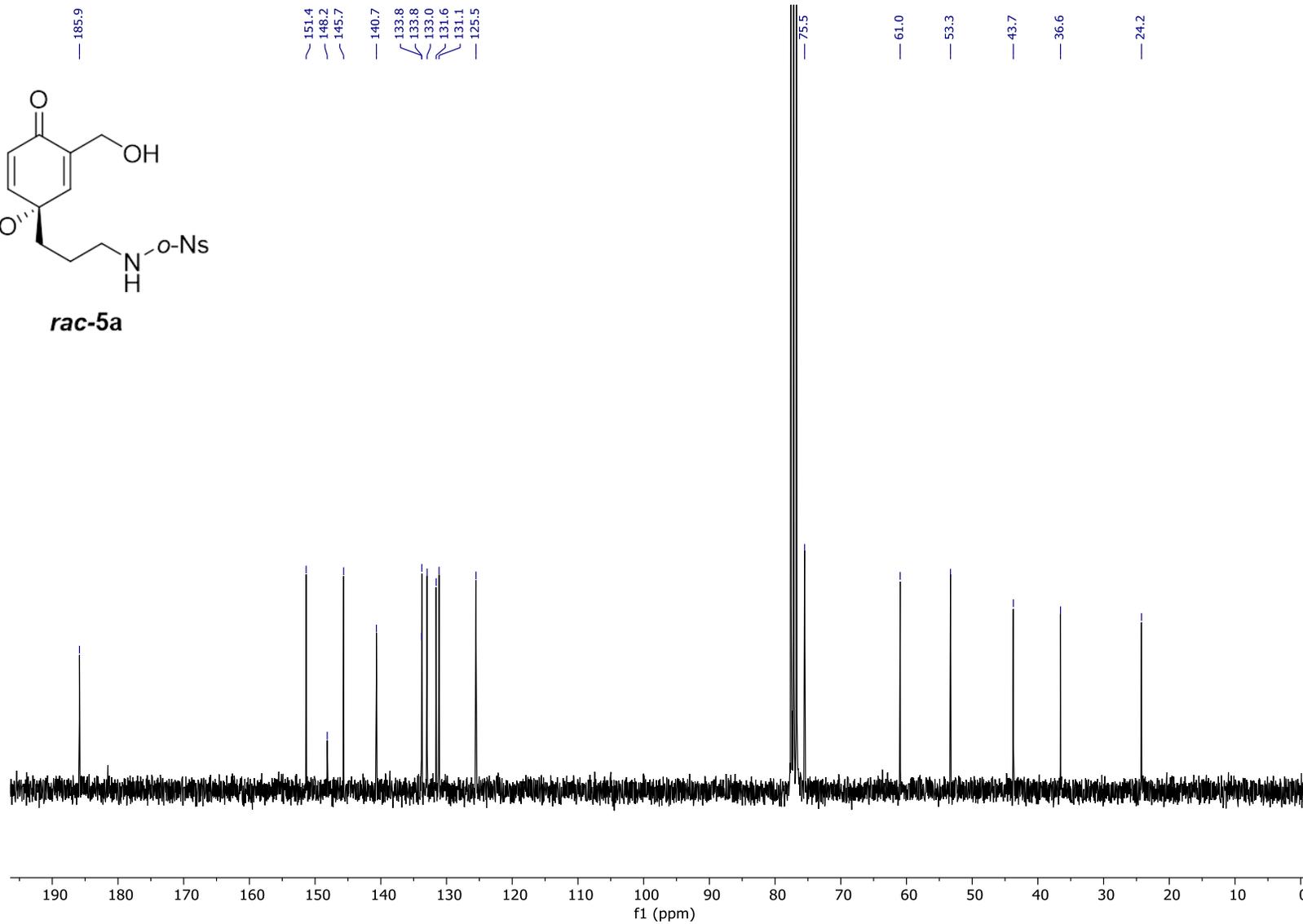
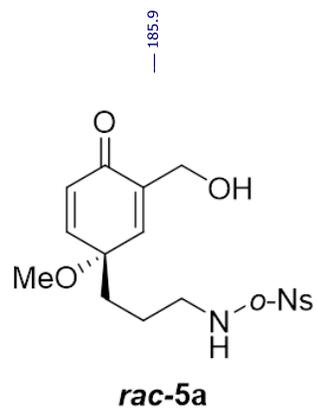
Acetone-*d*₆, 75 MHz



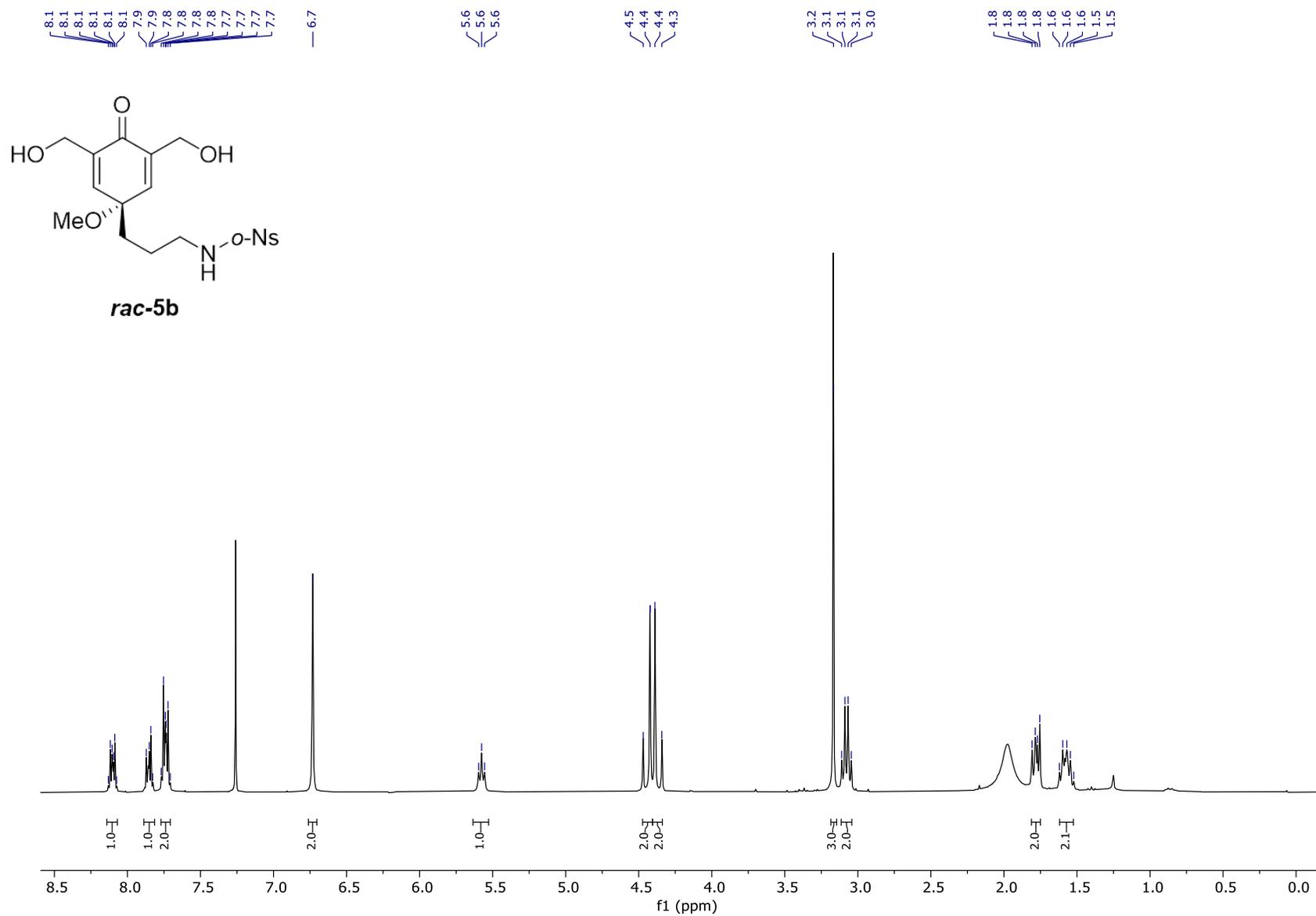
CDCl₃, 300 MHz



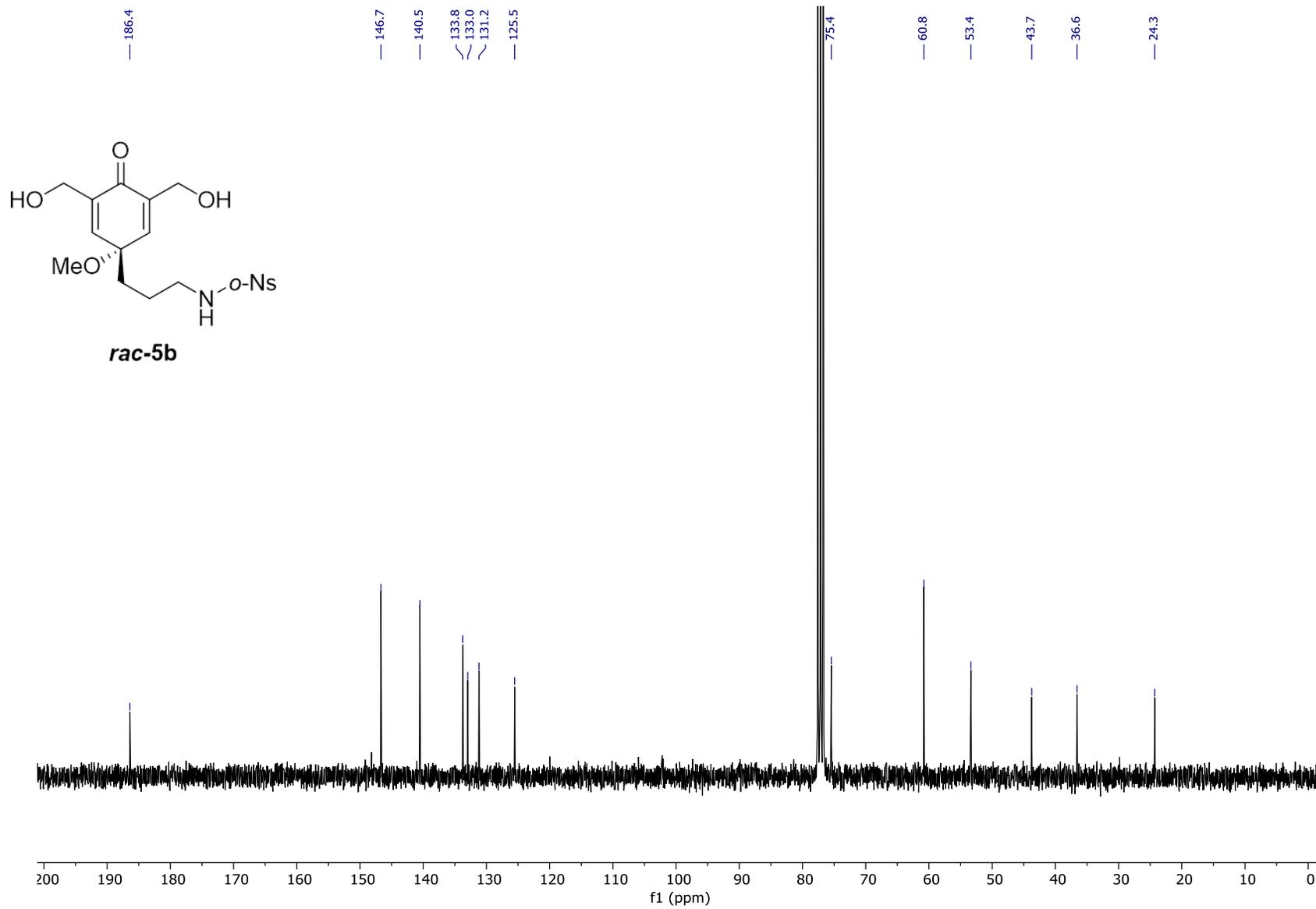
CDCl₃, 75 MHz



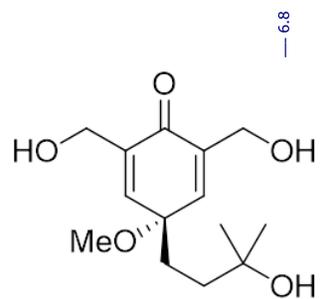
CDCl₃, 300 MHz



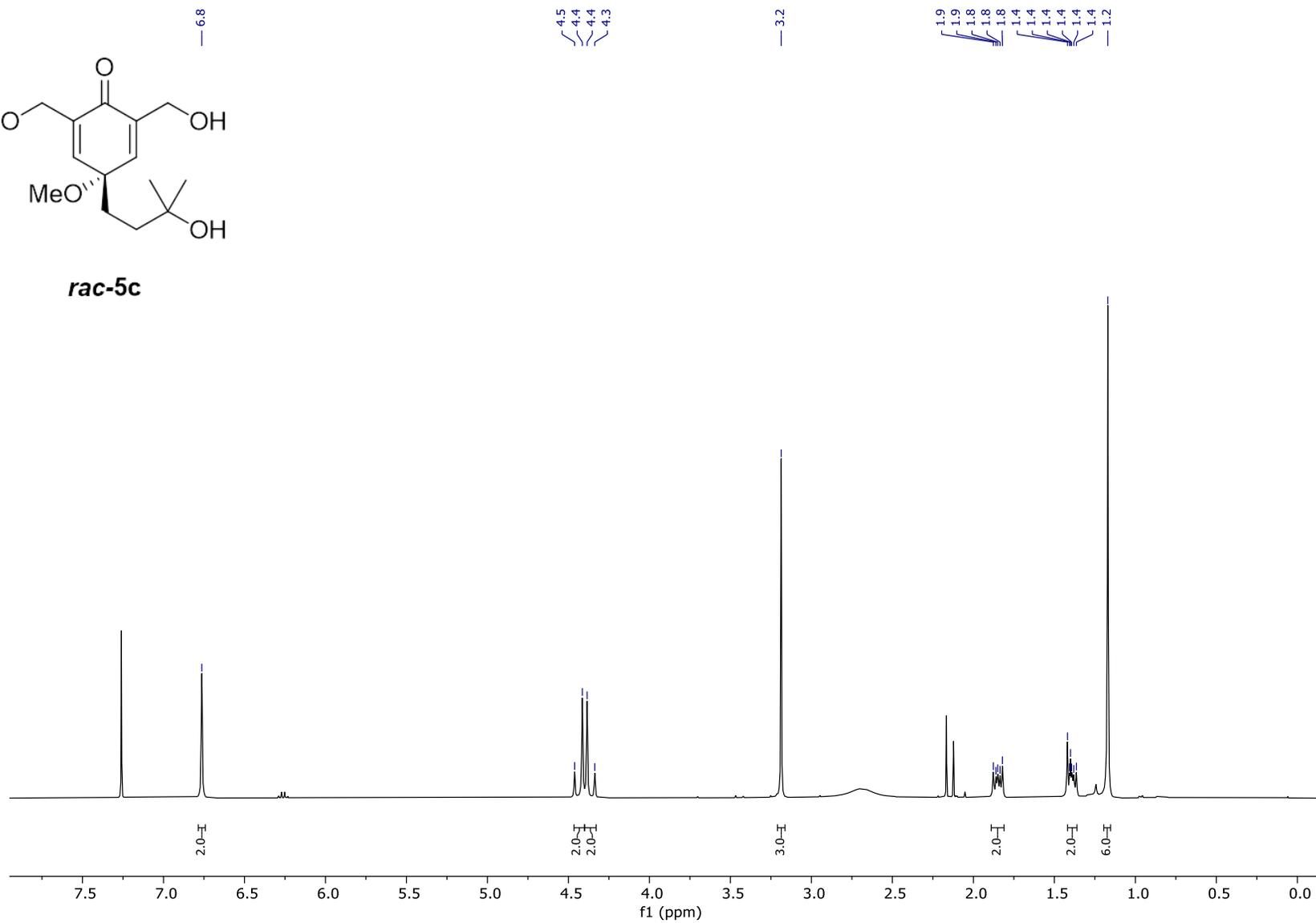
CDCl₃, 75 MHz



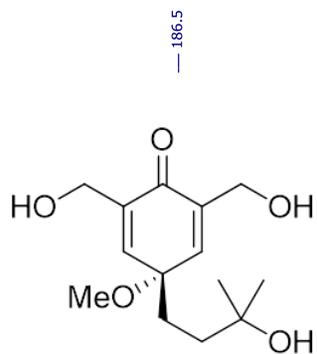
CDCl₃, 300 MHz



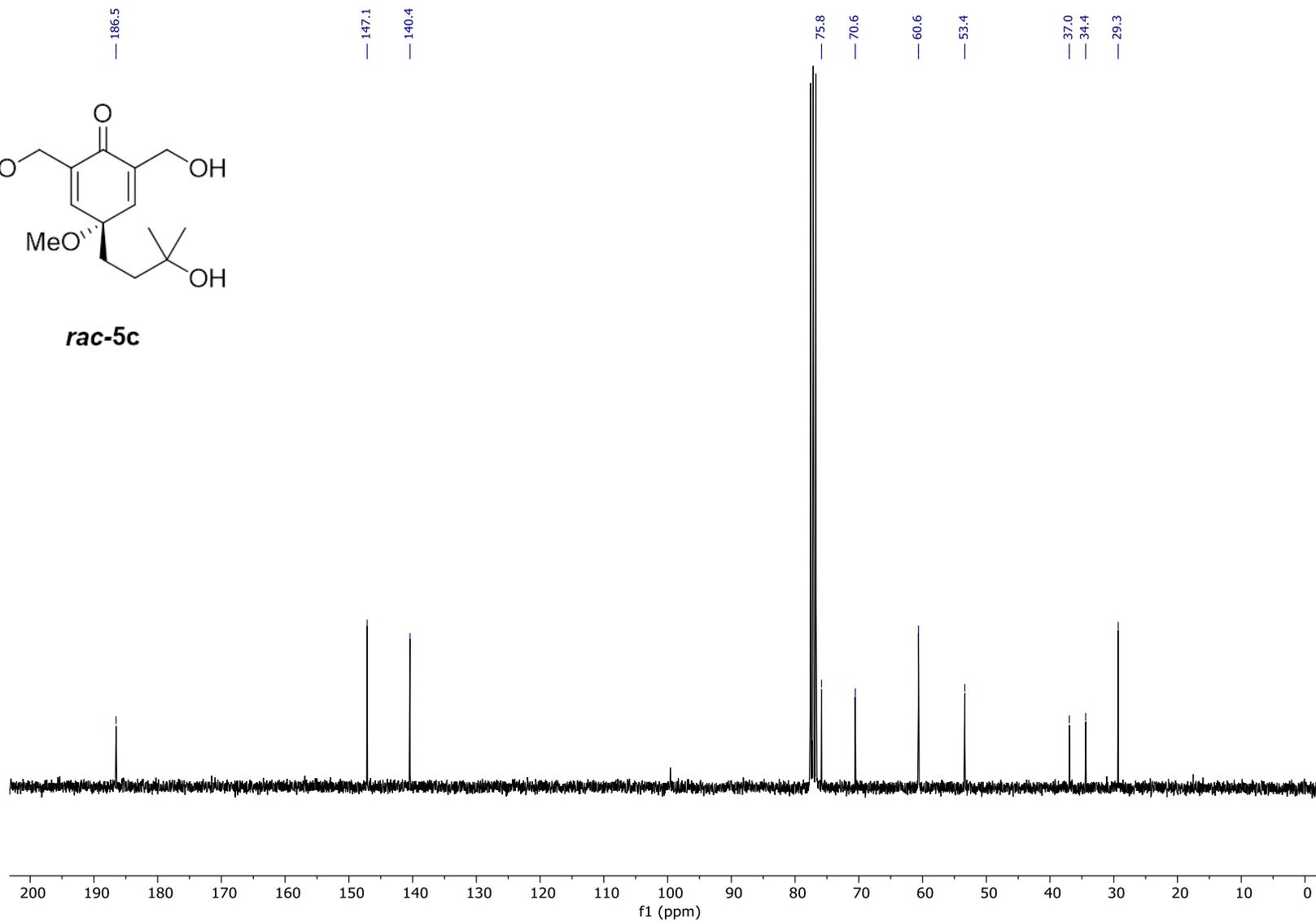
rac-5c



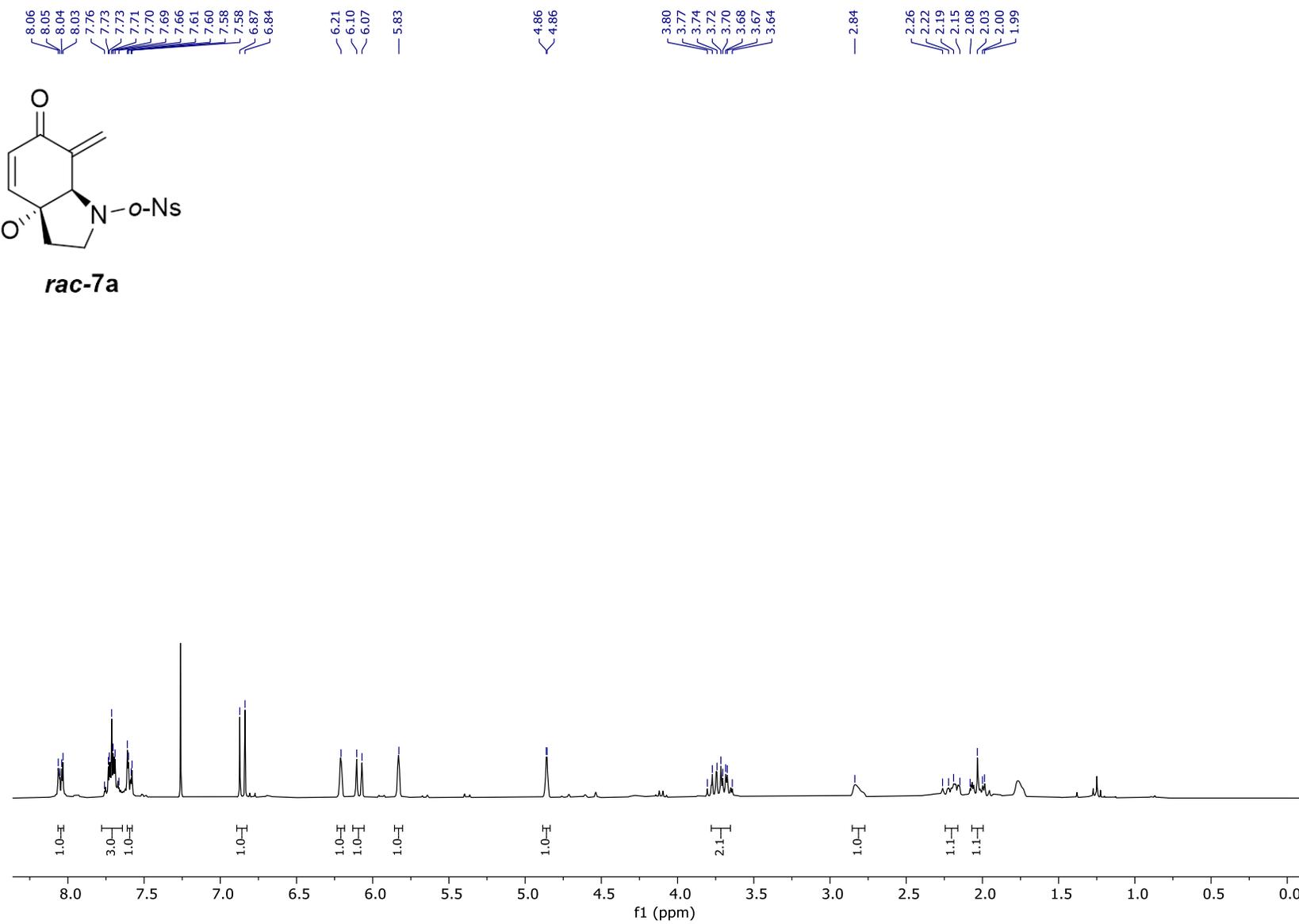
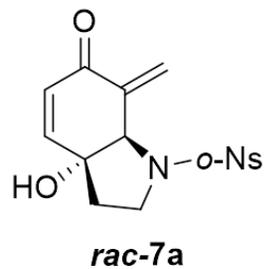
CDCl₃, 75 MHz



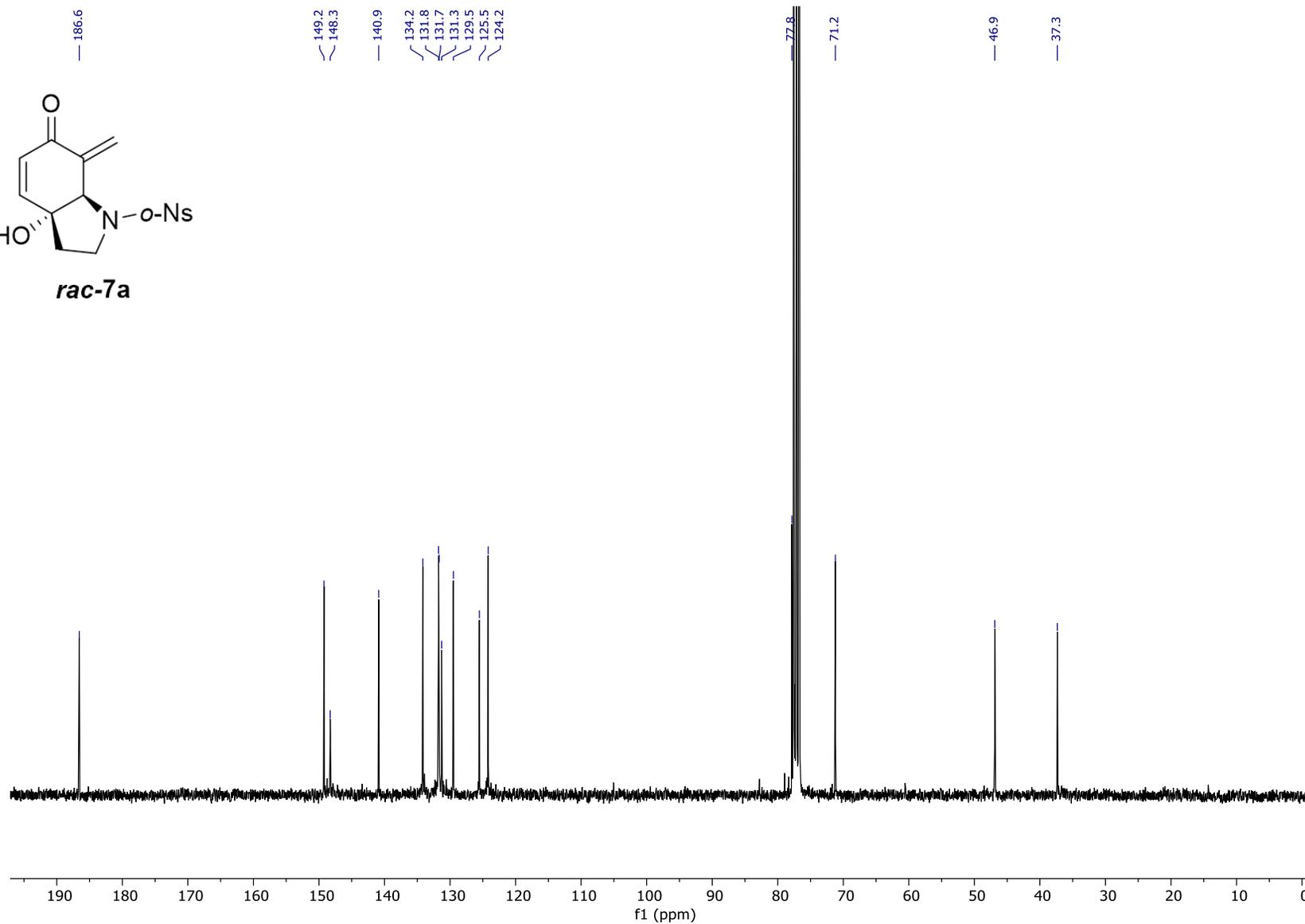
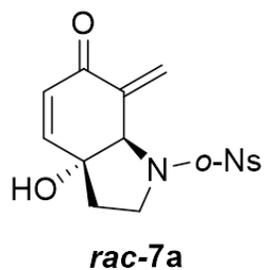
rac-5c



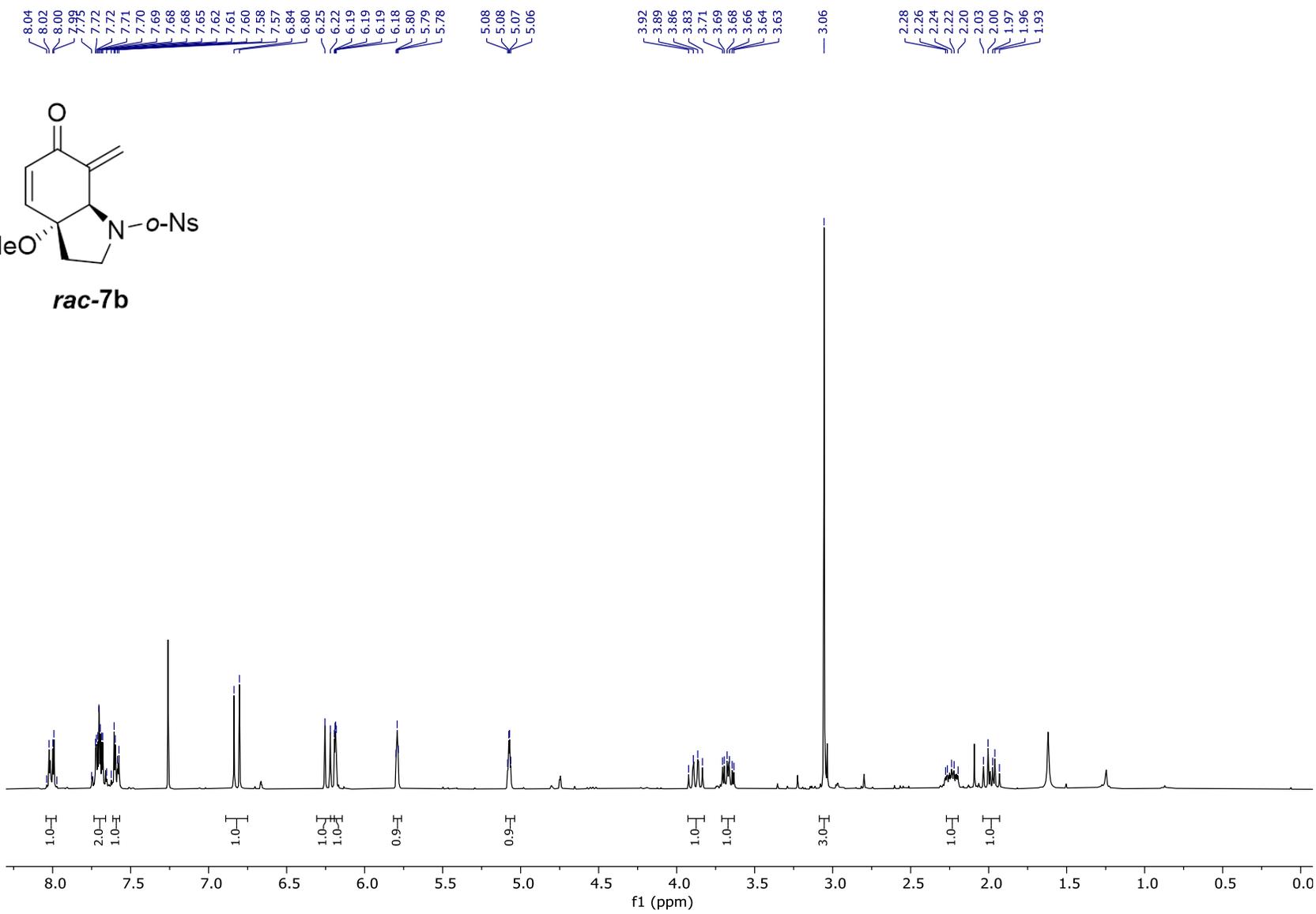
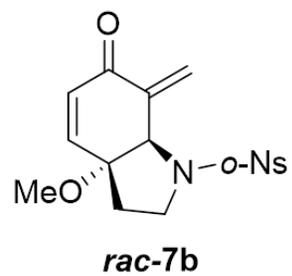
CDCl₃, 300 MHz



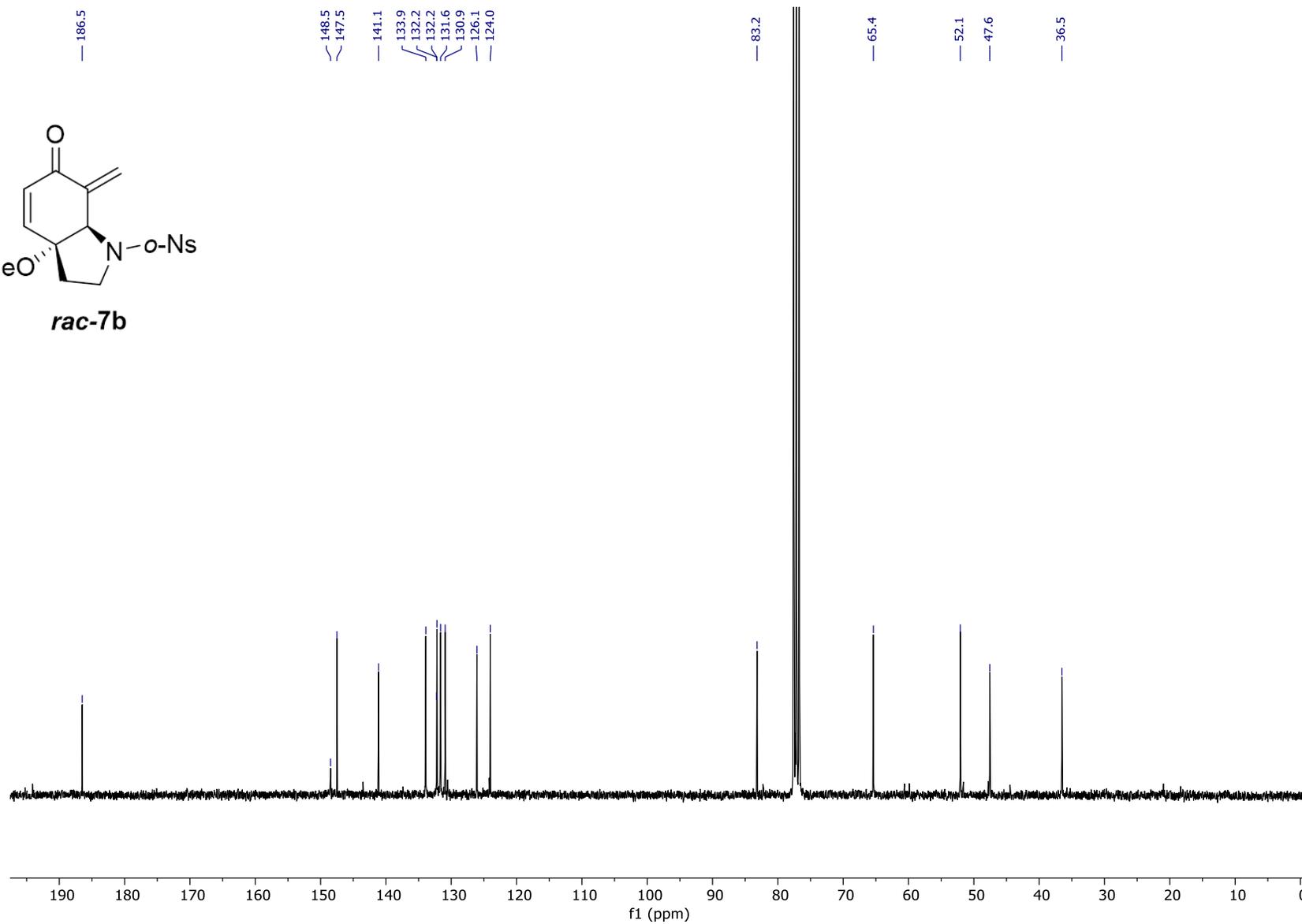
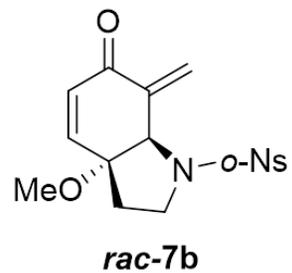
CDCl₃, 75 MHz



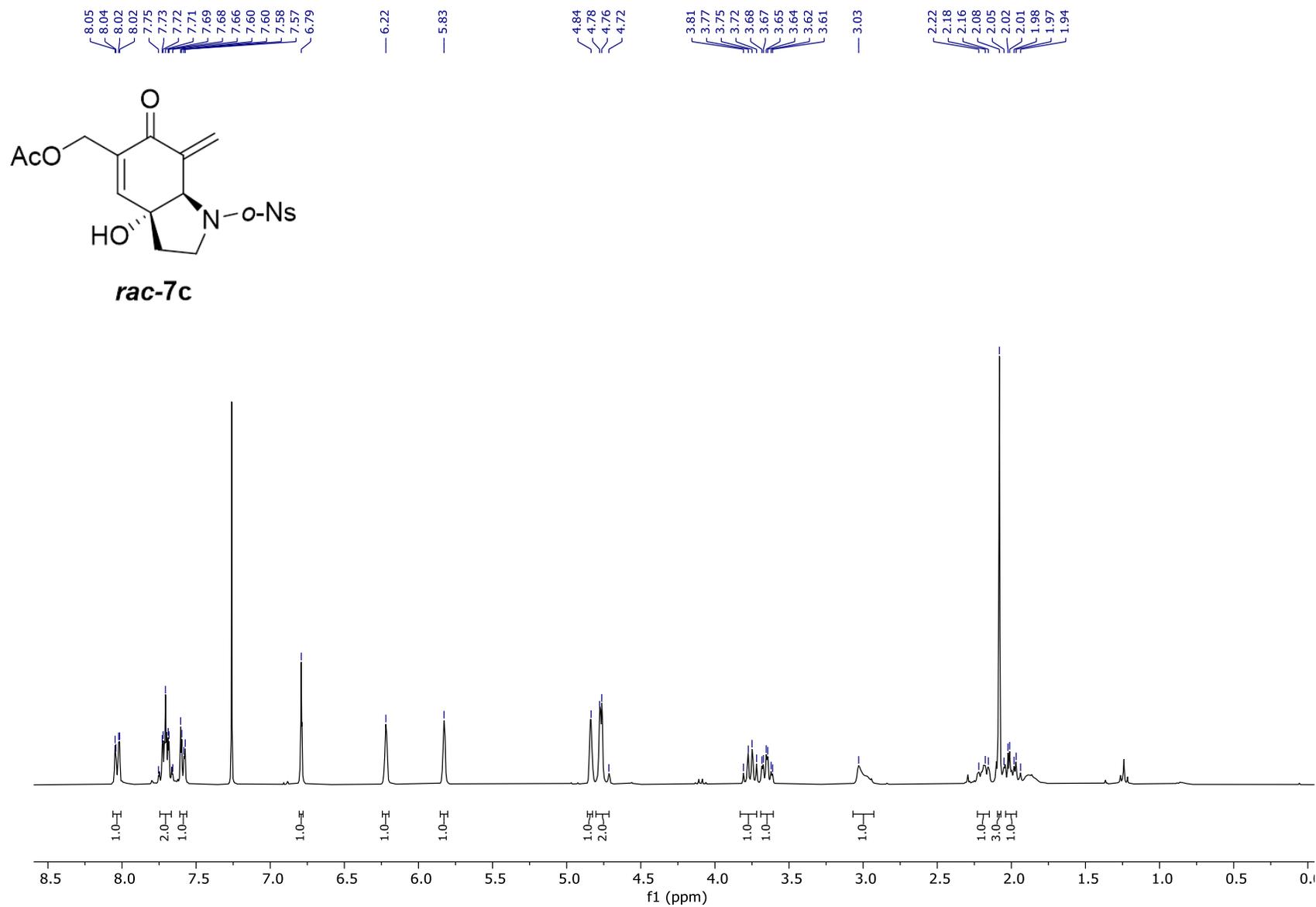
CDCl₃, 300 MHz



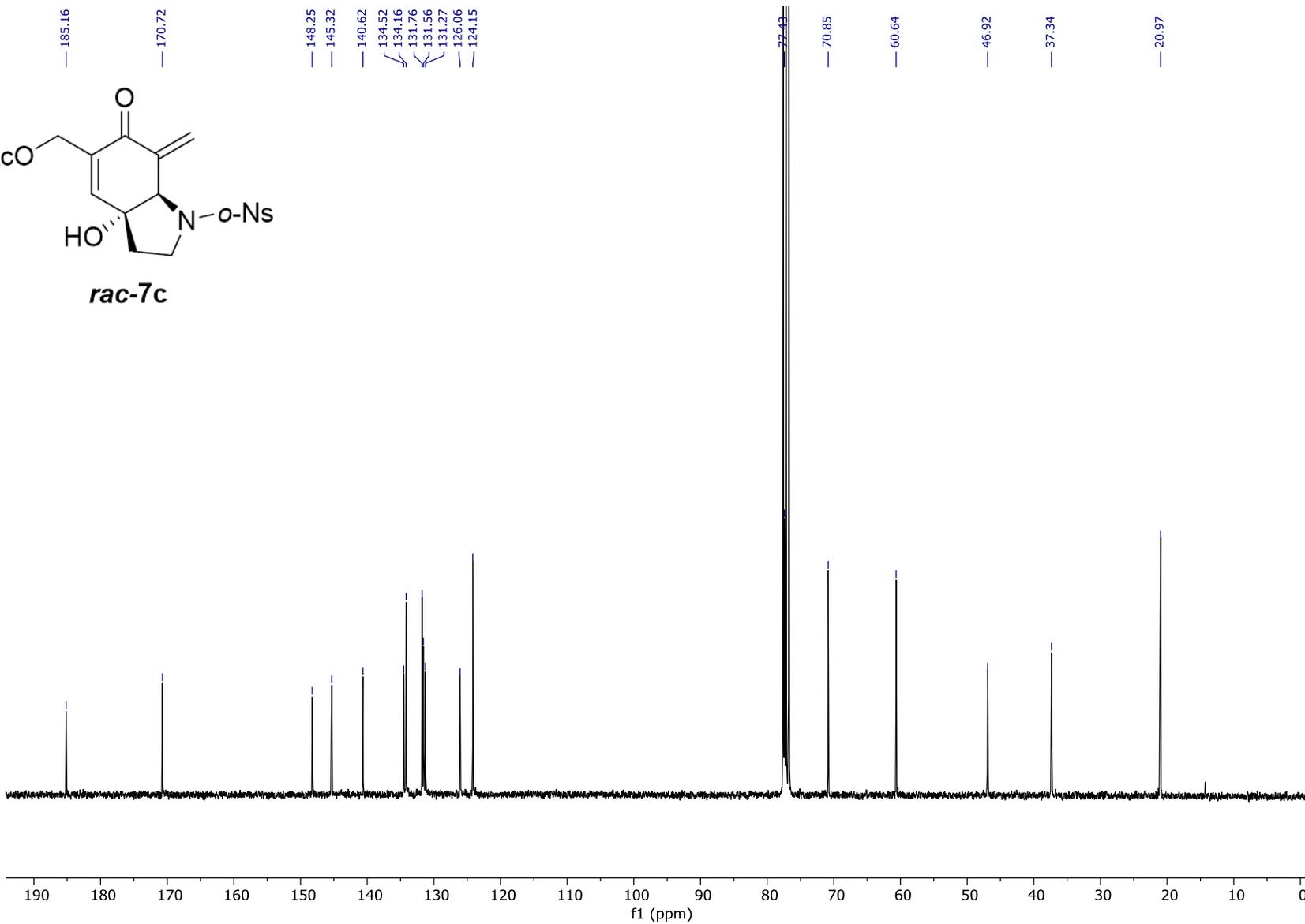
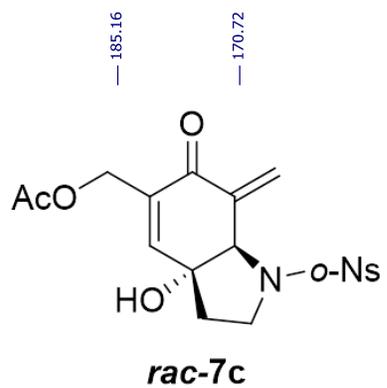
CDCl₃, 75 MHz



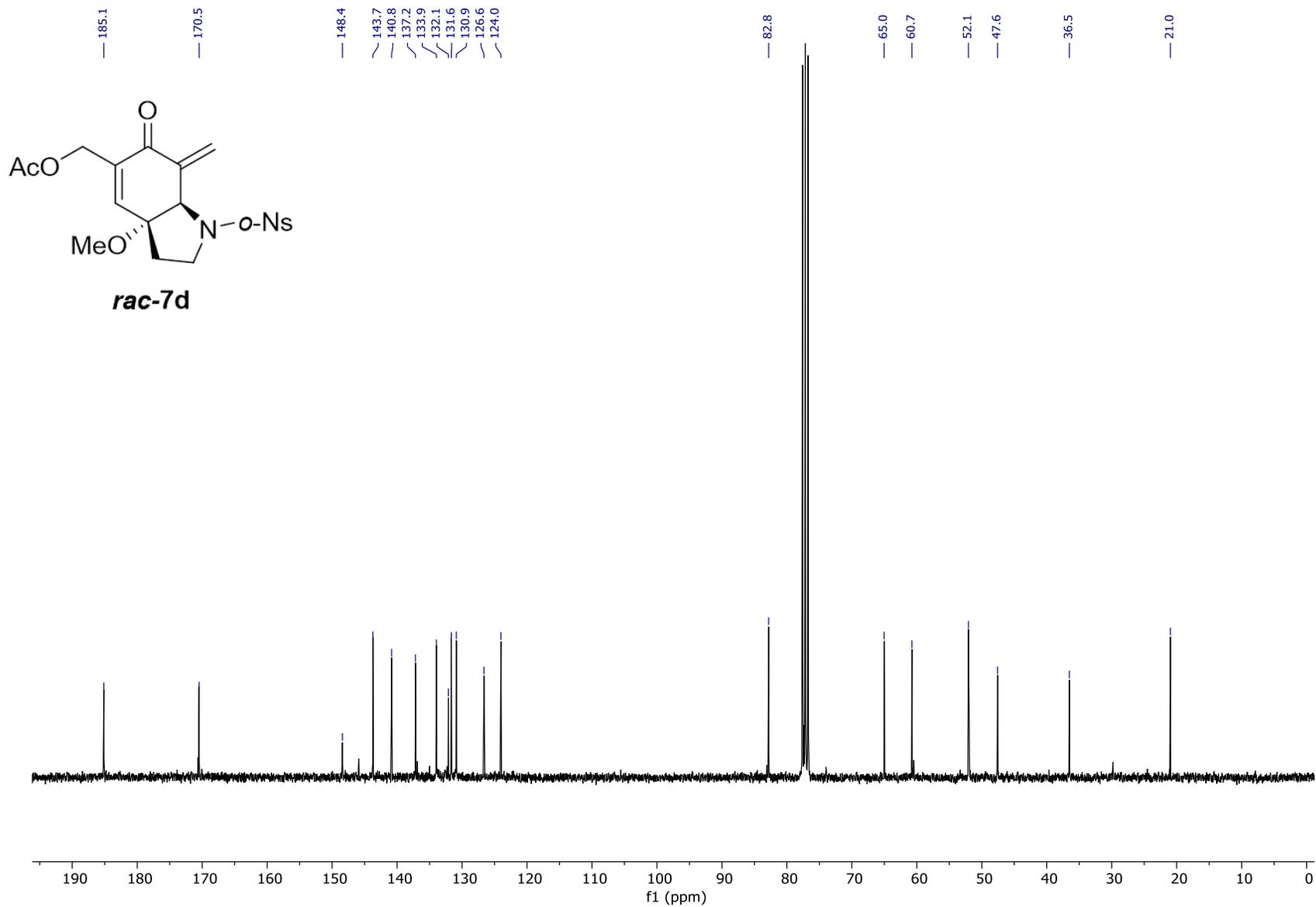
CDCl₃, 300 MHz



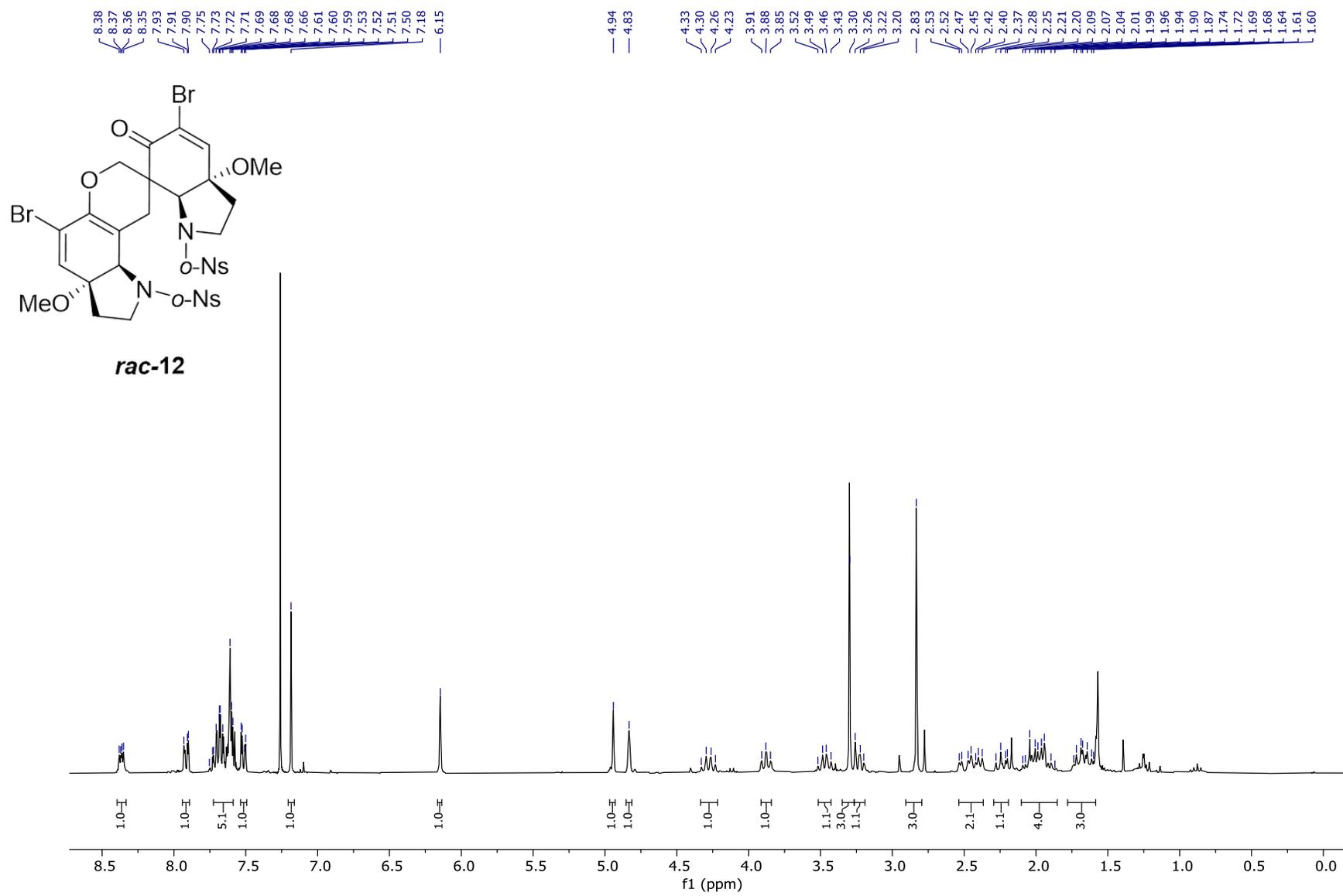
CDCl₃, 75 MHz



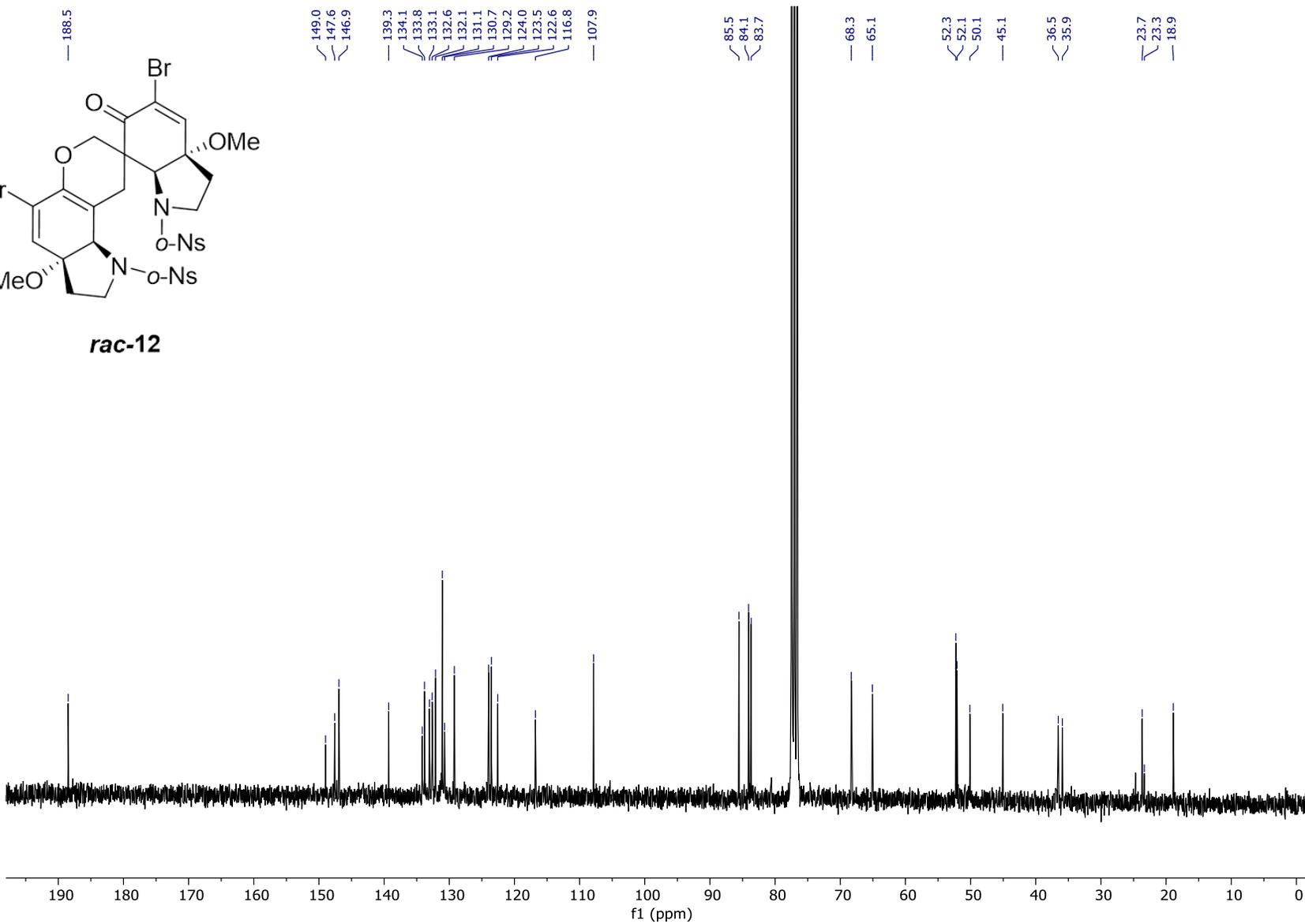
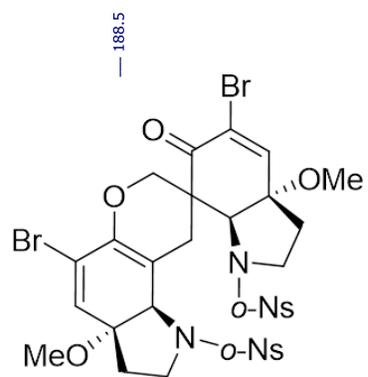
CDCl₃, 75 MHz



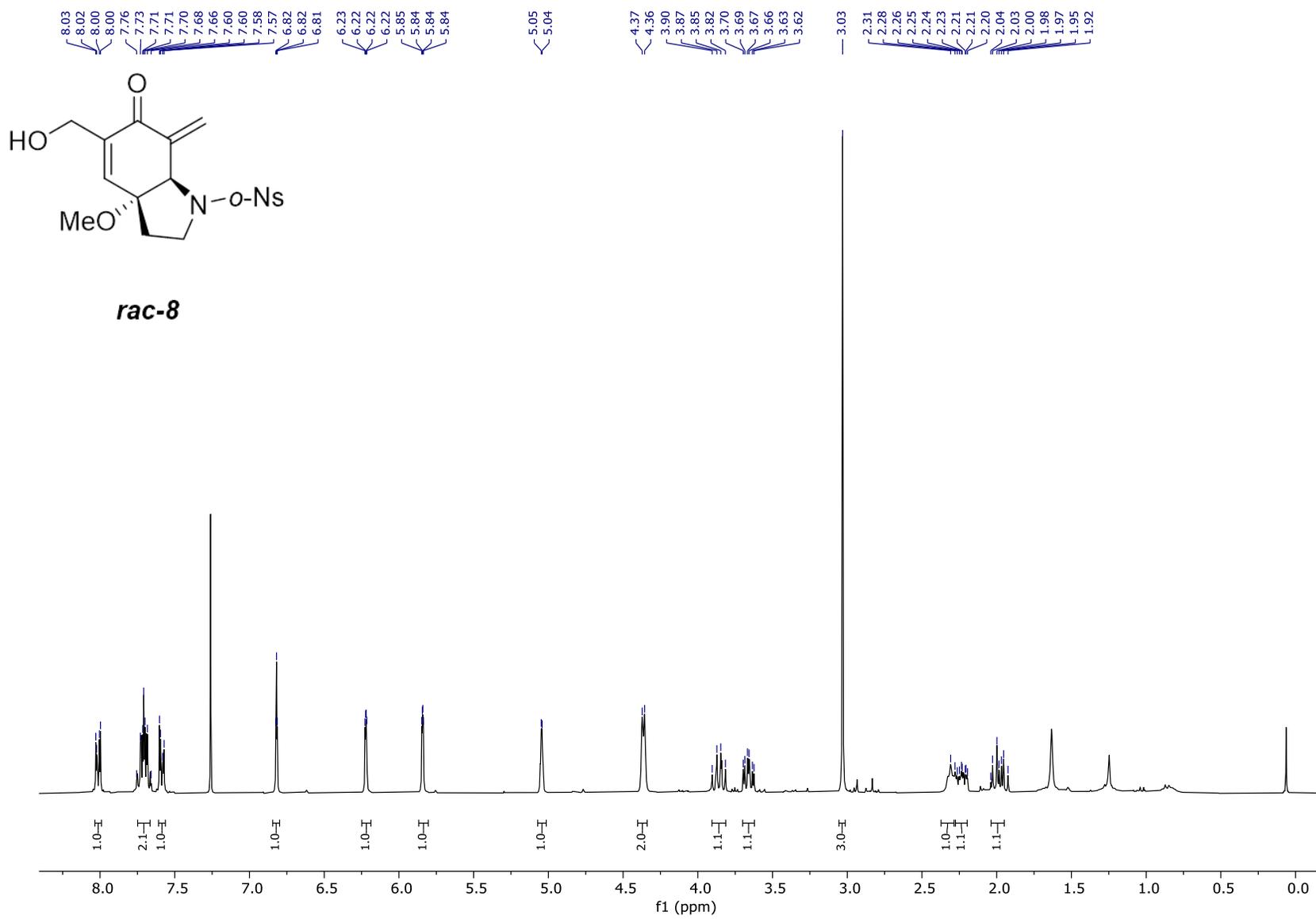
CDCl₃, 300 MHz



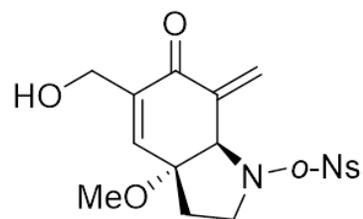
CDCl₃, 75 MHz



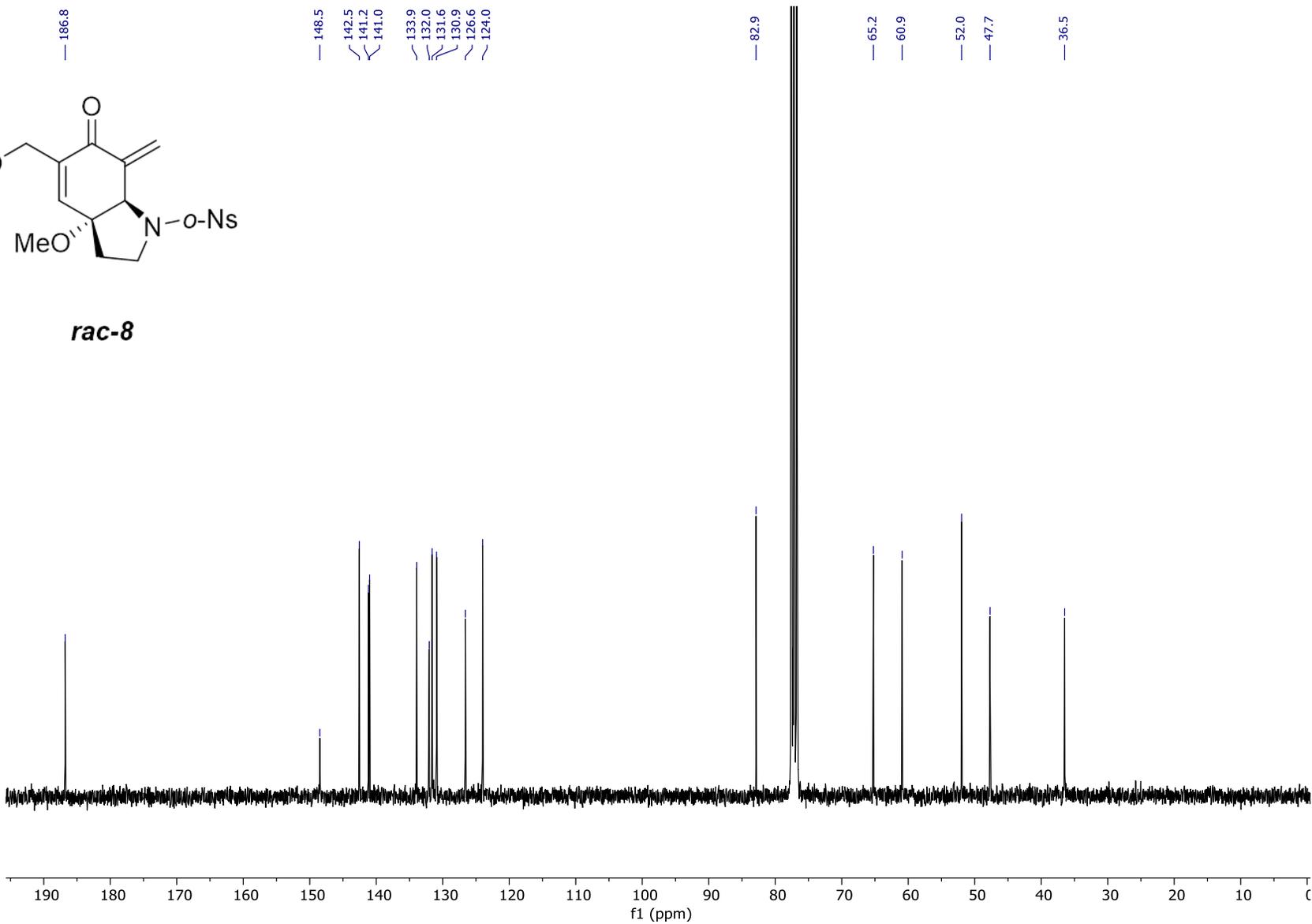
CDCl₃, 300 MHz



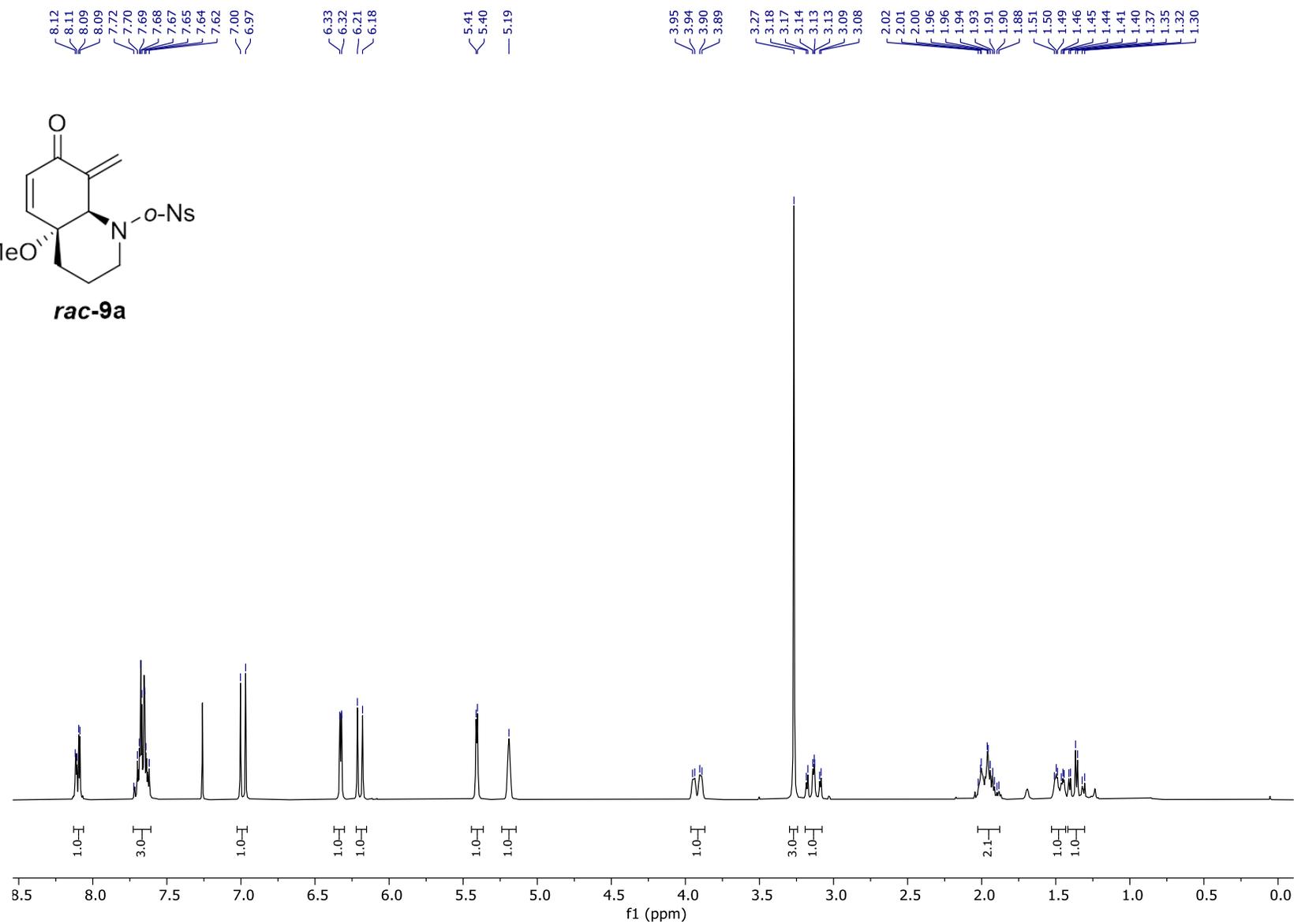
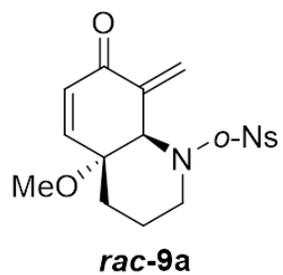
CDCl₃, 75 MHz



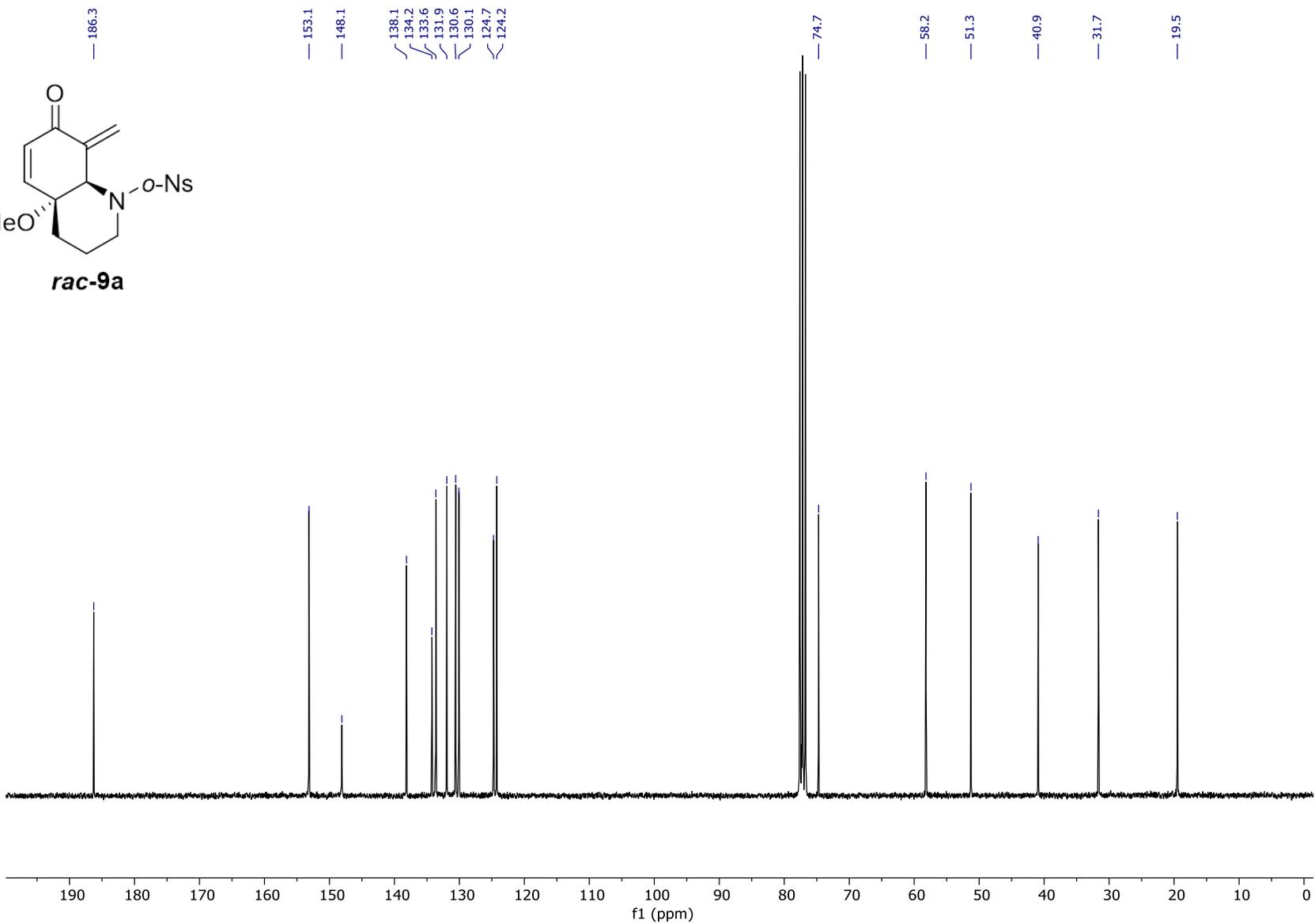
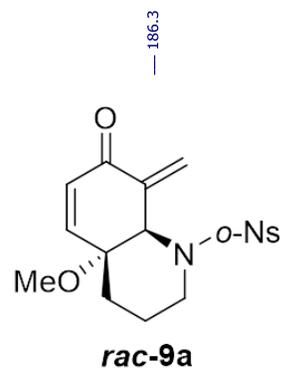
rac-8



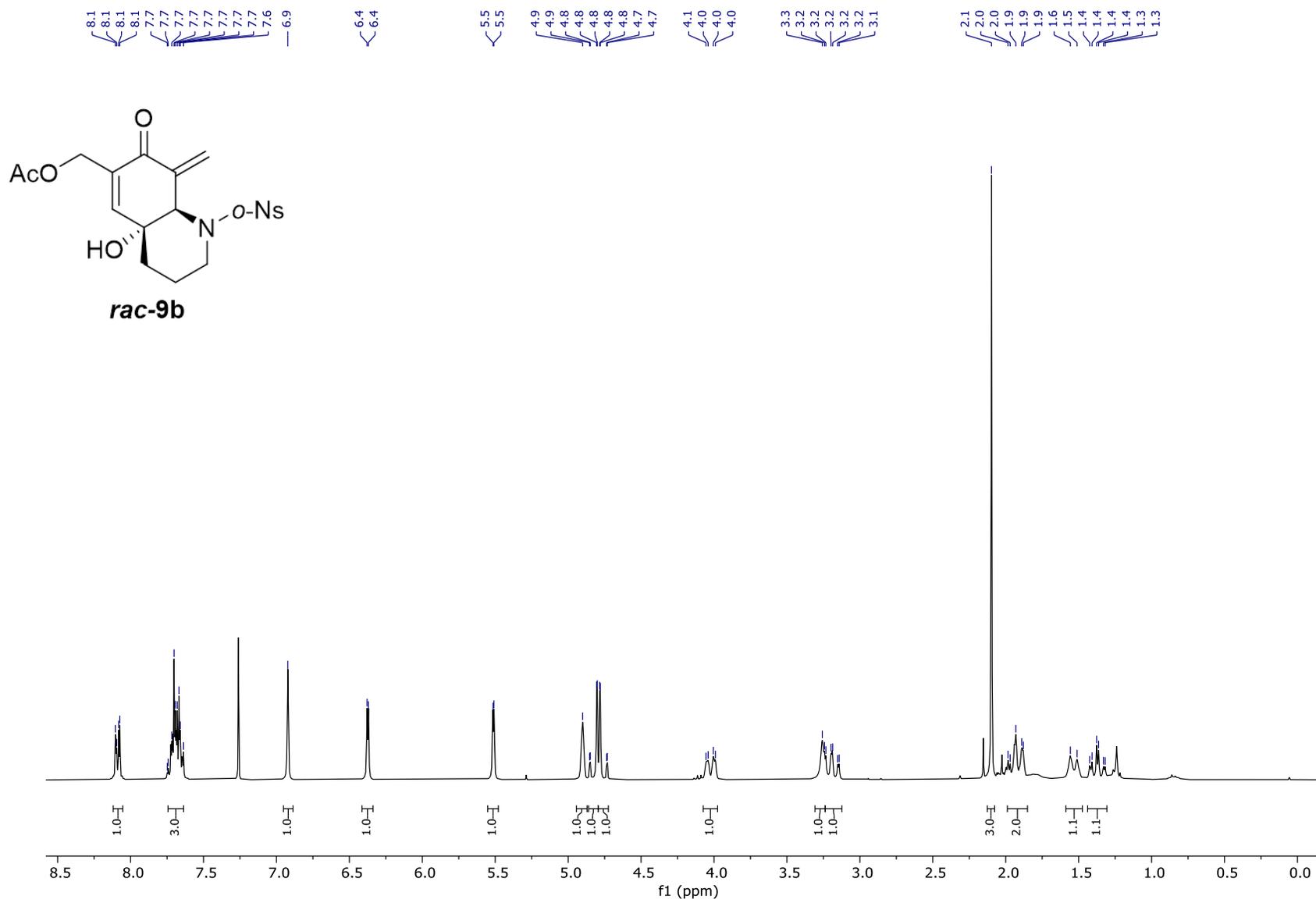
CDCl₃, 300 MHz



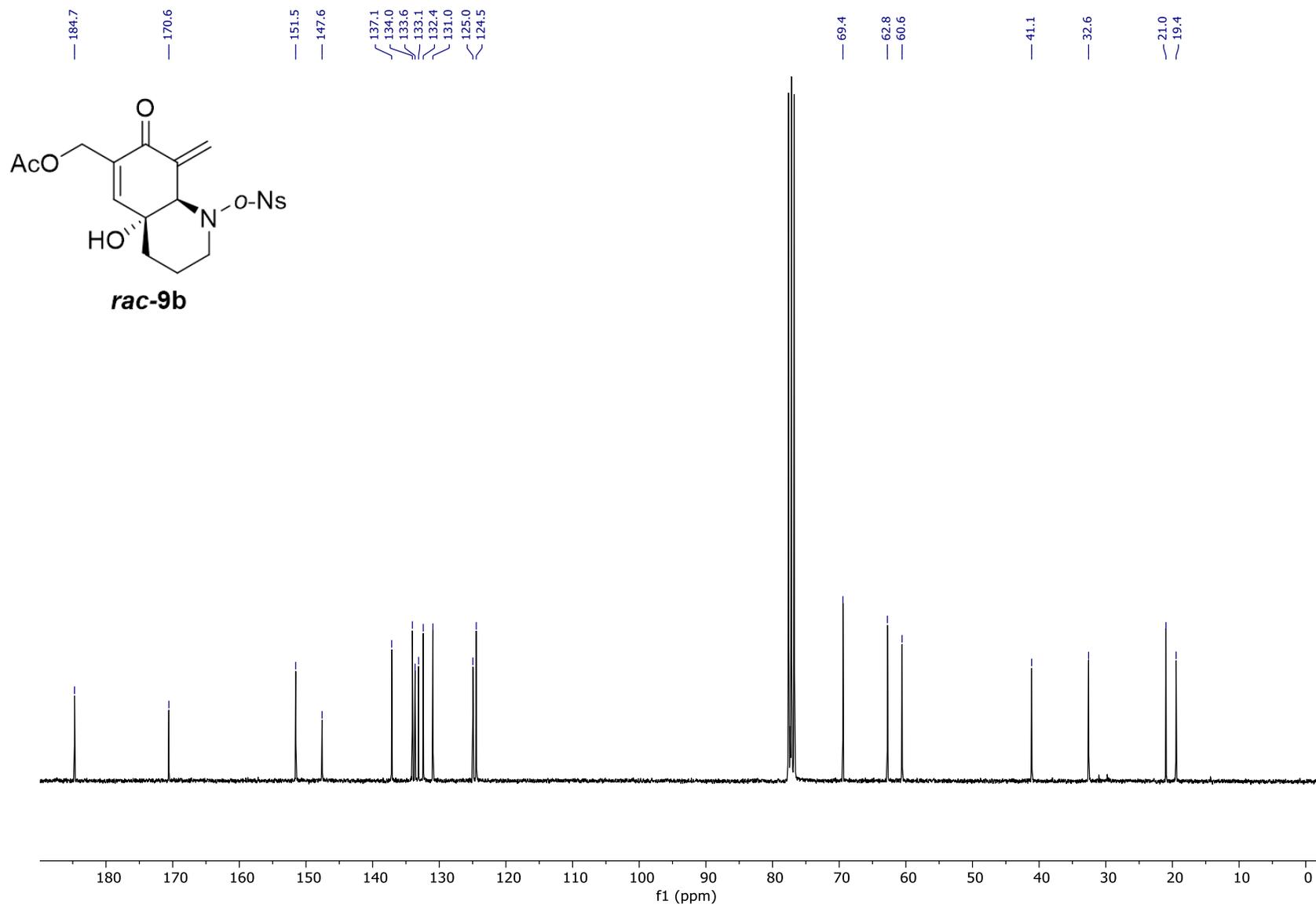
CDCl₃, 75 MHz



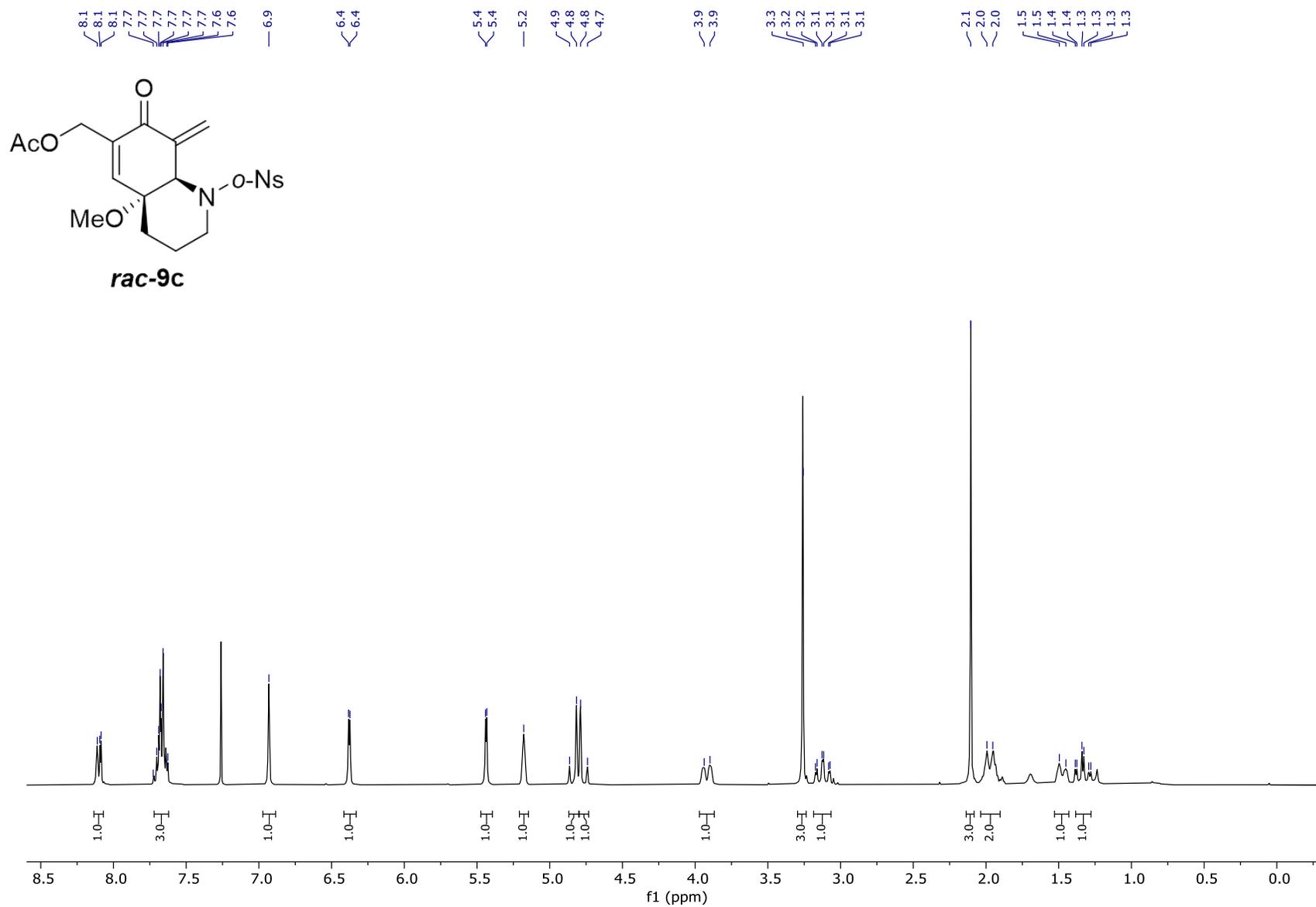
CDCl₃, 300 MHz



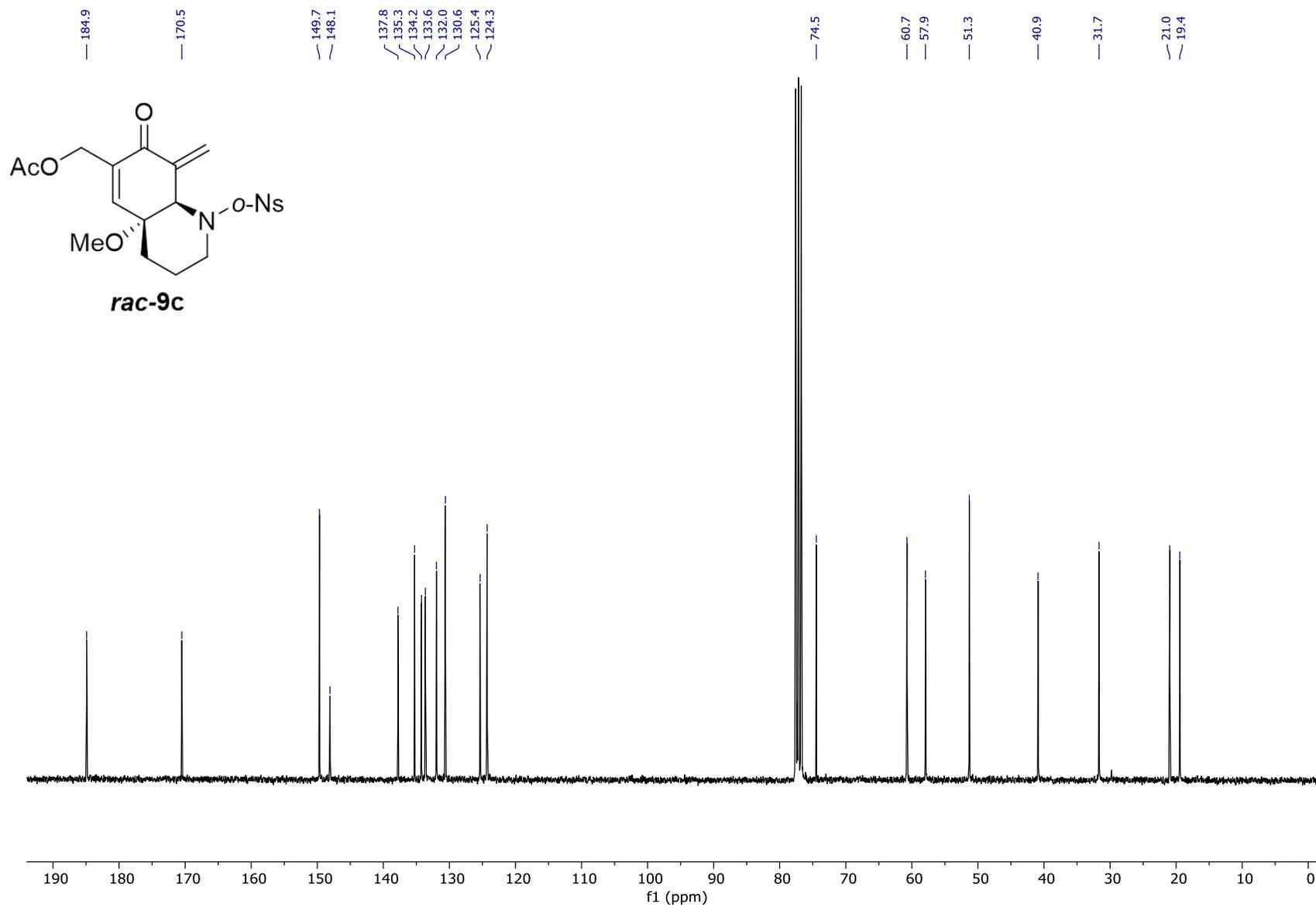
CDCl₃, 75 MHz



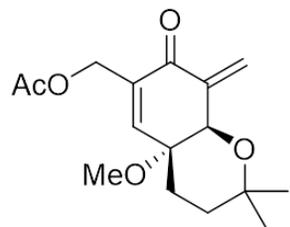
CDCl₃, 300 MHz



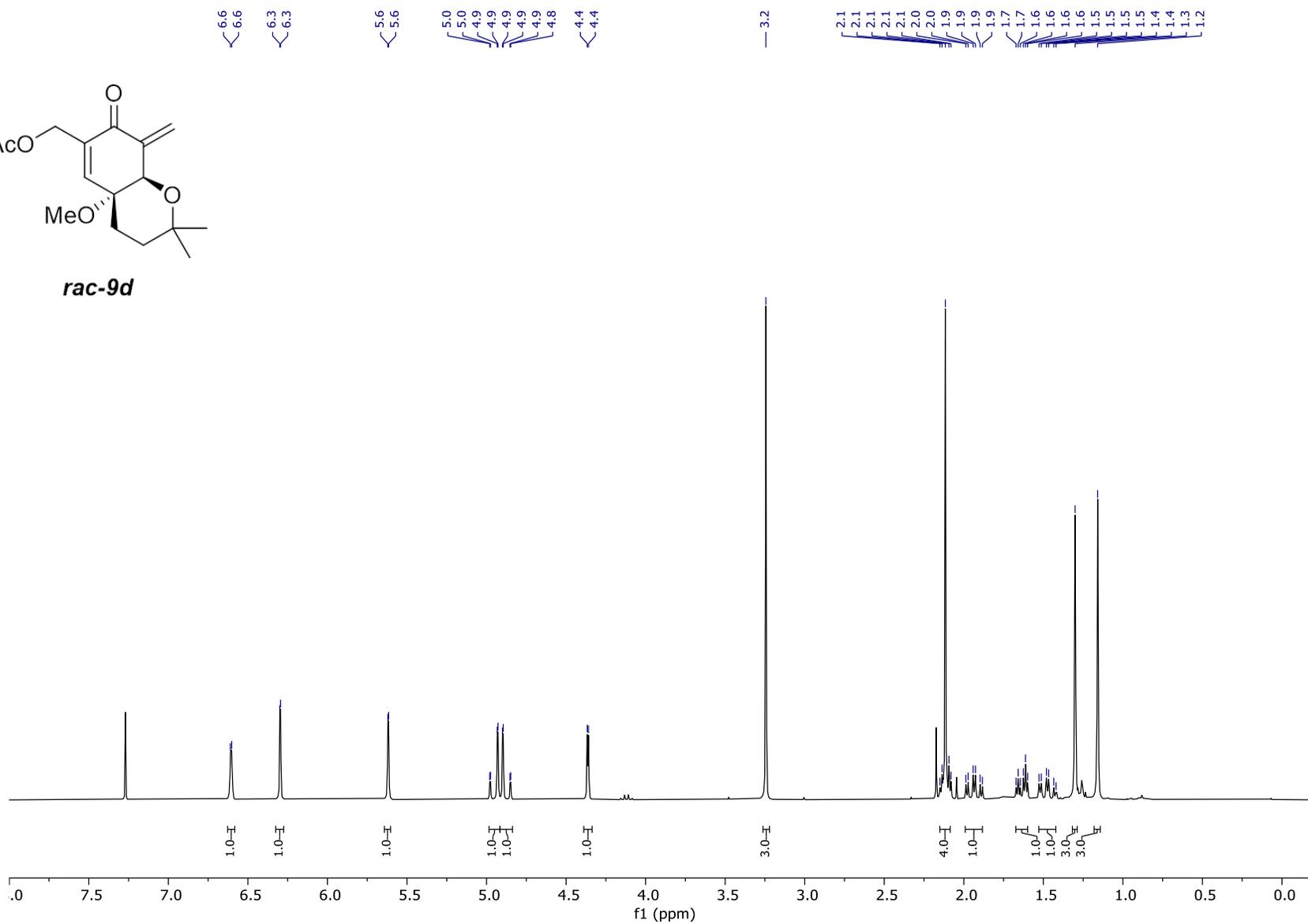
CDCl₃, 75 MHz



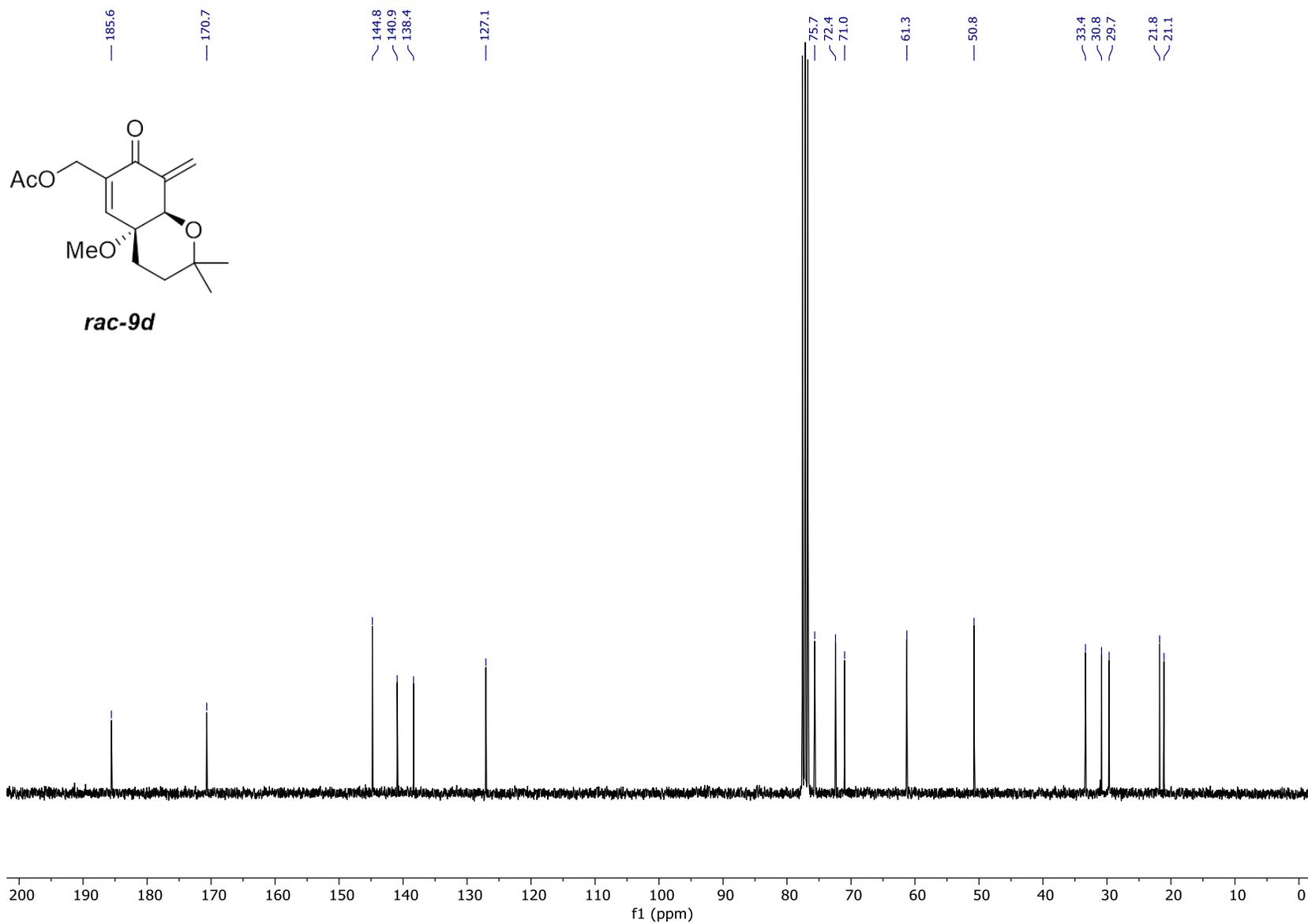
CDCl₃, 300 MHz



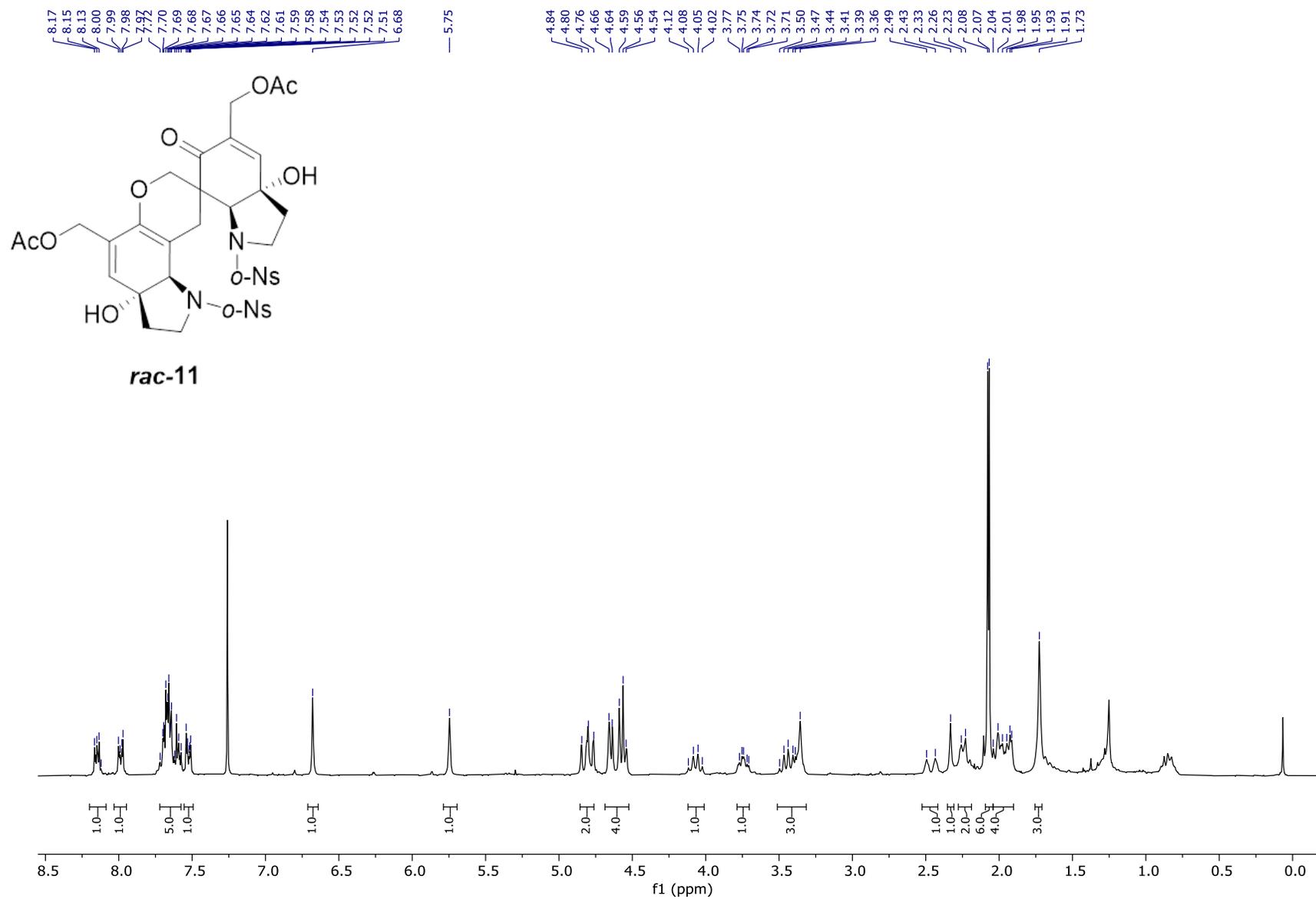
rac-9d



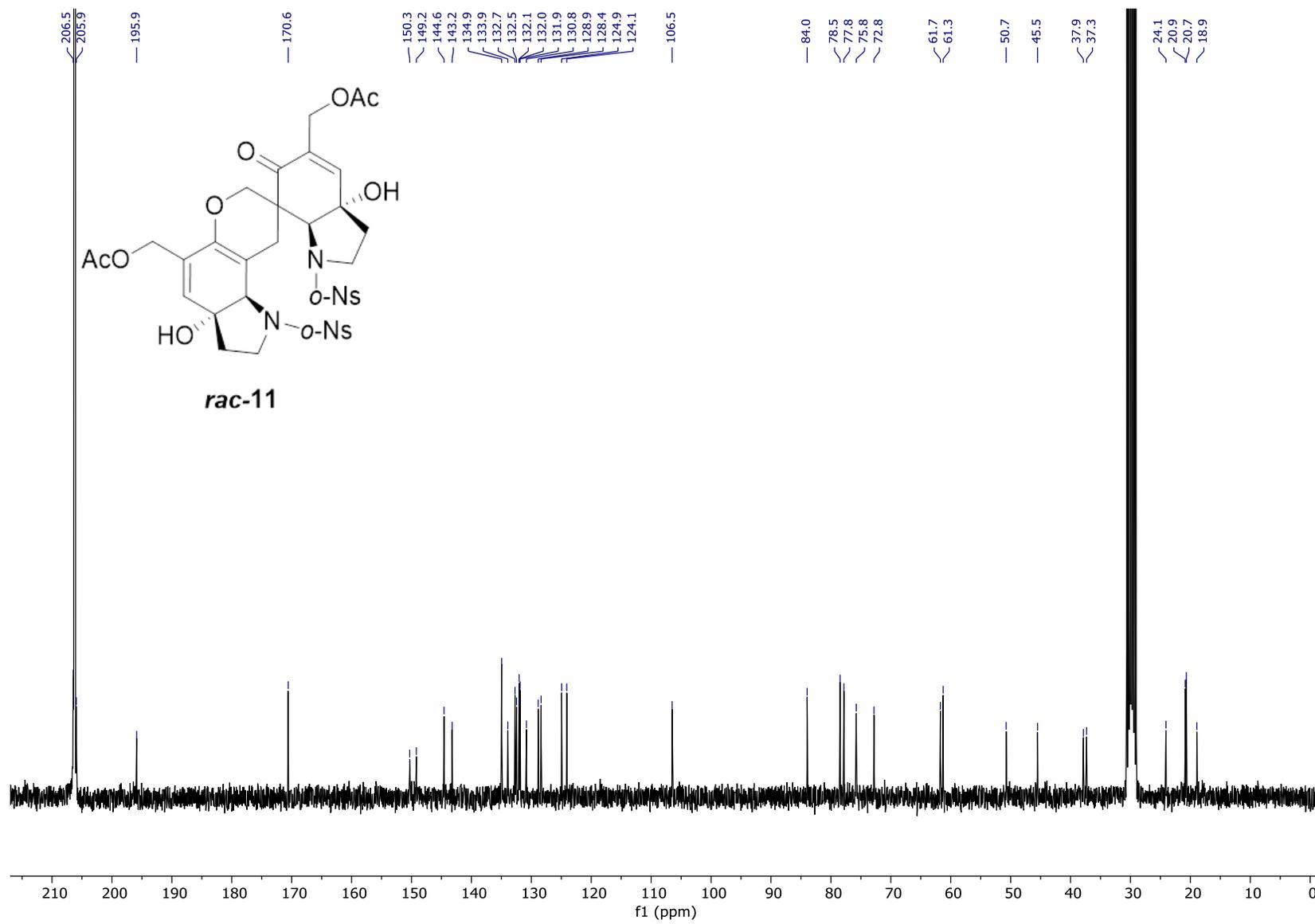
CDCl₃, 75 MHz



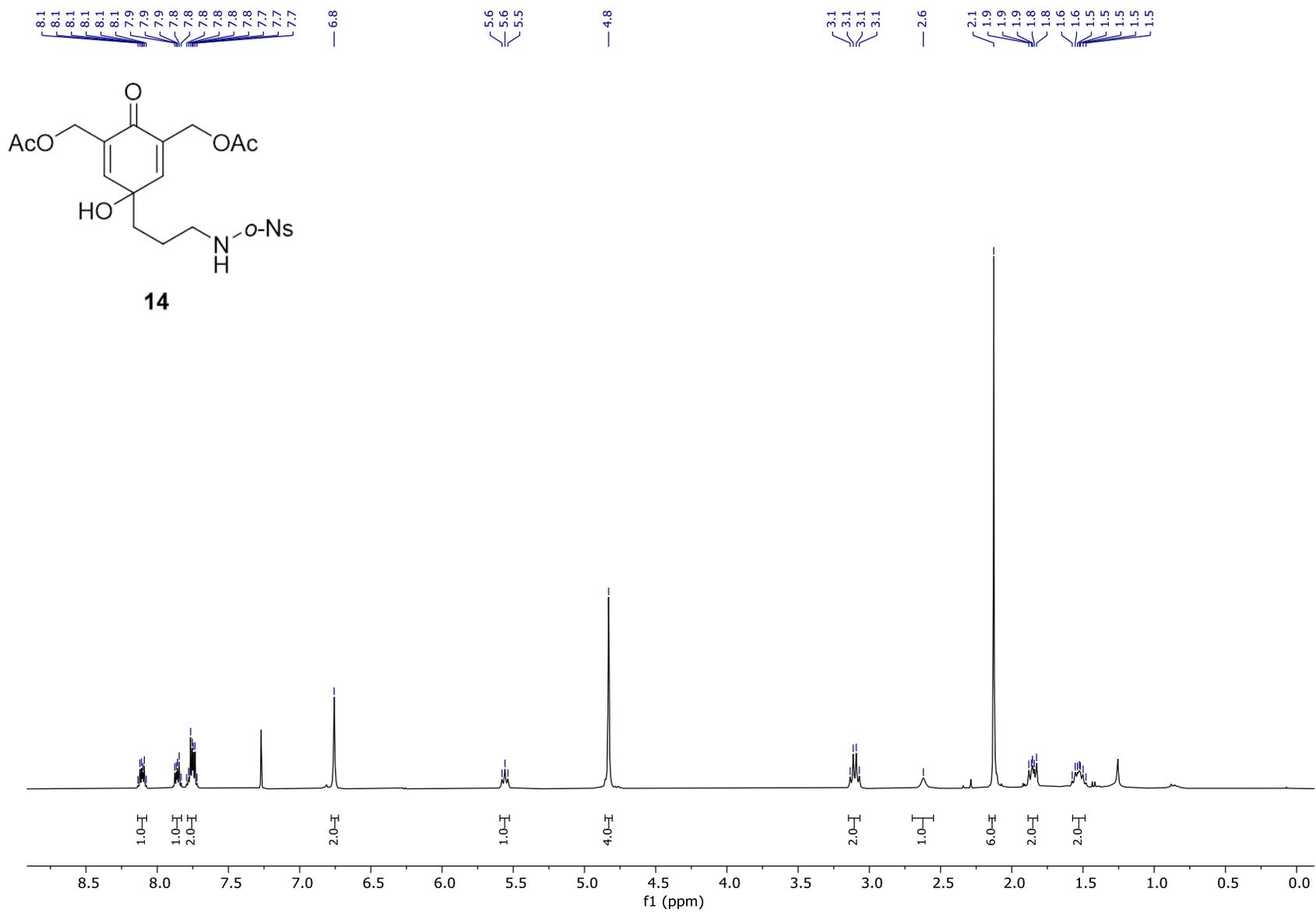
CDCl₃, 300 MHz



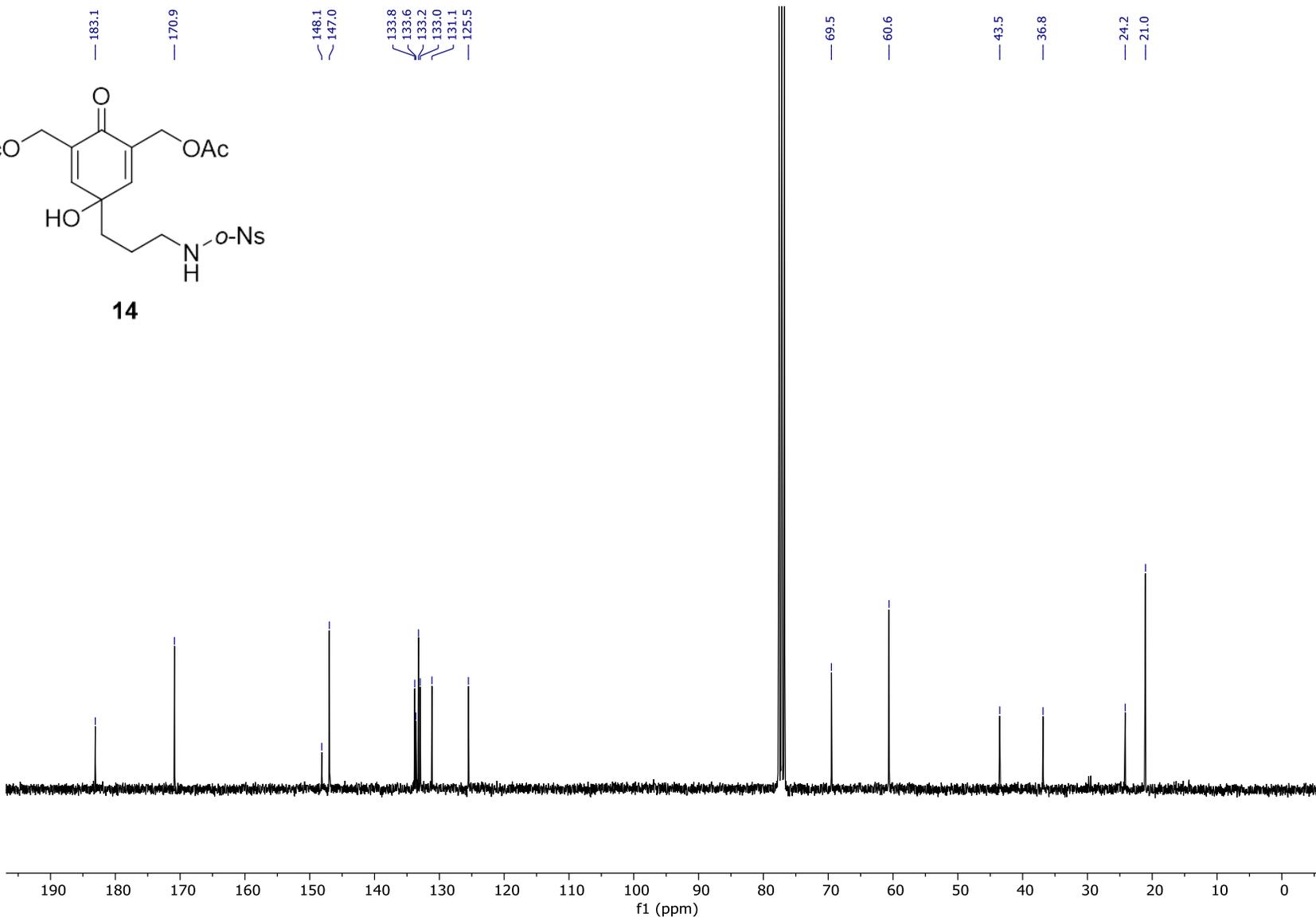
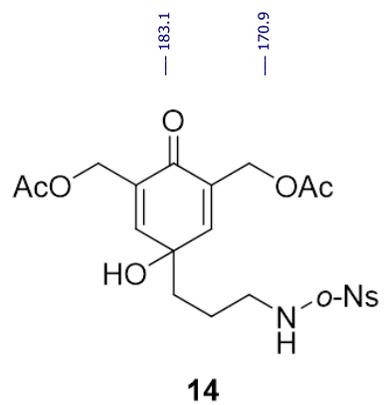
Acetone-*d*₆, 75 MHz



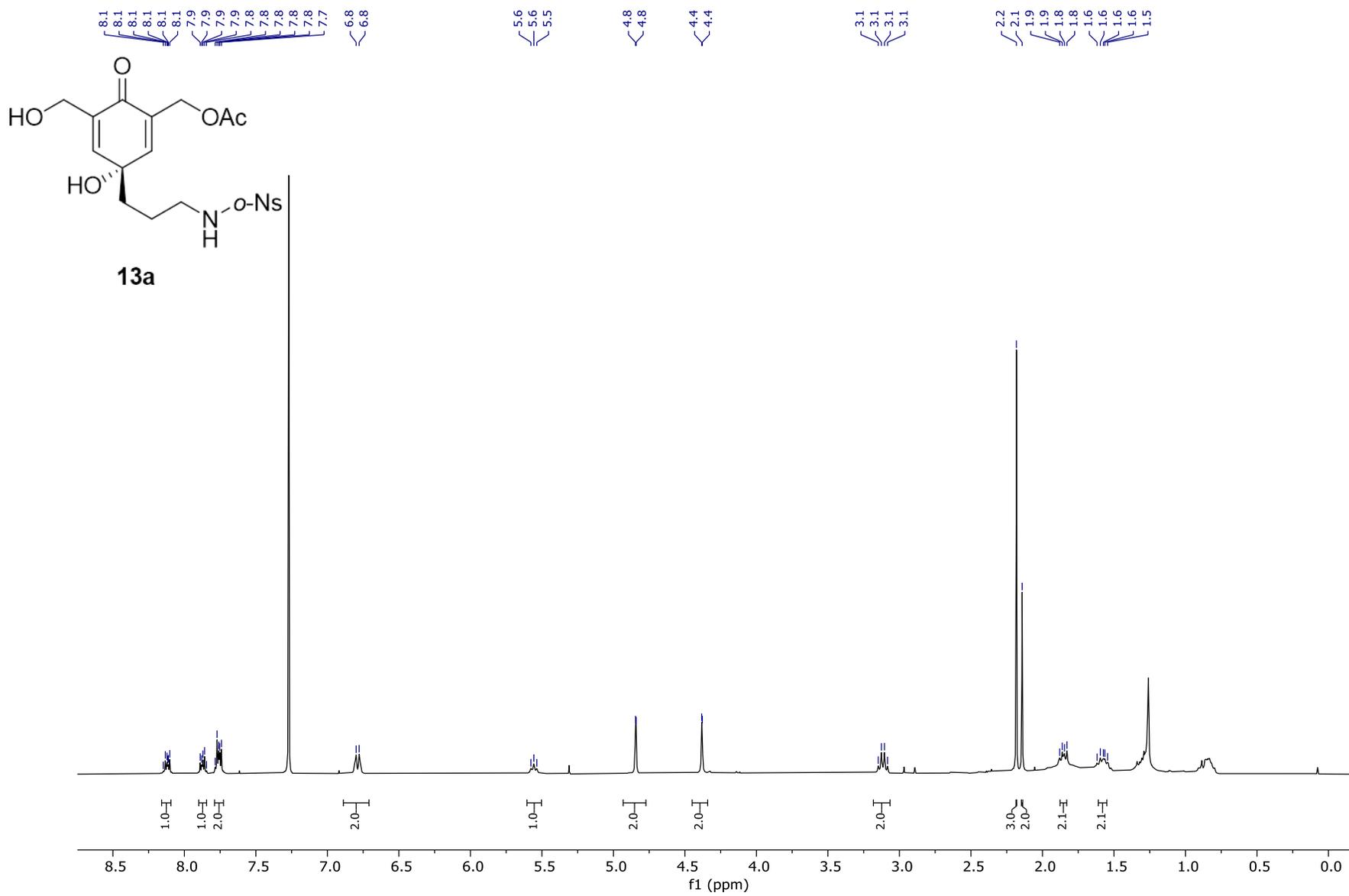
CDCl₃, 300 MHz



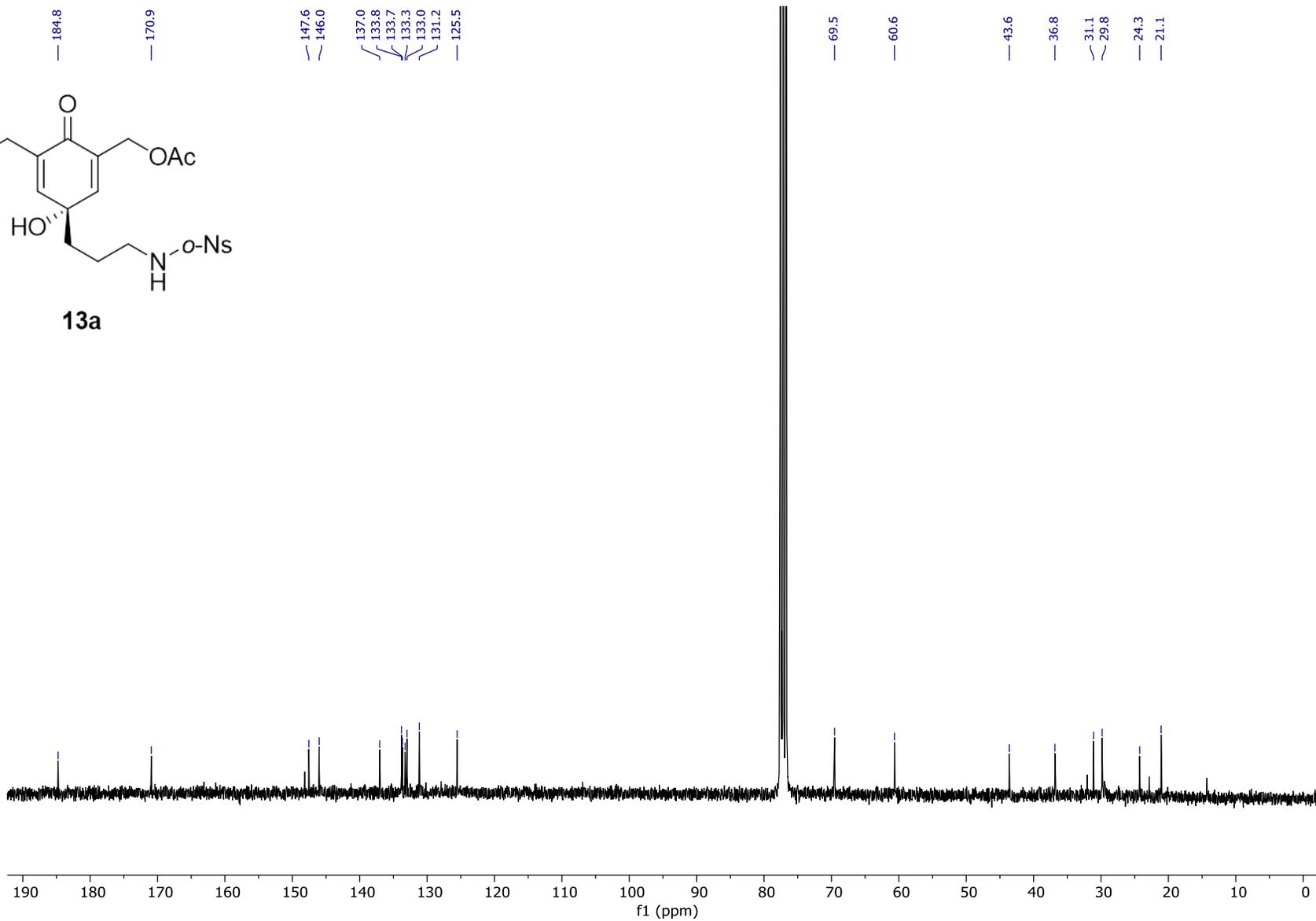
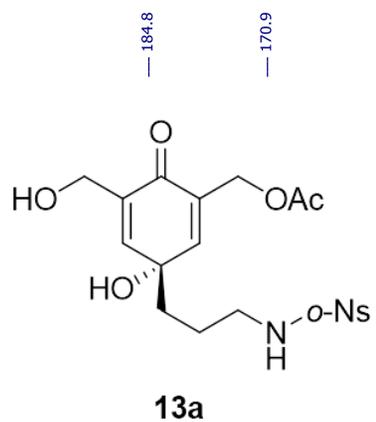
CDCl₃, 75 MHz



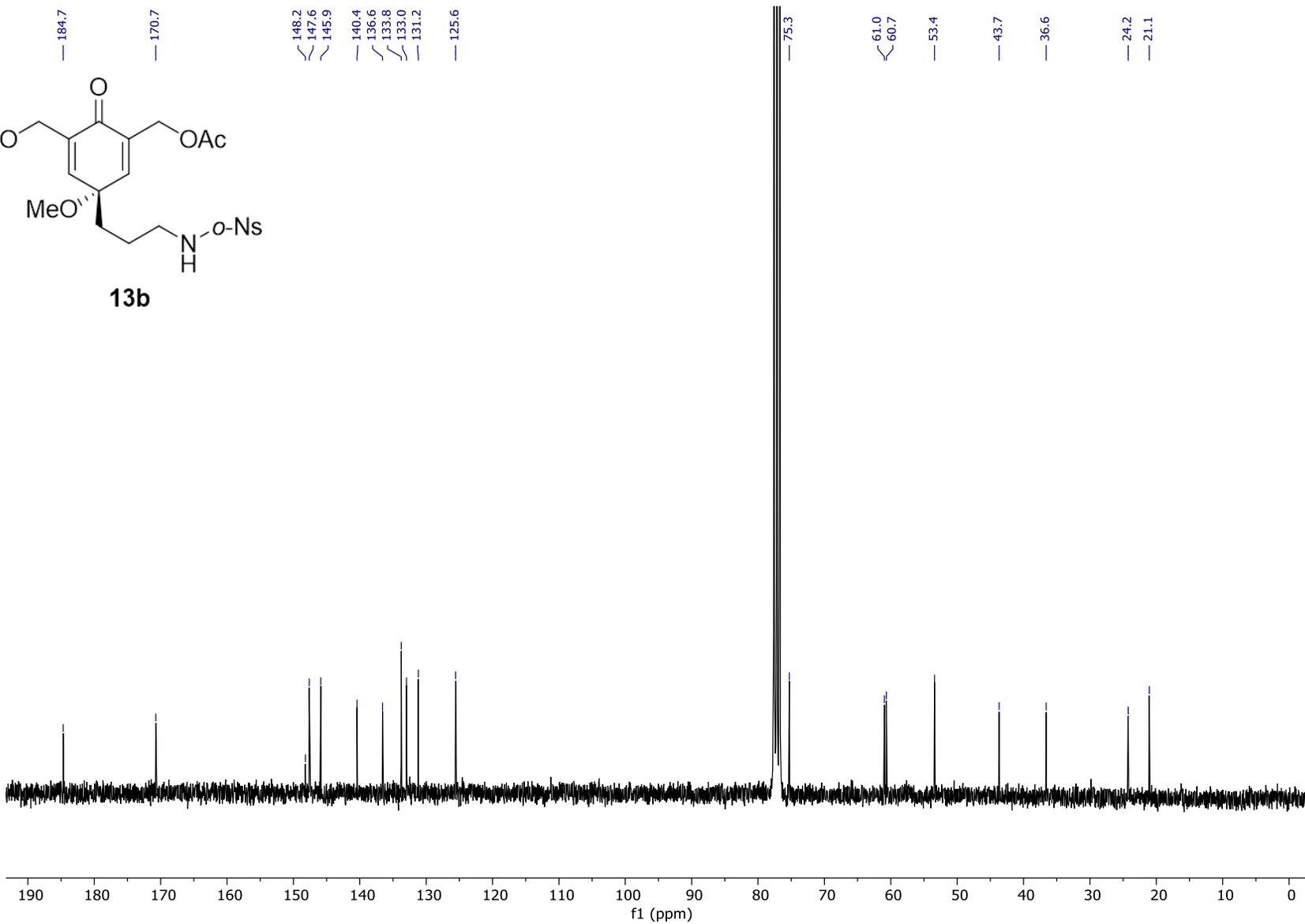
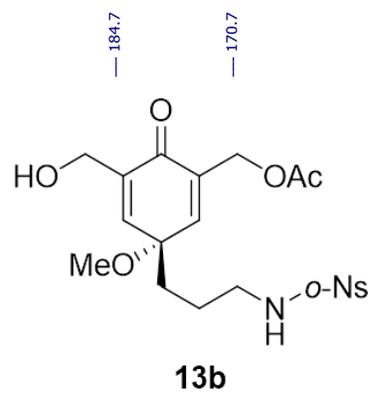
CDCl₃, 300 MHz



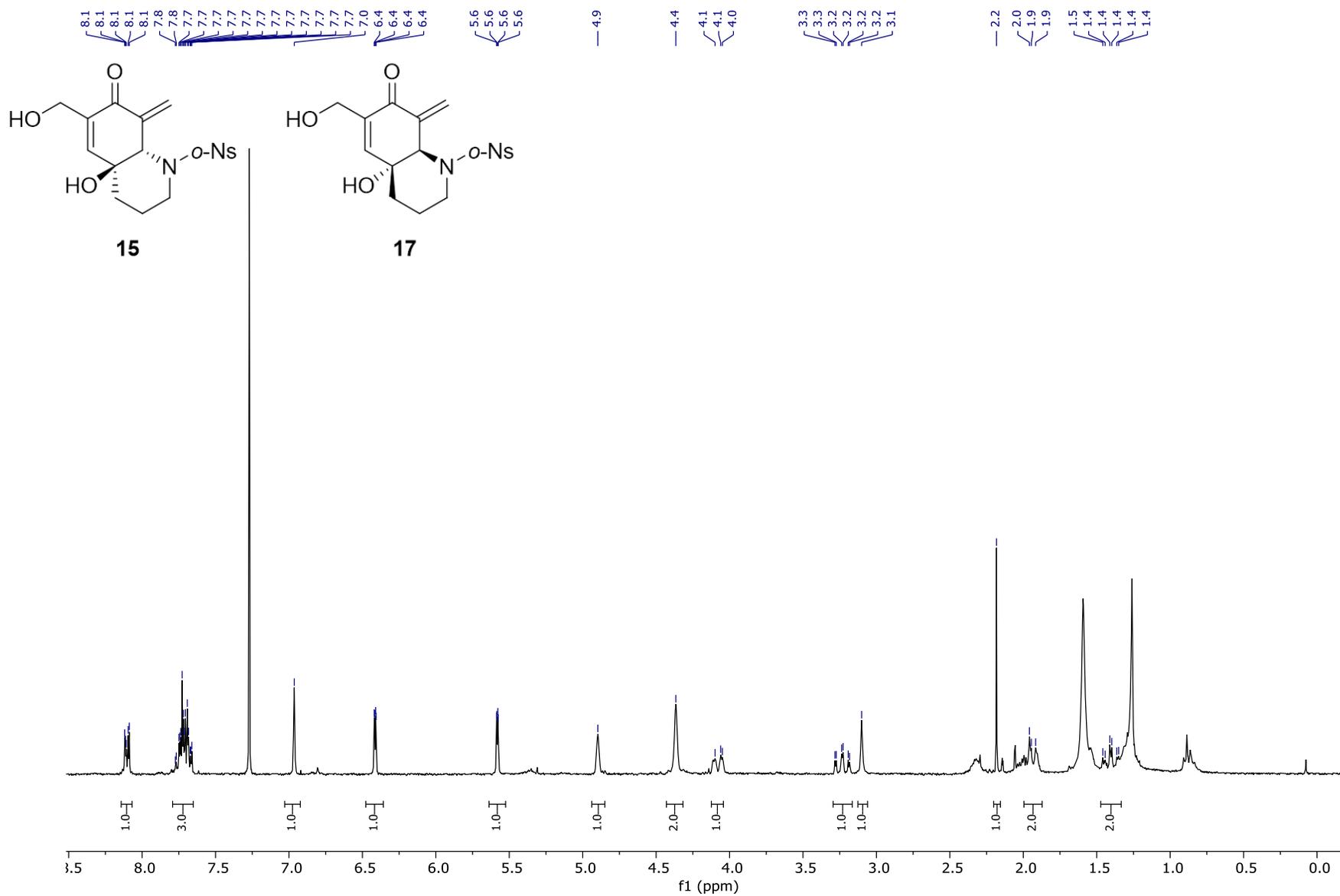
CDCl₃, 75 MHz



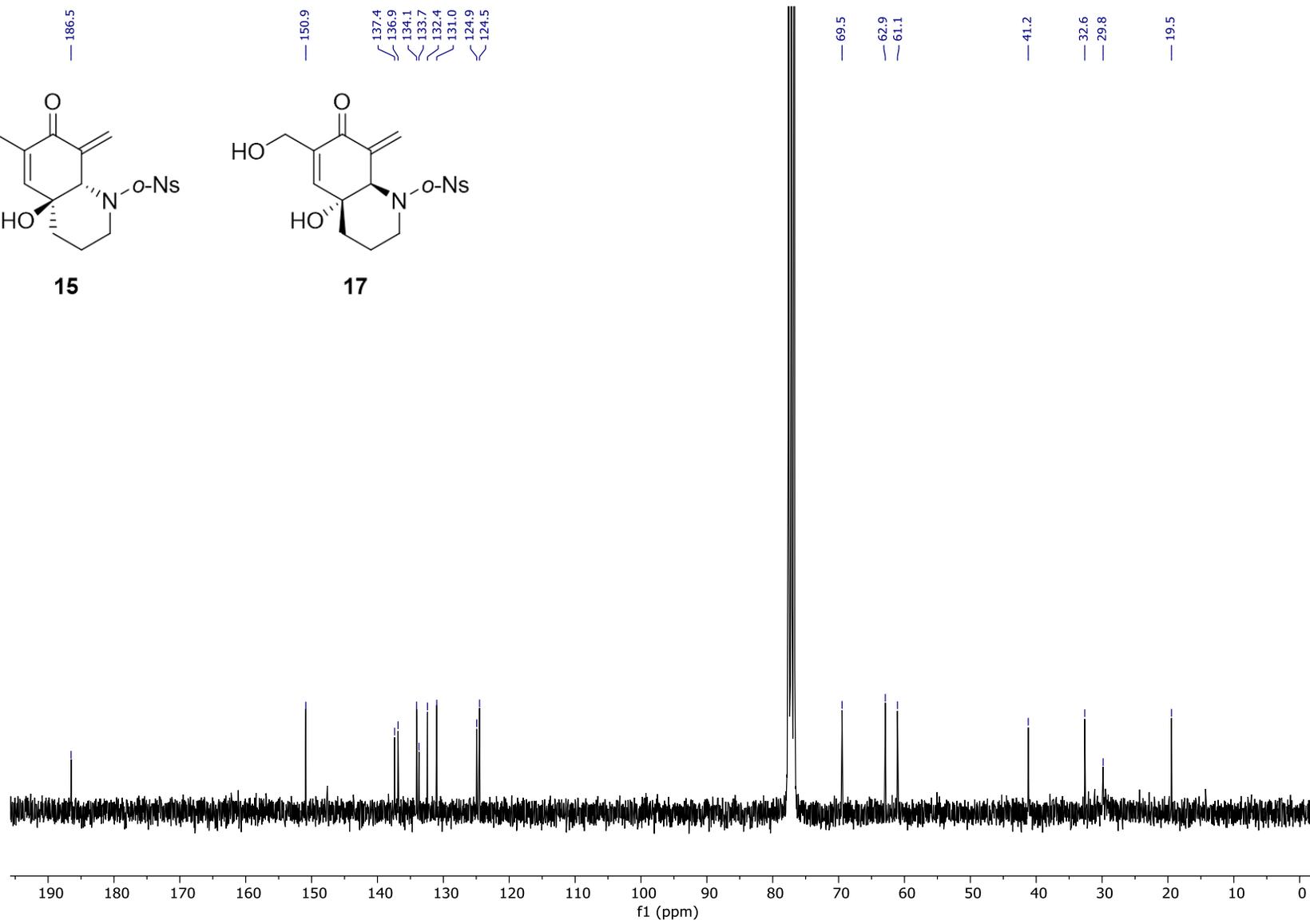
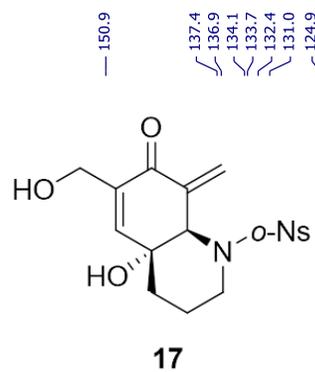
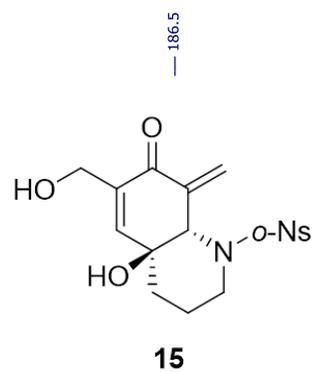
CDCl₃, 75 MHz



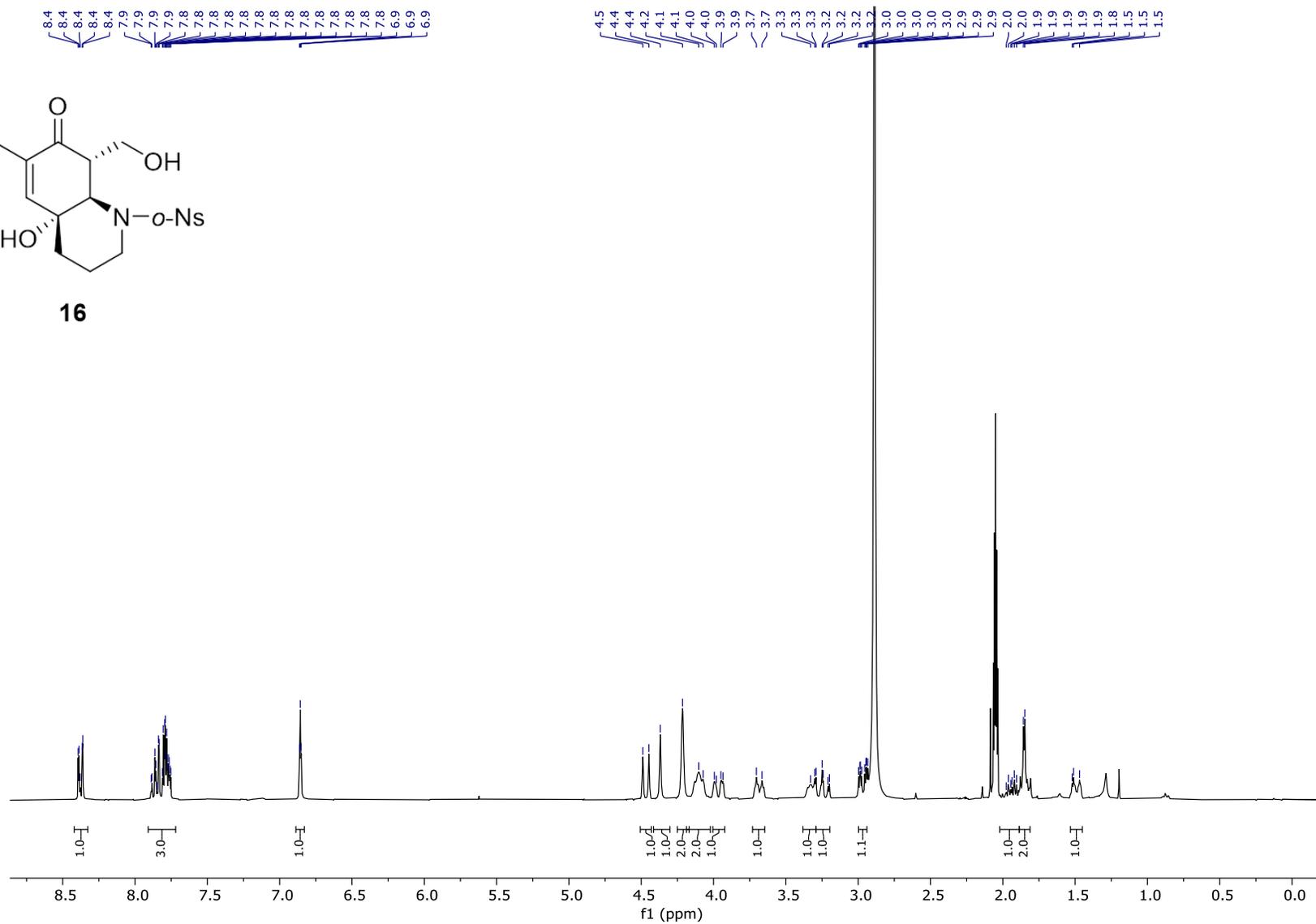
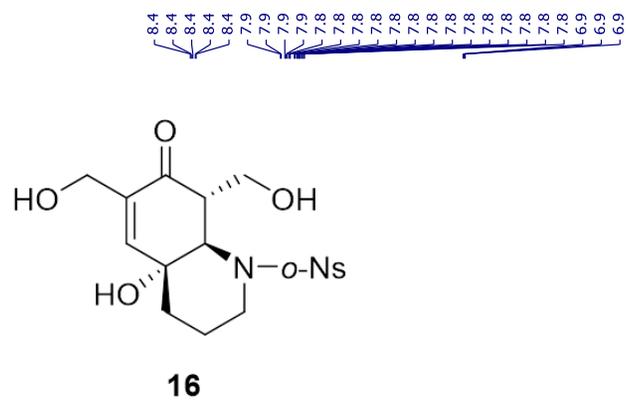
CDCl₃, 300 MHz



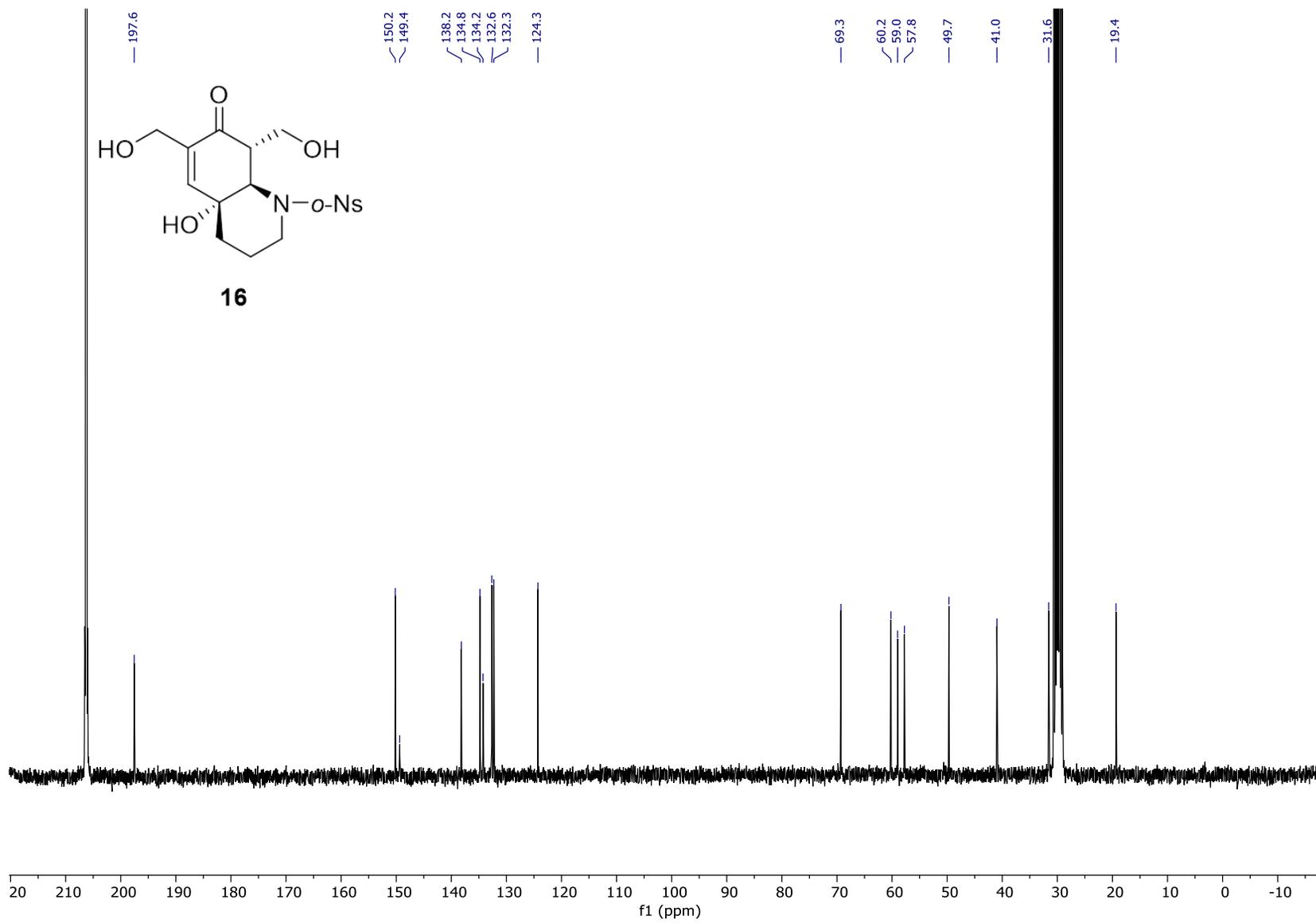
CDCl₃, 75 MHz



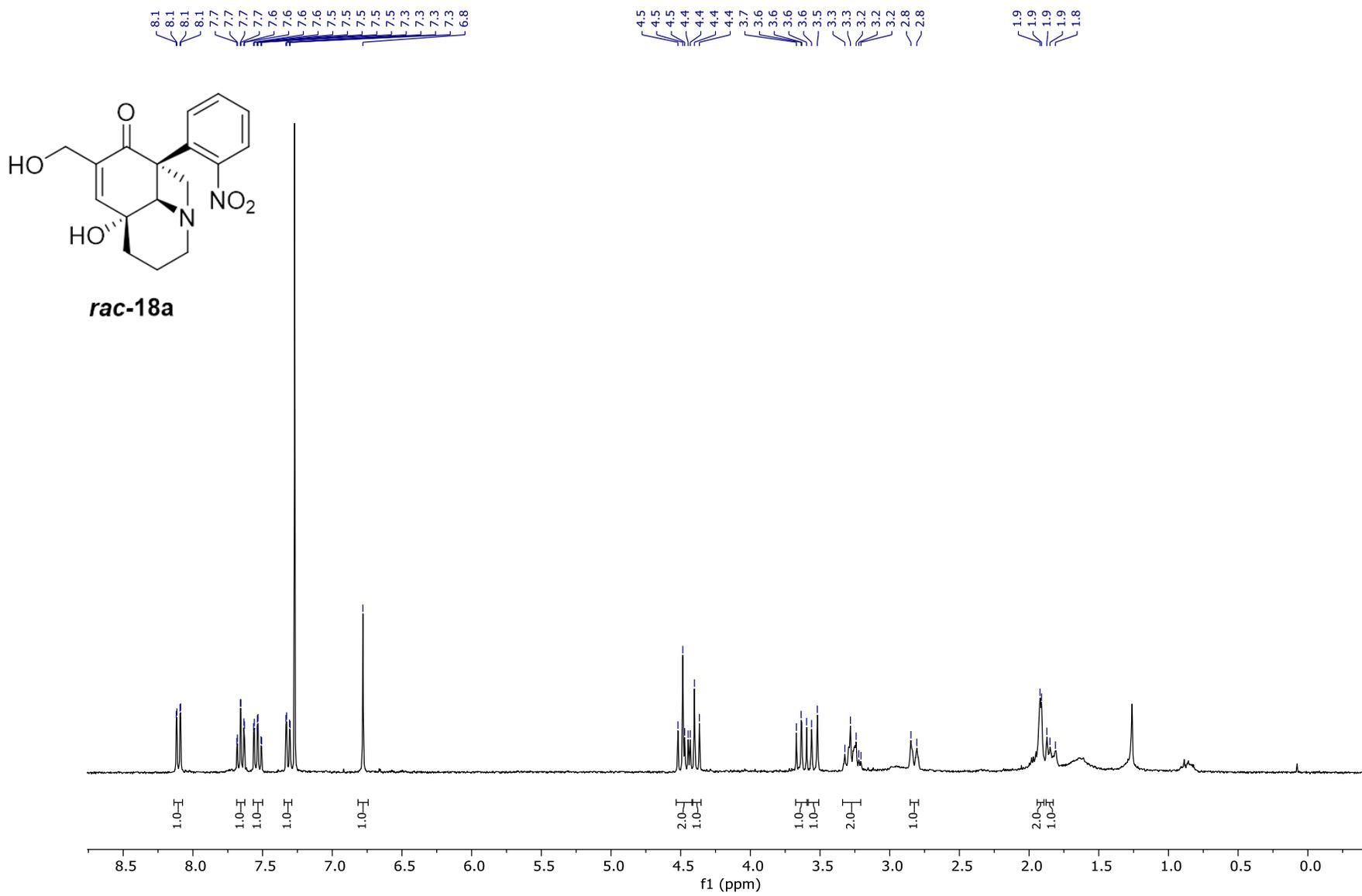
CDCl₃, 300 MHz



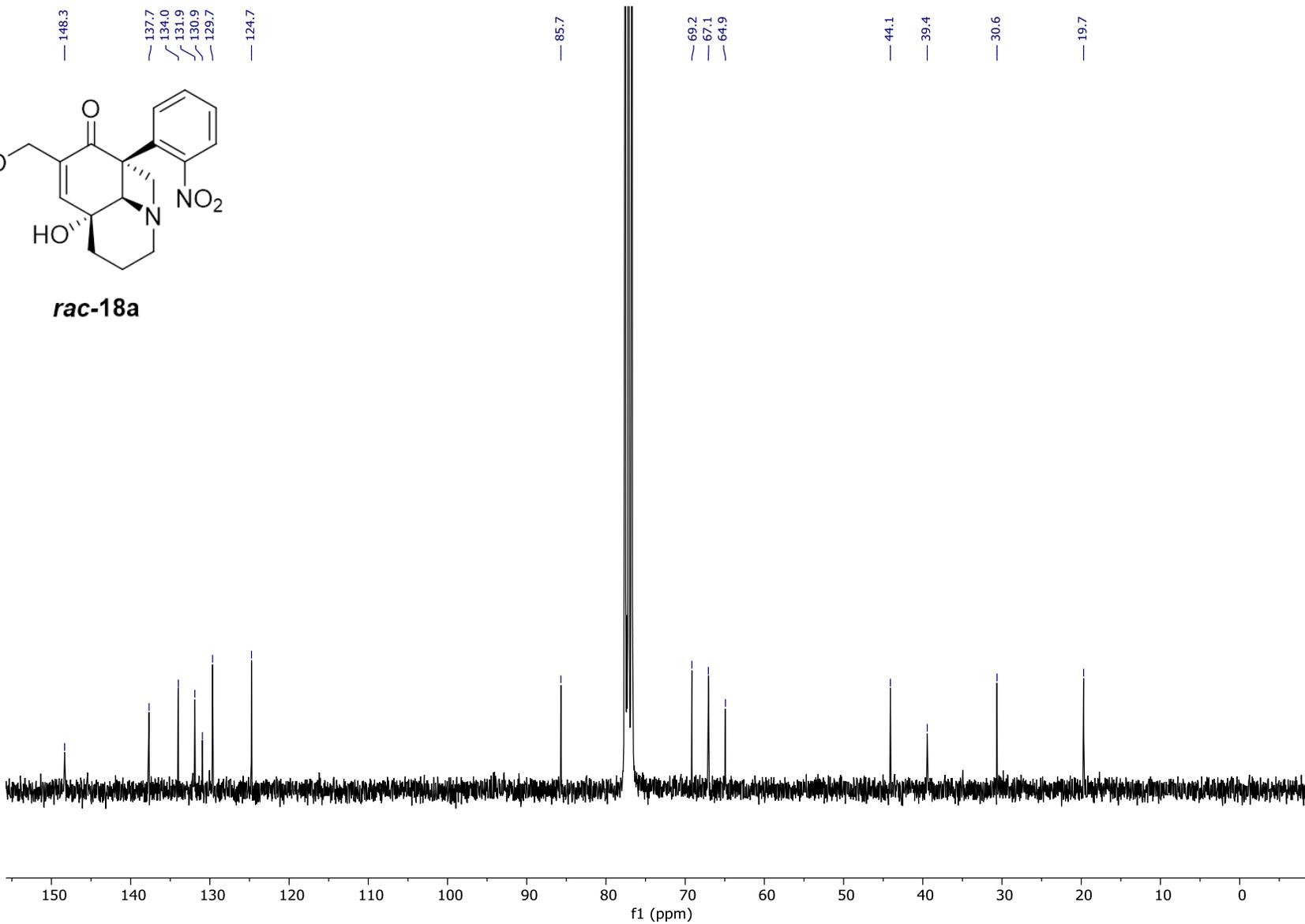
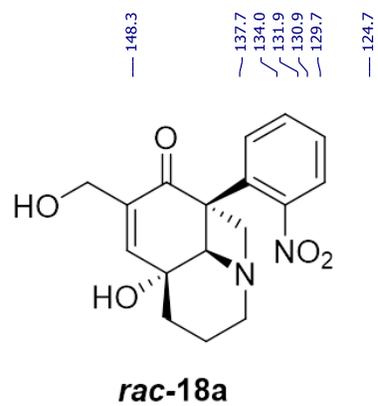
CDCl₃, 75 MHz



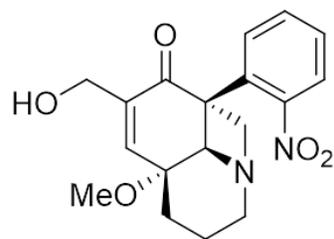
CDCl₃, 300 MHz



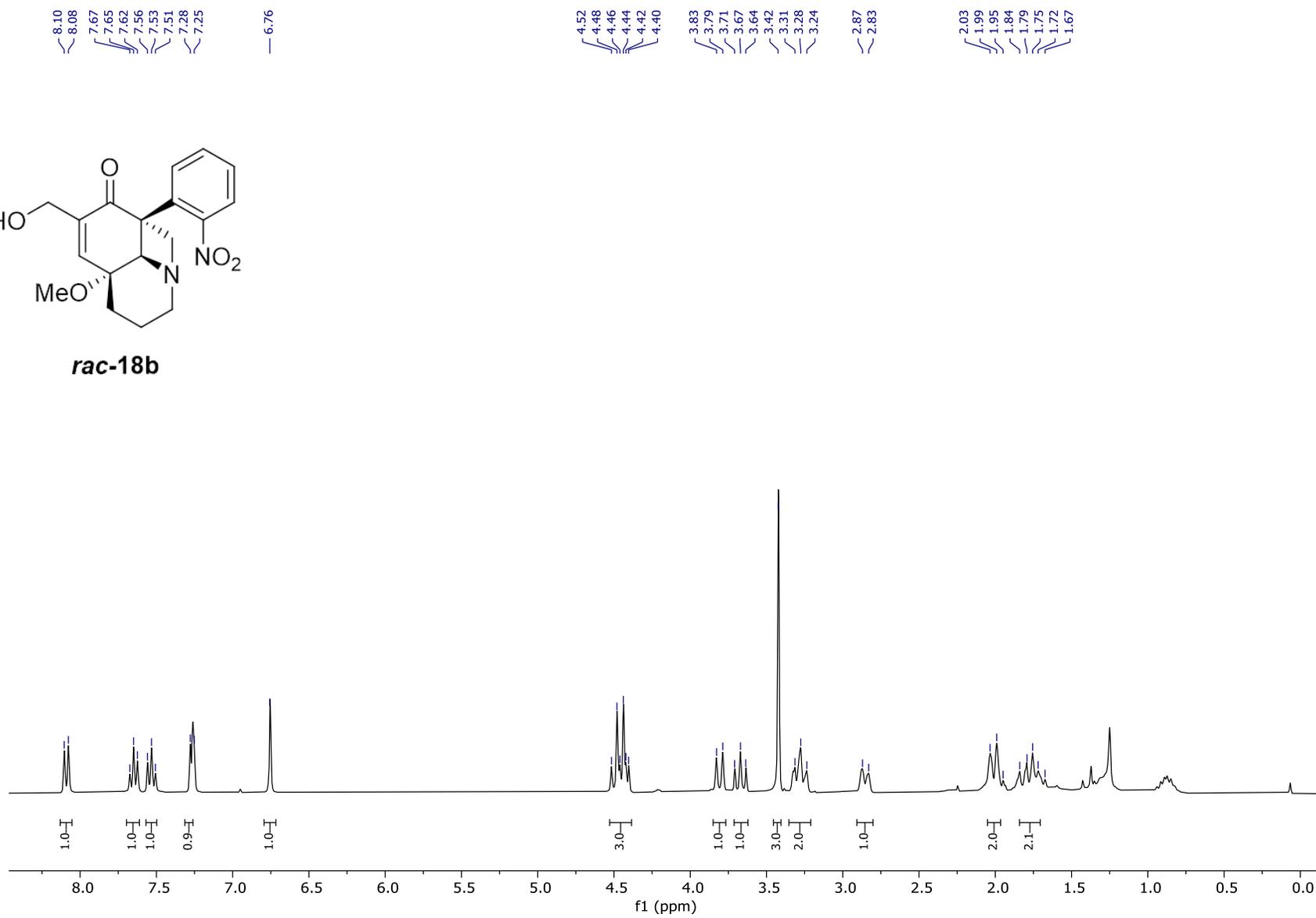
CDCl₃, 75 MHz



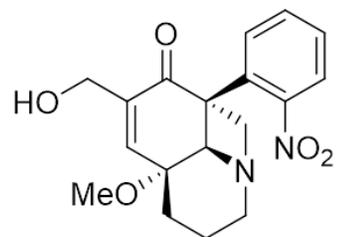
CDCl₃, 300 MHz



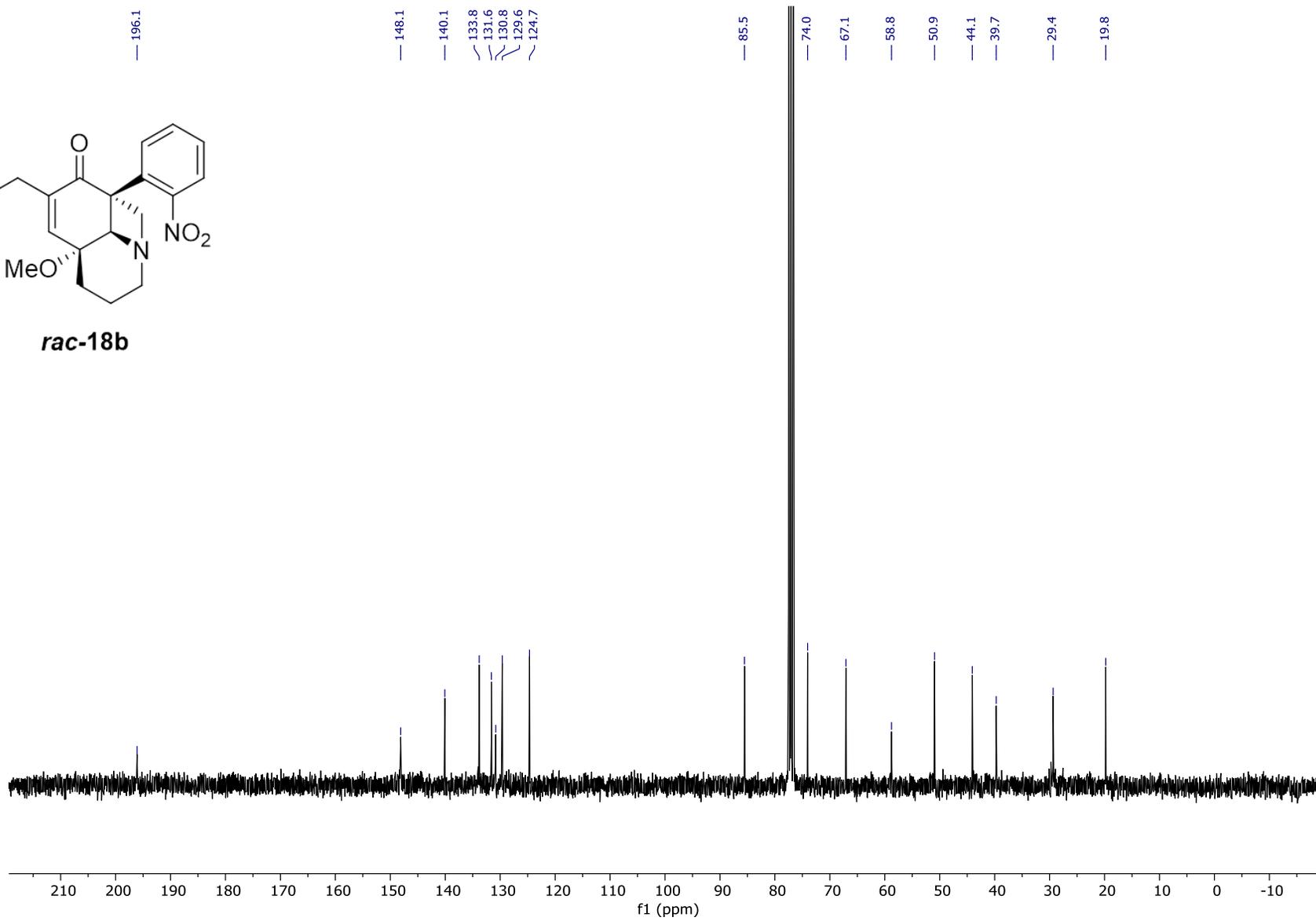
rac-18b



CDCl₃, 75 MHz



rac-18b



BIBLIOGRAPHIE

- (1) Aquilina, J. M.; Smith, M. W. (2023). Synthetic Studies toward the Myrioneuron Alkaloids. *Synthesis* (Stuttg), 55(22), 3725-3736, Article. <https://doi.org/10.1055/a-2085-5934> (1) Aquilina, J. M.; Smith, M. W. (2023). Synthetic Studies toward the Myrioneuron Alkaloids. *Synthesis* (Stuttg), 55(22), 3725-3736, Article. <https://doi.org/10.1055/a-2085-5934>
- (2) Aquilina, J. M.; Smith, M. W. (2022). Symmetry-Driven Total Synthesis of Myrioneurinol. *Journal of the American Chemical Society*, 144(25), 11088-11093, Article. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c04487>
- (3) Burrell, A. J. M.; Coldham, I.; Oram, N. (2009). Synthesis of Fused Tricyclic Amines from Enolizable Acyclic Aldehydes by Cyclization then Dipolar Cycloaddition Cascade: Synthesis of Myrioxazine A. *Organic Letters*, 11(7), 1515-1518, Article. <https://doi.org/10.1021/ol9001653>
- (4) Nocket, A. J.; Feng, Y.; Weinreb, S. M. (2015). Construction of the Myrioneuron Alkaloids: A Total Synthesis of (\pm)-Myrioneurinol. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(2), 1116-1129, Article. <https://doi.org/10.1021/jo5026404>
- (5) Nocket, A. J.; Weinreb, S. M. (2014). Total Synthesis of the Tetracyclic Antimalarial Alkaloid (\pm) - Myrioneurinol. *Angewandte Chemie*, 126(51), 14386-14389, Article.
- (6) Pham, V. C.; Jossang, A.; Chiaroni, A.; Sevenet, T.; Bodo, B. (2002). Asymmetric synthesis of myrioxazines A and B, novel alkaloids of Myrioneuron nutans. *Tetrahedron Letters*, 43(42), 7565-7568, Article. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(02\)01771-9](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(02)01771-9)
- (7) Pham, V. C.; Jossang, A.; Chiaroni, A.; Sévenet, T.; Nguyen, V. H.; Bodo, B. (2007). Solution and Crystal Conformations of Myrionine, a New 8 β -Alkyl-cis-decahydroquinoline of Myrioneuron nutans. *Organic Letters*, 9(18), 3531-3534, Article. <https://doi.org/10.1021/ol071393a>
- (8) Pham, V. C.; Jossang, A.; Grellier, P.; Sévenet, T.; Nguyen, V. H.; Bodo, B. (2008). Structure and Total Synthesis of (-)-Myrionidine and (-)-Schoberine, Antimalarial Alkaloids from Myrioneuron nutans. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(19), 7565-7573, Article. <https://doi.org/10.1021/jo801046j>
- (9) Zhang, N.; Jiang, H.; Ma, Z. (2022). Concise Synthesis of (\pm) - Myrioneurinol Enabled by Sequential [2+ 2] Cycloaddition/Retro - Mannich Fragmentation/Mannich Reaction. *Angewandte Chemie*, 134(26), e202200085, Article.
- (10) Li, X.-H.; Zhang, J.-H.; Zhang, Y.; Di, Y.-T.; Gu, Y.-C.; Cao, M.; Hao, X.-J. (2023). Four new Myrioneuron alkaloids from *Mycetia effusa* (*Myrioneuron effusum*). *Phytochemistry Letters*, 53, 175-178, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phytol.2022.12.007>
- (11) Dohi, T.; Kita, Y. Hypervalent Iodine. In *Iodine Chemistry and Applications*, 2014; pp 103-157.
- (12) Rocq, C.; Denis, M.; Canesi, S. (2023). Iodanes as multi-tools for the total synthesis of complex natural products. *Chemical Communications*, 59(43), 6495-6508, Article.

- (13) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. (2010). Hypervalent iodine-mediated phenol dearomatization in natural product synthesis. *Tetrahedron*, 66(13), 2235-2261, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.12.046>
- (14) Juneau, A.; Lepage, I.; Sabbah, S. G.; Winter, A. H.; Frenette, M. (2022). Mechanistic Insight into Phenol Dearomatization by Hypervalent Iodine: Direct Detection of a Phenoxenium Cation. *The Journal of Organic Chemistry*, 87(21), 14274-14283, Article. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01765>
- (15) Kraszewski, K.; Tomczyk, I.; Drabinska, A.; Bienkowski, K.; Solarska, R.; Kalek, M. (2020). Mechanism of Iodine(III)-Promoted Oxidative Dearomatizing Hydroxylation of Phenols: Evidence for a Radical-Chain Pathway. *Chemistry – A European Journal*, 26(50), 11584-11592, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.202002026>
- (16) Harned, A. M. (2018). Concerning the mechanism of iodine(iii)-mediated oxidative dearomatization of phenols [10.1039/C8OB00463C]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(13), 2324-2329, Article. <https://doi.org/10.1039/C8OB00463C>
- (17) Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. (2009). Hypervalent iodine(III): selective and efficient single-electron-transfer (SET) oxidizing agent. *Tetrahedron*, 65(52), 10797-10815, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.10.040>
- (18) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; 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, Article.
- (19) Sabot, C.; Bérard, D.; Canesi, S. (2008). Expedient total syntheses of natural allenic products via aromatic ring umpolung. *Organic Letters*, 10(20), 4629-4632, Article.
- (20) Seebach, D. (1979). Methods of Reactivity Umpolung. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 18(4), 239-258, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.197902393>
- (21) Seebach, D.; Corey, E. J. (1975). Generation and synthetic applications of 2-lithio-1,3-dithianes. *The Journal of Organic Chemistry*, 40(2), 231-237, Article. <https://doi.org/10.1021/jo00890a018>
- (22) Denis, M. (2022). Synthèse totale d'alcaloïdes via l'emploi d'iode hypervalent (Publication Number [Mémoire de maîtrise, Université du Québec à Montréal]. <http://archipel.uqam.ca/id/eprint/15361>
- (23) Signo, K. M. A. (2023). Développement d'un groupement protecteur fonctionnel appliqué à la synthèse totale de la déoxyaspodispermine (Publication Number [Thèse de doctorat, Université du Québec à Montréal]. <http://archipel.uqam.ca/id/eprint/16704>
- (24) L'Homme, C. (2015). Synthèse de l'erysotramidine et formation de systèmes polycycliques tendus (Publication Number [Mémoire de maîtrise, Université du Québec à Montréal]. <http://archipel.uqam.ca/id/eprint/7911>

- (25) Hudlicky, T.; Reed, J. W. (2009). Applications of biotransformations and biocatalysis to complexity generation in organic synthesis. *Chemical Society Reviews*, 38(11), 3117-3132, Article.
- (26) Porter, J. L.; Rusli, R. A.; Ollis, D. L. (2016). Directed Evolution of Enzymes for Industrial Biocatalysis. *ChemBioChem*, 17(3), 197-203, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cbic.201500280>
- (27) Rozzell, J. D. (1999). Commercial scale biocatalysis: myths and realities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 7(10), 2253-2261, Article.
- (28) McDonald, A. G.; Tipton, K. F. (2023). Enzyme nomenclature and classification: the state of the art. *The FEBS Journal*, 290(9), 2214-2231, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/febs.16274>
- (29) Winkler, C. K.; Schrittwieser, J. H.; Kroutil, W. (2021). Power of Biocatalysis for Organic Synthesis. *ACS Central Science*, 7(1), 55-71, Article. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01496>
- (30) Fernandez-Lopez, L.; Roda, S.; Robles-Martín, A.; Muñoz-Tafalla, R.; Almendral, D.; Ferrer, M.; Guallar, V. (2023). Enhancing the hydrolytic activity of a lipase towards larger triglycerides through lid domain engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 13768, Article.
- (31) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. (2005). Enantioselective Enzymatic Desymmetrizations in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, 105(1), 313-354, Article. <https://doi.org/10.1021/cr040640a>
- (32) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodríguez, M.; Tamayo, J. (1999). Chiral building-blocks by chemoenzymatic desymmetrization of 2-ethyl-1,3-propanediol for the preparation of biologically active natural products. *Tetrahedron: Asymmetry*, 10(3), 449-455, Article. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00020-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00020-8)
- (33) Ji Ram, V.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R. Chapter 5 - Five-Membered Heterocycles. In *The Chemistry of Heterocycles*, Ji Ram, V., Sethi, A., Nath, M., Pratap, R. Eds.; Elsevier, 2019; pp 149-478.
- (34) Li Petri, G.; Raimondi, M. V.; Spanò, V.; Holl, R.; Barraja, P.; Montalbano, A. (2021). Pyrrolidine in drug discovery: a versatile scaffold for novel biologically active compounds. *Topics in Current Chemistry*, 379, 1-46, Article.
- (35) Bates, R. W.; Ko, W.; Barát, V. (2020). The endo-aza-Michael addition in the synthesis of piperidines and pyrrolidines [10.1039/C9OB02388G]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(5), 810-829, Article. <https://doi.org/10.1039/C9OB02388G>
- (36) Buffat, M. G. P. (2004). Synthesis of piperidines. *Tetrahedron*, 60(8), 1701-1729, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.11.043>
- (37) Michael, A. (1887). Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. *Journal für Praktische Chemie*, 35(1), 349-356, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prac.18870350136>

- (38) Canesi, S.; Belmont, P.; Bouchu, D.; Rousset, L.; Ciufolini, M. A. (2002). Efficient oxidative spirocyclization of phenolic sulfonamides. *Tetrahedron Letters*, 43(29), 5193-5195, Article. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00949-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00949-8)
- (39) Jobin, S.; Vézina-Dawod, S.; Herby, C.; Derson, A.; Biron, E. (2015). Preparation of N-Substituted N-Arylsulfonylglycines and Their Use in Peptoid Synthesis. *Organic Letters*, 17(22), 5626-5629, Article. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02862>
- (40) Signo, K.; Canesi, S. (2022). Synthesis of Deoxyaspidodispermine Based on a Functional Protecting Group Strategy. *Organic Letters*, 24(27), 4939-4942, Article. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01878>
- (41) Li, H.-J.; Wu, Y.-Y.; Wu, Q.-X.; Wang, R.; Dai, C.-Y.; Shen, Z.-L.; Xie, C.-L.; Wu, Y.-C. (2014). Water-promoted ortho-selective monohydroxymethylation of phenols in the NaBO₂ system. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(19), 3100-3107, Article.
- (42) Fransson, A.-B. L.; Xu, Y.; Leijondahl, K.; Bäckvall, J.-E. (2006). Enzymatic Resolution, Desymmetrization, and Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation of 1,3-Cycloalkanediols. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(17), 6309-6316, Article. <https://doi.org/10.1021/jo060002n>
- (43) Ochiai, M.; Akisawa, Y.; Kajiya, D.; Matsumoto, T. (2019). Desymmetrization of σ -symmetric biphenyl-2, 6-diyl diacetate derivatives by lipase-catalyzed hydrolysis: unexpected effect of C(3')-substituent on the enantiotopic group selectivity. *Synlett*, 30(05), 557-562, Article.
- (44) AuPatrick, G. L. (2013). An introduction to medicinal chemistry (Trans.; Ed. Eds. Fifth edition. ed., Vol.). Oxford University Press. *An introduction to medicinal chemistry*; Oxford University Press, 2013.
- (45) Kiss, G.; Çelebi - Ölçüm, N.; Moretti, R.; Baker, D.; Houk, K. (2013). Computational enzyme design. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(22), 5700-5725, Article.
- (46) Rivera-Ramírez, J. D.; Escalante, J.; López-Munguía, A.; Marty, A.; Castillo, E. (2015). Thermodynamically controlled chemoselectivity in lipase-catalyzed aza-Michael additions. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 112, 76-82, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2014.12.009>
- (47) Holden, C. M.; Greaney, M. F. (2017). Modern Aspects of the Smiles Rearrangement. *Chemistry – A European Journal*, 23(38), 8992-9008, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.201700353>
- (48) Coulibali, S.; Deruer, E.; Godin, E.; Canesi, S. (2017). A Stereoselective Arylative-Cyclopropanation Process. *Organic Letters*, 19(5), 1188-1191, Article. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00248>
- (49) Coulibali, S.; Godou, T.; Canesi, S. (2016). Use of the Nosyl Group as a Functional Protecting Group in Applications of a Michael/Smiles Tandem Process. *Organic Letters*, 18(17), 4348-4351, Article. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02105>
- (50) Xing, G.; Pan, L.; Yi, C.; Li, X.; Ge, X.; Zhao, Y.; Liu, Y.; Li, J.; Woo, A.; Lin, B.; et al. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of 5-(2-amino-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one

derivatives as potent β 2-adrenoceptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(12), 2306-2314, Article. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.10.043>