

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES VIA L'EMPLOI D'IODE HYPERVALENT

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN CHIMIE

PAR

MAXIME DENIS

NOVEMBRE 2025

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse 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

Je tiens à remercier tout d'abord mon mentor et directeur de thèse Sylvain. Je suis extrêmement reconnaissant de la bienveillance que vous m'avez accordé tout au long de ces années. Merci pour l'enseignement de la chimie organique mais aussi la façon de penser et le discernement dont vous m'avez fait cadeau. Merci aussi de m'avoir donné goût puis d'avoir fait de moi un passionné de notre science. Enfin merci aussi pour l'intérêt à la course. J'espère sincèrement qu'encore beaucoup d'étudiants bénéficieront de votre mentorat.

Un grand merci aux professeurs Ali Nazemi, Alex Gagnon, Livain Breau et Mathieu Frenette pour m'avoir enseigné. Merci aussi à Louis Barriault, Livain Breau et Daniela Quaglia pour avoir accepté d'être sur mon jury.

Un grand merci à toutes les personnes avec qui j'ai travaillé pendant ces années, Isabelle, Yaya, Asma pour les démos. Merci à Marie-Claude aussi pour m'avoir partagé son expertise sur les pompes à vide mais surtout pour avoir volé à mon secours dès qu'une réparation me jouait des tours. Merci à Luc et Chantal du magasin de chimie, pour la disponibilité des produits et autres matériels à prix compétitifs. Merci à Alexandre Arnold pour ton aide précieuse, demandée à maintes reprises, ainsi que pour ton enseignement autour de la RMN. Merci aussi à Alex Poulhazan.

J'adresse aussi un grand merci à ma fiancée (peut-être ma femme à l'heure de publication de ce manuscrit) Valérie. Déjà pour ta patience envers moi et mon caractère insupportable quand ma chimie jouait avec mes nerfs, ensuite pour tes mots encourageants quand nécessaires et ton réconfort. Merci de faire partie de ma vie. Sans toi, ton soutien et tes moments de folies je n'aurais jamais été capable de faire ce doctorat.

Je veux bien évidemment remercier mes parents Dominique et Dominique, et celles qui ont joué un grand rôle dans mon éducation : Tati Nenette et Pat. Merci de m'avoir construit et inculqué ces valeurs, qu'il ne faut jamais rien lâcher tant que la ligne d'arrivée n'est pas passée et qu'il faut savoir relâcher quand elle est derrière. Merci de m'avoir outillé pour construire ce parcours. Merci. Merci aussi à toute ma famille, mon grand-père Daniel, qui m'a toujours transmis de belles valeurs, ma grand-mère mamie poupoule, qui lira quand même ce manuscrit depuis là où elle se trouve. Merci à Patrick et Christine pour les Noëls de mon enfance, à Julie et ses merveilles ambulantes débordantes d'énergie positive Agathe et Céleste ainsi

qu'à Jérémie pour sa bonne humeur. Merci à Pierre d'avoir essayé de faire de moi un surfeur, bravo pour l'effort ! Merci aussi à Marc, mon fieu, je pense très souvent à toi toujours avec le sourire.

Merci aussi à Vincent et Manon (et nuage le tueur) de m'avoir accueilli dans votre maison, dans votre belle province et maintenant dans la famille. Merci d'avoir pris soin de moi, et de m'avoir surveillé pour pas que je devienne alcoolique (haha). Merci aussi pour votre soutien envers nous en toutes circonstances. Merci aux parents de Vincent, Roger et Bernadette pour vos encouragements. Merci aux parents de Manon, Charles pour son accueil dans la famille et ses anecdotes loufoques et Réjeanne, Mamie, merci de nous nourrir pour 4 ans à chaque repas mais surtout pour ton sourire. Merci aussi à Céd, Mary, Nico, Steph et Lau pour les bons moments.

J'en viens à mes amis, mes reufs, les vrais pas les faux hey hey. Merci Tom pour ton encouragement, et les mots justes trouvés pour traverser ce doctorat. C'est une chance pour moi d'avoir grandi en ta compagnie et merci aussi pour ces merveilleux souvenirs ainsi que ceux que l'on créera encore.

Merci à Sigrid pour les bols de croustilles au Bénélux et le soutien autour d'une bière ou d'une tisane. Merci à Coco pour la bonne humeur, je sais que je peux toujours compter sur toi pour des festivités aussi ! Merci à Marilyne, le seul et l'unique Grinch. Merci pour égayer mon quotidien depuis ma troisième année de bac, pour ces bons moments. On a tous besoin d'une labmate comme toi, qui peut à la fois remonter le moral quand nécessaire, tout comme décompresser. Merci aussi pour toutes tes bonnes intentions et les délires. Cheers aux moments à venir aussi. Merci à Elsa, ou "tutrice qui court tout le temps" de m'avoir formé pendant quelques mois et d'avoir contribuer à me donner le goût de la chimie. Merci aussi de m'avoir souvent encouragé. Je tiens aussi à remercier Bianca pour les jeudredi bien sûr, mais surtout pour ton soutien infaillible et tes mots réconfortants. Merci à Camille, qui a sûrement trouvé la virgule manquante dans ce document, pour ta gentillesse et nos moments de folies. Merci à Théo pour ton amitié et de partager ton talent à COD, j'espère créer encore plein d'autres souvenirs en votre compagnie. Merci à Camille, Théo et Grincho, pour m'avoir soutenu pendant ce dernier vendredi soir, où le produit naturel était là, il ne restait qu'à purifier. Merci à Emma pour aboyer avec moi dans le labo, les rires et le reste. Merci Carl pour les débats, les jokes de papa et les blagues sur Chuck Norris. Merci à toutes les personnes que j'ai pu croiser au cours de mon parcours, que vous n'avez fait qu'égayer.



## DÉDICACE

*-À la série qui m'a fait aimer la chimie organique-*

*"We're talking about 2,300 boxes of sinus pills, there ain't that many smurfs in the world."*

*-We're not gonna need pseudoephedrine. We're gonna make phenylacetone in a tube furnace. And we're gonna use reductive amination to yield methamphetamine, 4 pounds.*

*-So, no pseudo?*

*-No pseudo.*

*-So, you do have a plan. Yeah Mr. White! Yeah science!"*

*Breaking Bad, S01E07.*

## TABLE DES MATIÈRES

|   |      |
|---|------|
| REMERCIEMENTS .....   | ii   |
| DÉDICACE .....  | iv   |
| LISTE DES FIGURES.....  | vii  |
| LISTE DES SCHÉMAS .....   | viii |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....  | ix   |
| LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS .....  | xiii |
| RÉSUMÉ .....  | xiv  |
| ABSTRACT .....  | xv   |
| INTRODUCTION .....  | 1    |
| CHAPITRE 1 La synthèse totale à travers les siècles.....  | 2    |
| 1.1 XIX <sup>ème</sup> siècle : Définition de la synthèse totale.....   | 2    |
| 1.2 XX <sup>ème</sup> siècle : Un âge d'or animé par des objectifs différents. ....                               | 3    |
| 1.2.1 La seconde guerre mondiale : un funeste vecteur de progrès.....   | 3    |
| 1.2.2 R. B. Woodward; initiation aux alcaloïdes .....   | 5    |
| 1.2.3 Corey : héritier visionnaire.....   | 6    |
| 1.2.4 Synthèse totale : l'art de créer pour soigner .....   | 8    |
| 1.3 XXI <sup>ème</sup> siècle, stratégies utiles et applications dans la médecine.....                            | 9    |
| 1.3.1 La famille <i>Amaryllidaceae</i> .....  | 9    |
| 1.3.2 Le type lycorane.....   | 10   |
| 1.3.3 La synthèse biomimétique : s'inspirer de la nature.....   | 11   |
| 1.3.4 Synthèse convergente : rassembler les pièces du puzzle.....   | 13   |
| 1.3.5 Tandem et cascade : des raccourcis élégants.....  | 13   |
| 1.3.6 Hémisynthèse : la nature au service de l'efficacité .....   | 15   |
| 1.3.7 Synthèse linéaire : construire pas à pas une molécule.....  | 16   |
| 1.3.8 Synthèse divergente : plusieurs cibles avec la même flèche.....   | 17   |
| 1.3.9 La biocatalyse : une alternative asymétrique en vogue. ....   | 18   |
| 1.3.10 Combinaison de méthodes synthétiques : une grande réflexion pour atteindre efficacement la complexité..... | 19   |
| 1.4 La gracilamine : une structure unique. ....   | 20   |
| 1.5 Objectif de cette thèse.....  | 21   |
| 1.6 Iode Hypervalent.....   | 22   |
| CHAPITRE 2 Synthetic Study on the Lycoricidine Alkaloids .....  | 25   |

|   |   |     |
|---|---|-----|
| 2.1   | Introduction .....                                  | 25  |
| 2.2   | Article publié .....                                | 26  |
| 2.3   | Informations supplémentaires (expérimentales) ..... | 32  |
| 2.4   | Contribution des auteurs .....                      | 32  |
| CHAPITRE 3 Asymmetric Synthesis of Unnatural (-)-Gracilamine .....    |   | 33  |
| 3.1   | Résumé.....   | 33  |
| 3.2   | Article publié .....                                | 34  |
| 3.3   | Informations supplémentaires (expérimentales) ..... | 38  |
| 3.4   | Contribution des auteurs .....                      | 38  |
| CONCLUSION .....  |   | 39  |
| ANNEXE A Informations supplémentaires (données expérimentales) .....  |   | 40  |
| ANNEXE B Informations supplémentaires (données expérimentales). ..... |   | 90  |
| ANNEXE C Oxazolidine éther : essais non concluants .....              |   | 118 |
| RÉFÉRENCES .....  |   | 119 |

## LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| Figure 1. Premiers produits naturels synthétisés.....   | 2  |
| Figure 2. Molécules naturelles d'intérêt synthétisées 1903-1940.....                                    | 4  |
| Figure 3. Exemples de molécules synthétisées par le groupe du Pr. Woodward. ....                        | 5  |
| Figure 4. Exemples associés aux squelettes principaux des alcaloïdes de la famille Amaryllidaceae. .... | 10 |
| Figure 5. L'iode hypervalent comme couteau suisse réactionnel dans la synthèse totale.....              | 23 |

## LISTE DES SCHÉMAS

|   |     |
|---|-----|
| Schéma 1. Première synthèse asymétrique du D-glucose. ....  | 3   |
| Schéma 2. Rétrosynthèse de l'hémine (porcine) par H. Fischer. ....                                    | 4   |
| Schéma 3. Synthèses de la quinine (1944) et de la strychnine (1954) par Woodward. ....                | 6   |
| Schéma 4. Synthèse totale de l'érythronolide B (1978) par Corey. ....                                 | 7   |
| Schéma 5. Analyse rétrosynthétique du Taxol®, par Holton (1994). ....                                 | 8   |
| Schéma 6. Mécanismes biomimétiques proposés par Chun-An Fan. ....                                     | 11  |
| Schéma 7. Synthèse de la (-)-pancranine par Pr. Chun-An Fan. ....                                     | 12  |
| Schéma 8. Rétrosynthèse de la lycoranine B par voie convergente. ....                                 | 13  |
| Schéma 9. Réactions en tandem du Pr. Padwa dans la synthèse totale de la lycoricidine. ....           | 14  |
| Schéma 10. Cascade réductive dans la synthèse totale de la déoxyaspidodispermine. ....                | 15  |
| Schéma 11. Hémisynthèse de la 2-épi-narciclasine. ....  | 16  |
| Schéma 12. Synthèse totale du (+)-7-déoxypancreatistatin et du (+)-pancratistatin par D. Sarlah. .... | 17  |
| Schéma 13. Synthèse divergente de huit molécules naturelles par G. Pandey. ....                       | 18  |
| Schéma 14. Hydrotrifluorométhylation biocatalysée. ....   | 19  |
| Schéma 15. Synthèse divergente en cascade pour l'obtention de tri/tétracycles. ....                   | 20  |
| Schéma 16. Synthèse totale racémique de la gracilamine par le Pr. Ma. ....                            | 21  |
| Schéma 17. Hémisynthèse biomimétique totale de la (+)-gracilamine du Pr. Zhou. ....                   | 21  |
| Schéma 18. Umpolung aromatique. ....  | 24  |
| Schéma 19. Essais non concluants : un clivage d'oxazolidine ardu. ....                                | 118 |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Ac                              | Acétyle  |
| ACN                             | Acétonitrile                                   |
| AcO <sup>-</sup>                | Ion Acétate                                    |
| AcOEt                           | Acétate d'éthyle                               |
| AcOH                            | Acide acétique                                 |
| APTS                            | Acide <i>para</i> -toluènesulfonique           |
| aq.                             | Aqueux   |
| brmd (brsm)                     | Basé sur le recouvrement de matériel de départ |
| Cat.                            | Catalytique                                    |
| CDCl <sub>3</sub>               | Chloroforme deutéré                            |
| CeCl <sub>3</sub>               | Trichlorure de cérium                          |
| CHCl <sub>3</sub>               | Chloroforme                                    |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Carbonate de césium                            |
| Cy <sub>2</sub> NEt             | Dicyclohexyle éthylamine                       |
| DCE                             | Dichloroéthane                                 |
| DCM                             | Dichlorométhane                                |
| DFT                             | Théorie de la fonctionnelle de la densité      |
| DIAD                            | Azodicarboxylate de diisopropyle               |
| DIB                             | Diacétoxy iodobenzène                          |

|                                 |                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| DIBAL-H                         | Hydruure de Diisobutylaluminium      |
| DMF                             | Diméthylformamide                    |
| DIPEA                           | Diisopropyl-éthyle amine             |
| E <sup>+</sup>                  | Électrophile                         |
| ee                              | Excès énantiomérique                 |
| EtOH                            | Éthanol                              |
| H <sub>2</sub> O                | Eau                                  |
| HFIP                            | Hexafluoropropanol                   |
| Hz                              | Hertz                                |
| IBX                             | Acide 2-iodoxybenzoïque              |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Carbonate de potassium               |
| KHMDS                           | Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium |
| M                               | Concentration en mol.L <sup>-1</sup> |
| Me                              | Méthyle                              |
| mCPBA                           | Acide métachloroperbenzoïque         |
| MeCN                            | Acétonitrile                         |
| MeNH <sub>2</sub>               | Méthylamine                          |
| MeOD                            | Méthanol deutéré                     |
| MeOH                            | Méthanol                             |
| mg                              | Milligramme                          |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sulfate de sodium                    |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ | Monohydrure de bore triacétate          |
| $\text{NaBH}_3\text{CN}$    | Cyanoborohydrure de sodium              |
| $\text{NaBH}_4$             | Borohydrure de sodium                   |
| $\text{NaCl}$               | Chlorure de sodium                      |
| $\text{NaHCO}_3$            | Bicarbonate de sodium                   |
| $\text{NaIO}_4$             | Periodate de sodium                     |
| $\text{NEt}_3$              | Triéthylamine                           |
| $\text{NH}_4\text{Cl}$      | Chlorure d'ammonium                     |
| NMO                         | Morpholine N-méthylé N-oxydé            |
| Nu (Nu-)                    | Nucléophile                             |
| $\text{OsO}_4$              | Tétraoxyde d'osmium                     |
| PCC                         | Chlorochromate de pyridinium            |
| $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ | Tétrakis (triphénylphosphine) palladium |
| $\text{Pd/C}$               | Palladium sur charbon                   |
| Ph                          | Phényl                                  |
| $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  | Diacétoxy iodobenzène                   |
| $\text{PPh}_3$              | Triphénylphosphine                      |
| PPTS                        | Pyridinium p-toluenesulfonate           |
| RMN                         | Résonance magnétique nucléaire          |
| Sat.                        | Saturé                                  |
| SeAr                        | Substitution électrophile aromatique    |



|        |  |
|--------|--|
| TBS    | Tertbutyldiméthylsilane                                  |
| TBSCI  | Chlorure de tertbutyldiméthyl silyl                      |
| TBSOTf | <i>Tert</i> -butyldiméthylsilyltrifluorométhanesulfonate |
| TFE    | Trifluoroéthanol   |
| THF    | Tétrahydrofurane   |
| TP     | Température pièce  |

## LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

|                     |  |
|---------------------|--|
| ppm                 | parties par million                            |
| Hz                  | Hertz  |
| mmol                | millimole                                      |
| mg                  | milligramme                                    |
| mL                  | millilitre                                     |
| éq                  | équivalent                                     |
| $\text{g.mol}^{-1}$ | gramme par mole                                |
| $\text{g.cm}^{-3}$  | gramme par centimètre cube                     |
| M                   | concentration molaire en $\text{mmol.mL}^{-1}$ |
| $\alpha$            | alpha  |
| $\beta$             | bêta   |

## RÉSUMÉ

Les molécules naturelles sont une source de propriétés physiques, chimiques ou encore biologiques innovantes. Cependant pour découvrir ces propriétés et réaliser une étude complète sur ces substrats, il est indispensable d'en obtenir une quantité raisonnable. De nombreux produits naturels (comme les antibiotiques, anticancéreux ou antiviraux) proviennent de sources limitées dans la nature (plantes, microorganismes ou animaux). Leur extraction peut être coûteuse, complexe et parfois inefficace. La synthèse totale permet de produire ces molécules de manière contrôlée et en plus grande quantité, garantissant leur disponibilité pour des applications médicales. En synthétisant un produit naturel peu abondant, les chimistes peuvent étudier en détail sa structure, ses propriétés et ses interactions biologiques. Cela aide à comprendre comment ces molécules agissent et peut inspirer la conception de nouvelles thérapies. La synthèse totale permet aussi de créer des analogues d'une molécule naturelle. Ces analogues peuvent être modifiés pour améliorer leur efficacité, leur stabilité, leur biodisponibilité ou réduire leurs effets secondaires. Par exemple, de nombreux médicaments sont des dérivés optimisés de produits naturels. De plus, certains produits naturels sont extraits d'espèces en danger d'extinction ou de ressources rares. La synthèse totale offre une alternative durable, évitant la surexploitation de ces ressources. Enfin, la synthèse totale est aussi un défi intellectuel. Elle pousse les chimistes à développer de nouvelles réactions, stratégies et technologies pour construire des molécules complexes avec précision et efficacité. Ces avancées bénéficient ensuite à d'autres domaines de la science.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'objectif de ce manuscrit. Il s'agit de décrire entre autres les synthèses totales de l'isolycoricine et de la gracilamine, deux molécules de la famille *amaryllidaceae* tout en utilisant des réactifs à base d'iode hypervalent, qui sont des substituts aux métaux lourds connus pour réaliser des oxydations. Pour l'isolycoricine, un dérivé du pétrole : le 4-iodophenol sert de point de départ, tandis que la synthèse de la gracilamine commence avec l'utilisation d'un dérivé de la tyrosine et implique aussi l'utilisation d'un dérivé d'un autre acide aminé : la leucine. Ces deux synthèses totales font intervenir une molécule aromatique commune : le pipéronal. Ainsi, ces deux synthèses partent de molécules connues, peu onéreuses et disponibles dans la nature.

Mots clés : alcaloïdes, gracilamine, isolycoricine, leucémie, produit naturel, iode hypervalent, déaromatisation, bioactivité, diénone.

## ABSTRACT

### Abstract

Natural molecules are a source of innovative physical, chemical and even biological properties. However, to discover these properties and carry out a complete study on these substrates it is essential to obtain a reasonable quantity. Many useful natural products (such as antibiotics, anticancers or antivirals) come from limited sources in nature (plants, microorganisms or animals). Their extraction can be expensive, complex and sometimes inefficient. Total synthesis makes it possible to produce these molecules in a controlled manner and in large quantities, offering their availability for medical applications. By synthesizing a natural product, chemists can study its structure, properties and biological interactions in detail. This helps to understand how these molecules act and can inspire the design of new therapies. Total synthesis also makes it possible to create analogues of a natural molecule. These analogues can be modified to improve their effectiveness, stability, bioavailability or reduce their side effects. For example, many drugs are optimized derivatives of natural products. In addition, some natural products are extracted from endangered species or rare resources. Total synthesis offers a sustainable alternative, avoiding the overexploitation of these resources.

It is in this context that the objective of this manuscript falls. This involves describing, among other things, the total syntheses of isolycoricidine and gracilamine, two molecules from the *Amaryllidaceae* family, while using reagents based on hypervalent iodine, which are substitutes for heavy metals known to carry out oxidation. For isolycoricidine, a petroleum derivative: 4-iodophenol serves as the starting point, while the synthesis of gracilamine begins with the use of a tyrosine derivative and involves the use of a derivative of another amino acid: leucine. These two total syntheses involve a common aromatic compound: piperonal. Thus, these two syntheses start from known molecules, inexpensive and available in nature.

### Keywords :

Alkaloids, gracilamine, isolycoricidine, leukemia, natural product, hypervalent iodine, dearomatization, bioactivity, dienone.

## INTRODUCTION

La synthèse totale a connu, à travers les années, une certaine fluctuation d'intérêt. Depuis la première synthèse de l'urée en 1828 par Wöhler, un long chemin a été parcouru. Les objectifs et retombées de la synthèse totale ont différé au fil du temps. Quant au début des années 1900, il s'agissait principalement d'un travail de confirmation de structures naturelles, à partir des années 1940, on parle d'art et d'architecture synthétique en chimie organique, car beaucoup de synthèses totales ont pour but d'accomplir certains défis de synthèse. Cet effet de mode regagnera une valeur plus concrète lors des années 1960, qui marquent un tournant. La synthèse totale peut être utilisée au service de la chimie organique avec le développement de nouvelles méthodologies qui étoffent la théorie mais aussi l'apparition formelle de l'analyse rétrosynthétique. Une belle collaboration naît dans la même période, l'utilisation de molécules naturelles synthétisées dans le domaine de la biologie. Enfin, depuis les années 1980, l'utilisation d'analogues de produits naturels ainsi que d'intermédiaires réactionnels devient usuelle dans le milieu pharmaceutique. De ce fait, la recherche et le développement de médicaments sont amenés sur le devant de la scène scientifique. De nos jours, la synthèse totale est plus axée sur la recherche de traitements médicaux sans pour autant délaisser le côté créatif et le défi synthétique. Enfin, il est primordial de prendre en compte les aspects environnementaux, en respectant le maximum de piliers de la chimie verte, tout en ayant une sophistication des stratégies synthétiques, par exemple via des synthèses incluant des réactions en cascade, ou une diversité et complexité accrue de cibles naturelles. Enfin, le côté théorique est remis au premier plan, notamment à travers l'aide que peut apporter la synthèse totale dans la partie fondamentale de la chimie computationnelle. Ainsi, la synthèse totale et la recherche fondamentale de méthodologies se complètent : la découverte de nouvelles réactions peut se faire lors d'une synthèse totale qui elle-même peut reposer sur une méthodologie découverte précédemment. En parallèle, la synthèse totale reste indispensable pour obtenir des quantités raisonnables de produits naturels complexes.

## CHAPITRE 1

### La synthèse totale à travers les siècles

#### 1.1 XIX<sup>ème</sup> siècle : Définition de la synthèse totale.

La synthèse totale est par définition la synthèse complète d'une molécule organique en laboratoire à partir de fragments plus petits. Selon le professeur K.C. Nicolaou, il s'agirait plutôt de : "L'art et la science de fabriquer des molécules provenant (du monde vivant) de la Nature au laboratoire, et par extension de leur analogues"<sup>1</sup>. C'est exactement dans ces deux définitions que s'inscrit la première synthèse totale reportée : celle de l'urée. En 1828, F. Wöhler synthétise l'urée<sup>2</sup> à partir de réactif inorganique ( $\text{NH}_4\text{CNO}$ ), faisant de lui l'un des chimistes les plus cités par les organiciens en synthèse totale. Il ouvre surtout les portes d'un monde nouveau : la synthèse totale de produits naturels. Après lui, plusieurs chimistes réalisent à leur tour les synthèses totales de l'acide acétique<sup>3</sup>, l'alizarine<sup>4</sup>, l'indigo<sup>5</sup> (figure 1) mais aussi du glucose<sup>6</sup>.

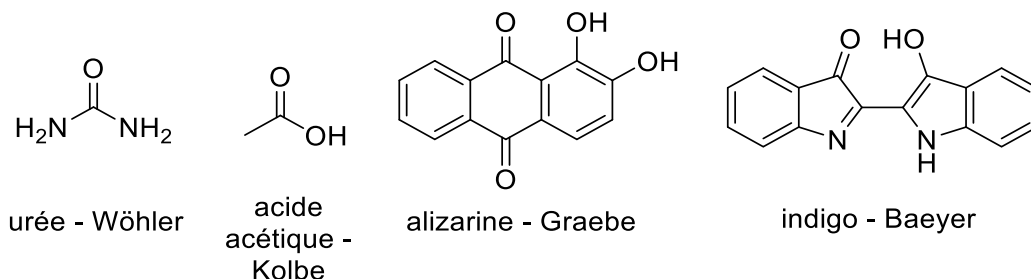


Figure 1. Premiers produits naturels synthétisés.

La synthèse du glucose est asymétrique et correspond à la toute première synthèse énantiosélective, réalisée par le professeur E. Fischer (schéma 1). Ce même professeur est à l'initiative de plusieurs réactions que l'on ne présente plus comme l'estérification ou la formation d'indole de Fischer<sup>7</sup>. Un prix Nobel lui sera décerné en 1902, soulignant à la fois son travail de découverte et d'identification de plusieurs molécules clés (famille des purines), tout comme son œuvre synthétique.

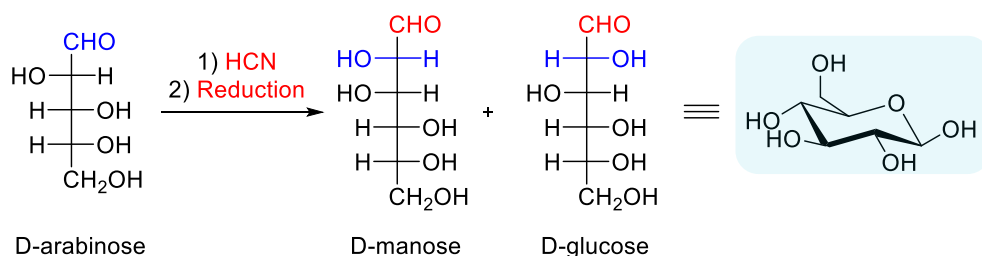


Schéma 1. Première synthèse asymétrique du D-glucose.

## 1.2 XX<sup>ème</sup> siècle : Un âge d'or animé par des objectifs différents.

Durant le XX<sup>ème</sup> siècle, un rythme s'impose naturellement : celui de l'entraide de la chimie analytique et de la chimie organique. En effet, les progrès en chimie analytique ont conduit la chimie de synthèse vers la recherche d'objectifs toujours plus ambitieux. Là où certains pensent qu'avec les avancées technologiques d'aujourd'hui, la synthèse totale de l'époque aurait été plus simple, il est de mon avis qu'avec ces outils en main, les organiciens du passé se seraient sûrement attaqués à des cibles plus complexes, à la recherche de défis plus stimulants. C'est ainsi qu'avec les progrès technologiques et les avancées réalisées en synthèse totale, les objectifs ont évolué au fil du temps. De confirmation de structure à confection\modification de médicaments, le défi synthétique reste au cœur de ces enjeux.

### 1.2.1 La seconde guerre mondiale : un funeste vecteur de progrès.

L'entrée dans le XX<sup>ème</sup> siècle est remarquable : un prix Nobel pour E. Fischer (1902) mais également un rehaussement de la difficulté des réalisations synthétiques. Certaines cibles comme le camphre<sup>8</sup>, l'alpha-terpinéol, l'hémimine<sup>9</sup>, l'équilénine<sup>10</sup> ou encore la tropinone sont alors atteintes (figure 2).

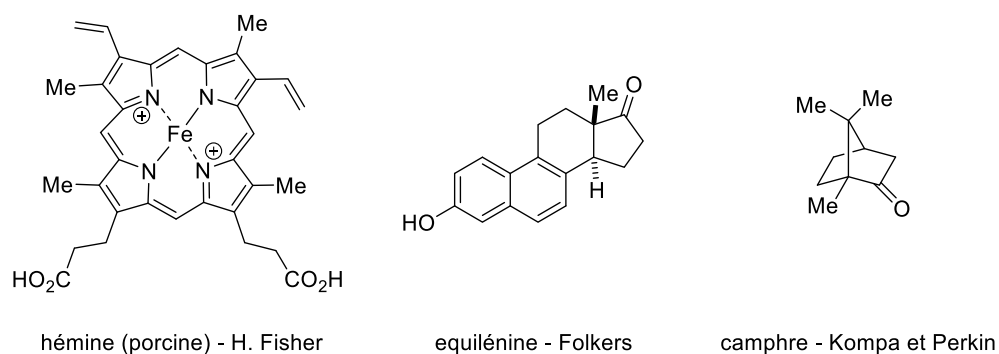


Figure 2. Molécules naturelles d'intérêt synthétisées 1903-1940.

La formation de molécules cycliques est au cœur de ces synthèses, qui sont animées par un objectif clair : confirmer, ou réviser la structure du produit naturel isolé. En 1930, un autre chimiste organicien obtient le prix Nobel, Hans Fischer, pour ses travaux sur les pyrroles et la synthèse totale de l'hémine<sup>9</sup> (porcine) en 16 étapes (figure 2).

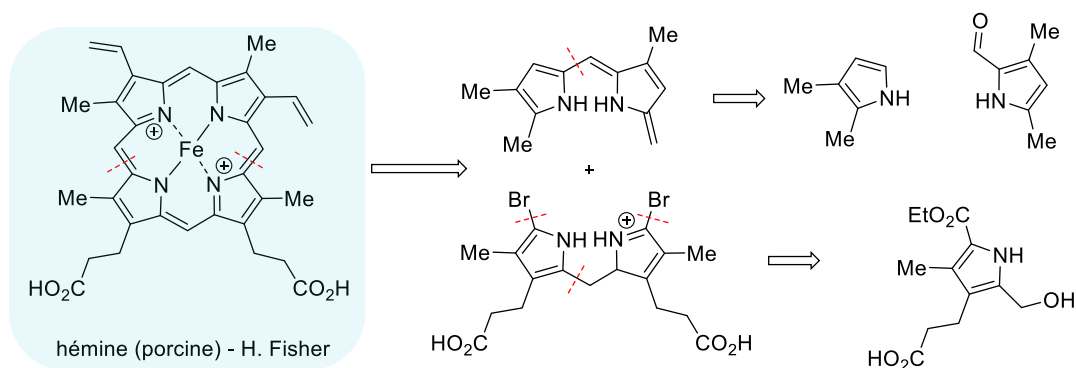


Schéma 2. Rétrosynthèse de l'hémine (porcine) par H. Fischer.

Bien que la difficulté des cibles synthétisées ait été rehaussée avant la seconde guerre mondiale, un autre pas est franchi lors de l'entrée dans les années 40. Un certain R. B. Woodward en est à l'initiative, poussé par la découverte et l'utilisation intensive de la pénicilline pendant la guerre ainsi que l'accélération générale des recherches scientifiques à cette période.



### 1.2.2 R. B. Woodward; initiation aux alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe de molécules naturelles qui contiennent au moins un atome d'azote; elles sont souvent polycycliques, avec un ou plusieurs centres asymétriques, parfois consécutifs. Cette catégorie contient plusieurs familles de molécules : *Sarpagine*, *Strychnos*, *Stemona*, *Macroline* ou encore *Amarillidaceae* pour n'en citer que quelques-unes. Enfin, ce groupe de molécules attire la curiosité de la communauté scientifique en raison de leur fréquente bioactivité<sup>11-19a</sup>, témoin de leur utilité en tant que médicaments. Plus précisément, à ce jour, près d'un tiers des alcaloïdes isolés et testés ont démontré détenir un intérêt pharmaceutique<sup>19b</sup>.

En 1944, R. B. Woodward, professeur associé de 27 ans, réalise, assisté de son étudiant W.E. Doering, la première synthèse totale d'un alcaloïde : la quinine<sup>20</sup> (schéma 3). Un véritable pas en avant, qui sera suivi par de nombreuses autres synthèses totales (plus d'une vingtaine) de plus en plus complexes et ambitieuses. Parmi celles-ci se distinguent les synthèses totales de la cortisone<sup>21</sup>, la strychnine<sup>22</sup>, la vitamine B12<sup>23</sup> et l'érythromycine A (figure 3).

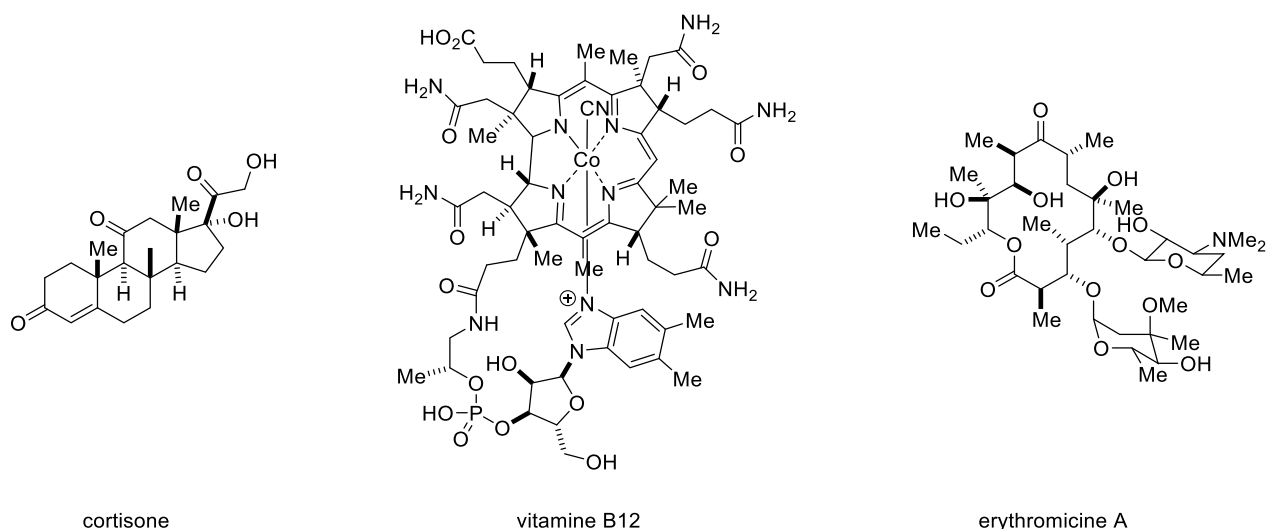


Figure 3. Exemples de molécules synthétisées par le groupe du Pr. Woodward.

Woodward marque alors trois décennies de son génie, notamment à travers la première synthèse totale racémique de la strychnine (schéma 3) réalisée en 1954. Celle-ci comporte une trentaine d'étapes, mais se place encore aujourd'hui comme une référence en synthèse totale.

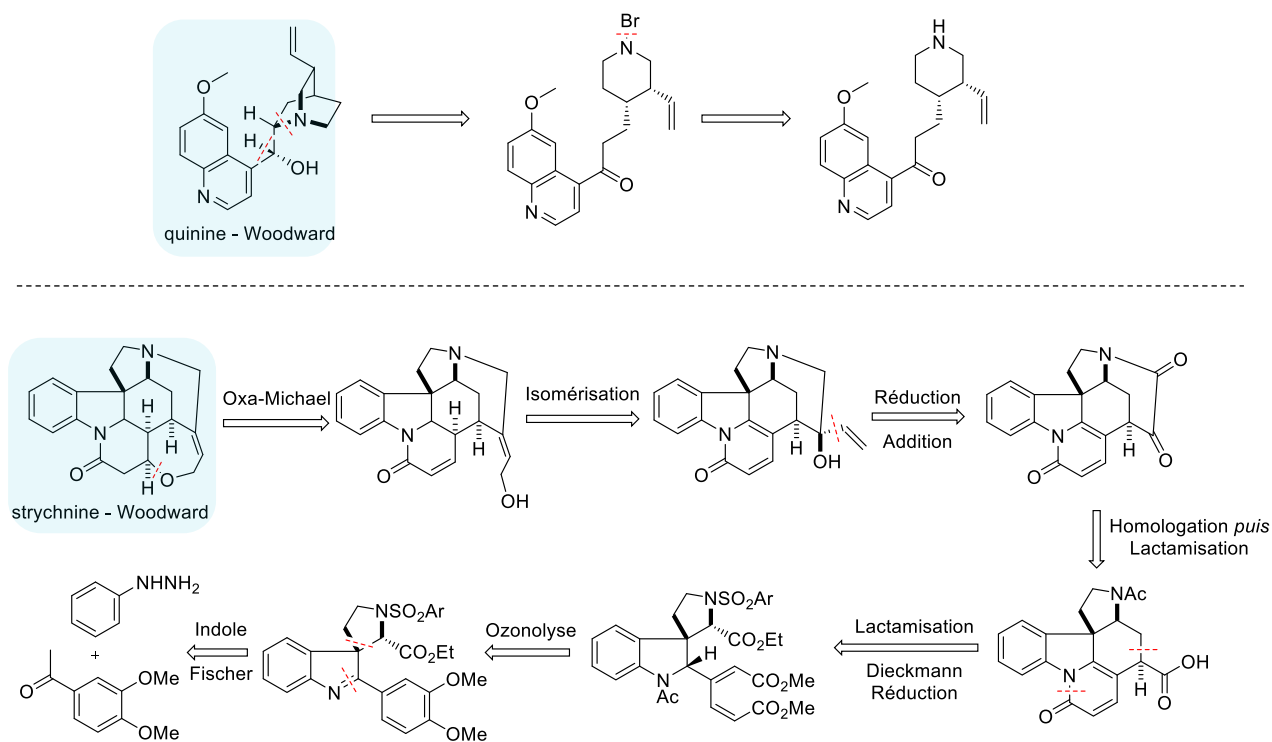


Schéma 3. Synthèses de la quinine (1944) et de la strychnine (1954) par Woodward.

Jusqu'en 1960, plusieurs autres organiciens vont se distinguer, comme le Pr. Alder (colauréat du prix Nobel 1950), le Pr. Robinson (lauréat du prix Nobel en 1947), le Pr. Wittig ou le Pr. Brown (colauréats du prix Nobel 1979). De plus, Woodward laissera un ultime héritage à Hoffmann notamment grâce à une belle collaboration; les règles de Woodward-Hoffmann, enseignées encore aujourd'hui en cours de chimie organique. Un nouveau prix Nobel sera décerné en 1981 à Hoffmann et Fukui pour leurs travaux conjoints sur leurs théories portant sur les mécanismes des réactions chimiques, développées indépendamment.

### 1.2.3 Corey : héritier visionnaire

Dans la même université -Harvard- se sont croisés le Pr. Woodward et le Pr. E. J. Corey. Ce dernier apporta non seulement une très large contribution dans la synthèse totale en termes de complexité des molécules produites, mais aussi un nombre phénoménal de produits naturels synthétisés. En effet, Corey et son groupe de recherche ont réalisé plus de 260 synthèses totales, dont celle de l'érythronolide B (schéma 4)<sup>24</sup>, apportant chacune leur pierre à l'édifice qu'est la chimie organique de synthèse. Bien que ce chiffre soit impressionnant, surtout lorsque l'on garde à l'esprit que les travaux de E.J. Corey portaient aussi sur le

développement de nouvelles méthodologies de synthèse (plus de 300 développées), cela ne représente pas la majeure contribution qu'a eu le Pr. Corey.

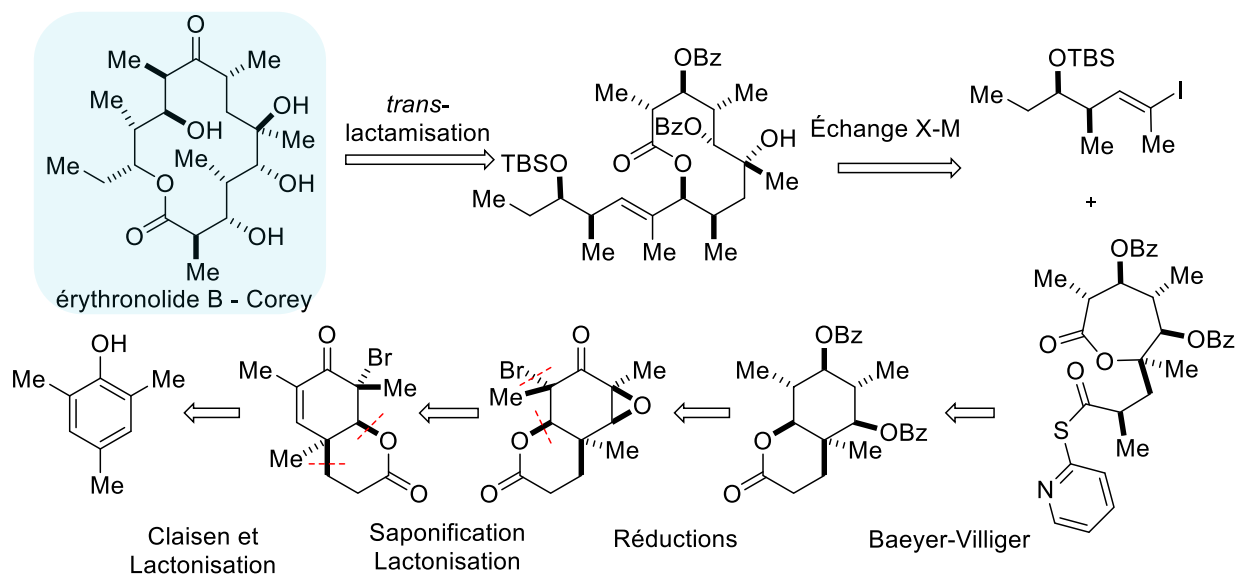


Schéma 4. Synthèse totale de l'érythronolide B (1978) par Corey.

La partie la plus essentielle de son œuvre, et sûrement l'initiateur de son succès, demeure sa vision et son approche vis-à-vis de la synthèse.

À partir des années 60, E. J. Corey a commencé à développer une nouvelle approche pour synthétiser des substances organiques. La molécule souhaitée est analysée et considérée comme une combinaison de composants plus petits unit par des liaisons essentielles. L'analyse est ensuite répétée jusqu'à ce que des molécules connues et disponibles soient obtenues. À partir de celles-ci, la molécule souhaitée peut alors être assemblée en plusieurs étapes par des réactions connues ou développées pour l'occasion. C'est la naissance officielle de la rétrosynthèse (même si Woodward l'aurait supposément employée au préalable, volontairement ou non).

Enfin, E.J. Corey possède plusieurs réactions à son nom, mais nous lui devons aussi bon nombre de réactifs imaginés et produits, qui sont encore utilisés aujourd'hui. C'est le cas du pyridinium chlorochromate (PCC)<sup>25</sup>, du 1,3-dithiane dans la réaction de Corey-Seebach<sup>26</sup>, ou encore le catalyseur de Corey-Bakshi-

Shibata<sup>27</sup>. Pour finir, sa carrière ponctuée de collaborations, dont une à long terme avec l'entreprise pharmaceutique Pfizer, sera récompensée par l'attribution d'un prix Nobel en 1990.

#### 1.2.4 Synthèse totale : l'art de créer pour soigner

La fin des années 90 est symbole de changement dans le monde de la synthèse totale. On parle désormais de synthèse totale de molécules complexes au sens propre du terme, mais aussi de synthèses utiles car en étroite collaboration avec la biologie, la biochimie et surtout la médecine. Des cibles comme le Taxol®, la rapamycine, la cyclosporine font leur apparition en haut de la liste des priorités pour plusieurs groupes de recherche en synthèse totale. Pour cause : ce sont des immunosuppresseurs, très utiles en tant que médicaments pour traiter des pathologies différentes. Le Taxol®, par exemple, est une cible très convoitée. En effet, cette molécule complexe est utilisée quotidiennement dans les traitements de chimiothérapie. La première synthèse totale du Taxol® est réalisée par Holton en 1994<sup>28</sup>, à travers 46 étapes (Schéma 5).

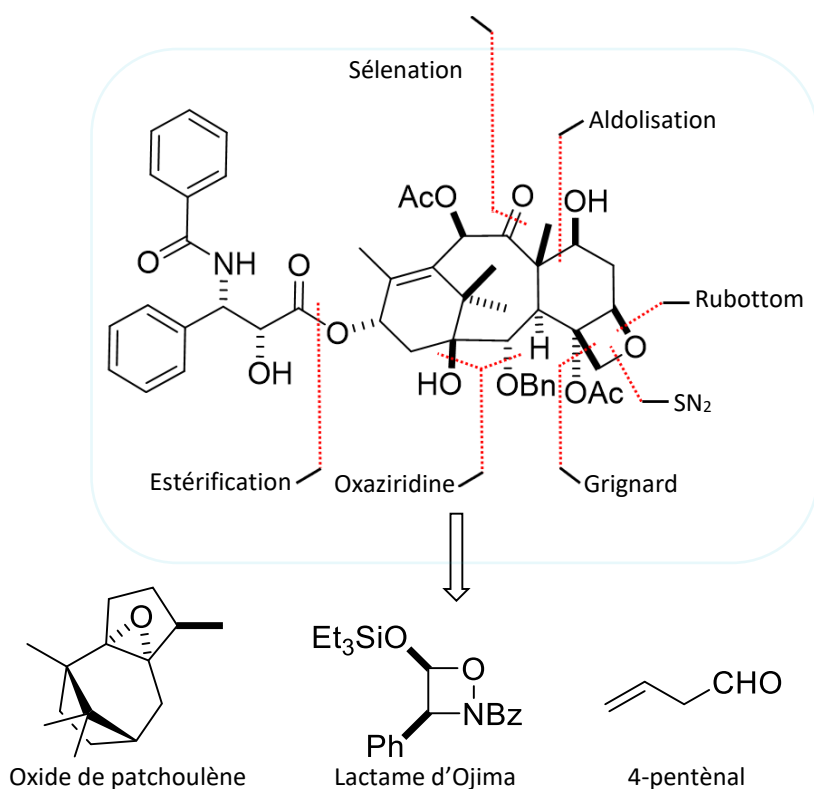


Schéma 5. Analyse rétrosynthétique du Taxol®, par Holton (1994).

À l'aube du 21<sup>ème</sup> siècle, la chimie combinatoire, qui consiste en la modification aléatoire d'une molécule bioactive pour la rendre plus efficace, fait son apparition. Cette façon de faire, longtemps controversée, a un impact positif. Elle permet l'approvisionnement de certains mécanismes d'action et représente un outil de plus dans notre inventaire. Aujourd'hui, cette méthode est employée de manière non aléatoire, où la modification de produits naturels avec des composés de chimie médicinale est étudiée de près. En effet, la modélisation des sites bioactifs permet de réaliser des designs de médicaments de plus en plus spécifiques aux pathologies.

Ainsi, l'ère de la chimie organique de synthèse pour le bien de la santé prend son envol et jusqu'à ce jour, c'est encore une application directe majeure dans ce domaine.

### 1.3 XXI<sup>ème</sup> siècle, stratégies utiles et applications dans la médecine

De nos jours, grâce à des outils tels que Scifinder® et à des avancées technologiques exceptionnelles, telles que les études mécanistiques ou encore la DFT, le chimiste organicien est équipé en permanence d'outils sophistiqués permettant de relever des défis toujours plus ambitieux. Pour franchir les différents obstacles qui se dressent face aux organiciens, il est indispensable de penser une synthèse à travers l'approche rétrosynthétique. Repérer quel lien est facile à créer à travers quelles transformations et quelles seront les molécules de départ sont les deux piliers qui constituent la base de la rétrosynthèse. Grâce à celle-ci, la synthèse de molécules complexes mais aussi et surtout d'intérêt devient l'un des principaux enjeux de notre siècle. Faire des molécules naturelles, dérivés, analogues et intermédiaires de celles-ci dans le but de traiter des maladies reste l'objectif principal. Parmi les nombreuses pathologies, le cancer est parmi les plus préoccupantes, puisqu'il représente la seconde cause de mortalité mondiale. Au cours de l'année 2022, 9.7 millions de décès et près de 20 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués<sup>29</sup>. Face à certains cancers, une famille de molécules retient particulièrement l'attention : la famille *Amaryllidaceae*. Et c'est à travers divers exemples de synthèses de molécules de cette famille que les différentes stratégies synthétiques seront illustrées.

#### 1.3.1 La famille *Amaryllidaceae*

La famille *Amaryllidaceae* est une famille de plantes herbacées qui comporte une large variété d'alkaloïdes. Cette famille de plantes est utilisée depuis des milliers d'années comme remède ou comme poison. Depuis la Grèce Antique où elle était utilisée comme remède jusqu'aujourd'hui, elle est toujours au centre de l'attention comme anticancéreux, inhibiteur de l'acétylcholinestérase, antipaludique, antimicrobien et

antidépresseur.<sup>30</sup> Les alcaloïdes qui en sont extraits ont fait l'objet d'investigation chimique depuis près de 200 ans. Ceux-ci peuvent être répartis en huit classes distinctes qui comportent des types de squelettes différents qui sont représentés par un exemple de molécule naturelle dans chaque cas (figure 4). Parmi ces différentes classes, le type lycorine se distingue par sa bio activité très forte vis-à-vis de certaines formes de cancer notamment.

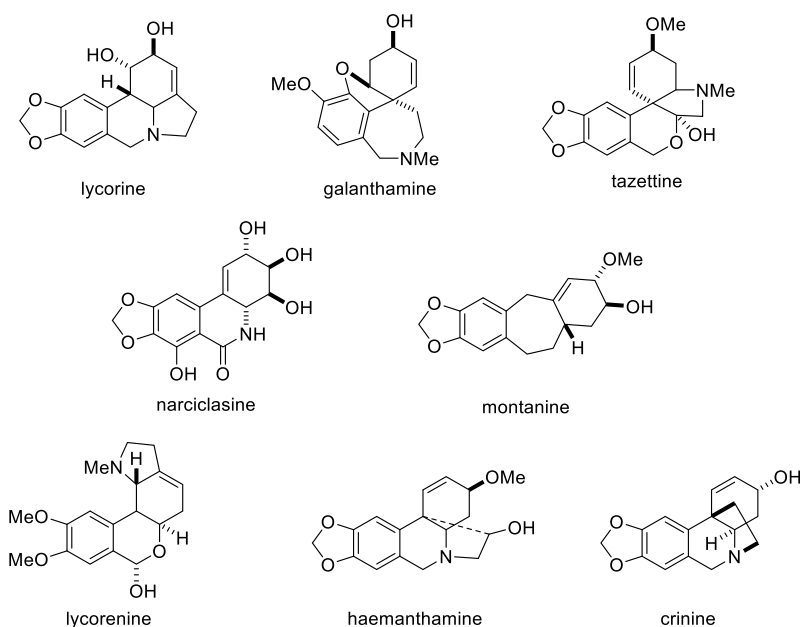


Figure 4. Exemples associés aux squelettes principaux des alcaloïdes de la famille Amaryllidaceae.

### 1.3.2 Le type lycorane

La lycorine est la première molécule de cette classe à avoir été isolée, car la moins polaire, et par conséquent la première à avoir été étudiée pour ses propriétés antitumorales. Isolée pour la première fois en 1877<sup>31</sup>, celle-ci démontre une bio activité prometteuse en tant qu'antiproliférant des lignées cellulaires HeLa et Vero, indicatrices de l'activité face à certaines formes de cancer utérin. Aussi, une bonne activité inhibitrice des cellules KM3, limitant leur croissance drastiquement et induisant leur apoptose, prouve une activité biologique positive vis-à-vis de la leucémie<sup>32</sup>. Ces résultats encourageants ont attisé l'intérêt de la communauté de chimistes en synthèse totale, car il faut en effet en savoir plus sur le potentiel traitement que peut représenter ces molécules. Pour ce faire, il est nécessaire d'obtenir des quantités raisonnables (mg) de produit.

Leur synthèse totale devient alors un enjeu considérable pour plusieurs groupes de recherche.

Pour réaliser la synthèse de ces substrats, les années d'expérience en synthèse totale permettent de mettre en lumière l'importance de choisir une stratégie. Il en existe plusieurs qui ont toutes leurs qualités respectives.

### 1.3.3 La synthèse biomimétique : s'inspirer de la nature

Une stratégie fréquemment utilisée est la synthèse biomimétique. Aussi appelée synthèse bio-inspirée, celle-ci met en avant la reproduction de la biosynthèse de la molécule naturelle cible. Elle est souvent basée sur une étude rétrosynthétique, faite en amont grâce à des intermédiaires isolés de la nature.

Ici, un exemple de la synthèse d'alcaloïdes du type montanine est réalisée par le Pr. Chun-An Fan et son groupe<sup>33</sup>. Toute la voie de synthèse est alors construite autour du fait qu'un alcaloïde de type norbelladine (figure 4) ait été isolé dans la même plante. Ainsi, un mécanisme est proposé (schéma 6) pour passer du type norbelladine au type montanine, et la synthèse découle alors de cette transformation clé.

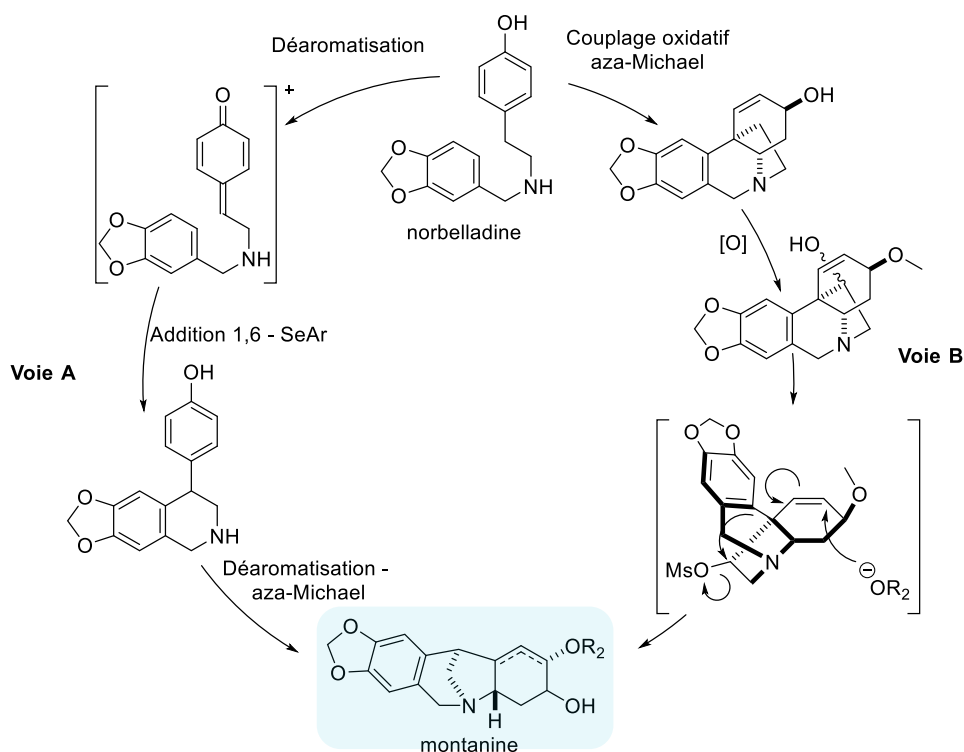


Schéma 6. Mécanismes biomimétiques proposés par Chun-An Fan.

Ainsi, dans la synthèse proposée, les auteurs font usage d'un tandem entre un réactif à base d'iode hypervalent pour réaliser une inversion de polarité d'un phénol. Par SeAr, l'aromatique riche en électrons vient s'additionner en position 6. Enfin, une addition 1,4 de l'azote sur une cétone  $\alpha$ - $\beta$  insaturée se produit, il s'agit d'une addition dite d'*aza*-Michael (selon la voie A proposée, schéma 6). C'est cette étape, plutôt élégante, qui imite une transformation naturelle pour passer d'un squelette type à un autre : l'étape de biomimétisme.

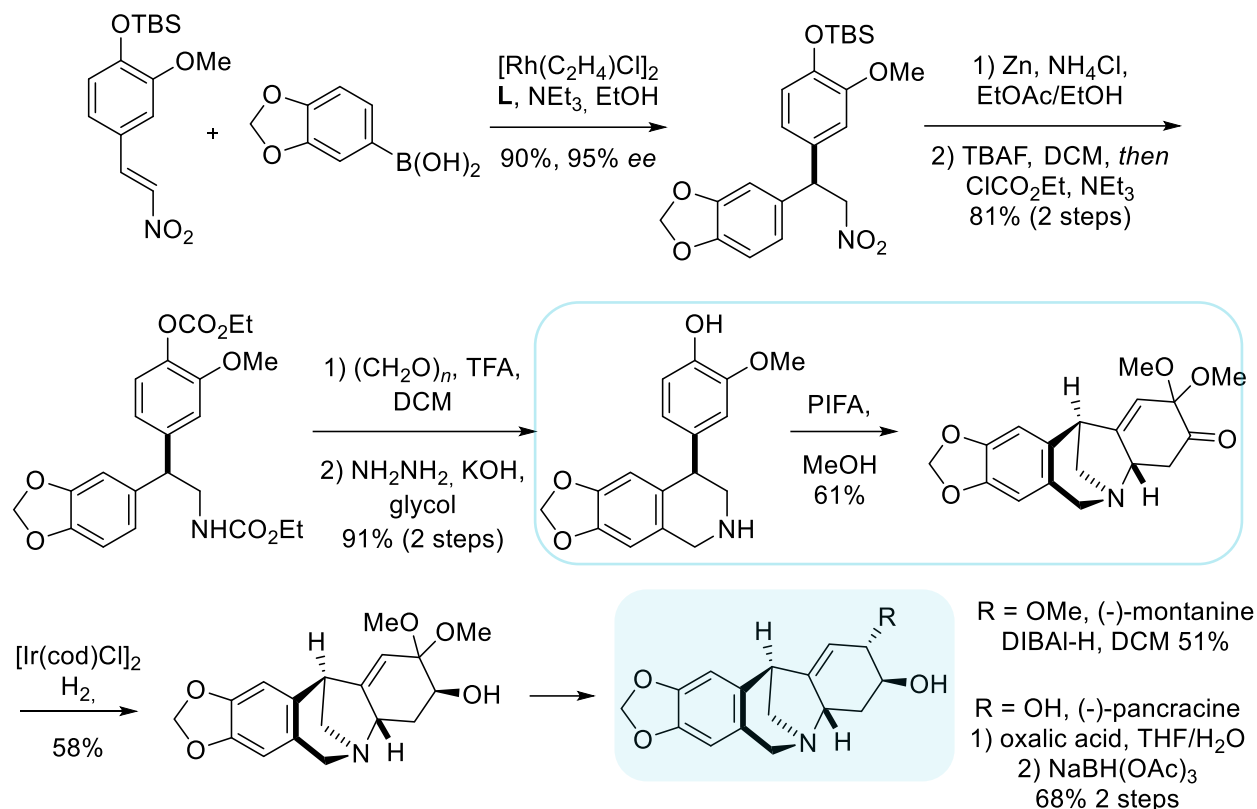


Schéma 7. Synthèse de la (-)-pancranine par Pr. Chun-An Fan.

Cette synthèse élégante et rapide permet non seulement de produire efficacement la (-)-pancranine et la (-)-montanine naturelles avec 11% et 14% de rendement global (schéma 7). Mais aussi 4 autres produits naturels de la famille *Amaryllidaceae* de type montanine, connues pour être des composés bioactifs.



### 1.3.4 Synthèse convergente : rassembler les pièces du puzzle.

Une autre stratégie est souvent employée, il s'agit de la voie de synthèse dite convergente. Par définition, celle-ci consiste en la réalisation de plusieurs synthons différents, qui sont ensuite mis en commun pour construire la molécule finale. Cette stratégie comporte plusieurs avantages. Censée confier un rendement global supérieur à une synthèse linéaire (en supposant le même nombre d'étapes), celle-ci permet aussi une synthèse plus rapide. En effet, comme plusieurs synthons sont nécessaires, il est judicieux d'en entreprendre les synthèses de front, en répartissant les voies entre plusieurs personnes par exemple. Ainsi, les synthèses menées en simultanée confèrent un caractère plus expéditif à la stratégie convergente.

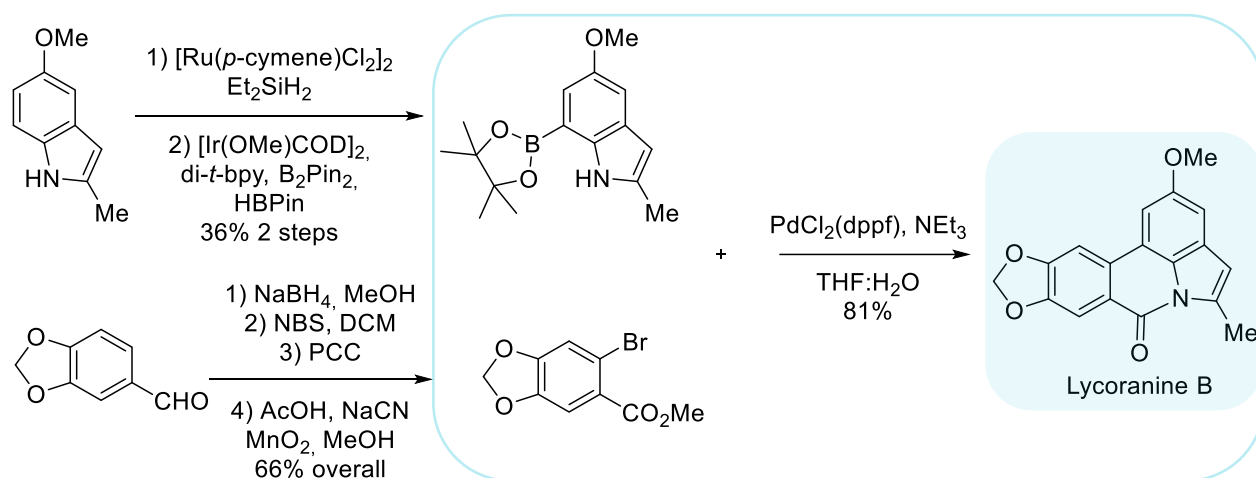


Schéma 8. Rétrosynthèse de la lycoranine B par voie convergente.

C'est le cas de la synthèse de la lycoranine B faite par le groupe du Pr. M. G. Banwell<sup>34</sup> en 2014 qui est expéditive (schéma 8) en plus de comporter un rendement global de près de 30%. Celle-ci ne comporte qu'une étape finale sur deux synthons disponibles en 2 et 3 étapes respectivement. En effectuant quelques modifications en amont, plusieurs autres cibles de la famille *Amaryllidaceae* du type lycorine ont pu être synthétisées.

### 1.3.5 Tandem et cascade : des raccourcis élégants.

En 2006, A. Padwa et H. Zhang ont réalisé la synthèse racémique de la lycoricidine en utilisant une stratégie incluant une cascade réactionnelle (schéma 9). Par définition, une réaction permet de transformer un ou plusieurs réactifs en produit(s). Ensuite, celui-ci va servir à son tour de réactif lors de l'étape suivante.

Parfois, il arrive que le produit formé soit peu stable car trop réactif, et induise alors instantanément la formation d'un autre produit : deux réactions ont alors lieu. Dès lors que deux réactions se produisent en chaîne, où le produit de la première est le réactif de la seconde, on parle de réaction en tandem. Ainsi, il est possible de réaliser plusieurs transformations d'un seul coup et de créer un squelette complexe en une seule étape, ce que l'on peut trouver élégant.

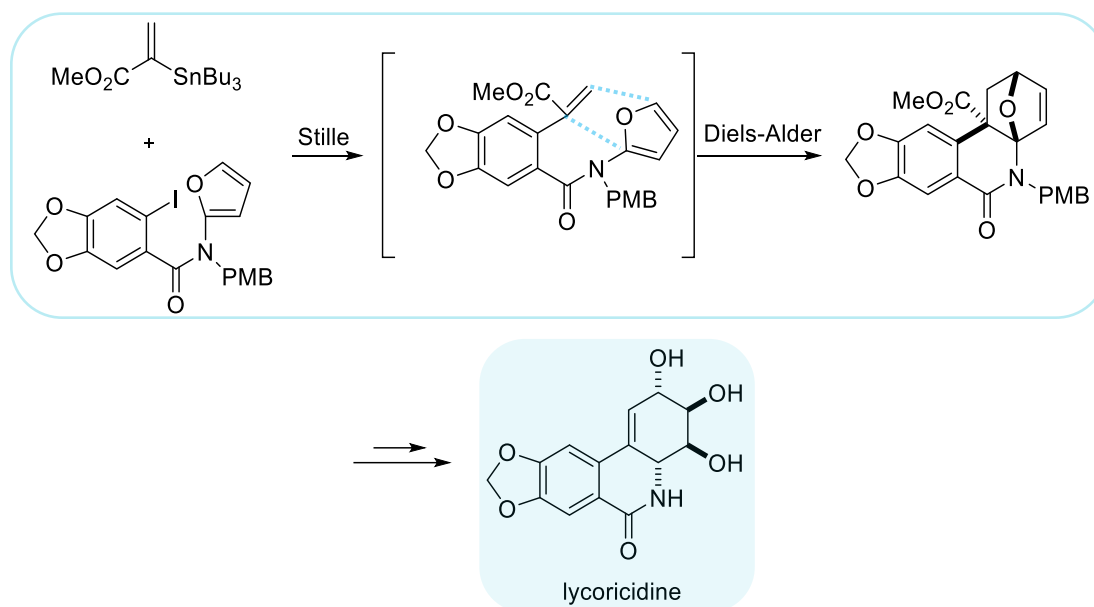


Schéma 9. Réactions en tandem du Pr. Padwa dans la synthèse totale de la lycoricidine.

Le tandem présenté permet au groupe du Pr. Padwa<sup>35</sup> de réaliser d'une pierre deux coups. La première partie est un couplage au palladium, celui de Stille. La seconde partie est ensuite déclenchée dès que le couplage est réalisé. En effet, l'intermédiaire que représente le produit de couplage n'est pas isolé, au profit de la formation du produit de cycloaddition [4+2] avec un rendement remarquable de 83%. La fin de la synthèse présentée est réalisée en 8 étapes conférant un rendement global de 10%.

Il est important de souligner la ressemblance avec la synthèse dite en cascade. La cascade et le tandem sont similaires, cependant, le terme cascade suppose un nombre de transformations supérieur au tandem. Les cascades réactionnelles permettent ainsi d'atteindre l'objectif encore plus rapidement, comme c'est le cas dans la synthèse totale de la déoxyaspidodispermine<sup>36</sup>. Ce processus de polyréductions élégant

permet de réaliser 5 transformations en une étape, avec un rendement de 61%, ce qui correspond empiriquement à 91% de rendement moyen par étape (schéma 10).

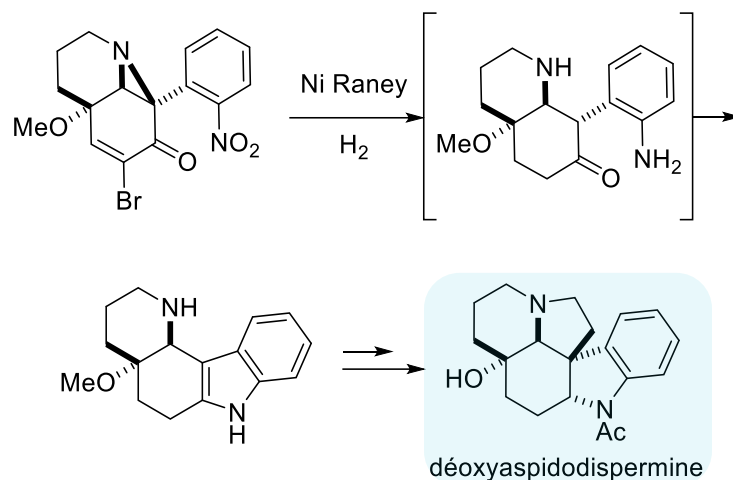


Schéma 10. Cascade réductive dans la synthèse totale de la déoxyaspidodispermine.

Cette stratégie de synthèse comporte non seulement une certaine élégance, mais aussi et surtout un côté pratique indéniable. Plusieurs transformations réalisées en une fois impliquent aussi le fait qu'une seule purification est nécessaire, ce qui s'inscrit parfaitement dans notre ère, axée sur la chimie verte.

### 1.3.6 Hémisynthèse : la nature au service de l'efficacité

Lorsque la synthèse d'un produit naturel est réalisée à partir d'un intermédiaire structuellement proche comme produit de départ, on parle d'hémisynthèse. Par exemple, la synthèse de l'aspirine peut être une hémisynthèse : le produit de départ, l'acide salicylique, est seulement acétylé pour donner le produit final. Cette stratégie permet de limiter le nombre d'étapes et de trouver parfois une alternative de choix pour synthétiser un produit d'intérêt à partir d'un produit proche commercialement disponible. La parfaite illustration de ce cas de figure repose dans la synthèse du taxol. Il y a 55 ans, le taxol a été isolé pour la première fois. Les tests biologiques ont alors été réalisés au prix fort : 36 000 arbres détruits pour obtenir 24kg de produit, soit près de 660mg par arbre. Par la suite et comme stipulé précédemment, il a longtemps été entrepris de synthétiser cette molécule dans son entièreté. Aujourd'hui, celui-ci peut être produit par plusieurs méthodes axées sur la culture fongique *in vitro*<sup>37</sup>.

Dans la famille *Amaryllidaceae*, le Pr. Tomas Hudlicky et son groupe ont reporté en 2018 une **hémisynthèse** : celle de la 2-*epi*-narciclasine<sup>38</sup>. À partir de la narciclasine, déjà synthétisée par ce même groupe, il s'agit d'inverser la stéréochimie d'un alcool allylique secondaire en présence de deux autres alcools secondaires (schéma 11). Ce défi a ainsi été relevé en 6 étapes et a permis d'identifier un composé naturel jusqu'alors inconnu car jamais isolé seul.

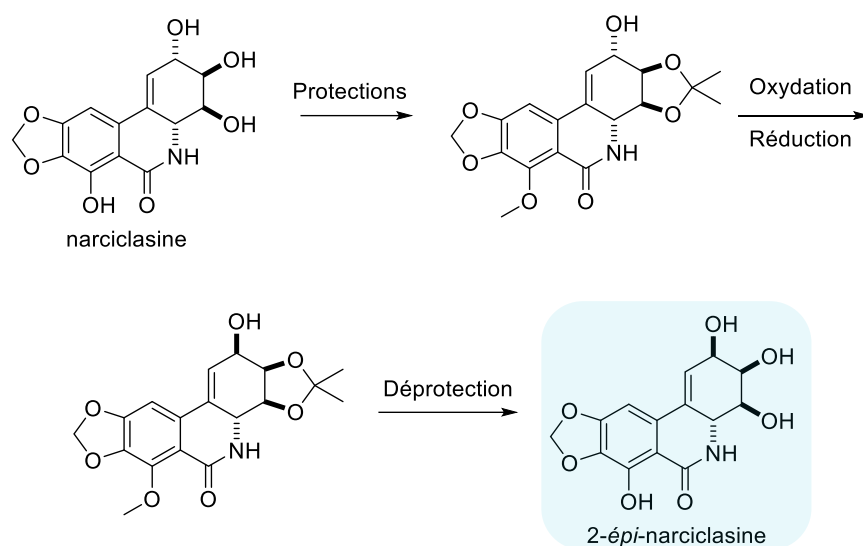


Schéma 11. Hémisynthèse de la 2-épi-narciclasine.

### 1.3.7 Synthèse linéaire : construire pas à pas une molécule.

Enfin, une synthèse linéaire est une des premières stratégies à avoir vu le jour car la plus simple en théorie : aller d'un produit de départ au produit final à travers une série d'intermédiaires tout en étant le plus concis possible. Cette voie-ci représente quelques défis supplémentaires, comme créer un centre asymétrique et le maintenir jusqu'au bout de la synthèse par exemple. Un exemple d'efficacité se trouve dans la synthèse asymétrique du (+)-pancratistatin par le professeur David Sarlah en seulement 6 étapes, à partir du benzène<sup>39</sup> (Schéma 12).

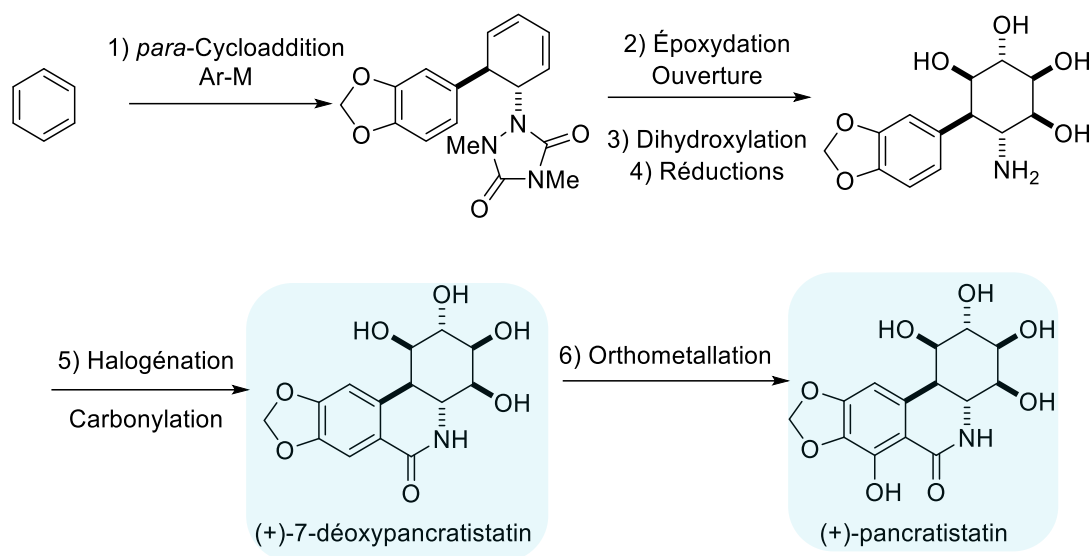


Schéma 12. Synthèse totale du (+)-7-déoxypancratistatin et du (+)-pancratistatin par D. Sarlah.

Enfin une approche linéaire trouve aussi sa force dans le fait d'obtenir divers intermédiaires inconnus qui peuvent être tout aussi intéressants en termes de propriétés que le produit final.

### 1.3.8 Synthèse divergente : plusieurs cibles avec la même flèche.

La stratégie de synthèse divergente est à l'opposé de la convergente. Ici, on parle d'atteindre plusieurs molécules cibles à partir d'un seul et même intermédiaire commun. Dès lors, cette stratégie démontre généralement la robustesse synthétique de l'approche, car plusieurs produits naturels sont obtenus. C'est une voie de synthèse qui a démontré son efficacité dans l'atteinte de plusieurs cibles, généralement de la même famille, permettant de réaliser les différents tests sur celles-ci simultanément.

En 2018, le groupe du Pr. G. Pandey<sup>40</sup> a réalisé une synthèse divergente de pas moins de huit molécules naturelles, toutes appartenant à la famille *Amaryllidaceae* (schéma 13).

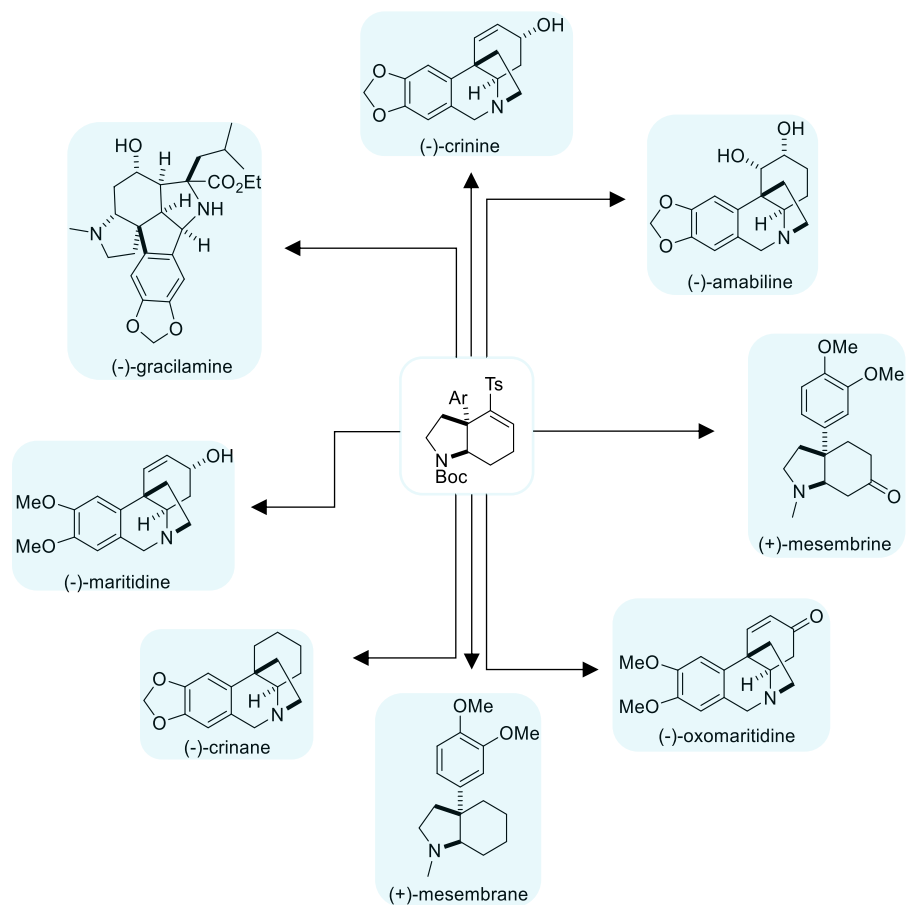


Schéma 13. Synthèse divergente de huit molécules naturelles par G. Pandey.

Parmi les cibles atteintes par le groupe du Pr. Pandey se distinguent deux types : le type crinine déjà présenté plus tôt, mais aussi le type gracilamine. Ce type ne se caractérise que par un exemple unique du même nom, car il s'agit du seul alcaloïde de la famille *Amaryllidaceae* à comporter un squelette hétérocyclique.

### 1.3.9 La biocatalyse : une alternative asymétrique en vogue.

La biocatalyse par définition est l'utilisation de catalyseurs d'origine biologique, tels que les enzymes ou certaines bactéries par exemple, pour réaliser une transformation chimique. Plusieurs avantages existent, comme l'utilisation de faibles quantités de solvants organiques mais aussi et surtout la création d'une sélectivité hors du commun. Par exemple, certaines enzymes provenant de foie de cochon permettent la saponification d'ester en présence d'un autre ester symétrique. Une énantiosélectivité de 99% peut alors

être obtenue et ce, sans l'emploi de complexes métalliques chiraux à la stabilité questionnable et hors de prix. À titre d'illustration, les professeurs Zhiguo et Jian<sup>40</sup> ont récemment démontré à travers une étude complète, qu'une réaction de renom en chimie médicinale moderne est faisable de manière asymétrique grâce à la biocatalyse. Il s'agit de l'hydrotrifluorométhylation d'alcènes benzyliques biocatalysée, grâce à l'utilisation des enzymes OYE1 ou GluER-Y177F (Schéma 13).

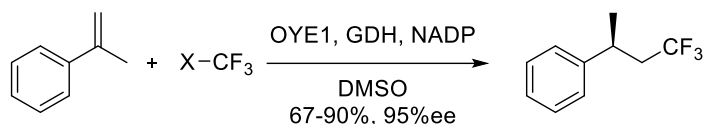


Schéma 14. Hydrotrifluorométhylation biocatalysée.

Cette étude permet d'illustrer que la biocatalyse peut parfaitement s'inscrire dans un contexte de synthèse totale asymétrique comme outil pratique.

#### 1.3.10 Combinaison de méthodes synthétiques : une grande réflexion pour atteindre efficacement la complexité.

Maintenant que les chimistes organiciens possèdent autant d'outils synthétiques, il est indispensable d'en utiliser autant que possible. C'est notamment ce que fait le groupe du Pr. Barriault, qui l'illustre parfaitement dans la synthèse divergente de squelettes complexes de terpènes<sup>41</sup>. Ici se rencontrent donc la synthèse divergente ainsi que la cascade réactionnelle, créant ainsi de la complexité structurelle : partir d'un diène insaturé pour arriver tantôt à des squelettes tricycliques-6,6,5 ou tantôt des squelettes tétracycliques-6,6,6,5. Cette cascade implique une réaction *exo*-Diels-Alder suivi d'une part d'une cyclisation 6-*endo-dig* et d'une *endo*-Diels-Alder ou d'autre part une cyclisation formelle [3+2] ou [4+2]. La deuxième partie de la cascade permet, grâce à différents catalyseurs d'or, d'être sélectif sur la transformation réalisée (schéma 14).

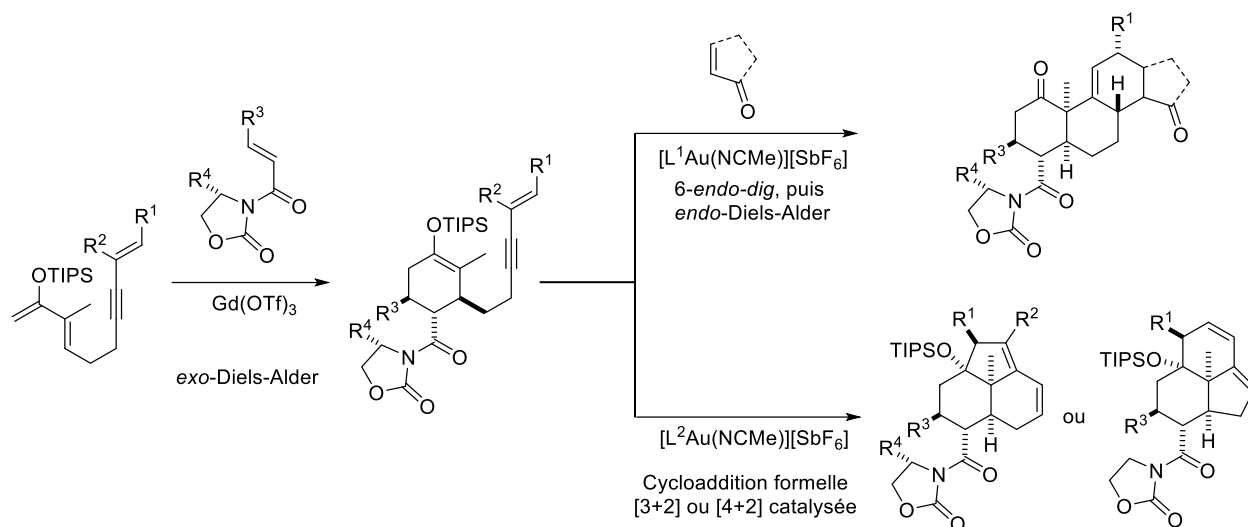


Schéma 15. Synthèse divergente en cascade pour l'obtention de tri/tétracycles.

Cette étude élégante démontre sa robustesse à travers un large scope avec de hauts rendements et une excellente diastéréosélectivité, mais aussi son utilité. Elle permet un accès rapide et efficace à plusieurs squelettes présents dans les stéroïdes tout comme dans nombre de produits naturels et représente donc une belle promesse pour de futures applications. Les squelettes obtenus et le mécanisme d'obtention de ceux-ci, diffèrent en fonction du ligand utilisé sur le catalyseur d'or, preuve de versatilité de ce réactif.

#### 1.4 La gracilamine : une structure unique.

La gracilamine a été isolée pour la première fois en Turquie en 2005<sup>42</sup>. Il s'agit du seul représentant de son type dans la famille *Amaryllidaceae* à cause notamment de sa structure unique (schéma 13). Celle-ci comporte 7 stéréocentres contigus à contrôler, dont deux carbones quaternaires.

Il existe plusieurs synthèses totales de cette molécule<sup>43</sup> dont la première réalisée par le Pr. Ma et son groupe en 2012<sup>43</sup>. Cette dernière, racémique, implique 17 étapes dont une étape de cycloaddition biomimétique (schéma 15) avec l'ester éthylique de la leucine, couronnant un rendement global de 4%.



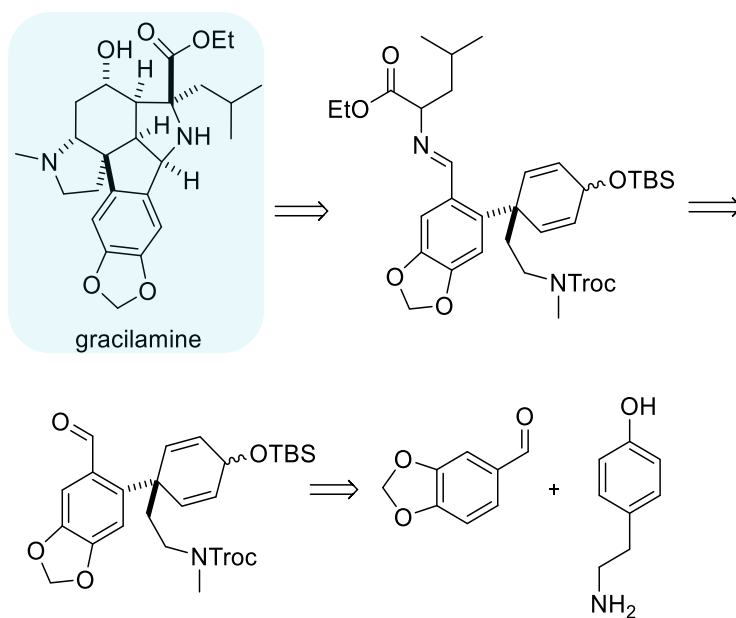


Schéma 16. Synthèse totale racémique de la gracilamine par le Pr. Ma.

Cinq ans plus tard, une autre synthèse totale de la gracilamine a été proposée par le Pr. Zhou et son groupe<sup>45</sup>. Celle-ci combine plusieurs stratégies évoquées précédemment : il s'agit d'une hémisynthèse biomimétique (schéma 17). Le produit de départ est l'oxocrinine racémique, mais grâce à une étape d'hydrogénation la synthèse est asymétrique. De plus, celle-ci est réalisée en 11 étapes seulement, ce qui la rend expéditive en plus d'être efficace : un rendement global de presque 10% fait de cette hémisynthèse le moyen le plus efficace d'obtenir la (+)-gracilamine à condition d'avoir de l'oxocrinine en inventaire.

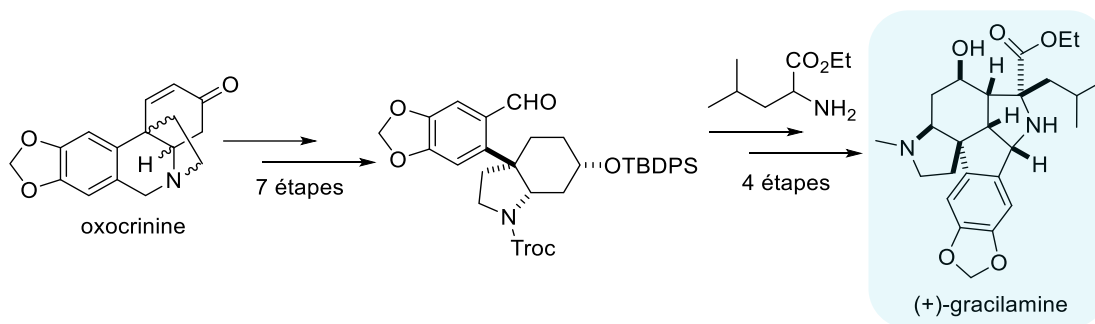


Schéma 17. Hémisynthèse biomimétique totale de la (+)-gracilamine du Pr. Zhou.

### 1.5 Objectif de cette thèse

L'objectif principal de cette recherche est de développer des stratégies et méthodes innovantes pour avoir accès à des composés naturels d'intérêt. En effet, il existe dans la nature une multitude de produits

naturels qui peuvent être utilisés comme médicaments. Par extension, il est facile d'affirmer que la nature regorge de molécules pouvant sauver des vies. Dû à une quantité très souvent limitée de ce type de produits naturels, il est de notre devoir en tant que chimiste organicien de trouver une voie pouvant mener à l'obtention de quantité raisonnable de ces produits. Ainsi, il est possible de les tester en tant que traitement thérapeutique et de soigner et guérir une population. Enfin, la synthèse que nous pouvons proposer peut aussi déverrouiller un accès à des dérivés de ces produits, qui peuvent parfois comporter une plus grande efficacité en tant que traitement que le produit naturel, ou traiter une pathologie différente. De plus, comprendre la réactivité d'une molécule naturelle permet bien souvent de faire une synthèse personnalisée correspondant aux besoins de ce futur traitement (améliorer une lipophilie, en faire un sel, etc...).

L'objectif principal de cette thèse est de réaliser la synthèse totale de produits naturels d'intérêt de la famille *Amaryllidaceae*, connue pour comporter des molécules bioactives. Notre approche est réalisée dans une perspective académique, mais en théorie pourrait inspirer le développement de nouvelles drogues pharmaceutiques. La première partie sera axée sur le type lycorane, qui comporte des molécules comme le pancratistatin ou la lycoricidine qui ont démontré une forte bioactivité vis-à-vis de la leucémie par exemple. La seconde quant-à-elle portera sur le type gracilamine. Cette dernière, d'une grande complexité, représente un défi synthétique utile puisque les essais bioactifs sont à l'étude pour cette molécule rare. Pour ces deux projets proposés, des réactifs à base d'iode hypervalent sont utilisés.

## 1.6 Iode Hypervalent

L'iode hypervalent est un véritable couteau suisse réactionnel comme démontré dans la revue suivante<sup>46</sup>, rédigée par Camille Rocq et moi-même à égale contribution (figure 5). Celui-ci permet une multitude de transformations, notamment des oxydations. Parmi celles-ci, figure l'umpolung aromatique.

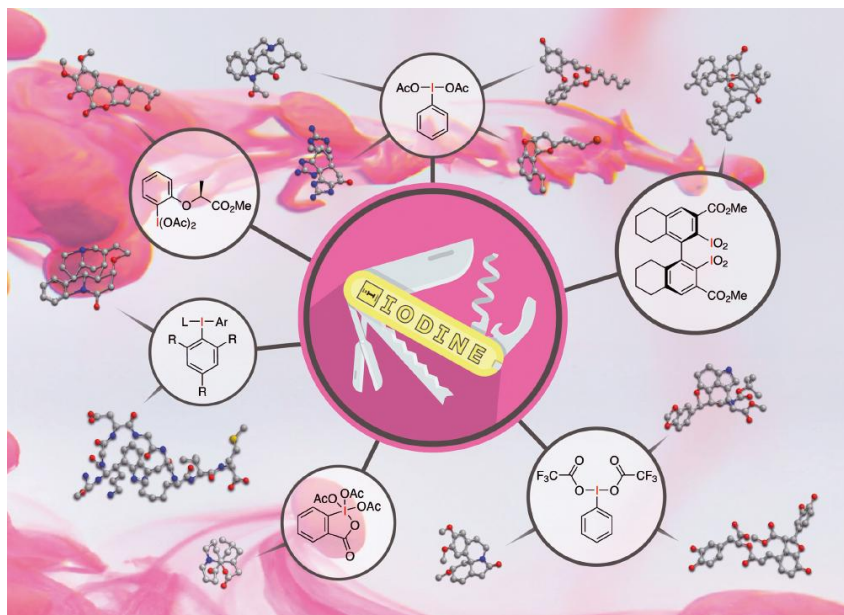


Figure 5. L'iode hypervalent comme couteau suisse réactionnel dans la synthèse totale.

La notion d'umpolung est née dans les années 1970 grâce à Corey et Seebach<sup>26</sup>. « umpolung » est un mot qui vient de l'allemand et qui signifie « inversion de polarité ». Cela induit donc qu'un site nucléophile naturel d'une fonctionnalité se verra contraint de devenir électrophile, ou vice-versa.

Ce principe d'umpolung peut être appliqué sur des aromatiques habituellement riches en électrons, comme des phénols par exemple. La réactivité usuelle d'un phénol est d'agir en tant que nucléophile parce qu'il possède une forte densité électronique. Il est souvent évoqué la notion d'orbitale moléculaire « haute occupée » pour désigner l'attaque nucléophile d'aromatiques par exemple. Ainsi, l'umpolung aromatique va transformer le cycle en électrophile : il est question d'activation oxydante<sup>47-55</sup>, ou de déaromatisation oxydante. Grâce à un réactif d'iode hypervalent<sup>56-57</sup>, il est possible d'obtenir un phénoxonium ou phénoxénium, par conséquent électrophile (schéma 17). La charge positive sur l'oxygène est délocalisée en position *ortho* ou *para*, l'oxygène étant plus électronégatif, il ne stabilise pas l'apparition de cette charge sur lui.

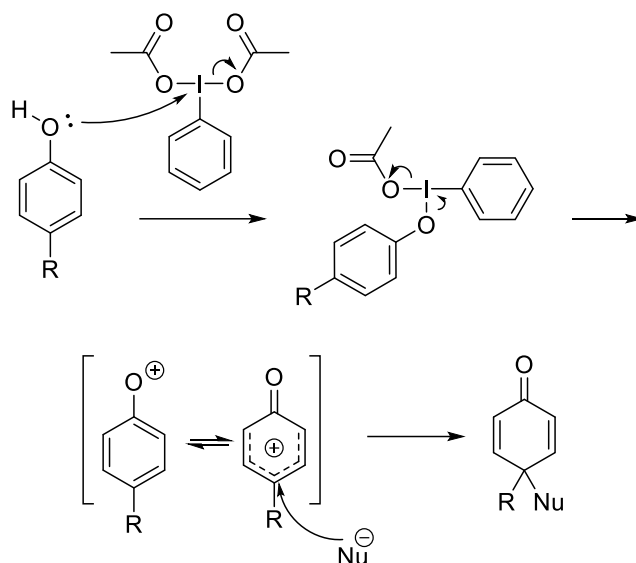


Schéma 18. Umpolung aromatique.

Un exemple du concept introduit précédemment est l'activation oxydante de phénols grâce au diacétoxyiodobenzène (DIB) en présence d'un nucléophile (schéma 17), formant très rapidement la diénone correspondante. Dans certains cas, le phénoxonium généré grâce à l'iode hypervalent, a besoin d'un temps de vie plus long et donc d'être stabilisé, afin de réagir avec un nucléophile différent. Pour cela, il a été démontré qu'il fallait utiliser un solvant protique non-nucléophile, avec une faible densité électronique sur l'atome d'oxygène. Ainsi l'hexafluoroisopropanol est le meilleur choix selon le professeur Kita<sup>46-49, 55</sup> et son groupe de recherche.

Dans les synthèses présentées dans cette thèse, l'utilisation de différents iodes hypervalents intervient dans 4 étapes différentes. Ceci démontre la robustesse et la versatilité de ce type de réactif, qui plus est respectueux de l'environnement. En effet, les sous-produits comme l'acide acétique, sont peu toxiques et peuvent être inscrits dans une démarche de chimie verte. Il est aussi à noter que de l'iodobenzène est relâché, moins toxique que tout autre sous-produit permettant de réaliser une transformation similaire.

## CHAPITRE 2

### Synthetic Study on the Lycoricidine Alkaloids

#### 2.1 Introduction

Dans ce chapitre, la synthèse totale de l'isolycoricidine est reportée, ainsi que celle d'analogues et d'un diastéréoisomère de la *trans*-dihydrolycoricidine complètent l'étude synthétique réalisée sur le squelette principal des alcaloïdes de type Lycoricidine.

# Synthetic Study on the Lycoricidine Alkaloids

Maxime Denis,<sup>a</sup> Samuel Blais,<sup>a</sup> and Sylvain Canesi<sup>a,\*</sup>

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

Manuscript received: July 26, 2023; Revised manuscript received: August 29, 2023;  
Version of record online: September 15, 2023

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

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

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

## Introduction

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

development of new cancer treatments with few side effects.

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

## Results and Discussion

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



**Figure 1.** Amaryllidaceae alkaloids.



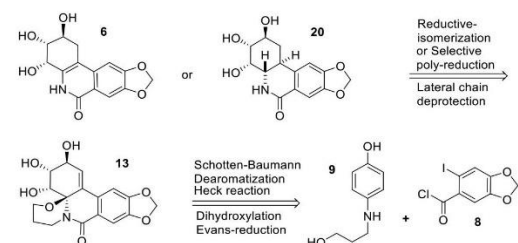
compared to its congeners.<sup>[6]</sup> To the best of our knowledge, only one total synthesis of (±)-isolycoricidine (**6**) was reported in the literature.<sup>[6a]</sup> This concise synthesis was performed in five steps with a yield of 1.4%. We also concentrated on the syntheses of lycoricidine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

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

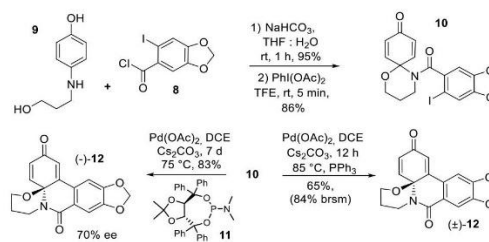
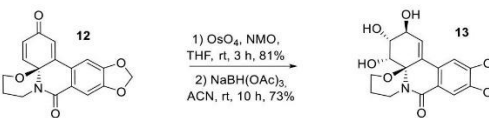
(84% yield based on recovered starting material). The asymmetric route was also investigated, and several phosphines<sup>[10]</sup> were studied. In agreement with the pioneering work by Feringa group,<sup>[11]</sup> phosphine **11** demonstrated the most encouraging result for the Heck desymmetrization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

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

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



Scheme 1. Retrosynthetic pathway.

Scheme 2. Formation of **12** and its enantioselective version.

Scheme 3. Pentacyclic system functionalization.

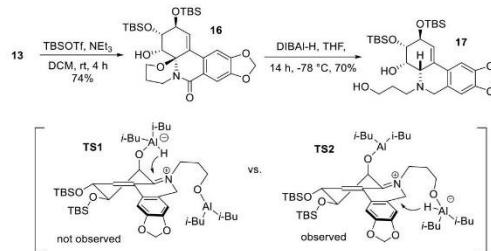
nately, direct reductive processes such as hydrogenation over palladium or the use of hydrosilanes under acidic conditions failed.<sup>[4g]</sup> Therefore, we tried a two-step procedure starting with the addition of thiophenol and trifluoroacetic acid to produce a mixture of two thioether epimers containing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

Since the main core of these alkaloids has elicited substantial interest due to its important bioactivities, we decided to explore our synthetic route to produce new analogues. We focused on the main core of other lycoricidine derivatives from **13**. First, we selectively introduced two silyl groups to protect the alcohols and to decrease the polarity of the substrate. We did not protect the remaining alcohol because we hypothesized that it could exert stereoselective assistance during the hemiaminal ether reduction. At this point, several reducing agents were tried to reduce the hemiaminal ether moiety, such as  $\text{BH}_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , or hydrosilanes. Only diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) appeared to successfully reduce the hemiaminal ether in 70% yield, and only one diastereomer was observed.<sup>[12]</sup> At the same time, the lactam was reduced into cycloamine **17**. Unfortunately, during the reduction, the incorrect stereocenter was observed. We initially assumed that assistance to the remaining hydroxyl group would trigger a stereoselective intramolecular reduction on species **TS1**. DIBAL-H would have acted first as a Lewis acid, generating an iminium species, and through an acid-base exchange, the active hydride would be linked to the axial alcohol in **TS1** to yield the desired stereoisomer. However, no assistance was

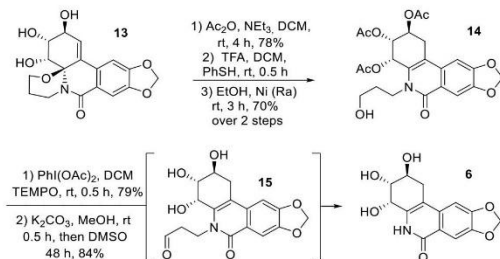
observed, and direct reduction at the axial position led to the undesired stereoisomer via **TS2**, Scheme 5.

We continued to investigate the reactivity of **17** to develop unreported congeners of *trans*-dihydrolycoricidine (**2**). Hydrogenation mediated by Raney nickel led to the *trans*-isomer **18** in 95% yield.<sup>[13]</sup> The stereoselectivity outcome could be explained by assistance of the neighboring amine as the ligand and the linker of the Nickel complex, enabling selective hydrogenation. At this stage, the amino lateral chain that served as the protecting group of the lactam moiety was removed by oxidation with TEMPO-DIB. First, the primary alcohol was selectively oxidized into aldehyde **19**, and a retro-Michael process released acrolein. Moreover, under these conditions, the benzylic amine was converted into imine **19**, which was readily used. A Pinnick reaction<sup>[3d]</sup> yielded the lactam in 55% overall yield, and silyl deprotection under acidic conditions led to the synthesis of the *trans*-dihydrolycoricidine diastereomer **20** (also an epimer of *cis*-dihydrolycoricidine), which is reported as a natural product,<sup>[16]</sup> Scheme 6.

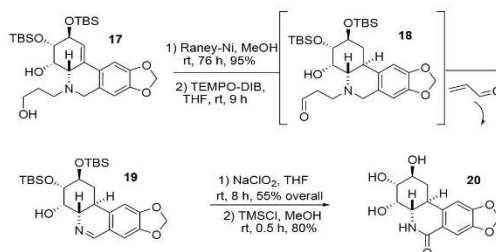
Finally, a new analogue was also produced from **12** by modification of the Evans reduction procedure, which yielded **21** by acetate addition under acidic conditions. We assumed that treatment of **21** under basic conditions led to enone **22**, which was generated



Scheme 5. Hemiaminal ether reduction.

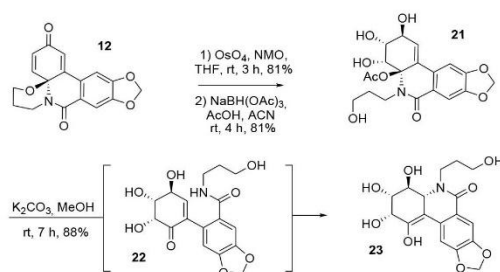


Scheme 4. Total synthesis of isolycoridine.



Scheme 6. *Trans*-dihydrolycoricidine analogue.





**Scheme 7.** Hydrolysis-aza-michael tandem process.

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

## Conclusion

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

## Experimental Section

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

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

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

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

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

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

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

To a solution of **16** (29 mg, 0.05 mmol, 1 eq.) in dry THF (1 mL) under argon at −78 °C was added DIBAL-H (0.25 mL, 0.25 mmol, 5 eq.) dropwise. The resulting mixture was stirred under argon for 14 hours (monitored by TLC). After completion, EtOAc was added (2 mL) and aq. sat. sodium bicarbonate (2 mL). After vigorous stirring the solution was filtered through celite pad. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc) to afford 19.8 mg of **17** as a white solid in 70% yield.

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

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

organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (70:30 *n*-Hex/EtOAc) to afford 5.7 mg of **19 bis** as a white solid in 55% yield over two steps.

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

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

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

To a solution of **21** (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq.) in MeOH was added potassium carbonate (7 mg, 0.05 mmol, 1 eq.). The resulting mixture was stirred for 7 hours (monitored by TLC) then the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography (8:2 DCM/MeOH) to afford 16.1 mg of **23** as a white solid in 88% yield.

## Acknowledgements

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

## References

- [1] D. R. Dalton, *The Alkaloids: The Fundamental Chemistry – A Biogenetic Approach*, Marcel Dekker, New-York, 1979, 6.
- [2] a) G. R. Pettit, V. Gaddamidi, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 1018–1020; b) S. Danishefsky, J. Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4829–4837; c) X. Tian, T. Hudlicky, K. Koenigsberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3643–3644; d) B. M. Trost, S. R. Pulley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10143–10144; e) P. Magnus, I. K. Sebbat, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5341–5342; f) J. H. Rigby, U. S. M. Maharoo, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6624–6628; g) S. Kim, H. Ko, E. Kim, D. Kim, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1343–1345; h) M. Li, A. Wu, P. A. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3707–3710; i) J. H. Dam, R. Madsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 27, 4666–4673; j) Y.-G. Jung, H.-U. Kang, H.-K. Cho, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5890–5892; k) F. Cagide-Fagín, O. Nieto-García, H. Lago-Santomé, R. Alonso, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11377–11382; l) S. Akai, M. Kojima, S. Yamauch, T. Kohji, Y. Nakamura, K. I. Sato, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 299–302; m) T. J. Potter, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2985–2988; n) T. W. Bingham, L. W. Hernandez, D. G. Olson, R. L. Svec, P. J. Hergenrother, D. Sarlah, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 657–670.
- [3] a) I.-J. Shin, E.-S. Choi, C.-G. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2303–2305; b) C. K. Jana, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6326–6328; c) S. Hwang, D. Kim, S. Kim, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9977–9982; d) K. Yamada, Y. Mogi, M. A. Mohamed, K. Takasu, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5868–5871; e) G. Varró, L. Hegedűs, A. Simon, I. Kádás, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1544–1546; f) G. Varró, L. Hegedűs, A. Simon, A. Balogh, A. Grun, I. Leveles, B. G. Vertessy, I. Kádás, *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 1909–1917; g) G. Pandey, R. Fernandes, D. Dey, B. Majumder, *Tetrahedron* **2018**, 74, 5752–5757; h) G. R. Pettit, S. A. Eastham, N. Melody, B. Orr, D. L. Herald, J. McGregor, J. C. Knight, D. L. Doubek, L. C. Garner, G. R. Pettit, J. A. Bell, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 7–13; i) G. R. Pettit, S. Ducki, S. A. Eastham, N. Melody, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1279–1282; j) N. Chida, M. Jitsuoka, Y. Yamamoto, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *Heterocycles* **1996**, 43, 1385–1390; k) T. Fujimura, M. Shibuya, K. Ogasawara, Y. Iwabuchi, *Heterocycles* **2005**, 66, 167–173; l) J. Collins, U. Rinner, M. Moser, T. Hudlicky, I. Ghiviriga, A. E. Romero, A. Kornienko, D. Ma, C. Griffin, S. Pandey, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3069–3084; m) S. L. Poe, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4189–4192; n) J. McNulty, C. Zepeda-Velazquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8450–8454; o) G. Szantű, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, I. Simon, G. Bitter, L. Tűth, L. Tűke, I. Kadas, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8412–8417; p) G. Szantű, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, I. Simon, G. Bitter, I. Kadas, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2857–2859; q) M. Kato, K. Yasui, M. Yamanaka, K. Nagasawa, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 380–388; r) X. Yan, P. Zhao, H. Liang, H. Xie, J. Jiang, S. Gou, J. Wang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3219–3223.
- [4] a) T. Okamoto, Y. Torii, Y. O. Isogai, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 1860–1864; b) S. Ohta, S. Kimoto, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2279–2282; c) H. Paulsen, M. Stubbe, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3171–3174; d) N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4441–4447; e) T. Hudlicky, H. F. Olivo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9694–9696; f) G. E. Keck, T. T. Wager, J. F. D. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5176–5190; g) A. Padwa, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2570–2582; h) M. Matveenko, O. J. Kokas, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3683–3685; i) J. S. Yadav, G. Satheesh, C. V. S. R. Murthy, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2544–2547; j) P. Saidhareddy, A. K. Shaw, *Tetrahedron* **2017**, 73, 6773–6779; k) S.-L. Cai, B.-H. Yuan, Y.-X. Jiang, G.-Q. Lin, X.-W. Sun, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3520–3523; l) H. J. Lo, Y. K. Chang,



- B. Ananthan, Y. H. Lih, K. S. Liu, T. H. Yan, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10065–10075.
- [5] a) G. Ceriotti, *Nature* **1967**, *213*, 595–596; b) A. Kornienko, A. Evidente, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1982–2014; c) R. Fürst, *Planta Med.* **2016**, *82*, 1389–1394; d) J. H. Rigby, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12655–12656; e) D. Gonzalez, D. T. Martinot, T. Hudlicky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077–3080; f) T. Hudlicky, U. Rinner, D. Gonzalez, H. Akgun, S. Schilling, P. Siengalewicz, T. A. Martinot, G. R. Petit, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8726–8743; g) S. Elango, T. A. Yan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6954–6959; h) M. Matveenko, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4817–4826; i) M. Ghavre, J. Froese, M. Pour, T. Hudlicky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5642–5696; j) E. H. Southgate, D. R. Holycross, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15049–15052.
- [6] a) K. Krohn, A. Mondon, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 855–876; b) K. Isobe, J. Taga, Y. Tsuda, *Heterocycles* **1978**, *9*, 625–630; c) B. Gabrielsen, T. P. Monath, J. W. Huggins, D. F. Kefauver, G. R. Pettit, G. Groszek, M. Hollingshead, J. J. Kirs, W. M. Shannon, E. M. Schubert, J. Dare, B. Ugarkar, M. A. Ussery, M. J. Phelan, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1569–1581.
- [7] a) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927–3930; b) Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684–3691; c) M. A. Beaulieu, X. Ottenwaelder, S. Canesi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7581–7584; d) G. Maertens, C. L'Homme, S. Canesi, *Front. Chem.* **2015**, *2*, article no. 115; e) S. Coulbali, T. Godou, S. Canesi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4348–4351; f) K. Signo, S. Canesi, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4939–4942; g) C. Roch, M. Denis, S. Canesi, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 6495–6508.
- [8] S. D. Gawande, V. Kavala, M. R. Zanwar, C.-W. Kuo, W.-C. Huang, T.-S. Kuo, H.-N. Huang, C.-H. He, C.-F. Yao, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2599–2608.
- [9] S. P. Fletcher, D. L. J. Clive, J. Peng, D. A. Wingert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 23–26.
- [10] A list of the different phosphines investigated is present in the S. I. part. The enantioselectivity was determined on a CHIRALCEL® OD-H column.
- [11] a) R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 184–185; b) R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Dalton Trans.* **2003**, *32*, 2017–2023; for an excellent review on hypervalent iodine-mediated oxidative dearomatization reactions of phenol and its derivatives that end up with enantioriched products, see: c) R. Kumar, F. V. Singh, N. Takenaga, T. Dohi, *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202101115.
- [12] One diastereoisomer was determined within the limits of detection by NMR spectroscopy at 300 MHz.
- [13] a) T. J. Donohoe, K. Blades, P. R. Moore, M. J. Waring, J. J. G. Winter, M. Helliwell, N. J. Newcombe, G. Stemp, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946–7956; b) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [14] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [15] D. Seebach, A. K. Beck, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 76–81.
- [16] G. R. Pettit, G. R. Pettit, R. A. Backhaus, M. R. Boyd, A. W. Meerow, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1682–1687.

### 2.3 Informations supplémentaires (expérimentales)

Les informations supplémentaires (données expérimentales) sont disponibles au [lien suivant](#) ainsi qu'en ANNEXE A.

### 2.4 Contribution des auteurs

Le premier auteur et auteur de ce manuscrit a réalisé le développement et optimisations des réactions incluses dans la synthèse présentée, ainsi que la caractérisation de tous les composés synthétisés.

Le deuxième auteur, Samuel Blais, a réalisé le développement et l'optimisation de réactions sur un modèle de la molécule d'intérêt, ainsi que la molécule d'intérêt. Large investigation quant à la réactivité du modèle ainsi que d'intermédiaires de synthèse.

L'auteur correspondant, professeur Sylvain Canesi, a contribué à la rédaction et soumission de cet article en plus d'avoir proposé la synthèse.

## CHAPITRE 3

### Asymmetric Synthesis of Unnatural (-)-Gracilamine

#### 3.1 Résumé

Dans ce chapitre, la synthèse totale asymétrique de la (-)-gracilamine est décrite. Partant de l'ester méthylique de la tyrosine, du pipéronal et de l'ester éthylique de la leucine onze étapes sont nécessaires à l'obtention de la (-)-gracilamine. Ces étapes incluent une réduction d'ester, une condensation, une déaromatisation oxydante, une addition de type aza-Michael, une réduction de Luche, un groupement protecteur fonctionnel, une cycloaddition [3+2], une déprotection et enfin un *one-pot* impliquant un clivage oxydatif et une amination réductrice. Deux de ces étapes font intervenir un réactif d'iode hypervalent.

Il est aussi présent en annexe C une variété de conditions utilisées dans le but de cliver la fonction oxazolidine, mettant en lumière la réactivité particulière de ce groupement fonctionnel.

# Asymmetric Synthesis of Unnatural (–)-Gracilamine

Maxime Denis and Sylvain Canesi\*



Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c02377>



Read Online

ACCESS |



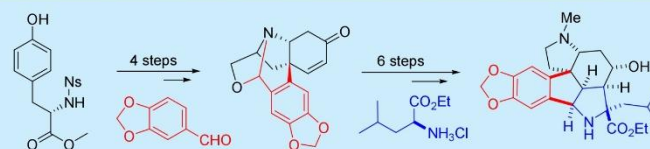
Metrics & More



Article Recommendations



Supporting Information



**ABSTRACT:** We describe a concise enantioselective synthesis of (–)-gracilamine from *N*-nosyl-tyrosine methyl ester in 10 steps. A tyrosine-derived oxazolidine functions as both a protecting group and a chiral auxiliary to guide an early oxidative dearomatization process that establishes a crucial quaternary carbon and the desymmetrization of a prochiral dienone. The synthesis is completed by a cascade involving a Fukuyama nosyl deprotection/1,4-addition, an azomethine ylide cycloaddition, an oxidative fragmentation, and a double reductive amination. This synthesis highlights the importance of environmentally benign hypervalent iodine reagents as powerful tools in the synthesis of complex structures.

(+)-Gracilamine (**1** (Figure 1)) is an amaryllidaceous alkaloid<sup>1</sup> isolated by Ünver and Kaya in 2005 from *Galanthus gracilis*.<sup>2</sup>

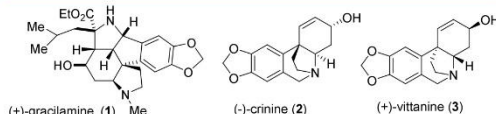


Figure 1. Gracilamine and potential crinine type precursors.

Its compact hexacyclic system contains seven contiguous stereocenters, one of which is a quaternary carbon. Its biological activity remains unknown, as it is available in exiguous quantities from its natural source. Indeed, more than 1 kg of dried powder of *G. gracilis*<sup>2</sup> was needed to isolate 1 mg of the pure compound. Biosynthetically, gracilamine is presumed to be derived by the fusion of a crinine type<sup>3</sup> precursor with leucine via an intramolecular azomethine ylide cycloaddition reaction that forms the polycyclic core.<sup>2–4</sup> The intriguing structure of **1** has attracted much interest in the scientific community,<sup>5</sup> and several groups have addressed the exciting challenge of a total synthesis. The first synthesis of racemic **1** was reported by Ma and co-workers in 2013.<sup>6</sup> This elegant 17-step synthesis features a phenol dearomatization process and a biomimetic [3+2] cycloaddition of a leucine-derived azomethine ylide to create the main core of the molecule. Subsequent syntheses of the racemate employed a noteworthy photo-Nazarov cyclization (Gao)<sup>7</sup> and an ene type reaction promoted by palladium(II) (Banwell).<sup>8</sup> Formal syntheses that explored alternative strategies include a study by Snyder et al.<sup>9</sup> that involves a pyrone [4+2] cycloaddition and one by Yu and co-workers<sup>10</sup> that relied on a [3+2+1]

cycloaddition process catalyzed by rhodium(I). The preparation of chiral intermediates remained a challenge, and the first asymmetric total synthesis of (+)-gracilamine was developed by Nagasawa and co-workers.<sup>11</sup> The absolute configuration of **1** was determined in 2017 by Xie and Zhou by chemical correlation with crinine derivatives with a known configuration.<sup>12</sup> This semisynthesis rests on an interesting asymmetric hydrogenation–resolution, and it reached the final product in only 11 steps from an advanced natural starting material, with an overall yield of 9.9%. In addition, it sheds light on the probable biogenesis of the natural product. It remains unclear, however, whether the actual biosynthetic precursor of gracilamine is a derivative of crinine or one of its naturally occurring enantiomers, known as vittanine.<sup>12–14</sup> Regardless, only (+)-gracilamine has so far been reported as a natural product. At about the same time, Pandey and co-workers described a total asymmetric synthesis of unnatural (–)-**1** through ring opening of an enantioenriched 7-azabicyclo[2.2.1]heptane educt.<sup>15</sup> All such efforts paved the way to the first total synthesis of (+)-**1**, announced in 2018 by Nagasawa et al.<sup>11</sup> Their approach centered on a remarkable organocatalytic Friedel–Crafts type reaction orchestrated by a chiral thiourea and reached the target in 23 steps.

Our interest in the total synthesis of natural products using hypervalent iodine species<sup>16</sup> led us to revisit the asymmetric

Received: June 11, 2025

Revised: June 26, 2025

Accepted: June 30, 2025



ACS Publications

© XXXX American Chemical Society

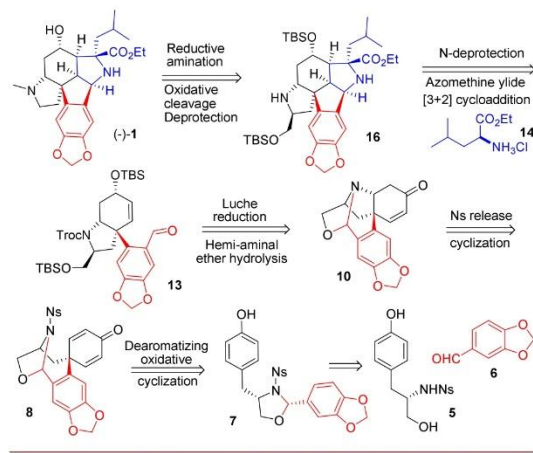
A

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c02377>  
Org. Lett. XXXX, XXX, XXX–XXX



synthesis of this compact and functionalized hexacyclic alkaloid from a simple and inexpensive tyrosine derivative. We now describe a 10-step asymmetric synthesis of (–)-gracilamine. Our retrosynthetic logic (Scheme 1) envisions an oxidative

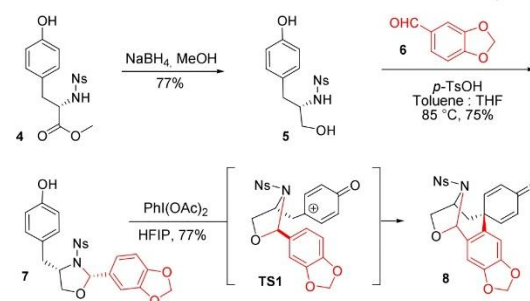
Scheme 1. Retrosynthesis of (–)-Gracilamine



dearomatizing Friedel–Crafts type cyclization of **7** leading to **8**. Compound **7** would result upon condensation of *N*-nosyl tyrosinol **5** with piperonal **6**. The oxazolidine moiety acts both as an aldehyde protecting group and as a chiral auxiliary that will later direct the enantiocontrolled desymmetrization of dienone **8**, thereby establishing the configuration of the quaternary carbon. Accordingly, it embodies a functional protective chiral auxiliary.<sup>16a</sup> Dienone desymmetrization would occur via a tandem nosyl group release aza-Michael cyclization. Resulting compound **8** would then be elaborated to afford **13** as a substrate for a biomimetic cycloaddition with leucine ethyl ester **14**. The synthesis would be completed by the excision of the supernumerary CH<sub>2</sub>OTBS moiety of **16**, followed by the final *N*-methylation. The synthesis began with reduction of known *N*-nosyl tyrosine methyl ester **4**<sup>17</sup> to alcohol **5** with methanolic sodium borohydride (77% yield), followed by condensation of **5** with piperonal **6**.

Oxazolidine **7** was thus obtained in 75% yield as a single diastereoisomer. The *cis* configuration of **7** juxtaposes the phenolic and piperonyl moieties in a relative orientation that favors the occurrence of a dearomative cyclization<sup>18</sup> upon oxidative activation of the phenol. Indeed, reaction of **7** with phenyliodine diacetate (PIDA) in hexafluoroisopropanol (HFIP) produced dienone **8** in 77% yield as the sole diastereoisomer of the product.<sup>19</sup> It should be noted that  $\pi$ -stacking interactions could facilitate the formation of the required TS1 conformation from **7**.<sup>20</sup> Furthermore, although 1,3-diaxial interactions are important in cyclohexane, they are less significant in oxazolidine. The presence of heteroatoms and the geometry of the five-membered ring resulted in the desired key intermediate **8** in good yield. In accord with Kita, Dohi, and co-workers,<sup>21</sup> PIDA is likely to transform the phenolic segment of **7** into reactive electrophilic species TS1, which may be intercepted with appropriate nucleophiles. Notice that this mode of oxidative activation converts an electron-rich phenol into an electrophilic agent, thus achieving aromatic umpolung<sup>22</sup> (Scheme 2).

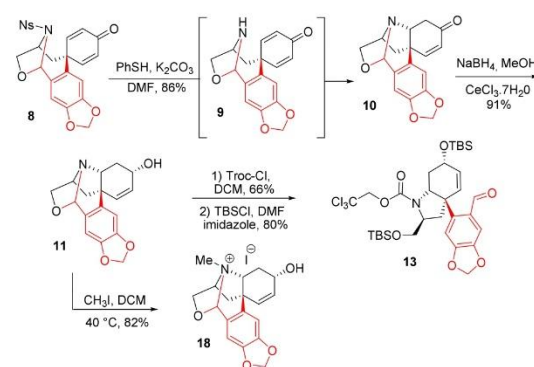
Scheme 2. Oxazolidine as a Protective Chiral Auxiliary



Treatment of **8** with potassium thiophenoxide according to Fukuyama<sup>23</sup> triggered release of the nosylamide and stereo-selective aza-Michael addition of amine **9** to the dienone, leading to the formation of hexacyclic core **10** as a single diastereomer<sup>19</sup> in 86% yield. Scrutiny of a molecular model of amine **10** readily accounts for the observed diastereoselectivity. Luche reduction of **10** to **11** took place to furnish the anticipated equatorial alcohol and established the correct configuration of the secondary alcohol of **1** as a single diastereoisomer in 91% yield.<sup>19</sup> In addition, it blocked any possible retro-Michael reaction. At this juncture, we turned our attention to the hydrolysis of the oxazolidine moiety, which, however, proved to be surprisingly resistant to the action of acids. Even trans-ketalization with ethylene glycol failed, as did an attempted Polonovski reaction<sup>24</sup> of the corresponding *N*-oxide, obtained by treatment of **11** with mCPBA, with trifluoroacetic anhydride (TFAA).<sup>25</sup> In a similar vein, *N*-methylation of **11** occurred efficiently, but resulting ammonium salt **18** proved to be entirely stable. Ultimately, successful unraveling of the oxazolidine was achieved by treatment of **11** with Troc-Cl and quenching it with water, leading to the formation of the desired aldehyde in 66% yield. At this point, both alcohols were protected with TBSCl to produce **13** (Scheme 3). This step was mandated by the proclivity of the primary alcohol to displace trichloroethanol from the Troc group, resulting in the formation of an oxazolidinone. The problem was especially manifested during the subsequent cycloaddition step outlined in Scheme 4.

With aldehyde **13** in hand, a similar approach to that described by Ma and co-workers<sup>6</sup> was attempted for the key

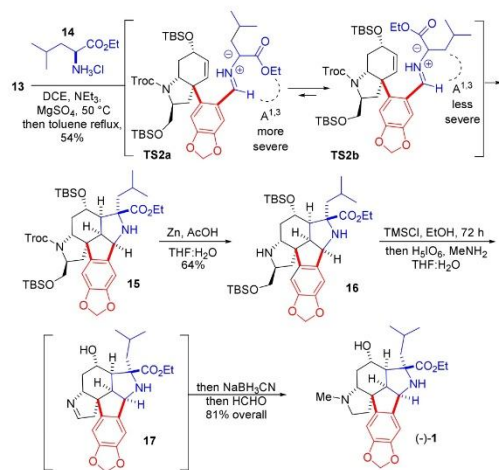
Scheme 3. Formation of Key Aldehyde 13



B

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c02377>  
Org. Lett. XXXX, XXX, XXX–XXX

Scheme 4. Completion of Synthesis



biomimetic [3+2] cycloaddition with leucine ethyl ester. As expected, the desired hexacyclic system **15** emerged in 54% yield with a diastereoselectivity<sup>19</sup> of 1:11, arguably through formation of an imine, equilibration thereof with the corresponding azomethine ylide, and 1,3-dipolar cycloaddition. It should be noted that the configuration of the stereogenic center of the starting leucine is lost in the course of this reaction (Scheme 4). The stereochemical outcome of the cycloaddition step may be attributed to a preferential formation of azomethine ylide isomer **TS2b**, wherein a less energetic 1,3-allylic interaction subsists between the CH<sub>2</sub> group of the isobutyl group and the imino H relative to that of **TS2a**. This led mainly to **15** and a small amount of epimerization at the  $\alpha$ -carbon position of the amino ester. At this stage, the silyl groups were removed by acidic ethanolysis, and the tyrosinol-derived hydroxymethyl group was oxidatively excised. Once again, we used a hypervalent iodine reagent, orthoperiodic acid, to effect this reaction. Resulting imine **17** was reduced to pyrrolidine with sodium cyanoborohydride. Subsequent addition of aqueous formaldehyde to the reaction mixture resulted in reductive N-methylation, completing the synthesis of unnatural (–)-gracilamine **1** in 5.1% overall yield (Scheme 4). This implies that natural (+)-gracilamine could be obtained from D-tyrosine methyl ester by the same synthetic pathway.

In summary, the enantioselective synthesis of (–)-gracilamine from a tyrosine derivative was achieved in 10 steps. This concise synthesis uses a chiral oxazolidine both as an aldehyde protecting group during a crucial oxidative C–C bond formation and as a chiral auxiliary to direct the desymmetrization of a prochiral dienone; it employs user-friendly reagents, and it proceeds with a high degree of stereocontrol.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Data Availability Statement

The data underlying this study are available in the published article and its Supporting Information.

## ■ Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.5c02377>.

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectral data of all compounds (PDF)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

Sylvain Canesi – Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, Montréal H3C 3P8 Québec, Canada; [orcid.org/0000-0002-0639-7796](https://orcid.org/0000-0002-0639-7796); Email: [canesi.sylvain@uqam.ca](mailto:canesi.sylvain@uqam.ca)

### Author

Maxime Denis – Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, Montréal H3C 3P8 Québec, Canada

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.5c02377>

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the provincial government of Quebec FRQNT (CCVC-CGCC Strategic Clusters RS-265155) for their financial support of this research.

## ■ REFERENCES

- (1) Dalton, D. R. *The Alkaloids: The Fundamental Chemistry - A Biogenetic Approach*; Marcel Dekker: New York, 1979; Vol. 6.
- (2) Ünver, N.; Kaya, G. I. An Unusual Pentacyclic Dinitrogenous Alkaloid from *Galanthus Gracilis*. *Turkish Journal of Chemistry* **2005**, *29*, 547–553.
- (3) Mason, L. H.; Puschett, E. R.; Wildman, W. C. Alkaloids of the Amaryllidaceae. IV. Crystalline Alkaloids of *Ammodendron canonicum* (Ker-Gawl.) Herb., *Brunsvigia rosea* (Lam.) Hannibal and Two *Crinum* Species. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1253–1256.
- (4) Jin, Z. Amaryllidaceae and Sceletiumalkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 886–905.
- (5) Shi, Y.; He, H.; Gao, S. Recent Advances in the Total Synthesis of Gracilamine. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12905–12913.
- (6) Tian, S.; Zi, W.; Ma, D. Potentially Biomimetic Total Synthesis and Relative Stereochemical Assignment of (±)-Gracilamine. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10141–10144.
- (7) Shi, Y.; Yang, B.; Cai, S.; Gao, S. Total Synthesis of Gracilamine. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9539–9543.
- (8) Gao, N. Y.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. Biomimetic Total Synthesis of the Pentacyclic Amaryllidaceae Alkaloid Derivative Gracilamine. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 162–165.
- (9) Gan, P.; Smith, M. W.; Braffman, N. R.; Snyder, S. A. Pyrone Diels–Alder Routes to Indolines and Hydroindolines: Syntheses of Gracilamine, Mesembrine, and Δ<sup>7</sup>-Mesembrenone. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 3625–3630.
- (10) Bose, S.; Yang, J.; Yu, Z. X. Formal Synthesis of Gracilamine Using Rh(I)-Catalyzed [3 + 2 + 1] Cycloaddition of 1-Yne–Vinylcyclopropanes and CO. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6757–6765.
- (11) Odagi, M.; Yamamoto, Y.; Nagasawa, K. Total Synthesis of (+)-Gracilamine Based on an Oxidative Phenolic Coupling Reaction and Determination of Its Absolute Configuration. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2229–2232.

C

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c02377>  
Org. Lett. XXXX, XXX, XXX–XXX



- (12) Zuo, X.-D.; Guo, S.-M.; Yang, R.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. Asymmetric Total Synthesis of Gracilamine and Determination of Its Absolute Configuration. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5240–5243.
- (13) (a) Boit, H.-G. Alkaloide von *Chlidanthus fragrans*, *Vallota purpurea*, *Nerine undulata* und *Hippeastrum vittatum* (XI. Mitteil. über Amaryllidaceen-Alkaloide). *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 1129–1134. (b) Feinstein, A. I.; Wildman, W. C. Biosynthetic Oxidation and Rearrangement of Vittatine and its Derivatives. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2447–2450.
- (14) (a) Zuo, X.-D.; Guo, S.-M.; Yang, R.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. Bioinspired Enantioselective Synthesis of Crinine-Type Alkaloids via Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Enones. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6202–6206. (b) Hu, N.; White, L. V.; Lan, P.; Banwell, M. G. The Chemical Synthesis of the Crinine and Haemanthamine Alkaloids: Biologically Active and Enantiomerically-Related Systems that Serve as Vehicles for Showcasing New Methodologies for Molecular Assembly. *Molecules* **2021**, *26*, 765.
- (15) Chandra, A.; Verma, P.; Negel, A.; Pandey, G. Asymmetric Total Synthesis of (–)-Gracilamine Using a Bioinspired Approach. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6788–6792.
- (16) (a) Signo, K.; Canesi, S. Synthesis of Deoxyaspidodispermine Based on a Functional Protecting Group Strategy. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4939–4942. (b) Denis, M.; Blais, S.; Canesi, S. Synthetic Study on the Lycoricidine Alkaloids. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 3521–3526. (c) Rocq, C.; Denis, M.; Canesi, S. Iodanes as Multi-Tools for the Total Synthesis of Complex Natural Products. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 6495–6508. (d) Rocq, C.; Hamel, V.; Furtos-Matei, A.; Canesi, S. Synthesis of (+)-Voglibose. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 3003–3006. (e) Bowman, C.; Denis, M.; Canesi, S. Recent Strategy for the Synthesis of Indole and Indoline Skeletons in Natural Products. *Chem. Commun.* **2025**, *61*, 5563–5576.
- (17) Penso, M.; Albanese, D.; Landini, D.; Lupi, V.; Tricarico, G. Specific Solvation as a Tool for the N-Chemoselective Arylsulfonylation of Tyrosine and (4-Hydroxyphenyl)glycine Methyl Esters. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4513–4517.
- (18) (a) Szantay, C.; Blasko, G.; Barczai-Beke, M.; Pechy, P.; Dornyei, G. Studies Aiming at the Synthesis of Morphine II: Studies on Phenolic Coupling of N-Norreticuline Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3509–3512. (b) Kita, Y.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Nakajima, M.; Hamada, H.; Tohma, R.; Takada, T. Oxidative Intramolecular Phenolic Coupling Reaction Induced by a Hypervalent Iodine (III) Reagent: Leading to Galanthamine-Type Amaryllidaceae Alkaloids. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625–6633. For an intermolecular avenue, see: (c) Guérard, K. C.; Sabot, C.; Racicot, L.; Canesi, S. Oxidative Friedel–Crafts Reaction and its Application to the Total Syntheses of Amaryllidaceae Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2039–2045.
- (19) Within the limits of 300 MHz  $^1\text{H}$  and 75 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR.
- (20) Trost, B. M.; O’Krongly, D.; Belletire, J. L. A Model for Asymmetric Induction in the Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595–7596.
- (21) (a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Oxidation of p-Alkoxyphenols and Related Compounds: a General Route to p-Benzoquinone Monoacetals and Spiro Lactones. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927–3930. (b) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. A Chiral Hypervalent Iodine(III) Reagent for Enantioselective Dearomatization of Phenols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790. (c) Dohi, T.; Kita, Y. Hypervalent iodine reagents as a new entrance to organocatalysts. *Chem. Commun.* **2009**, 2073–2085. (d) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. Fluoroalcohols: Versatile Solvents in Hypervalent Iodine Chemistry and Syntheses of Diaryliodonium(III) Salts. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775–5785.
- (22) (a) Sabot, C.; Bérard, D.; Canesi, S. Expedient Total Syntheses of Natural Allenic Products via Aromatic Ring Umpolung. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4629–4632. (b) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. Hypervalent Iodine-Mediated Phenol Dearomatization in Natural Product Synthesis. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261.
- (23) Fujiwara, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. Total Synthesis of Lipogrammin-A: Efficient Macrocyclization with 2-Nitrobenzenesulfonamide. *Synlett* **2000**, *2000*, 1667–1669.
- (24) (a) Polonovski, M.; Polonovski, M. Amine oxides of the alkaloids. III. Action of organic acid chlorides and anhydrides. Preparation of the nor bases. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1927**, *41*, 1190–1208. (b) McCamley, K.; Ripper, J. A.; Singer, R. D.; Scammells, P. J. Efficient N-Demethylation of Opiate Alkaloids Using a Modified Nonclassical Polonovski Reaction. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9847–9850.
- (25) A forbidden anti-Bredt iminium could be the reason for the failure of the Polonovski process.

### 3.3 Informations supplémentaires (expérimentales)

Les informations supplémentaires (données expérimentales) sont disponibles au lien suivant ainsi qu'en ANNEXE B.

### 3.4 Contribution des auteurs

Le premier auteur de ce manuscrit a réalisé le développement et optimisations des réactions incluses dans la synthèse présentée, ainsi que la caractérisation de tous les composés synthétisés.

L'auteur correspondant, professeur Sylvain Canesi, a contribué à la rédaction et soumission de cet article en plus d'avoir proposé la synthèse.

## CONCLUSION

La synthèse totale de l'isolycoricidine a été réalisée de manière stéréosélective. De plus, plusieurs analogues de type lycorane, potentiellement bioactifs ont été obtenus ainsi qu'un diastéréoisomère de la trans-dihydrolycoricidine. Dans la même famille -*Amaryllidaceae*- la (-)-gracilamine a aussi été synthétisée avec succès, de manière asymétrique et stéréocontrôlée. Ces synthèses mettent en évidence la polyvalence et l'utilité des réactifs à base d'iode hypervalent, qui sont utilisés à plusieurs reprises et réalisant des transformations différentes. La synthèse totale a aujourd'hui encore une importance cruciale, car indispensable à l'obtention de quantités décentes de produits naturels complexes non abondants, mais aussi car elle s'inscrit dans un contexte de recherche de voies de synthèses efficaces, difficilement prédictibles car la synthèse organique reste une science expérimentale.

## ANNEXE A

Informations supplémentaires (données expérimentales)



Supporting Information

### **Synthetic Study on the Lycoricidine Alkaloids**

Maxime Denis, Samuel Blais, and Sylvain Canesi\*

Supporting information

## **Synthetic Study on the Lycoricidine Alkaloids**

Maxime Denis, Samuel Blais, Sylvain Canesi\*

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

*\*E-mail: canesi.sylvain@uqam.ca*

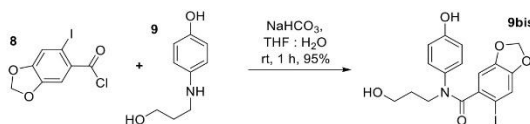
## **Table of contents**

1. Material and Methods
2. Experimental procedures and characterization
3. NMR Spectra
4. Chiral HPLC for enantioselectivity of Heck reaction
5. Table of chiral phosphine used in Heck reaction
6. Comparative tables for natural product **6** isolycoricidine

## 1. Materials and methods

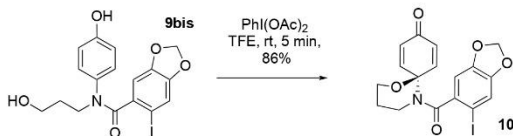
<sup>1</sup>H NMR spectra were measured on a Bruker Ultrashield spectrometer (300 MHz) at room temperature, using solvent residue as an internal reference (7.26 and 77.16 ppm for CDCl<sub>3</sub>, 2.50 and 39.52 ppm for DMSO-*d*<sub>6</sub>, 3.31 and 49.00 ppm for MeOD). Data were recorded as follows: chemical shift in ppm, multiplicity (s=singlet; d=doublet; t=triplet; q=quartet; m = multiplet; brs = broad singlet), coupling constant J (Hz), integration (H). <sup>13</sup>C spectra were measured on the same spectrometer (75 MHz) in the same conditions. High-resolution mass spectral analysis (HRMS) were performed in ESI mode. All the reactions under anhydrous conditions were realized in flame-dried or oven-dried glassware and under argon atmosphere. The temperature above room temperature is heated by using a sand bath, and the temperature also refers to the temperature of sand bath. All reagents were used as received from commercial sources. Flash column chromatography was performed using 40-60 mesh silica gel as stationery phase.

## 2. Experimental procedure and characterization



### **N-(4-hydroxyphenyl)-N-(3-hydroxypropyl)-6-iodobenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamide (9bis):**

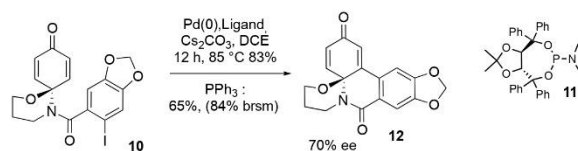
To a solution of **9** (1.060 g, 6.35 mmol, 1 eq.) in THF (12.8 mL) were added a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (11.1 mL, 12.7 mmol, 2 eq.), the solution was stirred at 0 °C for 10 minutes. Then a solution of **8** (1.965 g, 6.35 mmol, 1 eq.) in THF (6.4 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes (monitored by TLC). A solution of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) was added, followed by EtOAc (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. Sodium bicarbonate, then with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (34:66 *n*-Hex/EtOAc) to afford 2.66 g of **9bis** as a brown solid in 95% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.01 (p, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.74 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 170.6, 157.4, 149.0, 148.5, 137.7, 134.7, 130.2, 118.9, 116.5, 109.7, 103.0, 83.1, 59.6, 47.2, 31.3. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>INO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 442.0146; found: 442.0131.



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

To a stirring solution of DIB (1.7 g, 5.3 mmol, 1.3 eq.) in TFE (30 mL) at 0 °C is added dropwise a stirring solution of **9bis** (1.8 g, 4.08 mmol, 1 eq.) in TFE (30 mL) at 0 °C with a fast dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes (monitored by TLC). The mixture was filtered through a silica pad and rinsed with acetone. The mixture was concentrated under reduced pressure, and solvents used were separated by distillation to recycle TFE. The crude product was purified by silica gel chromatography (30:70 *n*-Hex/EtOAc) to afford 1.54 g of **10** as a beige solid in 86% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.98 (td, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 3.60 (br s, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 13.1, 7.5, 5.0 Hz, 1H), 2.02 (ddt, *J* = 46.7, 13.3, 6.5 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.2, 169.1, 149.3, 148.7, 142.8, 135.1, 128.6, 118.7, 107.4, 102.3, 80.1, 60.6, 24.3. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>INO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 439.9989; found: 439.9978.

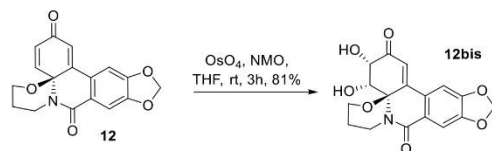




**7,8-dihydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,10(6*H*)-dione (12):**

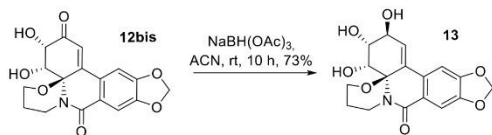
For racemic process: To the solid **10** (140 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) with cesium carbonate (313 mg, 0.96 mmol, 3 eq.) in a glass condenser equipped dry two-neck round-bottom flask under argon is added dry DCE (12 mL) at room temperature. The solution is stirred for 5 minutes and then is added rapidly a Palladium diacetate (21 mg, 0.096 mmol, 0.3 eq.) and triphenylphosphine (25 mg, 0.096 mmol, 0.3 eq.) solution in DCE (1.5 mL) already stirred for 5 minutes. The resulting mixture stirred at 85 °C under argon for 12 hours, monitored by TLC and was filtered through a celite pad and rinsed with EtOAc. The residue was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography (60:40 *n*-Hex/EtOAc) to afford 65 mg of **12** as a bright yellow solid in 65% yield (and a 84% brsm, 31.8 mg of **11** recovered).

For asymmetric process: To the solid **10** (20 mg, 0.046 mmol, 1 eq.) with cesium carbonate (37.1 mg, 0.114 mmol, 2.5 eq.) in a glass condenser equipped dry two-neck round-bottom flask under argon is added dry DCE (5 mL) at room temperature. The solution is stirred for 5 minutes and then is added rapidly a Palladium diacetate (2.1 mg, 0.009 mmol, 0.2 eq.) and ligand **11** (8.6 mg, 0.016 mmol, 0.35 eq.) solution in DCE (1 mL) already stirred until formation of a clear yellow solution. The resulting mixture stirred at 75 °C under argon for 1 week, monitored by TLC and was filtered through a celite pad and rinsed with EtOAc. The residue was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography (60:40 *n*-Hex/EtOAc) to afford 11.8 mg of **12** as a bright yellow solid in 83% yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.92 (ddt, *J* = 14.4, 5.9, 1.7 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 14.3, 12.6, 3.5 Hz, 1H), 2.10 (dtd, *J* = 18.5, 12.6, 5.8 Hz, 1H), 1.62 (ddt, *J* = 13.9, 3.4, 1.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.4, 164.9, 152.3, 150.8, 147.0, 140.5, 128.9, 128.5, 124.6, 122.3, 108.7, 103.3, 102.5, 80.5, 63.7, 38.3, 24.8. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 312.0866; found: 312.0863. [α]<sub>D</sub> -116.0 (c.0.2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



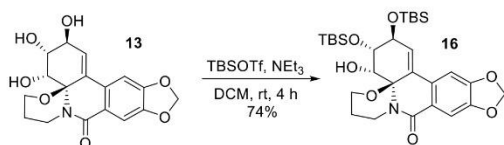
**(3*S*,4*R*,4*aR*)-3,4-dihydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,10(6*H*)-dione (12bis):**

To a solution of **12** (100 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) in THF (3.3 mL) were added successively osmium tetroxide solution (4% aq. 0.1 mL, 0.016 mmol, 0.05 eq.) and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (50% aq., 0.1 mL, 0.7 mmol, 1.5 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours (monitored by TLC). A solution of sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4 mL) was added, followed by EtOAc (3 mL). The layers were filtrated and the solid was washed with sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1 mL), sat. aq. NaCl (1 mL) and EtOAc (1 mL) to give 90 mg of pure **12bis** as a yellow solid in 81% yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (td, *J* = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.8, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.79 (ddt, *J* = 17.4, 11.3, 5.9 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 197.4, 161.9, 151.7, 150.3, 144.2, 127.2, 124.1, 122.1, 106.9, 104.0, 102.6, 87.5, 72.0, 70.5, 62.4, 35.9, 24.9. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 346.0921; found: 346.0906.



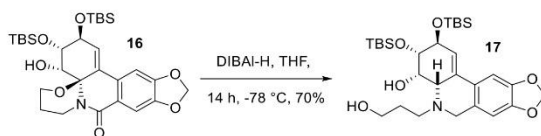
**(2*S*,3*R*,4*R*,4*aR*)-2,3,4-trihydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridin-10(6*H*)-one (13):**

To a solution of **12bis** (50 mg, 0.145 mmol, 1 eq.) in dry ACN (8.5 mL) under argon were added sodium triacetoxyborohydride (68 mg, 0.319 mmol, 2.2 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 hours (monitored by TLC). After completion, triethylamine was added (0.14 mL, 0.98 mmol, 6.80 eq.) and the solution was stirred for 5 minutes. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography (10:90 *n*-MeOH/EtOAc) to afford 37 mg of **13** as a white solid in 73% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.34 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H), 5.09 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J$  = 14.0, 5.5 Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J$  = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (td,  $J$  = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J$  = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J$  = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 3.59 (td,  $J$  = 14.0, 13.4, 3.3 Hz, 1H), 1.95 (dd,  $J$  = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 1.60 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, MeOD)  $\delta$  180.4, 166.3, 153.5, 149.9, 133.1, 131.7, 129.4, 121.4, 107.8, 103.9, 103.5, 89.4, 73.0, 70.6, 70.4, 63.0, 37.9, 26.2. **HRMS** (ESI):  $m/z$  Calc. for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 348.1078; found: 348.1068.



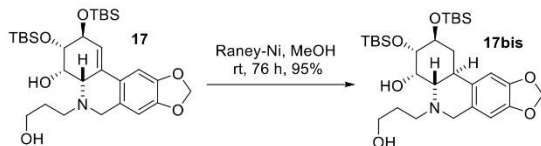
**(2*S*,3*S*,4*R*,4*aR*)-2,3-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridin-10(6*H*)-one (16):**

To a solution of **13** (50 mg, 0.144 mmol, 1 eq.) in dry DCM (2.9 mL) under argon at -78 °C were added successively triethylamine (0.16 mL, 1.15 mmol, 8 eq.) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.132 mL, 0.58 mmol, 4 eq.). The resulting mixture was stirred under argon for 4 hours (monitored by TLC). After completion, MeOH was added (0.1 mL) and the solution was filtered through silica pad. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography (100:0 to 70:30 *n*-Hex/EtOAc) to afford 62 mg of **16** as a white solid in 73% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.13 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.03 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 2H), 4.90 – 4.78 (m, 2H), 4.54 (dd,  $J$  = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J$  = 7.5, 2.1 Hz, 2H), 3.84 (dd,  $J$  = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 3.43 (ddd,  $J$  = 14.1, 12.2, 3.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.04 (ddd,  $J$  = 20.0, 12.1, 6.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.15 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.0, 151.9, 148.5, 132.4, 130.1, 127.5, 120.9, 108.1, 103.1, 101.9, 87.5, 73.5, 70.7, 70.5, 62.7, 37.0, 29.9, 26.2, 26.1, 24.7, 18.3, 18.2, -3.7, -3.8, -4.2. **HRMS** (ESI):  $m/z$  Calc. for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 576.2807; found: 576.2785.



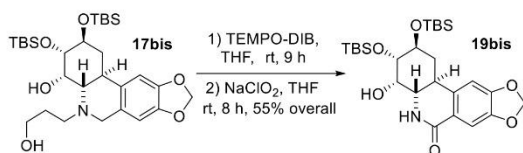
**(2*S*,3*S*,4*S*,4*aS*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(3-hydroxypropyl)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-4-ol (17):**

To a solution of **16** (29 mg, 0.05 mmol, 1 eq.) in dry THF (1 mL) under argon at -78 °C was added DIBAL-H (0.25 mL, 0.25 mmol, 5 eq.) dropwise. The resulting mixture was stirred under argon for 14 hours (monitored by TLC). After completion, EtOAc was added (2 mL) and aq. sat. sodium bicarbonate (2 mL). After vigorous stirring the solution was filtered through celite pad. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc) to afford 19.8 mg of **17** as a white solid in 70% yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.96 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.56 (dt, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.02 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.89 – 3.67 (m, 3H), 3.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 12.4, 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* = 12.4, 4.6 Hz, 1H), 1.98 – 1.66 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.5, 147.1, 129.6, 128.5, 125.6, 121.8, 106.3, 103.2, 101.1, 71.8, 71.4, 62.4, 61.5, 55.2, 49.6, 28.3, 26.3, 26.2, 18.4, 18.3, -3.7, -3.8, -4.3, -4.5. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 564.6471; found: 564.3158.



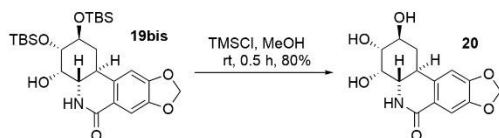
**(2*S*,3*S*,4*S*,4*aS*,11*bS*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4,4*a*,5,6,11*b*-octahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-4-ol (17bis):**

To a solution of **17** (17 mg, 0.03 mmol, 1 eq.) in EtOH, was added a small amount of Raney®-Nickel and the mixture was degassed with hydrogen. The resulting mixture was vigorously stirred under hydrogen atmosphere for 3 days at room temperature (monitored by TLC). After completion, the residue was filtered through silica pad, rinsed with EtOAc, to give pure **17bis** as a white solid in 95% yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.69 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 3.88 – 3.67 (m, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 13.2, 9.4, 4.7 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (dt, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 1.92 – 1.57 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.5, 145.7, 131.1, 127.4, 106.8, 105.6, 100.8, 71.8, 71.2, 65.5, 62.6, 54.6, 50.3, 36.9, 32.7, 28.6, 26.1, 26.1, 26.0, 18.2, 18.1, -3.7, -3.9, -4.5, -4.6. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 566.3328; found: 566.3312.



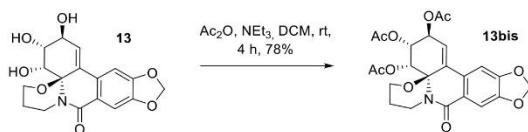
**(2*S*,3*S*,4*S*,4*aS*,11*bS*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-1,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(2*H*)-one (19*bis*):**

To a solution of **17bis** (12 mg, 0.02 mmol, 1 eq.) in DCM (0.25 mL) was added successively TEMPO® (1.7 mg, 0.01 mmol, 0.5 eq.) and DIB (7 mg, 0.044 mmol, 2.2 eq.). The resulting mixture was stirred under argon for 1 hour (monitored by TLC). After completion, the solution was filtered through silica pad, and the solvent was removed under reduced pressure. Then, the crude product **19** was used as it for the subsequent step. To a solution of crude **19** in THF (0.2 mL) and 1-methylcyclohexene (0.12 mL, 1 mmol, 50 eq.) at 0 °C, was added a solution of sodium chlorate (36.2 mg, 0.4 mmol, 20 eq.) and sodium phosphate monobasic (48 mg, 0.4 mmol, 20 eq.) in nanopure water (0.1 mL). The resulting mixture was stirred for 8 hours (monitored by TLC). After completion, aq. sat. sodium thiosulfate was added (1 mL) followed by EtOAc (1 mL). The organic layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 2 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (70:30 *n*-Hex/EtOAc) to afford 5.7 mg of **19bis** as a white solid in 55% yield over two steps. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 3H), 3.51 (dd, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 0.94 (s, 18H), 0.15 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7, 151.4, 146.8, 136.8, 123.1, 108.6, 104.4, 101.8, 71.7, 70.9, 57.1, 34.3, 33.2, 26.3, 26.2, 26.0, 25.9, 18.3, 18.2, -3.5, -3.8, -4.3, -4.5. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 522.2702; found: 522.2704.



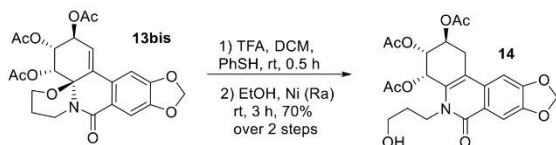
**(2*S*,3*R*,4*S*,4*aS*,11*bS*)-2,3,4-trihydroxy-1,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(2*H*)-one (20):**

To a solution of **19** (5.7 mg, 0.01 mmol, 1 eq.) in MeOH (0.2 mL) is added few drops of a solution of trimethylsilane chloride (2 drops) in MeOH (0.1 mL). The resulting mixture was stirred for 3 hours (monitored by TLC). After completion, the solvent was concentrated under reduced pressure, to give 2.4 mg of **20** as a white solid in 80% yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.57 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.72 (td, *J* = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 3.02 (td, *J* = 12.6, 3.7 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.12 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 164.3, 150.5, 145.9, 137.4, 122.9, 106.8, 104.9, 101.5, 75.0, 69.9, 68.6, 57.3, 33.4, 32.7. HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 294.0972; found: 294.0965.



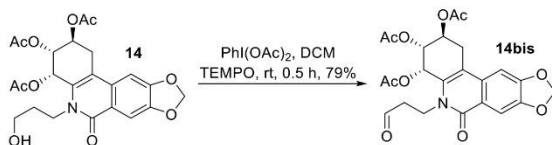
**(2*S*,3*R*,4*R*,4*aR*)-10-oxo-3,4,6,7,8,10-hexahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,3,4-triyl triacetate (**13bis**):**

To a solution of **13** (50 mg, 0.144 mmol, 1 eq.) in dry DCM (3 mL) under argon is added successively triethylamine (0.16 mL, 1.15 mmol, 8 eq.) and acetic anhydride (0.054 mL, 0.58 mmol, 4 eq.). The resulting mixture was stirred under argon atmosphere for 3 hours (monitored by TLC). After completion, the resulting mixture was diluted with EtOAc (5 mL), then sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (3 mL) was added. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (1:1 *n*-Hex/EtOAc) to afford 53.2 mg of **13bis** as a white solid in 78% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.78 (dd, *J* = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 4.53 (td, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 3.32 (td, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.62 – 1.50 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 170.7, 170.4, 163.6, 152.0, 149.1, 131.4, 128.3, 124.7, 120.9, 108.0, 102.8, 102.1, 85.9, 77.6, 77.4, 77.2, 76.7, 70.6, 69.1, 67.0, 63.0, 37.0, 24.7, 21.1, 20.9, 20.8. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 474.1395; found: 474.1371.



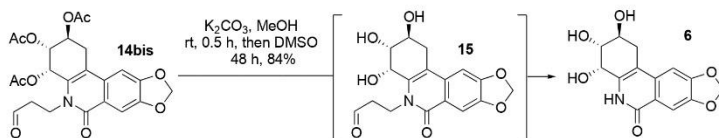
**(2*S*,3*R*,4*S*)-5-(3-hydroxypropyl)-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridine-2,3,4-triyl triacetate (**14**):**

To a solution of **13bis** (74 mg, 0.156 mmol, 1 eq.) in dry DCM under argon is added successively TFA (0.04 mL, 0.468 mmol, 3 eq.) and thiophenol (0.04 mL, 0.39 mmol, 2.5 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes (monitored by TLC). After completion, the residue was filtered through a silica pad, rinse with hexane to get rid of thiols derivatives and with EtOAc to get the crude product, which is a mixture of diastereoisomers. This crude will be used as it in the next step. To a solution of this crude in MeOH (2 mL) is added a small amount of Raney® Nickel and degassed with hydrogen. The resulting mixture is stirred at room temperature for 3 hours (monitored by TLC). After completion, the resulting mixture was filtered through a celite pad, rinse with MeOH (2 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (40:60 *n*-Hex/EtOAc) to afford 52 mg of **14** as a white solid in 70% yield over two steps. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 5.57 (ddd, *J* = 11.4, 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 4.62 (ddd, *J* = 14.5, 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 3H), 3.43 (ddd, *J* = 12.1, 9.1, 3.3 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 16.3, 9.1 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 – 1.76 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 170.5, 170.5, 162.3, 152.8, 148.9, 132.2, 129.2, 121.9, 112.6, 106.7, 102.4, 101.0, 71.2, 66.0, 65.9, 58.4, 40.1, 32.8, 30.2, 21.2, 21.0, 20.8. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 476.1551; found: 476.1541.



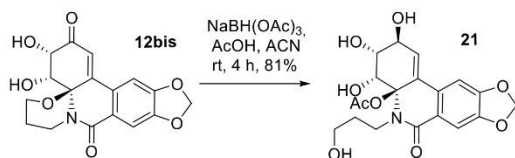
**(2*S*,3*R*,4*S*)-6-oxo-5-(3-oxopropyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridine-2,3,4-triyl triacetate (14bis):**

To a solution of **14** (18 mg, 0.038 mmol, 1 eq.) in dry DCM (1.3 mL) under argon is added successively TEMPO® (0.3 mg, 0.019 mmol, 0.5 eq.) and DIB (13.4 mg, 0.042 mmol, 1.1 eq.). The resulting mixture was stirred under argon atmosphere for 30 minutes (monitored by TLC). After completion, the solution was filtered through silica pad, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (1:1 *n*-Hex/EtOAc) to afford 14.1 mg of **14bis** as a white solid in 79% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 5.53 (ddd, *J* = 11.4, 9.2, 6.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 4.44 (dt, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 16.2, 6.9 Hz, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 2.77 (q, *J* = 5.6, 4.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 16.1, 9.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.4, 170.6, 170.3, 170.2, 161.3, 152.6, 148.8, 132.1, 129.2, 122.1, 111.9, 106.3, 102.3, 101.1, 70.8, 66.1, 66.0, 42.9, 38.2, 30.1, 21.2, 20.9, 20.8. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 474.1395; found: 474.1377.



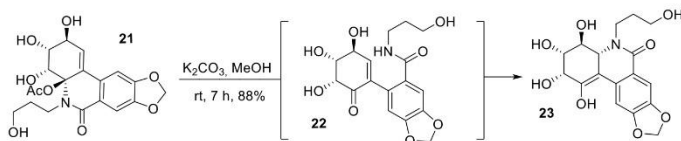
**(2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-trihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (6)**

To a solution of **14bis** (12 mg, 0.03 mmol, 1 eq.) in MeOH (2 mL) is added potassium carbonate (2 mg, 0.01 mmol, 0.33 eq.). The resulting mixture was stirred for 1 hour (monitored by TLC). After disappearance of starting material, the solvent was removed under reduced pressure, and **15** was obtained. To **15** was added DMSO-*d*<sub>6</sub>, and the resulting mixture was stirred for 48 hours (monitored by H-NMR). After completion, the residue was purified by silica gel chromatography (7:3 DCM/MeOH) to afford 7.3 mg of **6** as a white solid in 84% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.53 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 8.1, 3.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.3, 5.3 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 16.3, 6.5 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 160.7, 151.8, 146.8, 134.6, 134.5, 120.7, 106.2, 104.4, 101.9, 101.3, 71.7, 66.2, 66.0, 30.3. **HRMS** (ESI): *m/z* Calc. for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 292.0816; found: 292.0813.



**(2*S*,3*R*,4*R*,4*aR*)-2,3,4-trihydroxy-5-(3-hydroxypropyl)-6-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-4*a*-yl acetate (**21**):**

To a solution of **12bis** (50 mg, 0.145 mmol, 1 eq.) in dry ACN (8.5 mL) under argon were added sodium triacetoxyborohydride (68 mg, 0.319 mmol, 2.2 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 hours (monitored by TLC). After disappearance of starting material, few drops of MeOH and AcOH were added, and the mixture was stirred for 4 more hours (monitored by TLC). After completion, the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (9:1 DCM/MeOH) to afford 47.8 mg of **21** as a white solid in 81% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7.58 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 6.14 – 6.02 (m, 2H), 4.96 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.48 (ddd,  $J$  = 13.9, 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J$  = 14.1, 9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J$  = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J$  = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.65 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02 – 1.82 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, MeOD)  $\delta$  173.0, 163.6, 154.3, 149.8, 139.4, 134.0, 122.1, 111.7, 106.1, 103.8, 101.9, 69.9, 69.5, 68.2, 67.9, 60.4, 42.4, 33.3, 21.1. **HRMS** (ESI):  $m/z$  Calc. for  $C_{19}H_{22}NO_9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 408.1289; found: 408.1270.



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

To a solution of **21** (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq.) in MeOH was added potassium carbonate (7 mg, 0.05 mmol, 1 eq.). The resulting mixture was stirred for 7 hours (monitored by TLC). After the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography (8:2 DCM/MeOH) to afford 16.1 mg of **23** as a white solid in 88% yield. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.17 (d, 2H), 5.36 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.62 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.16 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.8, 151.7, 147.3, 136.6, 133.1, 120.7, 112.3, 104.5, 102.3, 102.0, 67.8, 67.2, 66.8, 65.8, 58.7, 40.5, 32.4. **HRMS** (ESI):  $m/z$  Calc. for  $C_{17}H_{20}NO_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 366.1183; found: 366.1180.

### **3. NMR Spectra**



Acetone-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz

**9bis**

OCCCN(C(=O)c1cc(I)cc2c1OCO2)c3ccc(O)cc3

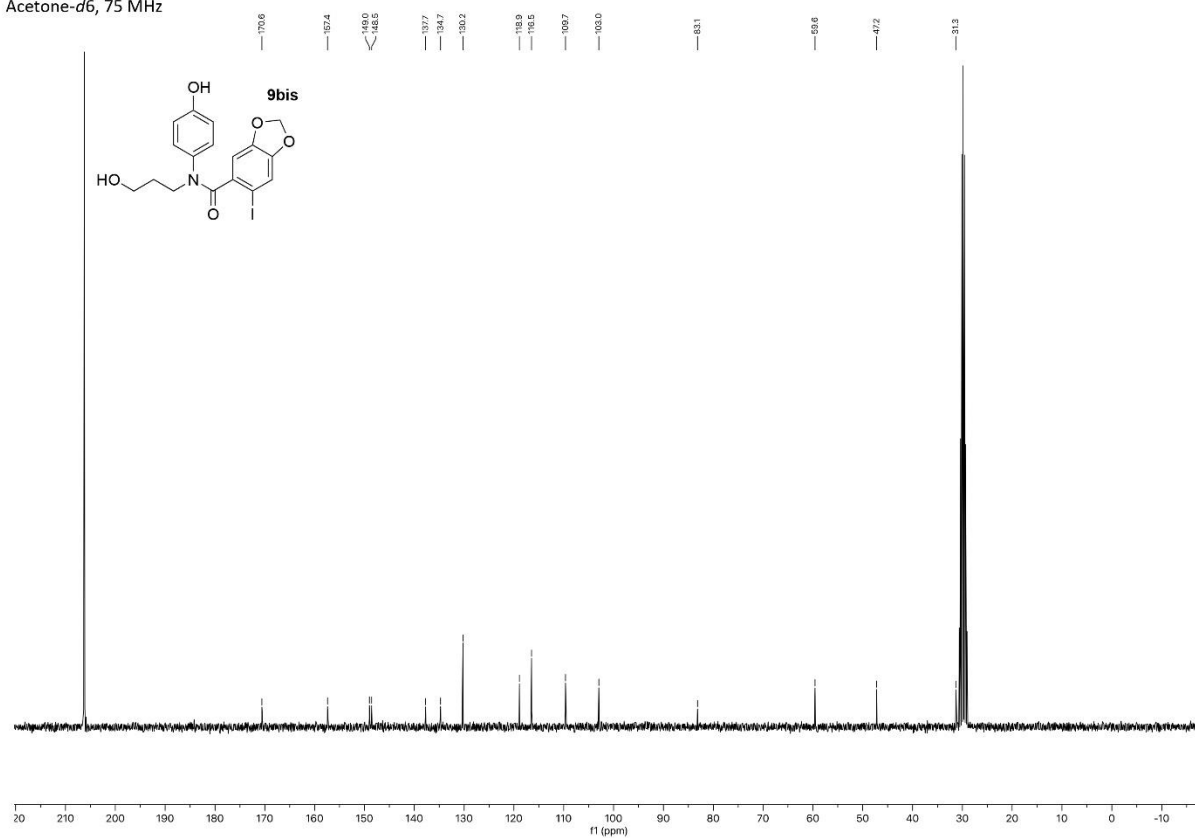
Chemical structure of compound **9bis** is shown. The structure consists of a 4-hydroxyphenyl group connected via a carbonyl to a 2-iodo-2,3-dihydrobenzofuran moiety. The 4-hydroxyphenyl group is further substituted with a 3-hydroxypropyl group.

<sup>1</sup>H NMR spectrum (Acetone-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) is displayed below the structure. The spectrum shows peaks corresponding to the protons in the molecule, with chemical shifts ranging from approximately 1.6 to 8.5 ppm. Integration values are provided below the baseline.

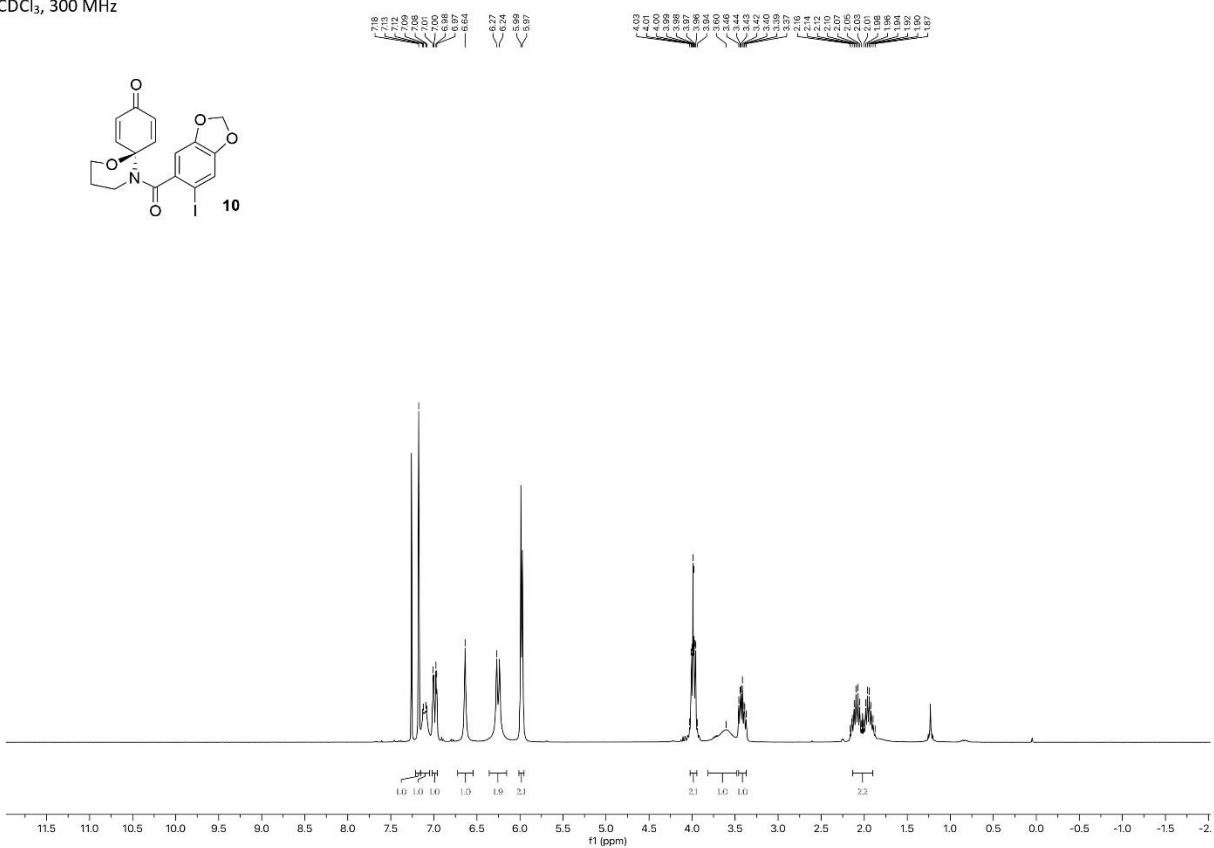
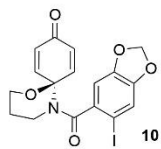
Chemical shifts (ppm): 8.51, 7.77, 7.76, 7.75, 7.74, 7.73, 7.72, 7.71, 7.70, 7.69, 7.68, 7.67, 7.66, 5.91, 3.91, 3.89, 3.88, 3.87, 3.77, 3.76, 3.75, 3.74, 3.73, 3.72, 3.71, 3.70, 3.69, 3.68, 3.67, 3.66, 3.65, 2.05, 2.02, 2.01, 2.00, 1.99, 1.98, 1.97, 1.96, 1.95, 1.94, 1.93, 1.92, 1.91, 1.90, 1.89, 1.88, 1.87, 1.86, 1.85, 1.84, 1.83, 1.82, 1.81, 1.80, 1.79, 1.78, 1.77, 1.76, 1.75, 1.74, 1.73, 1.72, 1.71, 1.70, 1.69.

Integration values: 1.0, 2.1, 1.0, 3.0, 2.2, 2.1, 1.0, 2.2, 1.0, 2.2.

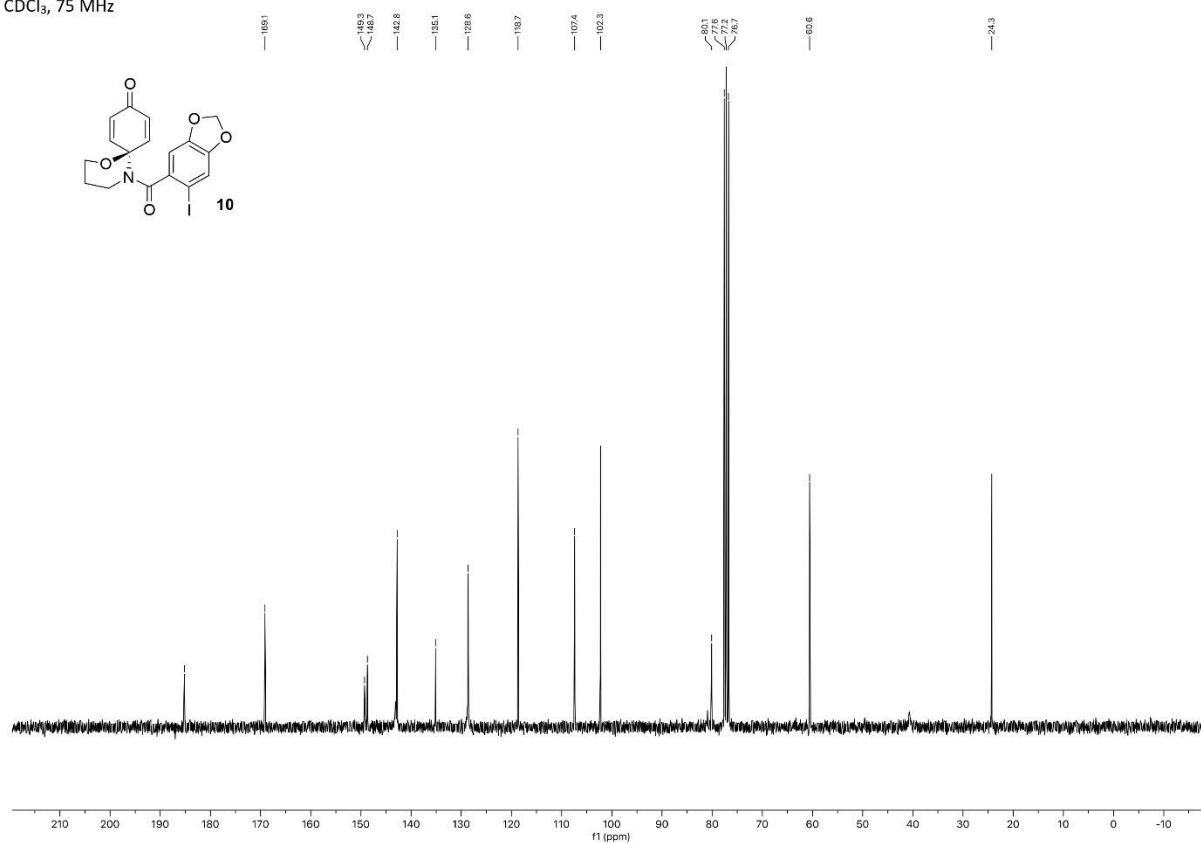
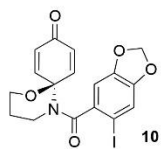
Acetone-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz



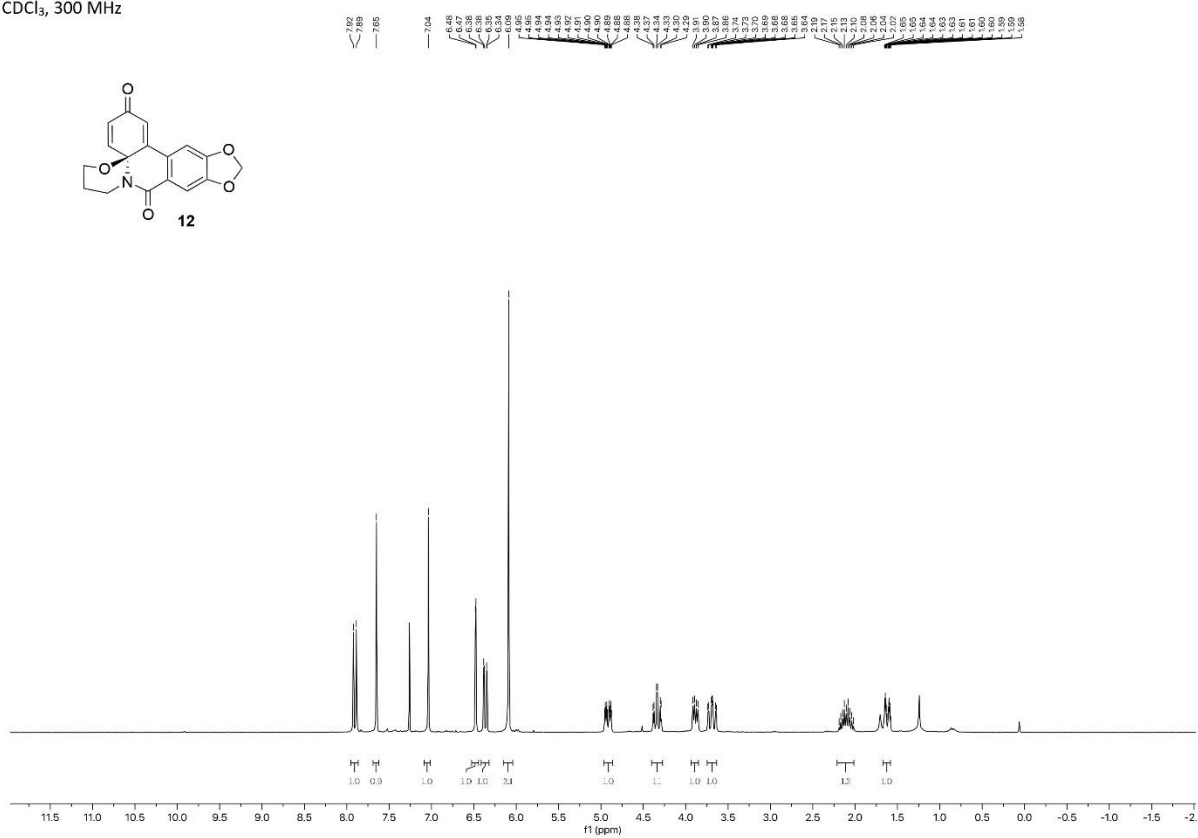
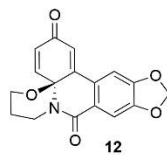
CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz



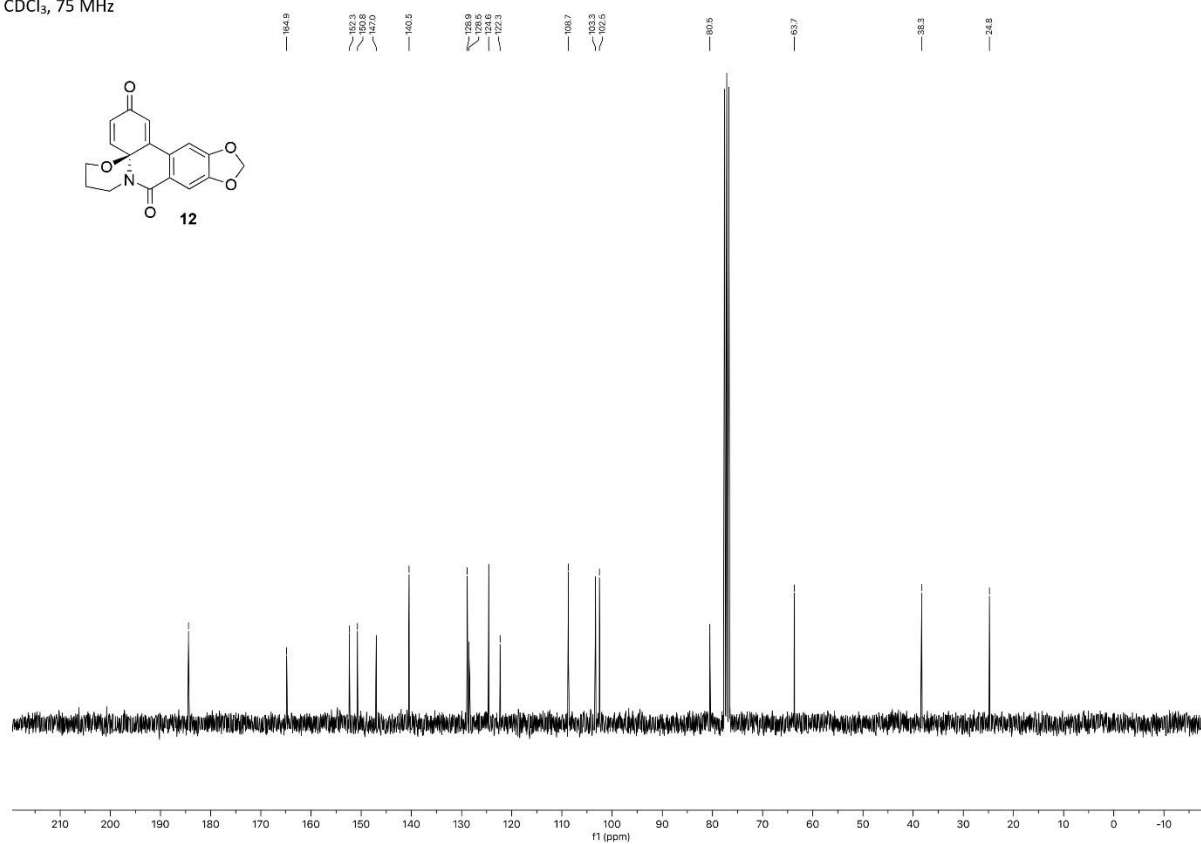
CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz



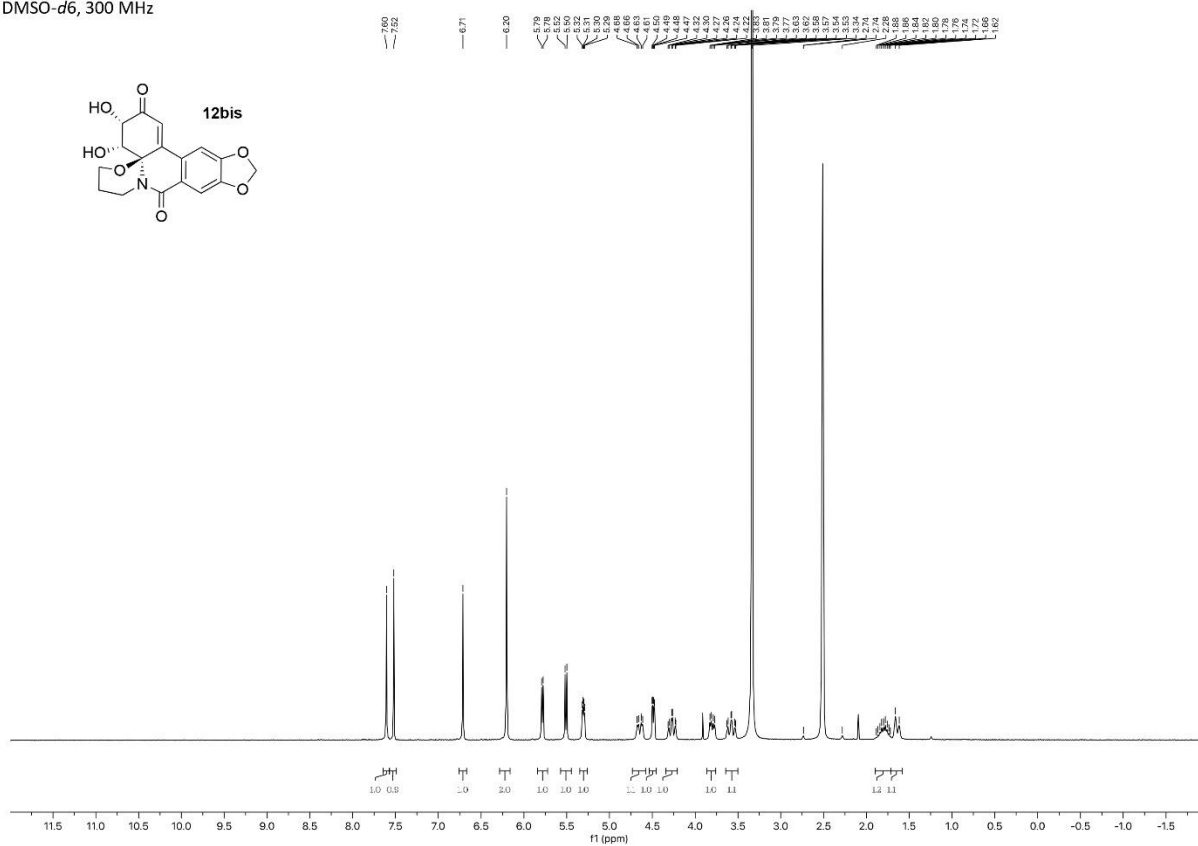
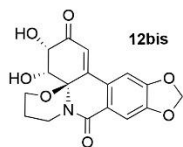
CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz



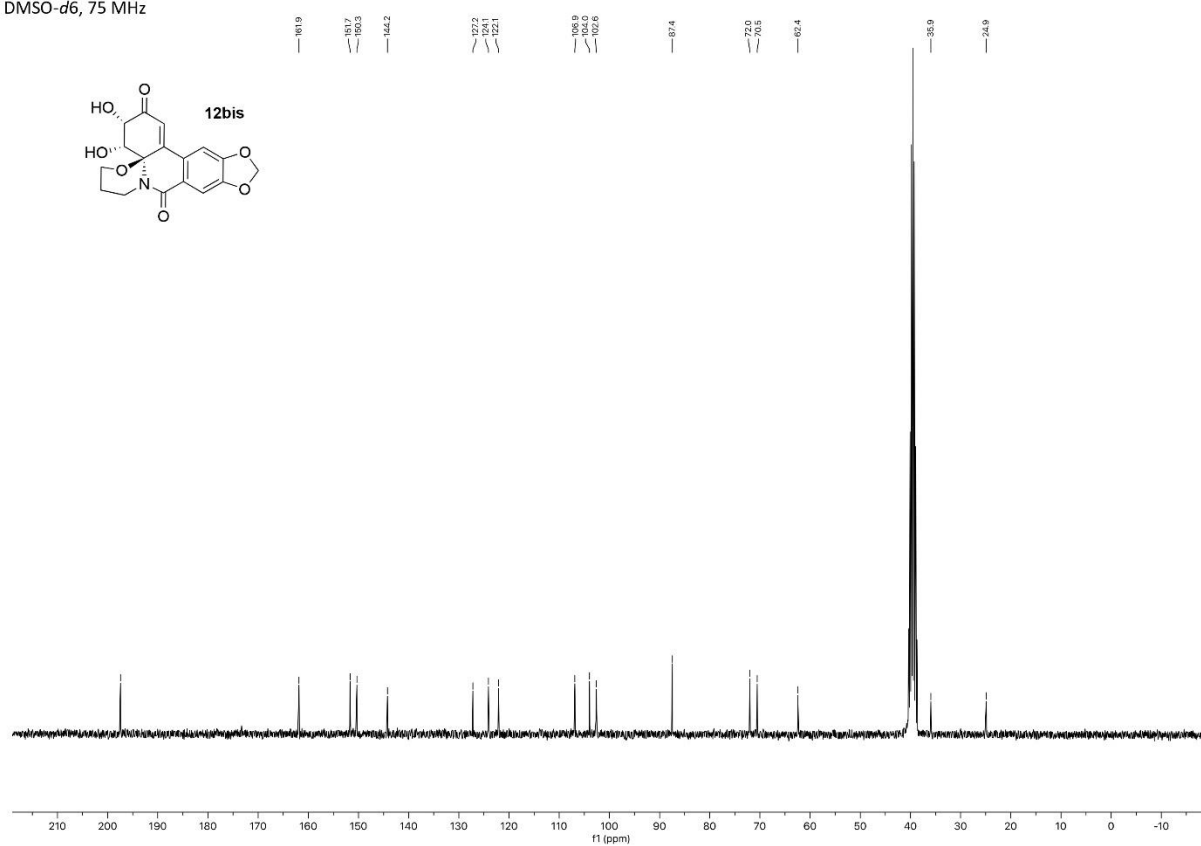
CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz



—760  
—752  
—671  
—620  
5.79  
6.78  
5.52  
5.50  
5.32  
5.31  
5.30  
5.29  
4.68  
4.66  
4.63  
4.61  
4.50  
4.49  
4.48  
4.47  
4.32  
4.30  
4.27  
4.26  
4.25  
4.24  
3.83  
3.81  
3.79  
3.79  
3.77  
3.63  
3.62  
3.55  
3.57  
3.54  
3.53  
3.34  
2.74  
2.74  
2.28  
1.68  
1.80  
1.84  
1.82  
1.80  
1.78  
1.76  
1.74  
1.72  
1.66  
1.62

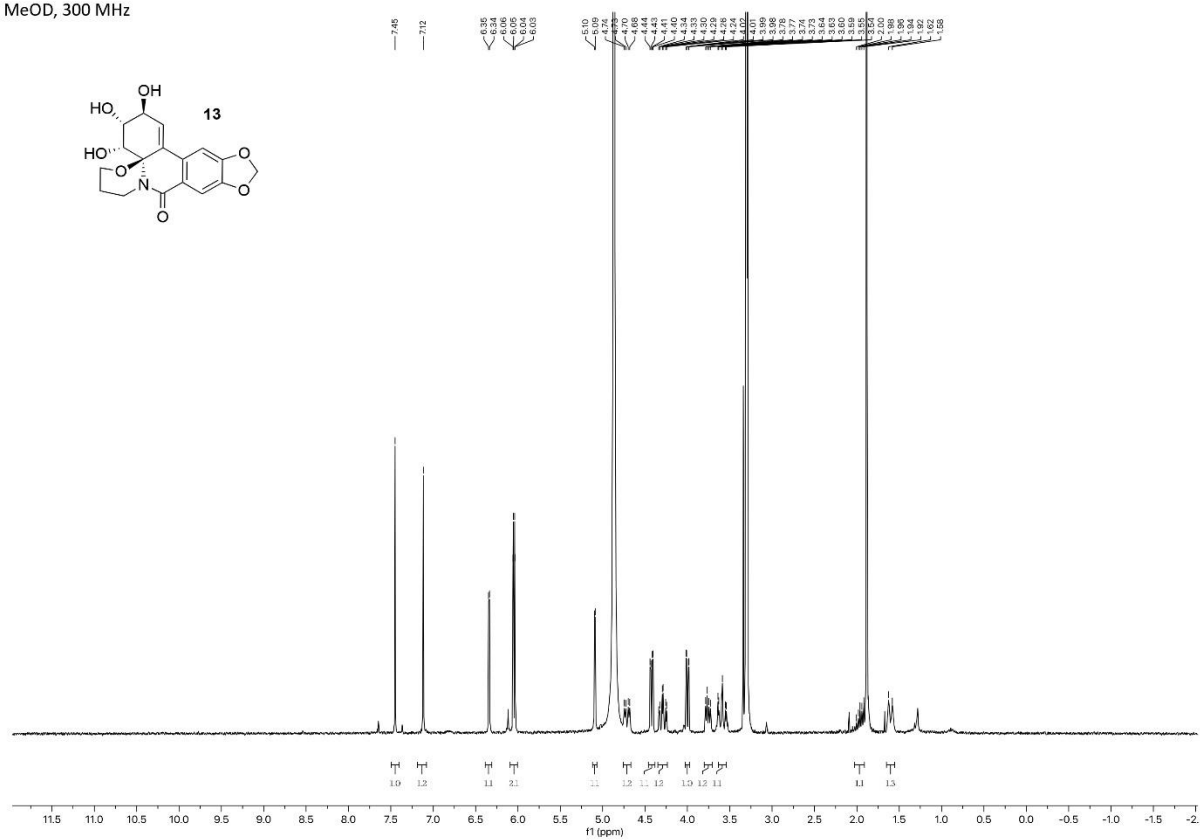


DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz

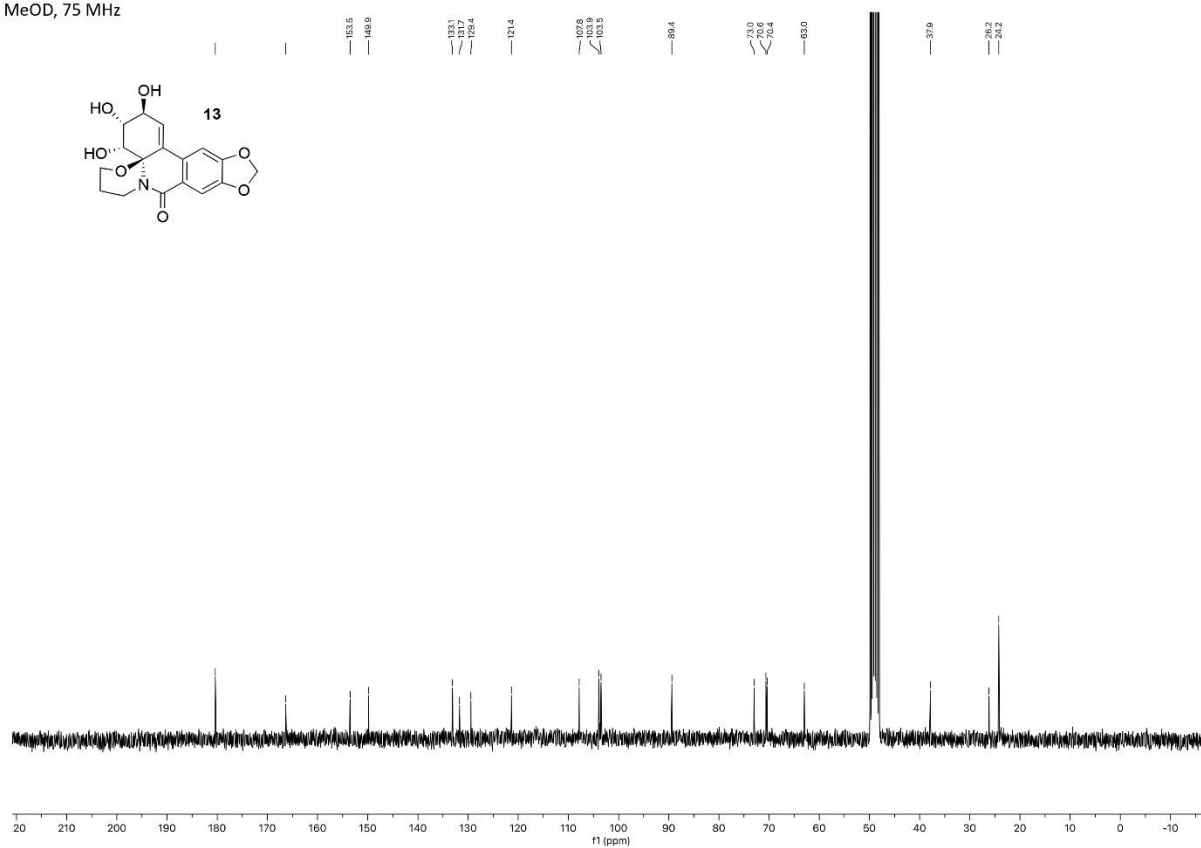




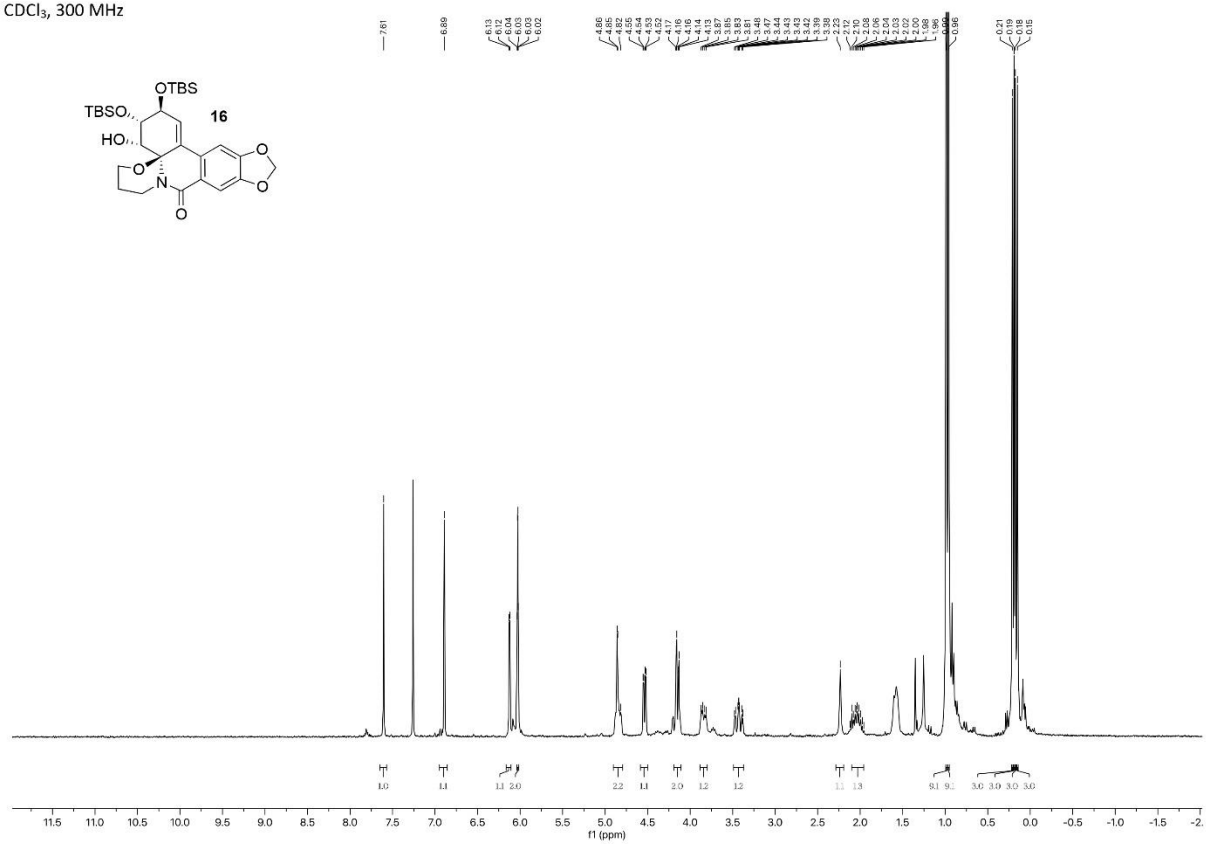
MeOD, 300 MHz



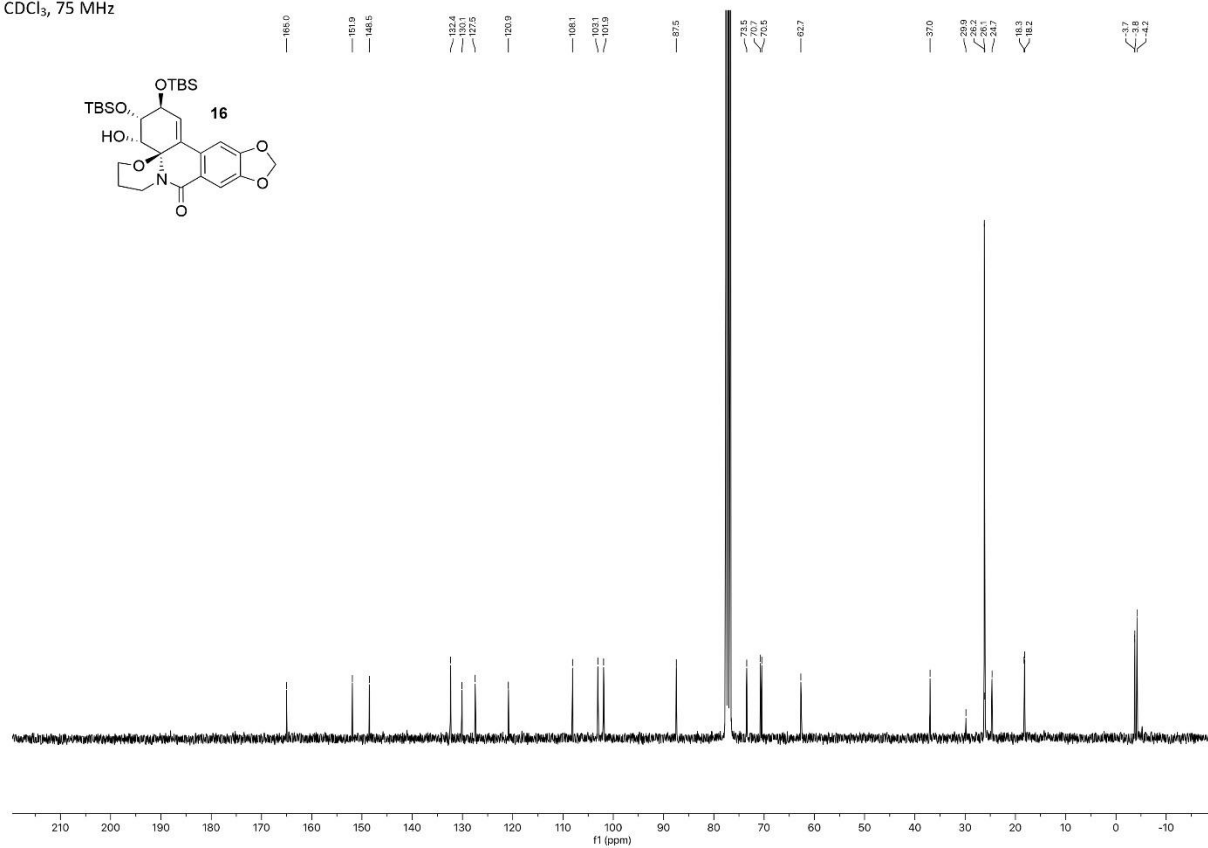
MeOD, 75 MHz



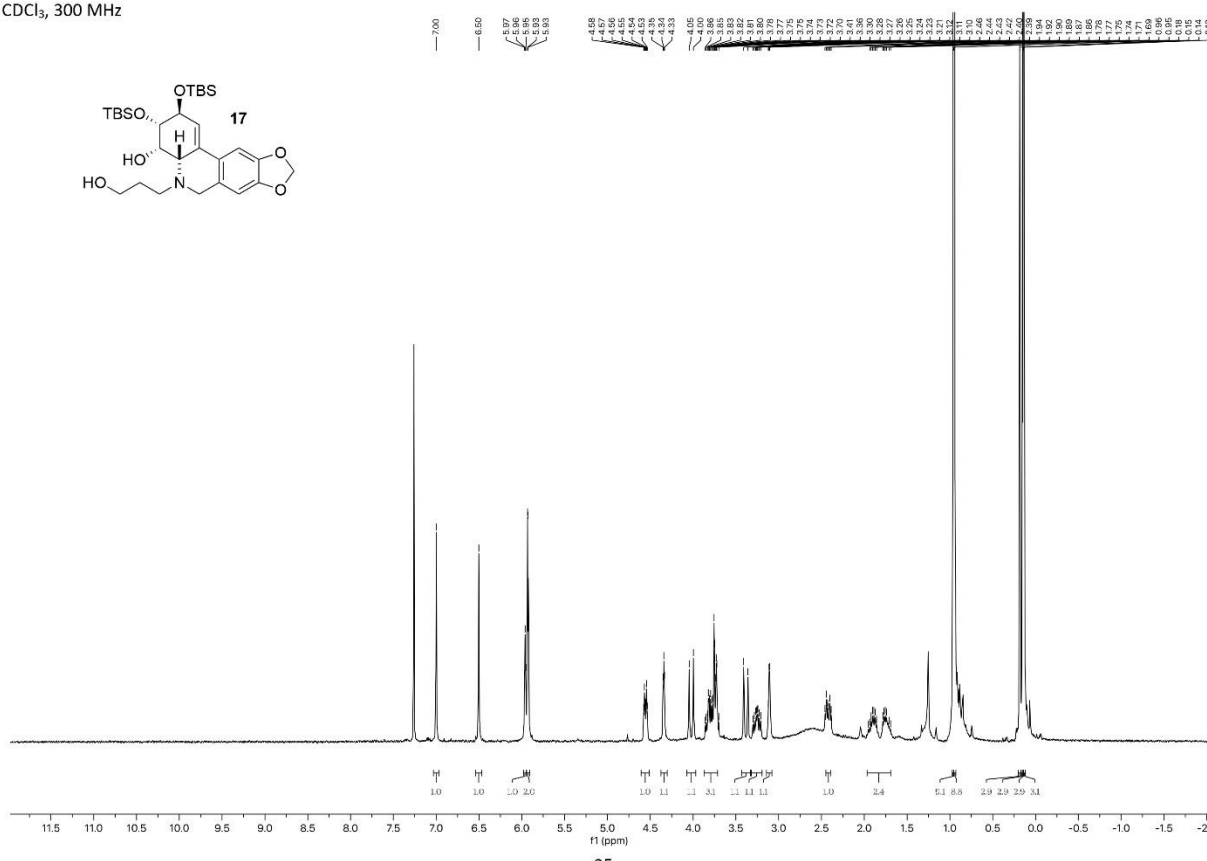
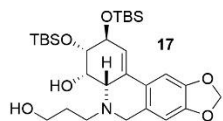
Chemical structure of compound **16**, a bicyclic molecule featuring a TBSO group, a hydroxyl group, and a TBSO group.



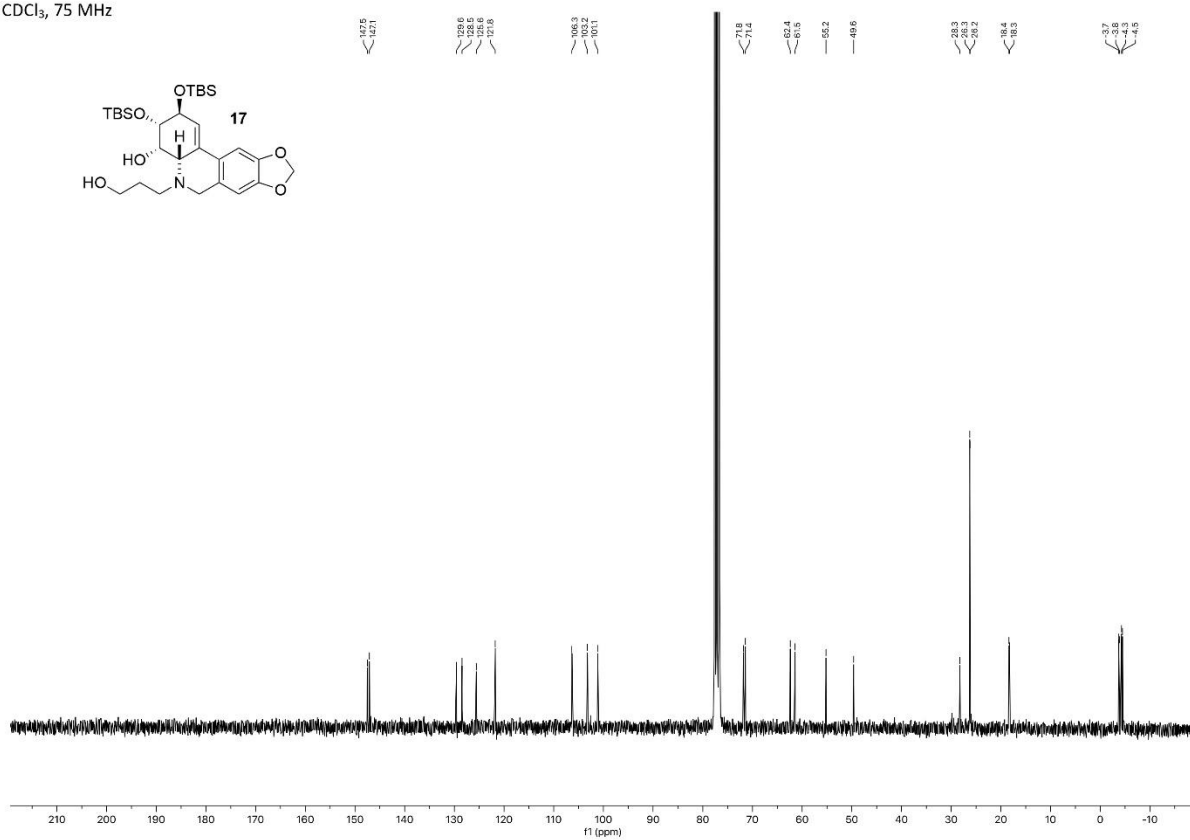
CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz

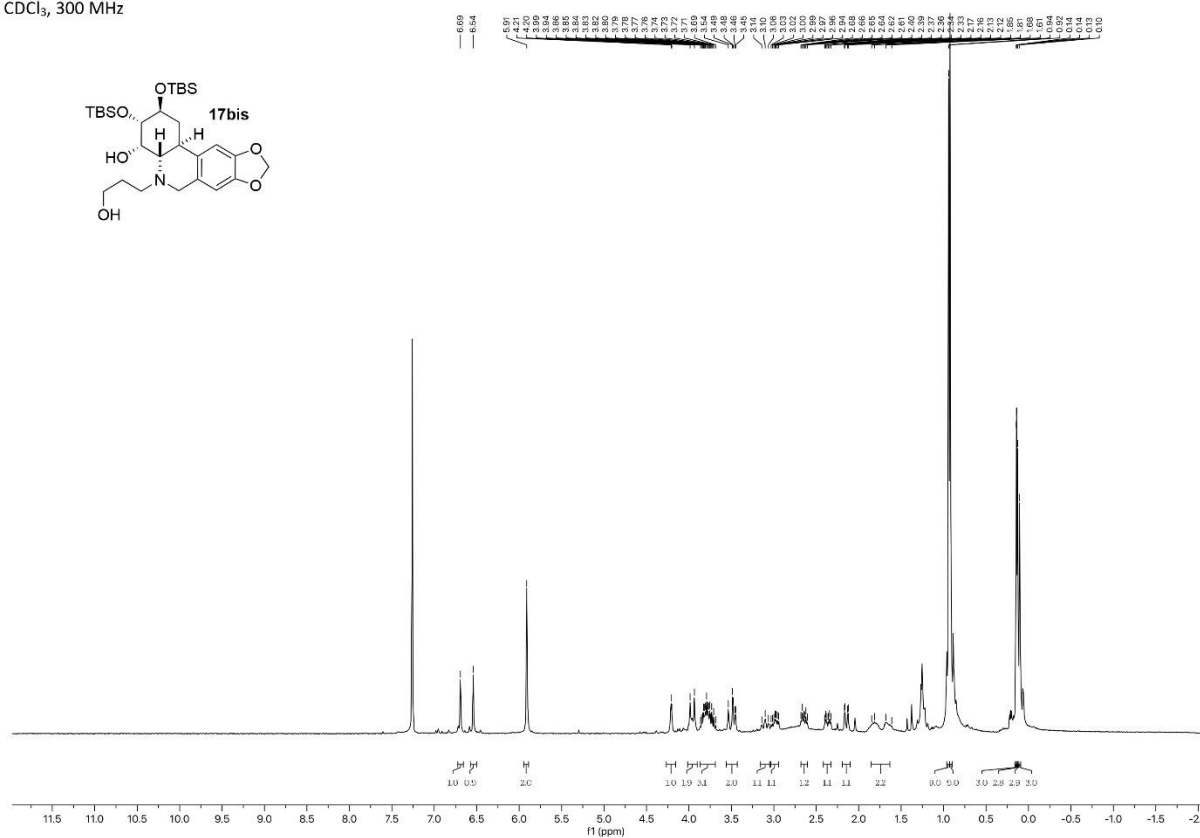


CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz

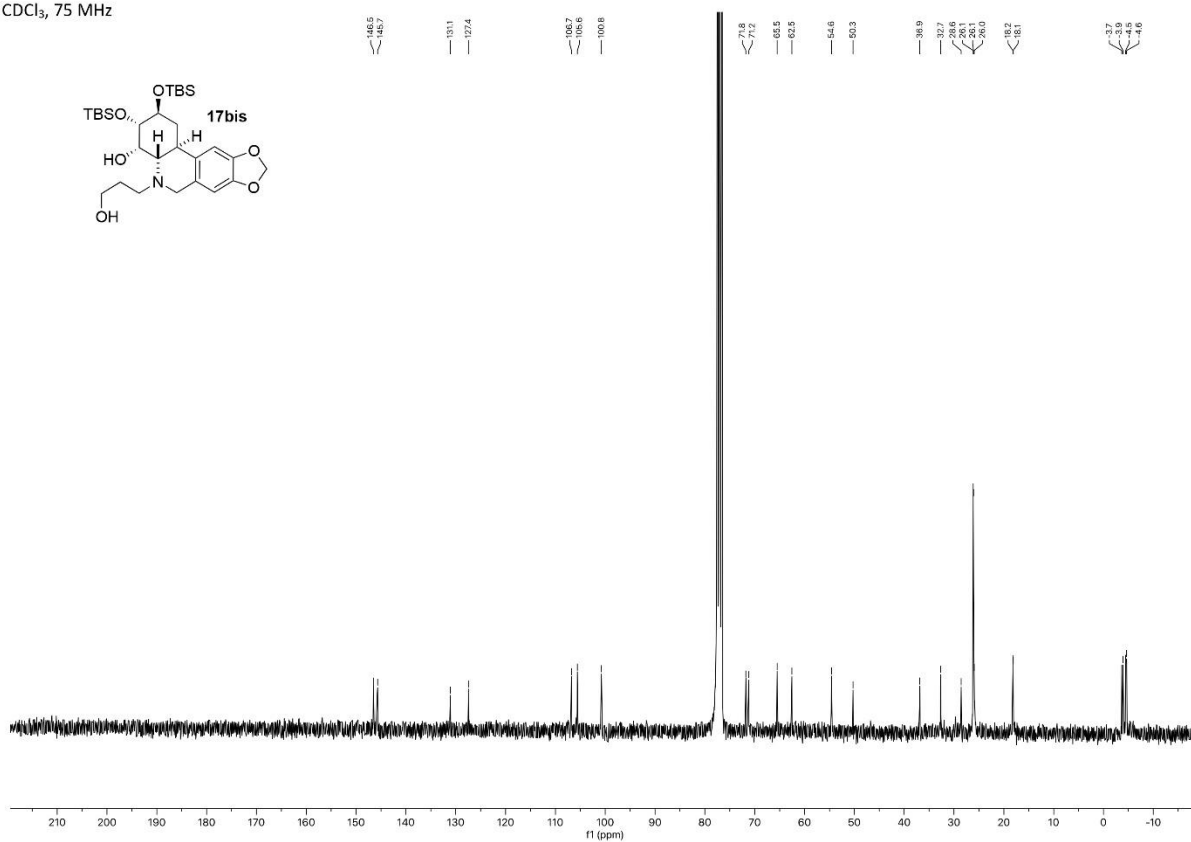
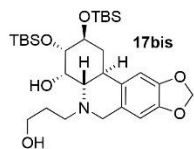


Chemical structure of compound 17, a bicyclic molecule. It features a fused ring system with a TBSO group, a TBS group, and a hydroxyl group. The structure is labeled 17.



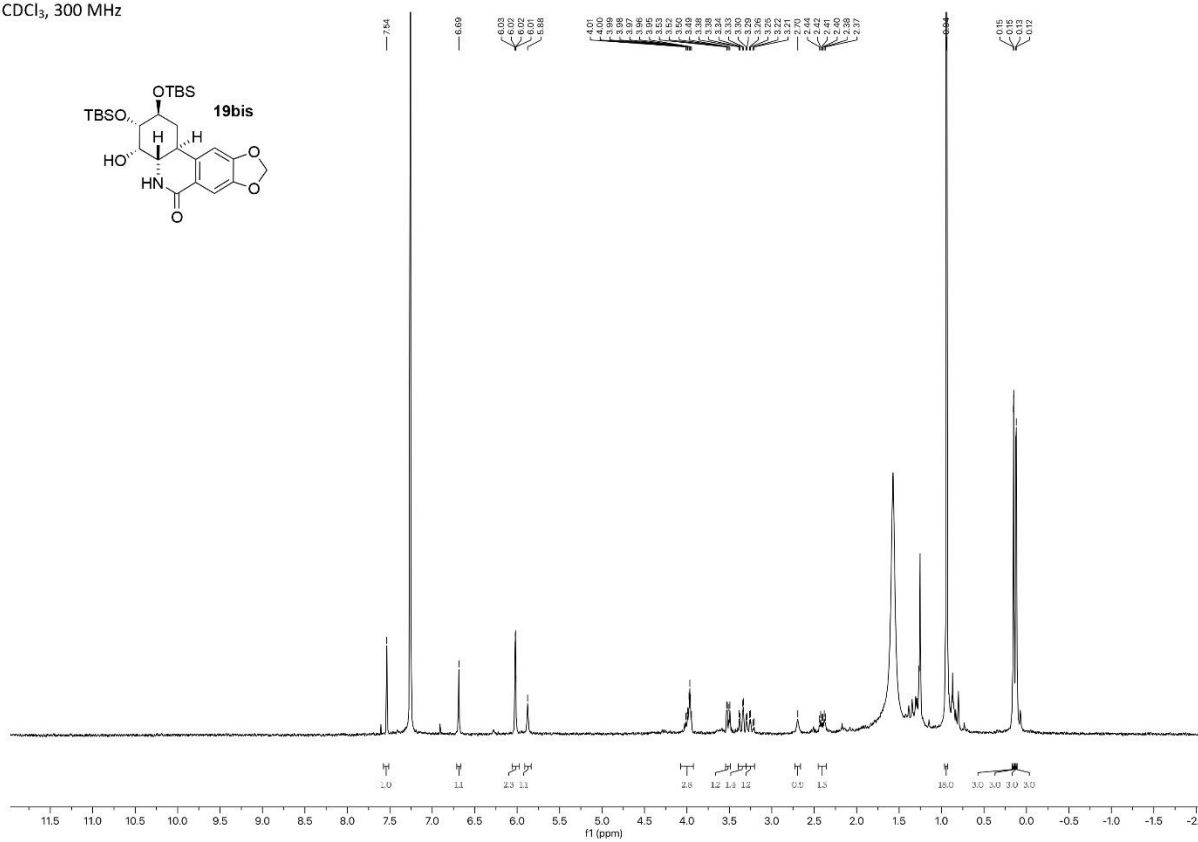
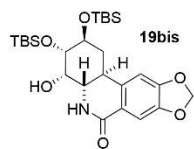


CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz

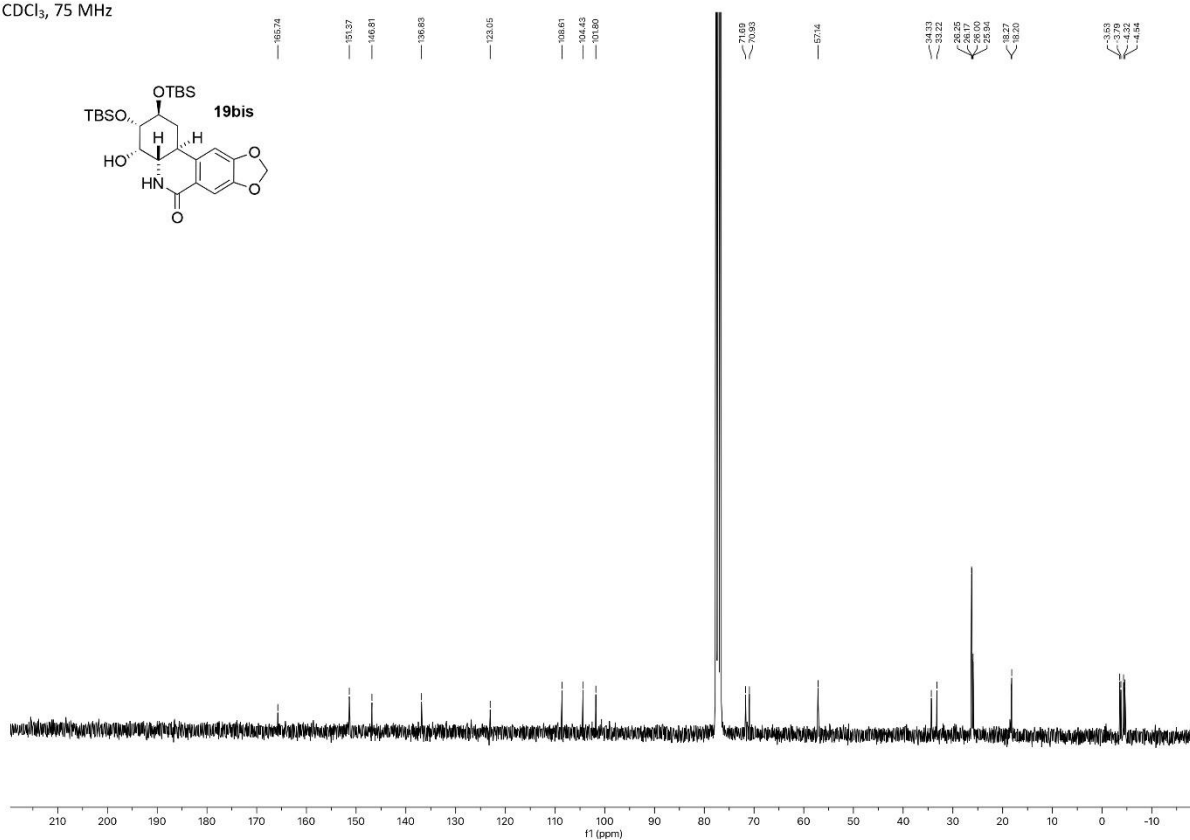
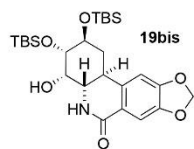




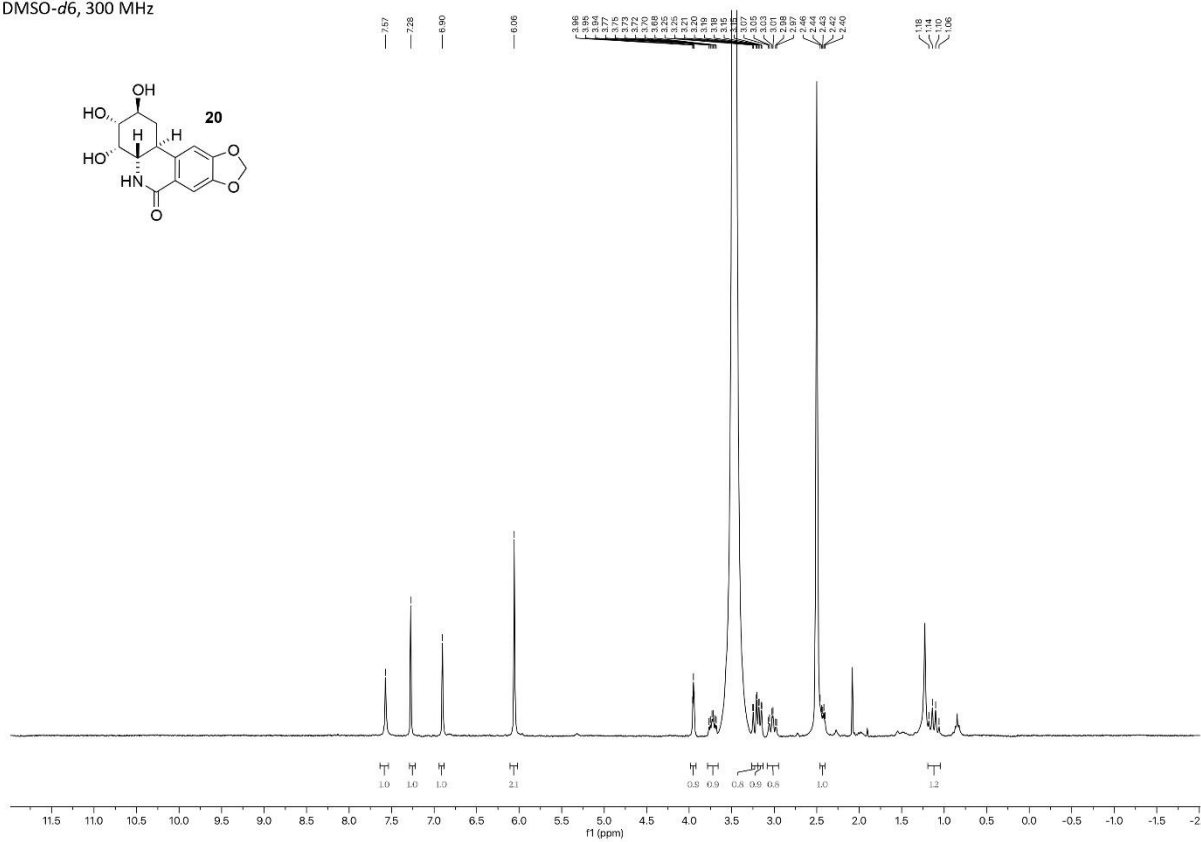
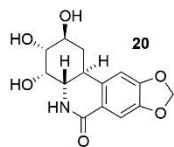
CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz



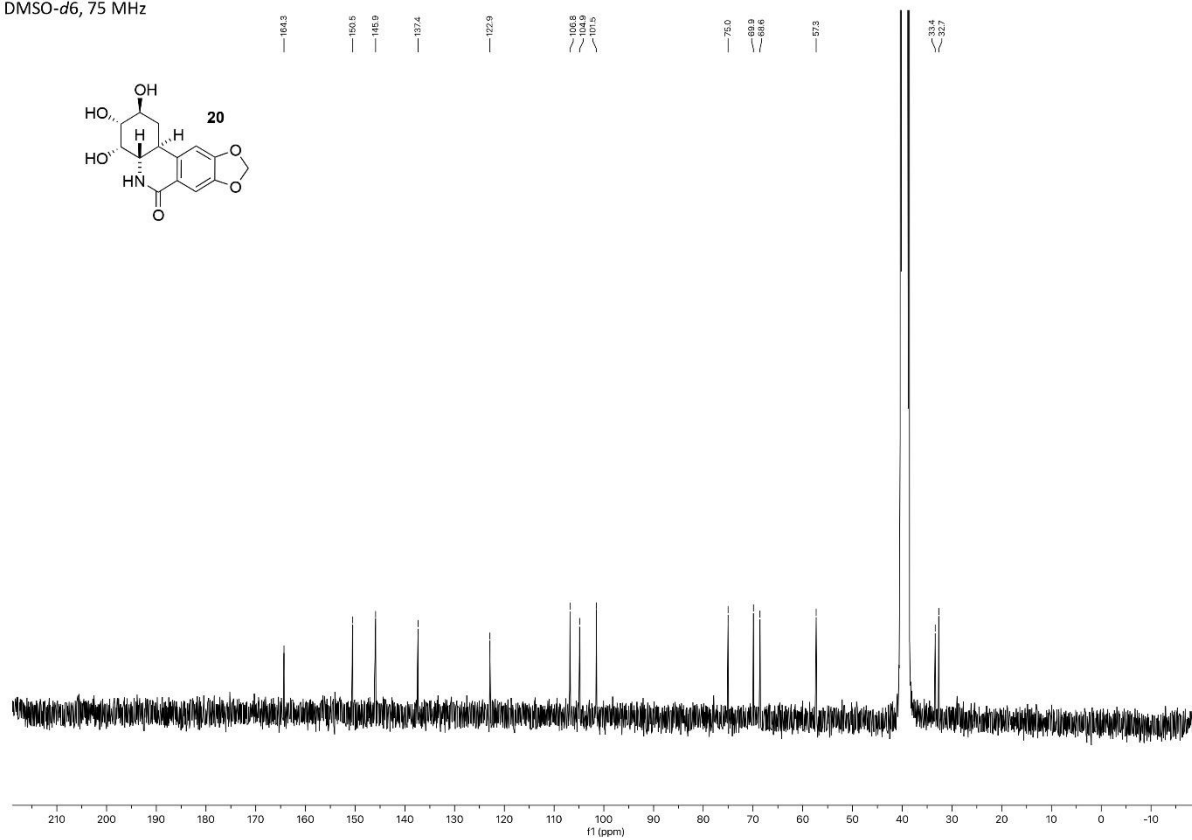
CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz



— 7.57  
— 7.28  
— 6.90  
— 6.06  
3.96  
3.98  
3.94  
3.77  
3.75  
3.73  
3.72  
3.70  
3.68  
3.25  
3.21  
3.20  
3.19  
3.18  
3.15  
3.14  
3.07  
3.05  
3.03  
3.01  
2.98  
2.97  
2.46  
2.44  
2.43  
2.42  
2.40  
1.18  
1.14  
1.10  
1.06



DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz



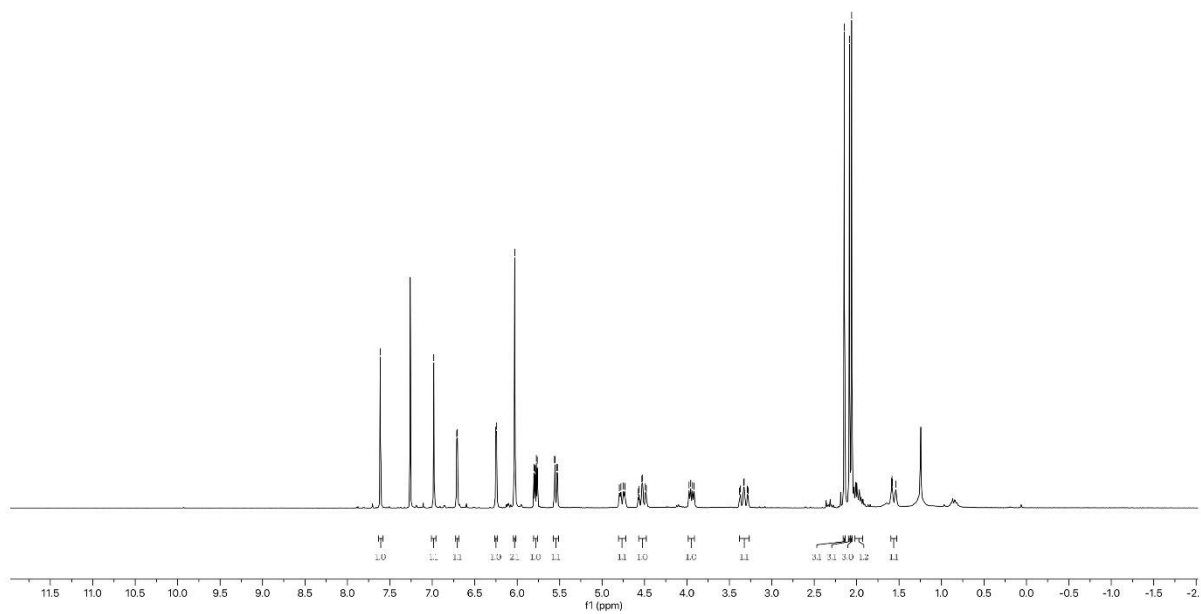
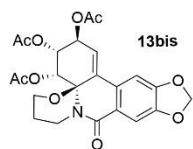
— 761 —

— 698 —

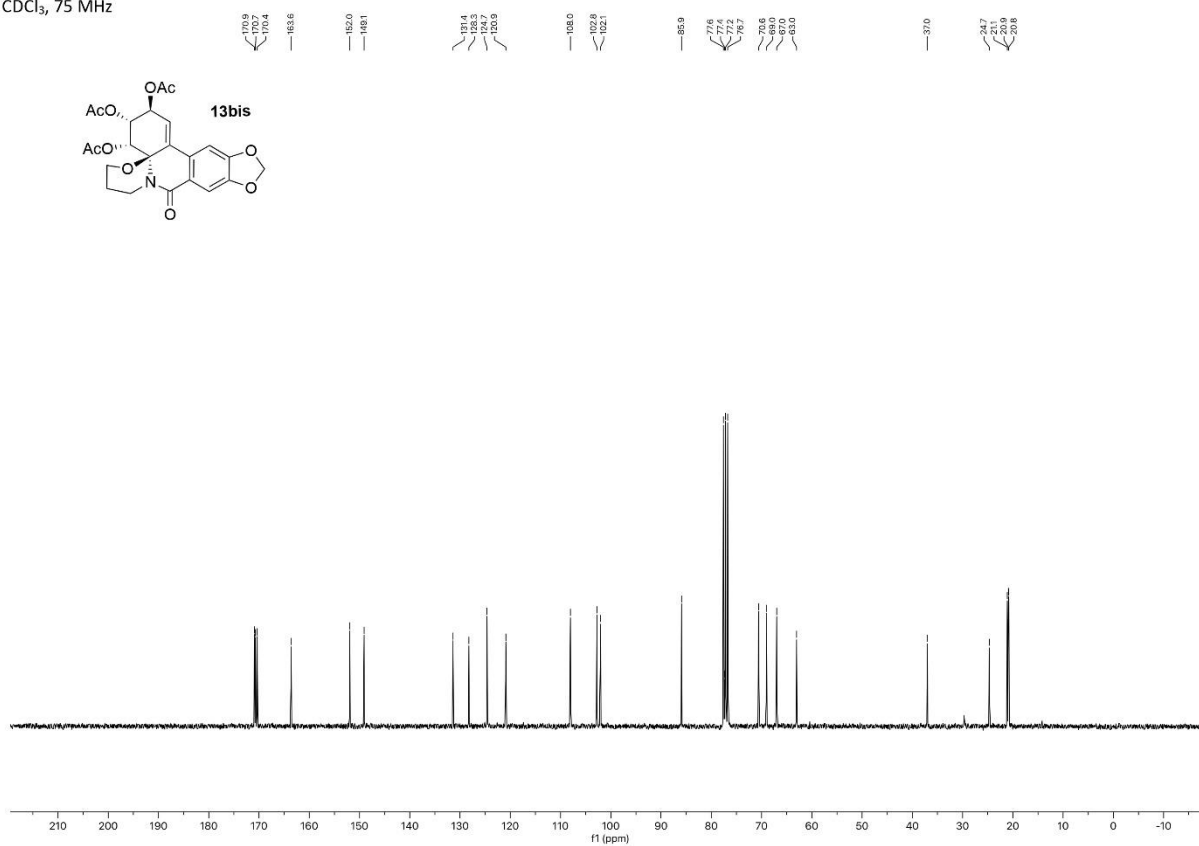
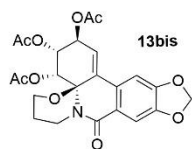
6.71  
6.70  
6.25  
6.24  
6.03  
5.80  
5.79  
5.77  
5.76  
5.66  
5.55  
5.53  
5.53  
5.53  
4.80  
4.78  
4.75  
4.73  
4.57  
4.56  
4.53  
4.53  
4.52  
4.49  
4.48  
4.48  
3.97  
3.96  
3.93  
3.92  
3.91  
3.88  
3.37  
3.33  
3.33  
3.29  
3.28

2.15  
2.08  
2.06

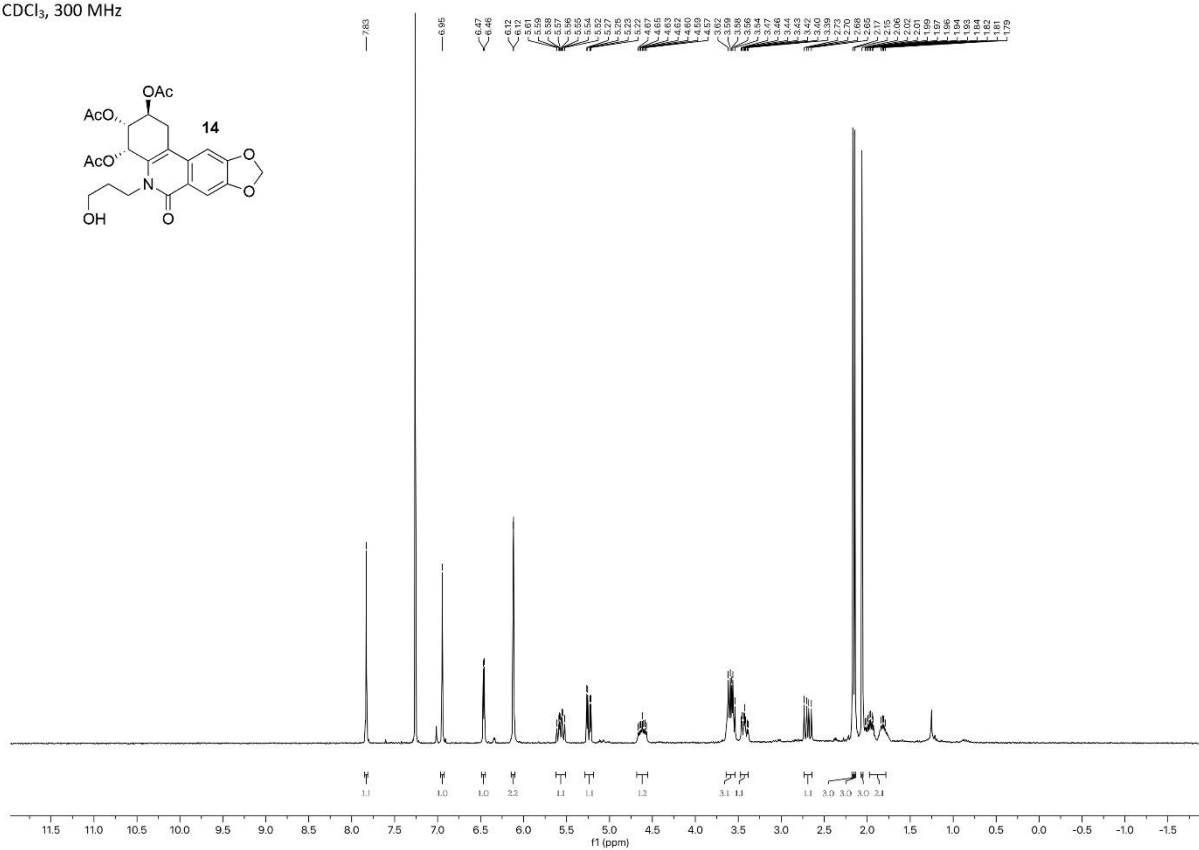
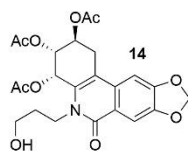
1.59  
1.58  
1.58  
1.51



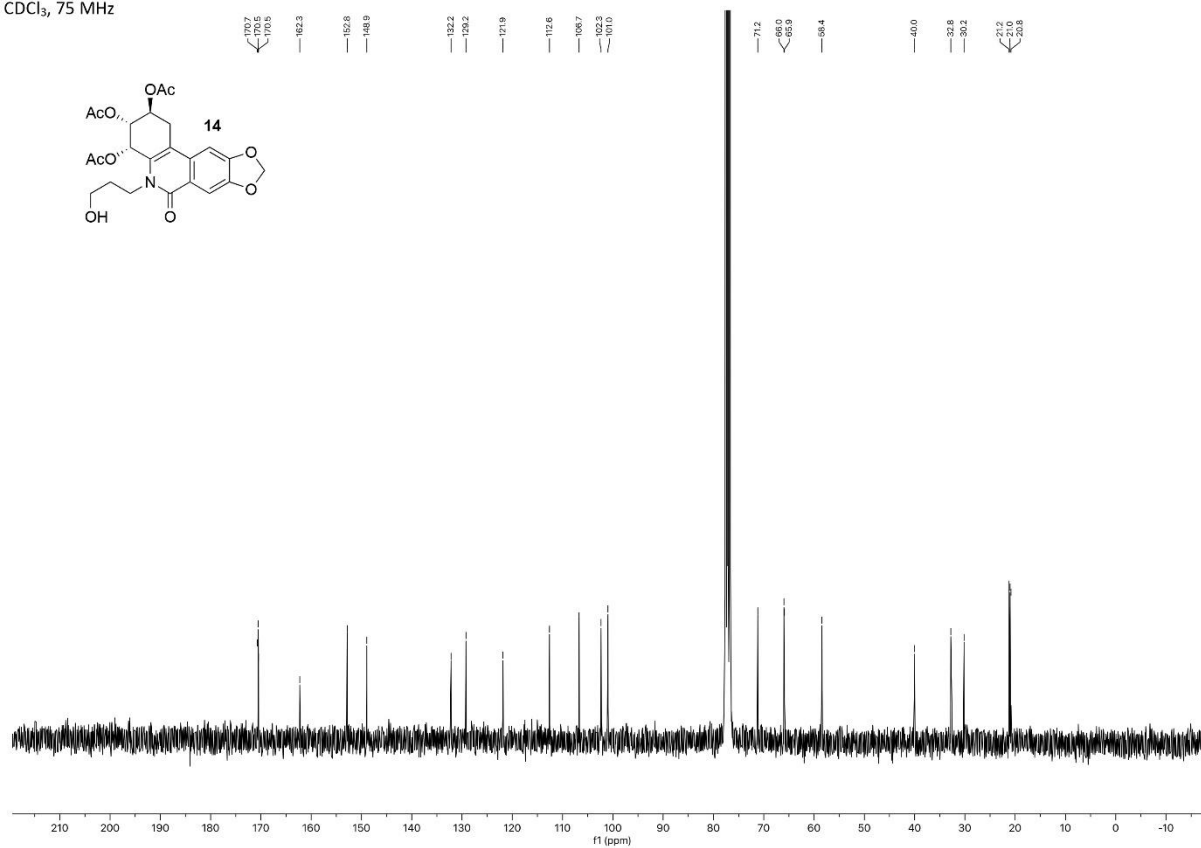
CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz



CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz

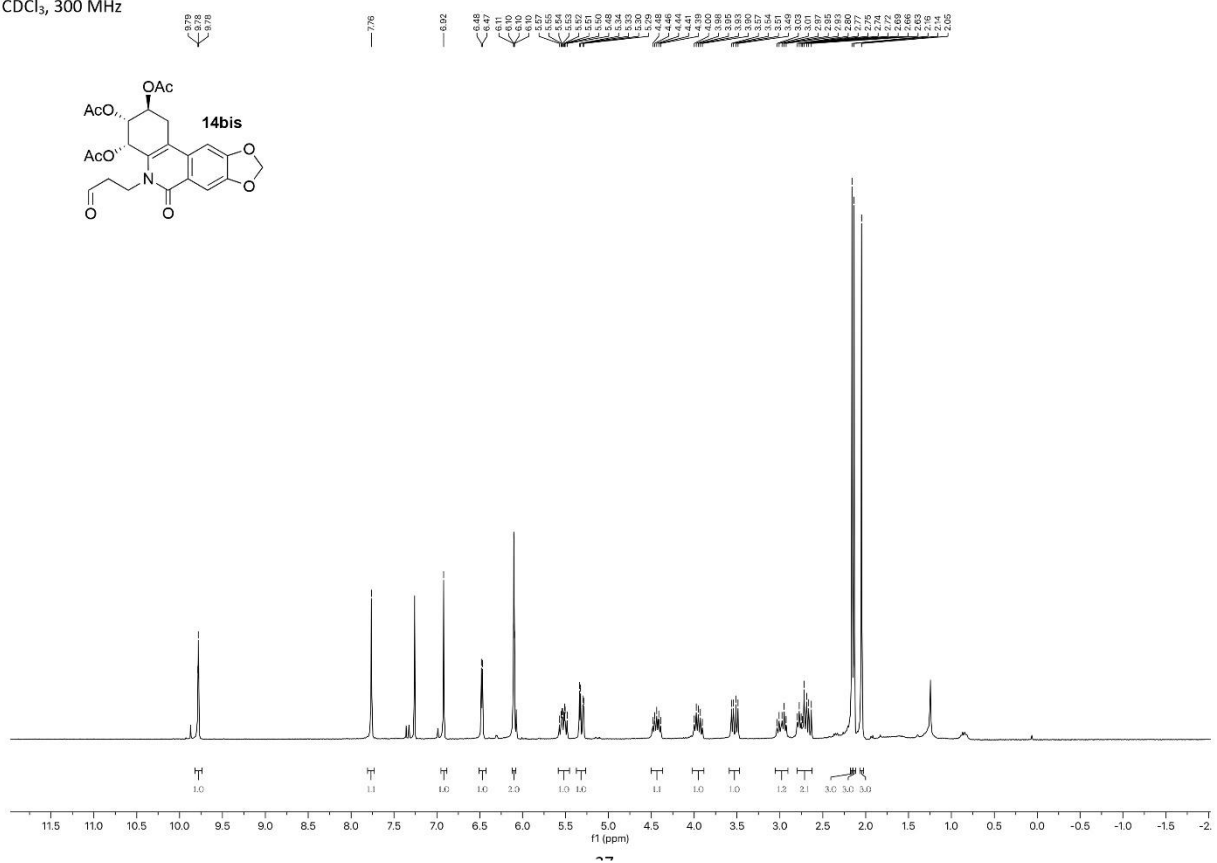
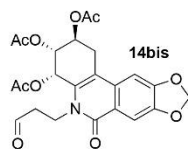


CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz

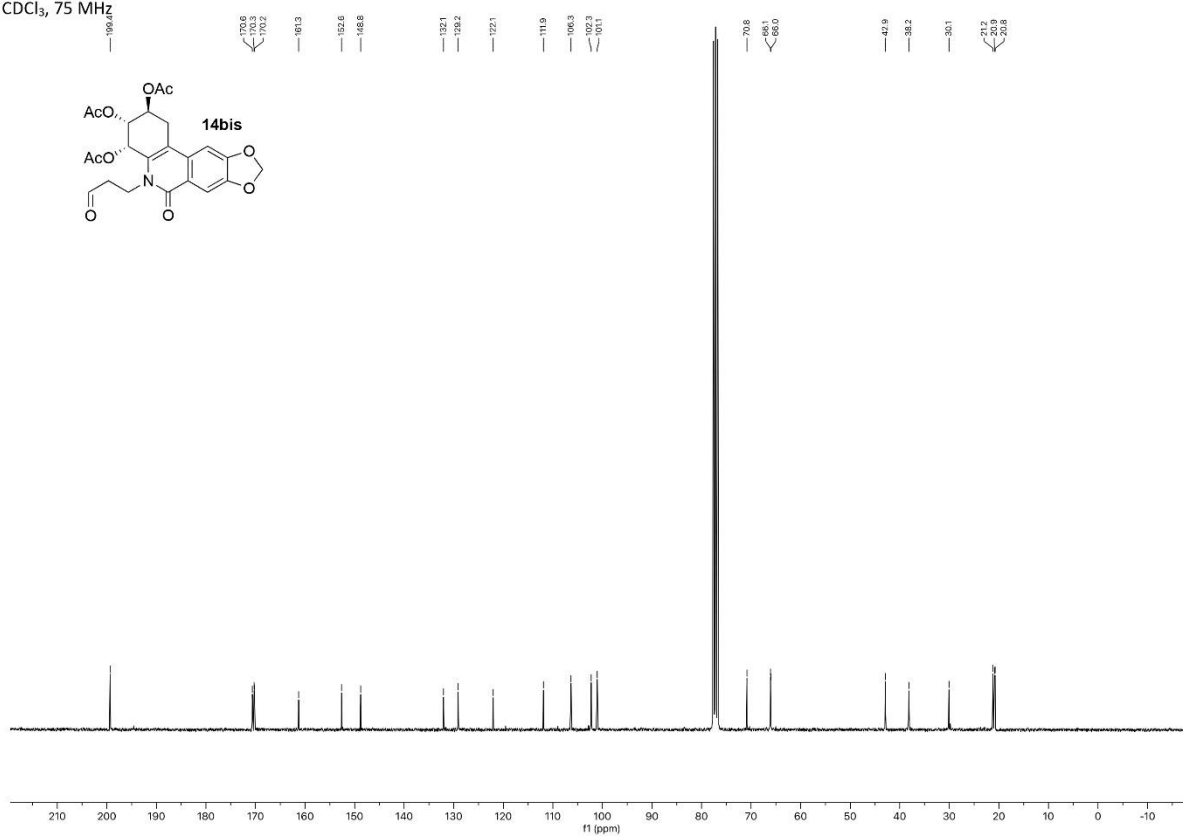
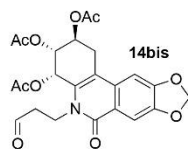




CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz



CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz



— 7.53

— 7.10

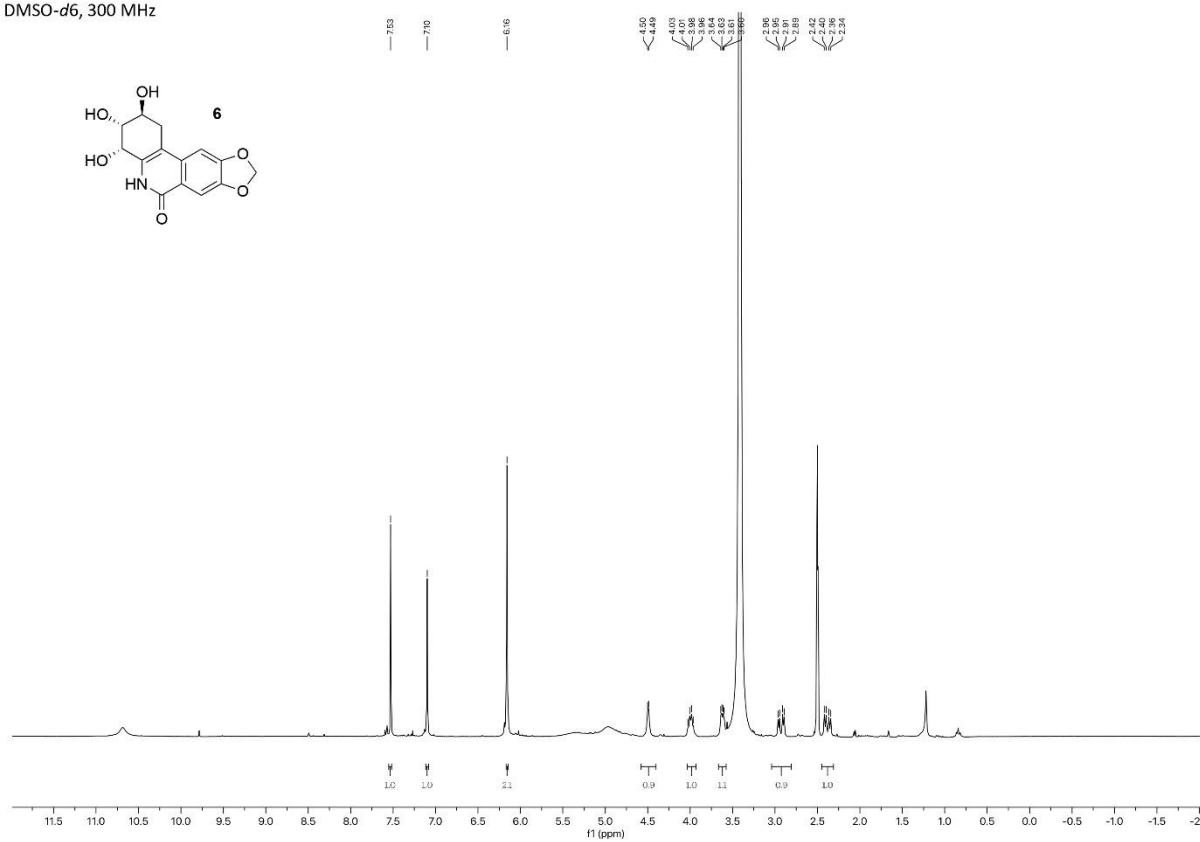
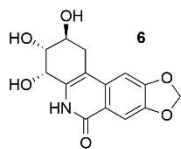
— 6.16

4.50  
4.49

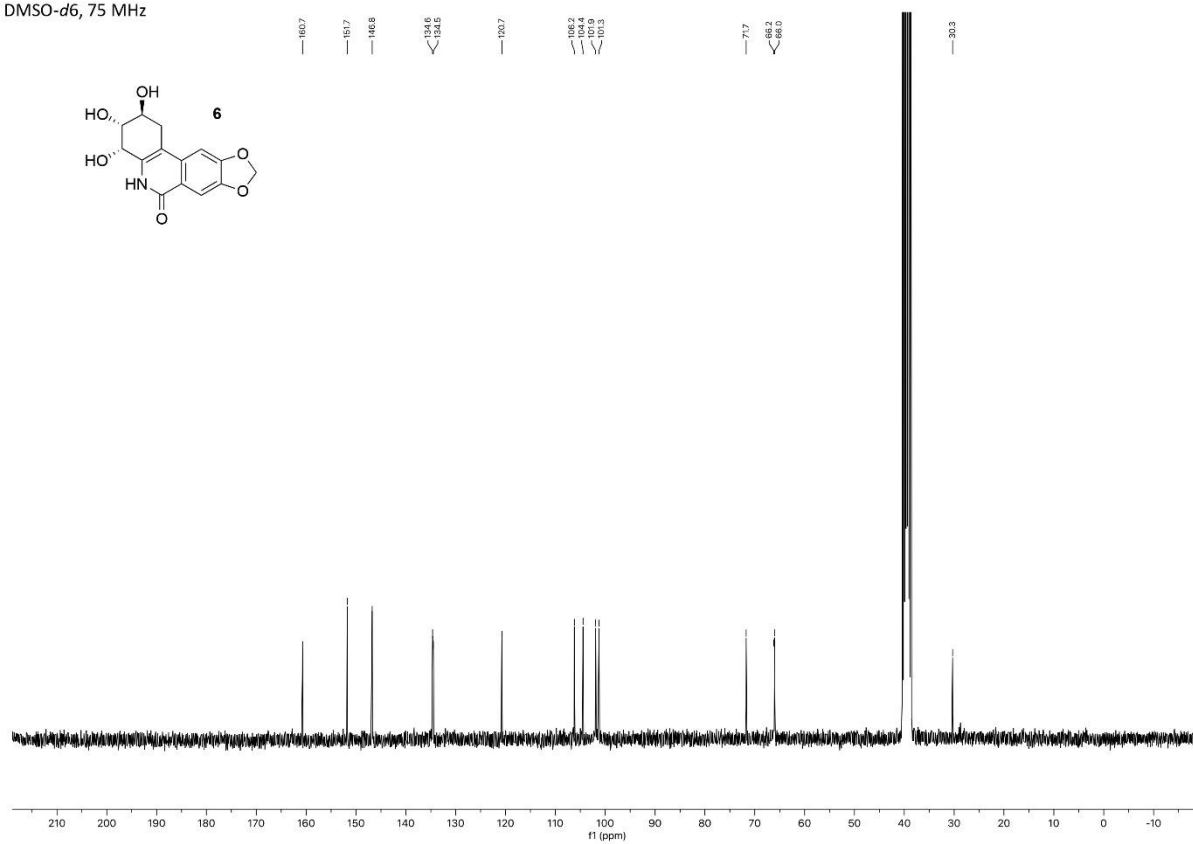
4.03  
4.01  
3.98  
3.96  
3.64  
3.63  
3.61  
3.60

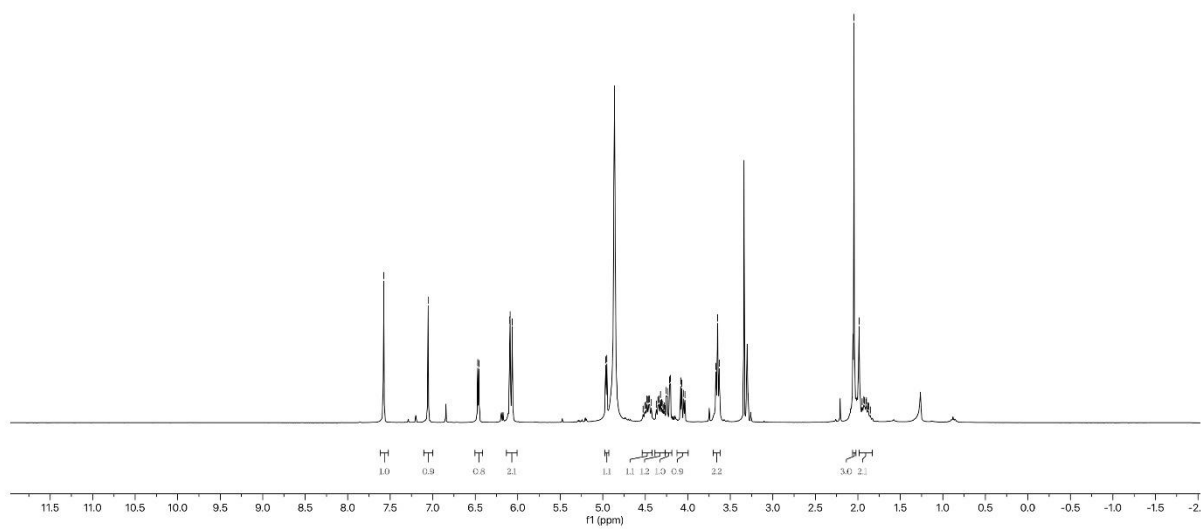
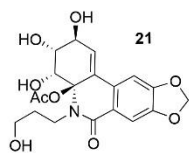
2.96  
2.95  
2.91  
2.89

2.42  
2.40  
2.36  
2.34

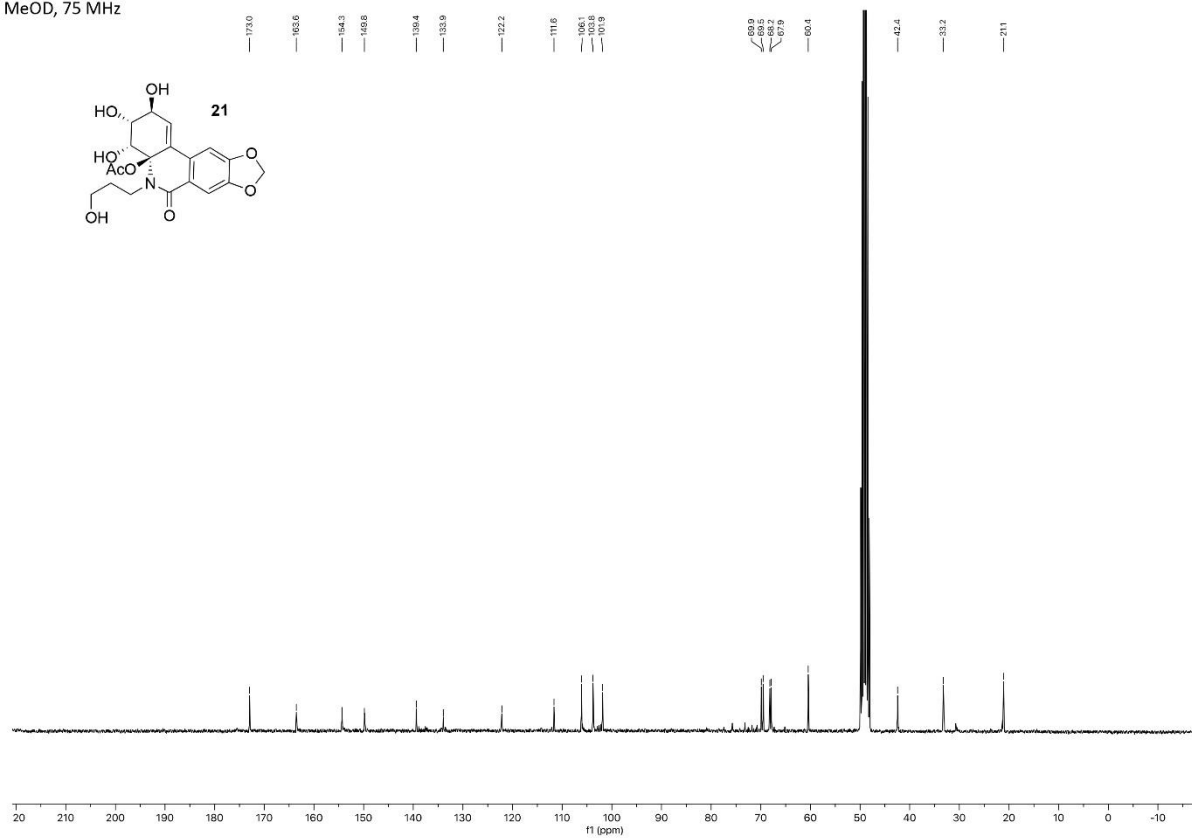


DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz

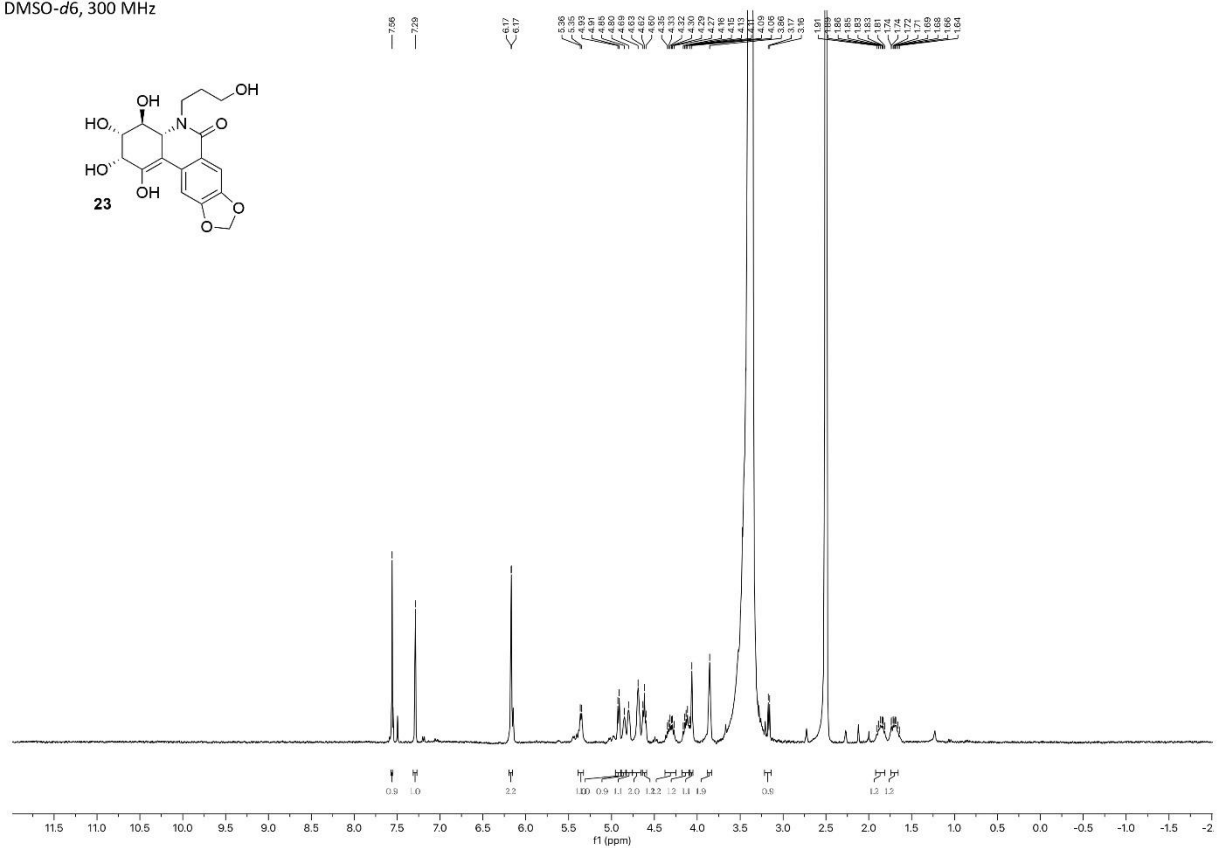


[illegible]

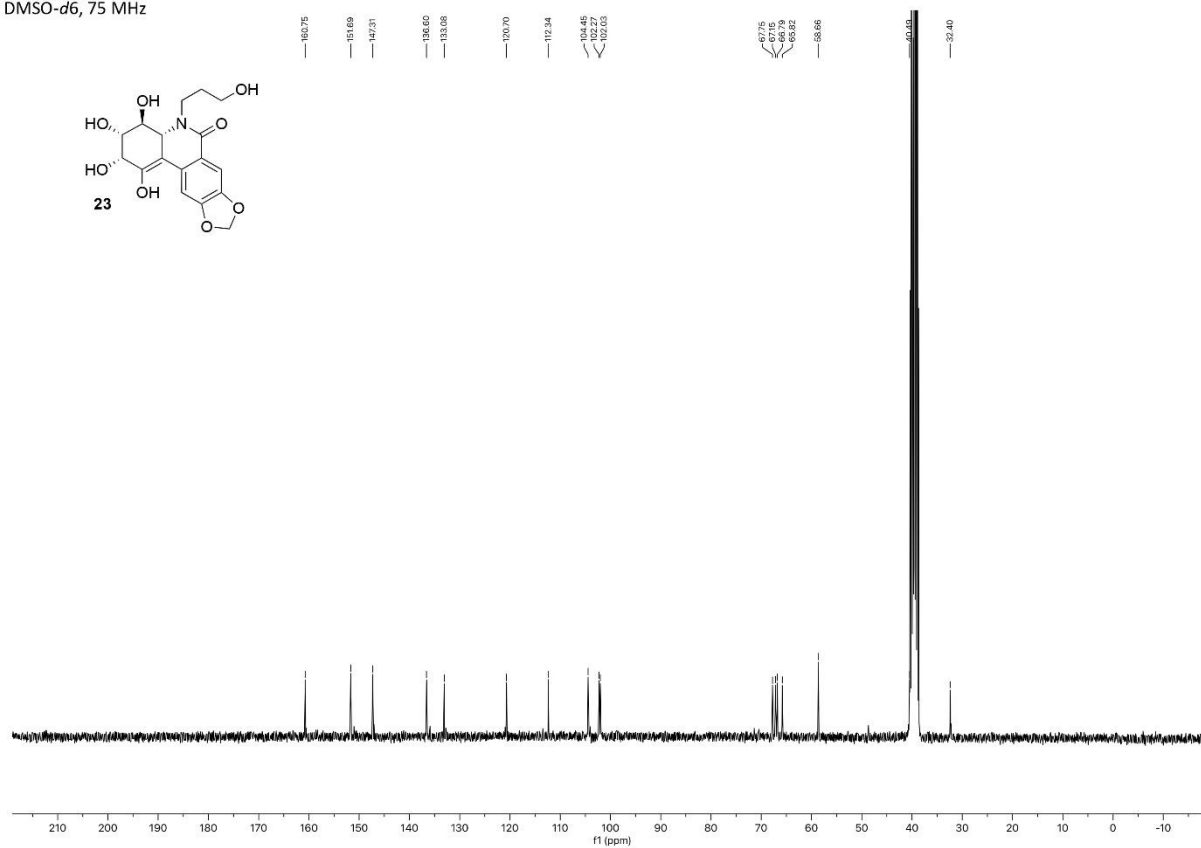
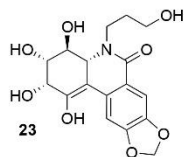
MeOD, 75 MHz



DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz



DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz



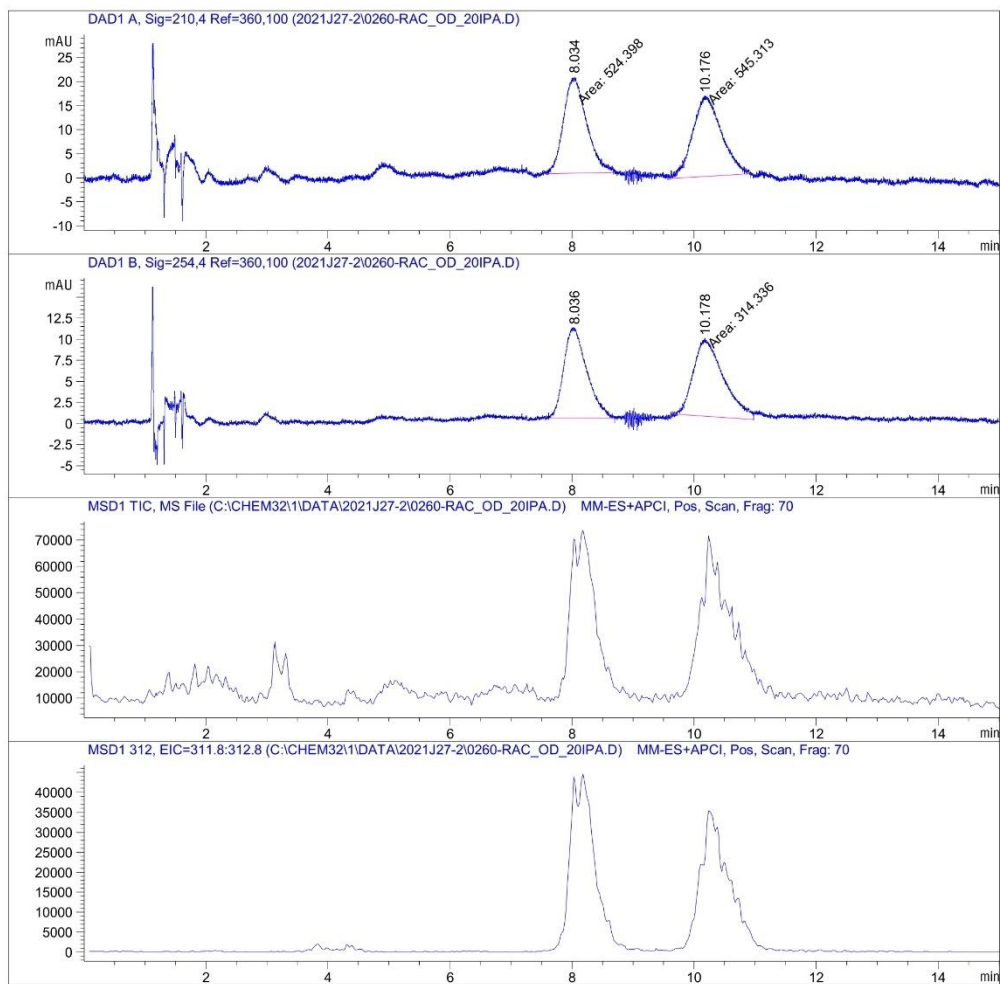


#### **4. Chiral HPLC for enantioselectivity of Heck reaction**

Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-RAC\_OD\_20IPA.D  
Sample Name: 0260-Rac

Sample ID : 0260-Rac  
Location : Vial 3  
Solvent : 3 (IPA), start @ 20%  
Col Temp : 30deg C 30deg C

Operator : MCT  
BPR Press : 150 bar  
Column : OD-H (4)  
Inj Vol : 15uL into 20uL loop



Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-RAC\_OD\_20IPA.D  
Sample Name: 0260-Rac

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

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

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

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

Totals : 1069.71112 36.66530

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

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

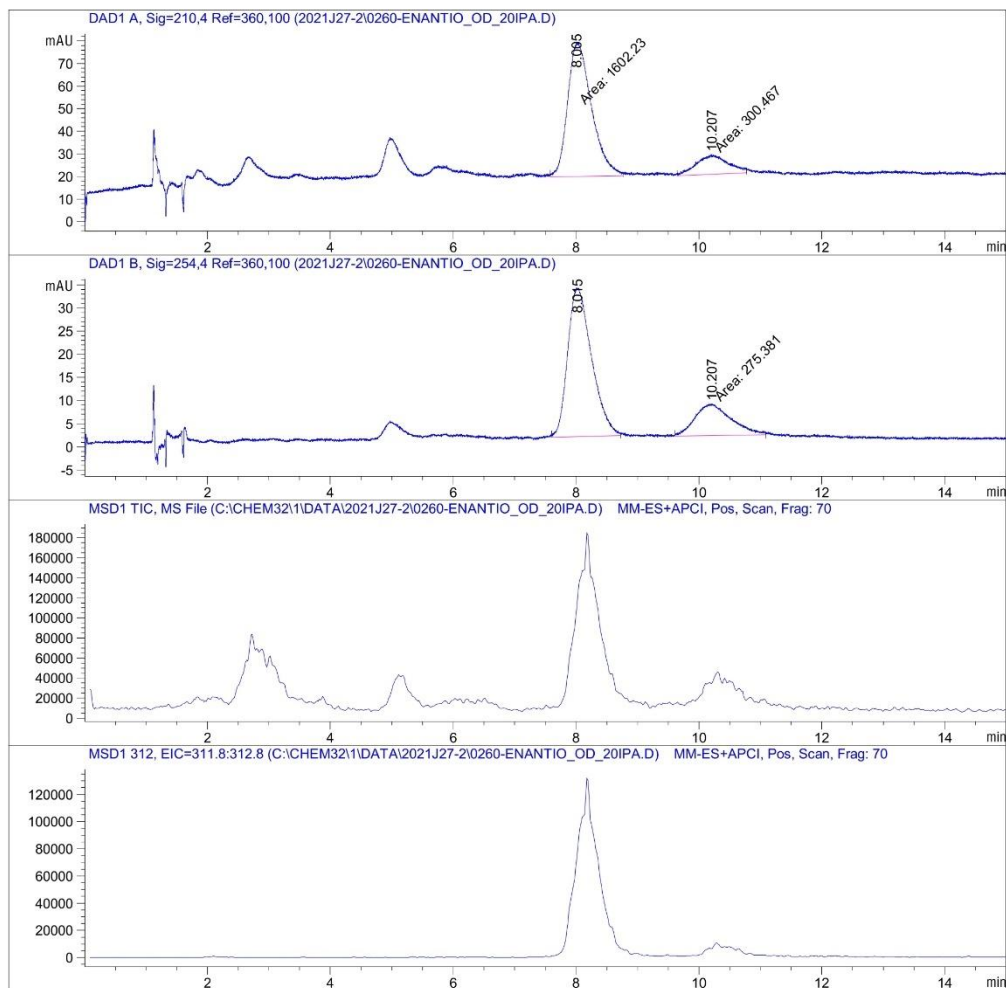
Totals : 594.74240 19.80307

Signal 3: MSD1 TIC, MS File

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

Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-ENANTIO\_OD\_20IPA.D  
Sample Name: 0260-enantio

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



Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-ENANTIO\_OD\_201PA.D  
Sample Name: 0260-enantio

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

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

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

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

Totals : 1902.69556 67.80919

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

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

Totals : 1145.44214 38.76586

Signal 3: MSD1 TIC, MS File

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

## **ANNEXE B**

**Informations supplémentaires (données expérimentales).**

# Synthesis of Unnatural (–)-Gracilamine

## *Supporting Information*

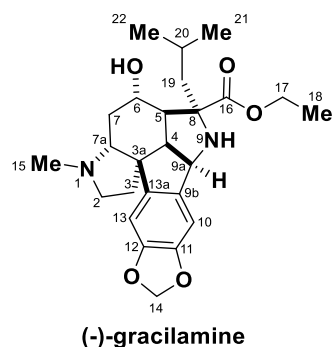
Maxime Denis and Sylvain Canesi\*

Chemistry department, University of Quebec in Montreal, 2101 Jeanne-Mance Street, QC H2X,  
Montreal, Quebec, Canada.

## Table of Contents

|  |     |
|--|-----|
| 1. Comparison of Natural and Synthetic (–)-Gracilamine (1) NMR Data..... | 91  |
| 2. General methods.....  | 92  |
| 3. Experimental Procedures for Manuscript Compounds .....                | 94  |
| 4. References.....   | 105 |
| 5. <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra.....                   | 106 |

# 1. Comparison of Natural and Synthetic (-)-Gracilamine (1) NMR Data in MeOD



| H        | Natural product isolated<br>NMR on 400MHz<br>(m, Hz) | Our Synthesized product<br>(m, Hz) | Banwell Synthesis <sup>2</sup> |
|----------|--|------------------------------------|--------------------------------|
| 10       | 6.86 (s)   | 6.85 (s)                           | 6.85 (s)                       |
| 13       | 6.68 (s)   | 6.68 (s)                           | 6.67 (s)                       |
| 14       | 5.95 (d)<br>5.93 (d)                                 | 5.94 (d)                           | 5.93 (d)                       |
| 9a       | 4.67 (d)   | 4.65 (d)                           | 4.65 (d)                       |
| 17<br>17 | 3.96 (d)<br>3.94 (d)                                 | 4.01-3.92 (m)                      | 4.00-3.95 (m)                  |
| 6        | 3.50 (bt)  | 3.44 (m)                           | 3.41 (m)                       |
| 2        | 3.19 (m)   | 3.19 (m)                           | 3.15 (m)                       |
| 4        | 3.15 (dd)  | 3.15 (m)                           | 3.11 (m)                       |
| 7a       | 2.92 (bt)  | 2.84 (bs)                          | 2.81 (bs)                      |
| 2        | 2.65 (m)   | 2.58 (d)                           | 2.56 (d)                       |
| 15       | 2.54 (s)   | 2.49 (s)                           | 2.48 (s)                       |
| 5        | 2.29 (dd)  | 2.27 (t)                           | 2.27 (t)                       |
| 3        | 2.05 (m)   | 2.04 (m)                           | 2.03 (m)                       |
| 19<br>7  | 1.97 (dd)<br>1.95 (ddd)                              | 1.96 (dd)                          | 1.96 (dd)                      |
| 3        | 1.89 (m)   | 1.86 (m)                           | 1.84 (m)                       |
| 20       | 1.72 (m)   | 1.73 (m)                           | 1.73 (m)                       |
| 19       | 1.64 (dd)  | 1.65 (dd)                          | 1.65 (dd)                      |
| 7        | 1.61 (m)   | 1.55 (m)                           | 1.54 (m)                       |
| 18       | 1.21 (t)   | 1.21 (t)                           | 1.21 (t)                       |
| 21       | 1.01 (d)   | 1.01 (d)                           | 1.01 (d)                       |
| 22       | 0.86 (d)   | 0.86 (d)                           | 0.86 (d)                       |



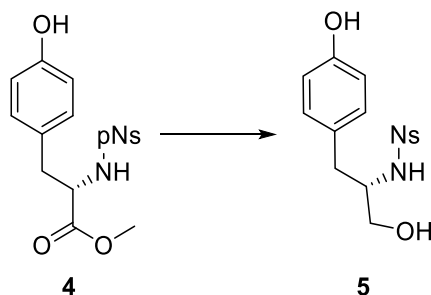
## 2. General Methods

General Information: Unless otherwise stated, non-aqueous reactions were performed in dried glassware and maintained under positive argon pressure. Glassware was dried in an oven or flame-dried under vacuum with a torch. Reaction vessels were equipped with and stirred via a magnetic stirrer bar. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred via syringe or cannula through rubber septa using standard techniques. Solids were added under an inert gas flow or dissolved in an appropriate solvent and then treated as liquids. Solvents used in reactions were dried using a LC Technical SP-1 solvent purification system unless otherwise stated. Reactions were monitored by thin-layer chromatography, see section below. Solvents used for extraction and purification by flash column chromatography were used as received unless otherwise stated. Flash column chromatography was performed using the indicated solvent system (v/v%) using CLS ZEOprep HYD 40-63  $\mu\text{m}$  silica gel. Reactions performed at ambient temperature were conducted with no heating or cooling at the ambient temperature of the laboratory typically at 23 °C depending on weather conditions (ca. 18–28 °C). Where a non-ambient temperature is specified, this was the measured temperature of the heating/cooling medium, and not an internal temperature. Reactions performed below ambient temperature were cooled via water-ice bath to reach 0 °C. Reactions performed above ambient temperature were heated via sand bath or aluminium heating mantle. Reagents were purchased from commercial sources and used as received unless otherwise noted. Concentration under reduced pressure (in vacuo) was performed by rotary evaporation (bath temp 40 to 60 °C). Thin Layer Chromatography (TLC): Thin-layer chromatography was conducted using DC Kieselgel silica gel 60 F<sub>254</sub> precoated aluminium sheets, using the solvent system given (v/v%). TLC plates were visualised using UV fluorescence quenching (254 or 360 nm source) followed by staining with either Hannessian's stain or KMnO<sub>4</sub> stain with heating. Melting Point (MP): Melting points were measured on a ThermoScientific Mel-temp 3.0 capillary melting point apparatus. Optical Rotation: Optical rotation was measured with an Jasco P-1010 automatic polarimeter, using the Na-D line (589 nm) with the concentration (c) of the solution expressed in g/100mL at room temperature. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy: NMR Spectra were recorded at ambient temperature in CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, or (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO on either Bruker Ultrashield 300 spectrometers operating at 300 MHz for <sup>1</sup>H nuclei and 75 MHz for <sup>13</sup>C nuclei or a Varian Oxford-NMR AS600 spectrometer operating at 600 MHz for <sup>1</sup>H nuclei. <sup>1</sup>H NMR data are expressed in parts per million (ppm) and were measured relative to the proton containing isotopomer of the solvent in which they were analysed (CHCl<sub>3</sub> = 7.26, CD<sub>2</sub>HOD = 3.31, acetone-*d*<sub>5</sub> = 2.05). <sup>13</sup>C NMR data are expressed in ppm relative to the <sup>13</sup>C resonance of the solvent in which they were analysed (CDCl<sub>3</sub> = 77.16, CD<sub>3</sub>OD = 49.00, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO = 29.84 and 206.26). <sup>1</sup>H NMR data are reported as:

chemical shift ( $\delta$ ) (multiplicity, coupling constant (J, in Hz), integration). Multiplicities are abbreviated as: s = singlet, brs = broad singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, and m = multiplet. In cases of combined multiplicities, the multiplicities are ordered from largest to smallest coupling constant. Some spectra include minor impurities of water, dichloromethane, grease, which do not impact assignments. High-Resolution Mass Spectrometry (HRMS): HRMS analysis were conducted using a agilent 6210 tof, with a verification of resolution (high resolution being under 5ppm precision).

### 3. Experimental Procedures for Manuscript Compounds

#### Molecule 5: (S)-N-(1-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propan-2-yl)-4-nitrobenzene sulfonamide



To a stirred solution **3** (1 g, 2.63 mmol) in *i*PrOH (7.5 mL) at room temperature was added the minimum amount of MeOH until complete solubility. Then, at 0 °C was added NaBH<sub>4</sub> portion wise (200 mg, 5.26 mmol). The reaction mixture was then allowed to warm to ambient temperature and followed by TLC until completion. After 24 h sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (40 mL) was added, and the aq. layer was extracted with EtOAc (3 × 60 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (5% MeOH in DCM) to afford the title compound **5** (714 mg, 77% yield) as a yellow solid.

Notes:

- L-N-*para*-nosyl leucine methyl ester (**4**) is commercially available or can be prepared as previously reported.<sup>[1]</sup>

**TLC** (5% MeOH in DCM): R<sub>f</sub> = 0.3. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -57.2 (c = 0.5, Acetone) **MP** = 170.6-172.1 °C

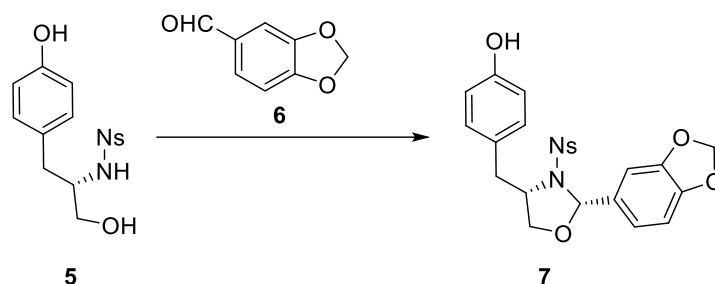
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.63 – 3.40 (m, 3H), 2.83 (dd, *J* = 13.9, 5.1 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 13.9, 8.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  156.7, 150.1, 148.1, 130.9, 129.4, 128.6, 124.6, 115.6, 65.1, 59.1, 37.3.

**IR** (neat):  $\nu_{\text{max}}$  3439, 1641, 1612, 1528, 1516, 1350, 1310, 1159, 1159, 1092, 854, 736, 684, 613.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup> 353.0802; found 353.0793. Diff: 2.5ppm.

**Molecule 7:** 4-(((2S,4S)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl) oxazolidin-4-yl)methyl)phenol



To a stirred solution **5** and **6** (**5**, 450 mg, 1.27 mmol and **6**, 191 mg, 1.27 mmol) in a mixture of dry toluene and dry THF (2:1, 4.7 mL) in a sealed tube at room temperature was added *p*TsOH (66 mg, 0.38 mmol) and 200 mg of molecular sieves (4A). The reaction mixture was degazed with argon then reflux heated (110 °C) and followed by TLC (Hexanes:EtOAc, 6:4). After 24 to 48h, the reaction mixture was filtered on a silica pad, and silica washed with DCM:MeOH (9:1) until clear. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (0 to 5% MeOH in DCM) to afford the title compound **7** (461 mg, 75% yield) as a yellow solid.

Notes:

- Stop the reaction before the apparition of byproduct on TLC.

**TLC** (40% EtOAc in Hexanes): *R*<sub>f</sub> = 0.65. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -4.2 (c = 0.5, Acetone). **MP** = 197.5 – 198.4 °C

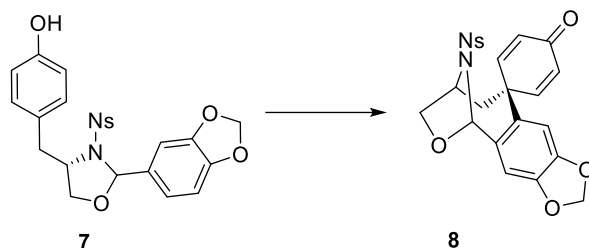
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.11 (ddt, *J* = 9.8, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 13.6, 9.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  157.2, 151.5, 149.2, 148.8, 144.1, 133.0, 131.3, 130.4, 128.7, 125.4, 122.0, 116.3, 108.6, 108.2, 102.4, 92.9, 70.6, 62.2, 40.8.

**IR** (neat): *ν*<sub>max</sub> 3450, 1641, 1612, 1530, 1511, 1446, 1350, 1309, 1249, 1167, 1108, 1036, 855, 738, 620.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup> 485.1013; found 485.1003. Diff: 2.11ppm.

**Molecule 8:** (5'S,8'S)-12'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-8',9'-dihydro-5'H,7'H-spiro[cyclohexane-1,10'-[5,8]epimino[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]oxocine]-2,5-dien-4-one



To a stirred solution PIDA (183 mg, 0.57 mmol) in HFIP (9 mL) already stirred for 10 minutes at 0 °C was added a solution of **7** (**7**, 220 mg, 0.45 mmol) in HFIP (4.5mL) also already stirred for 10 minutes at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 5 minutes followed by TLC Hexanes:EtOAc (6:4). The reaction mixture was filtered on a silica pad, and silica washed with Hexanes:EtOAc (6:4, 50 mL). The filtrate was concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (solid deposit, 0 to 3% EtOAc in DCM) to afford the title compound **8** (167 mg, 77% yield) as a yellow solid.

Note: Stop the reaction after 5minutes of reaction maximum (or a formation of polymers will happen).

**TLC** (40% EtOAc in Hexanes):  $R_f$  = 0.3.  $[\alpha]_D^{25}$  = -195.4 ( $c$  = 0.5, DCM) **MP** = Degradation occurs at 201.1 °C (turns black) without any melting.

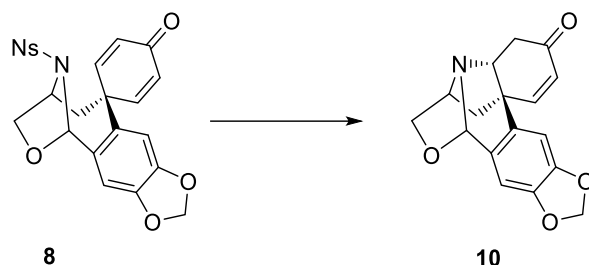
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )**  $\delta$  8.39 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J$  = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 10.2, 3.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.14 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 5.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.53 (dd,  $J$  = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.95 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J$  = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J$  = 14.5, 3.8 Hz, 1H), 1.90 (dd,  $J$  = 14.8, 3.7 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )**  $\delta$  184.9, 155.0, 153.3, 150.7, 148.6, 147.2, 144.5, 132.9, 130.5, 128.9, 128.4, 127.1, 124.9, 110.7, 110.4, 102.2, 93.7, 69.2, 57.7, 49.5, 43.1.

**IR** (neat):  $\nu_{\text{max}}$  3105, 1666, 1624, 1507, 1401, 1350, 1311, 1244, 1169, 1080, 1037, 948, 857, 737, 684, 644.

**HRMS** (ESI $^+$ ):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}^+$  483.0857; found 483.0869. Diff: -2.48ppm.

**Molecule 10: (4R,4aR,8aS)-2,3,4a,5-tetrahydro-6H,13bH-3,8a-methano[1,3]dioxolo [4,5-j]oxazolo[3,2-f]phenanthridin-6-one**



To a stirred solution **8** (150 mg, 0.31 mmol) in dry DMF under argon (10 mL) already stirred for 10 minutes at 0 °C was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172 mg, 1.24 mmol) and thiophenol (0.06 mL, 0.62 mmol). The reaction mixture was then allowed to warm to ambient temperature and stirred for 14h followed by TLC Hexanes:EtOAc (6:4). The reaction mixture was filtered on a silica pad, and silica washed with DCM:MeOH (9:1, 65 mL). The filtrate was concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (0 to 2% MeOH in DCM) to afford the title compound **10** (80 mg, 86% yield) as a white amorphous solid.

**TLC** (5% MeOH DCM): R<sub>f</sub> = 0.45.

**[α]<sub>D</sub>** = -191.6 (c = 1, DCM)

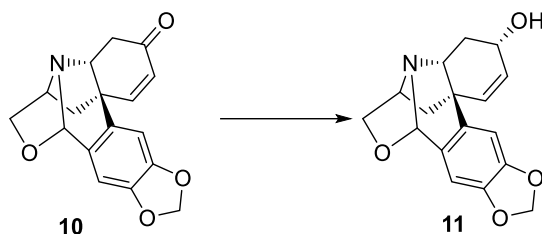
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.56 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.11 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 12.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 13.1, 5.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 16.7, 5.7, 1.0 Hz, 1H), 2.48 (td, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 12.9, 2.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 197.7, 148.4, 148.0, 146.9, 137.7, 129.2, 127.1, 109.2, 101.6, 101.5, 94.0, 72.3, 67.4, 61.5, 49.9, 45.3, 40.9.

**IR** (neat): *ν*<sub>max</sub> 2885, 1719, 1676, 1621, 1529, 1503, 1484, 1397, 1350, 1319, 1247, 1167, 1120, 1037, 933, 846, 736, 659, 616.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> 298.1066; found 298.1074. Diff: -2.55ppm.

**Molecule 11: (4R,4aR,6S,8aS)-2,3,4a,5-tetrahydro-6H,13bH-3,8a-methano[1,3] dioxolo[4,5-j]oxazolo[3,2-f]phenanthridin-6-ol**



To a stirred solution of **10** (80 mg, 0.27 mmol) in MeOH (4 mL) already stirred for 10 minutes at 0 °C was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (100 mg, 0.27 mmol) and NaBH<sub>4</sub> (10 mg, 0.27 mmol). The reaction mixture was then stirred for 30 minutes followed by TLC, DCM:MeOH (95:5). The reaction mixture was filtered on a silica pad, and silica washed with DCM:MeOH (9:1, 40 mL). The filtrate was concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (4% MeOH in DCM) to afford the title compound **11** (73 mg, 91% yield) as a white amorphous solid.

**TLC** (5% MeOH in DCM): R<sub>f</sub> = 0.25.

**[α]<sub>D</sub>** = −128.3 (c = 0.7, DCM)

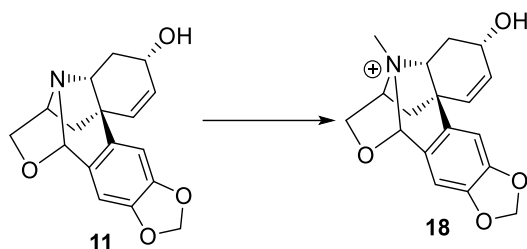
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 6.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.77 (dt, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 4.34 (ddt, *J* = 9.8, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 12.7, 9.1 Hz, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.83 (dd, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 13.3, 12.0, 10.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 147.5, 146.3, 140.3, 132.3, 127.8, 126.5, 108.7, 102.1, 101.1, 94.3, 72.3, 66.9, 66.0, 60.0, 50.5, 45.2, 35.2.

**IR** (neat): *ν*<sub>max</sub> 3381, 2945, 1645, 1618, 1502, 1482, 1246, 1288, 1036, 936, 848, 734.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> 300.1230; found 300.1220. Diff: -3.42ppm.

**Molecule 18:** (4R,4aR,6S,8aS)-6-hydroxy-4-methyl-2,3,4,4a,5,13b-hexahydro-6H-3,8a-methano[1,3] dioxolo[4,5-j]oxazolo[3,2-f]phenanthridin-4-ium iodide.



To a stirred solution of **11** (20 mg, 0.067 mmol) in ACN (1 mL) was added MeI (0.01 mL, 0.14 mmol). The reaction mixture was then stirred for 1 hour followed by TLC, DCM:MeOH (90:10). The reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (8% MeOH in DCM) to afford the title compound **18** (17.1 mg, 82% yield) as a white amorphous solid.

**TLC** (10% MeOH in DCM):  $R_f$  = 0.15.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -114.4 ( $c$  = 0.85, Acetone)

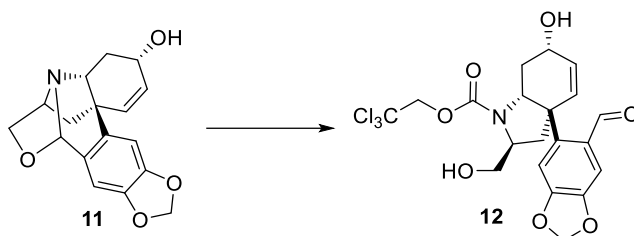
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )**  $\delta$  7.02 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.39 (dd,  $J$  = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 6.05 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 5.90 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.88 – 4.59 (m, 2H), 4.52 (dd,  $J$  = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 13.2, 9.9 Hz, 1H), 2.65 (dt,  $J$  = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 2.25 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )**  $\delta$  149.6, 147.8, 137.4, 134.2, 124.4, 120.4, 107.7, 103.2, 102.4, 102.0, 72.2, 72.0, 71.1, 65.2, 48.3, 48.0, 47.8, 46.3, 45.9.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$  314.1387; found 314.1387. Diff: 0.08ppm.



**Molecule 12: 2,2,2-trichloroethyl (2S,3aS,6S,7aR)-3a-(6-formylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-6-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-indole-1-carboxylate**



To a stirred solution of **11** (210 mg, 0.71 mmol) in dry ACN (28 mL) was added TrocCl (0.12 mL, 0.85 mmol). The reaction mixture was then stirred for 24h followed by TLC, DCM:MeOH (95:5). The reaction mixture was filtered on a silica pad, and silica washed with DCM:MeOH (9:1, 50 mL). The filtrate was concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (5% MeOH in DCM) to afford the title compound **12** (200 mg, 66% yield) as a colorless oil.

**TLC** (5% MeOH in DCM):  $R_f$  = 0.6.

**$[\alpha]_D$**  = -119.3 ( $c$  = 0.3, DCM).

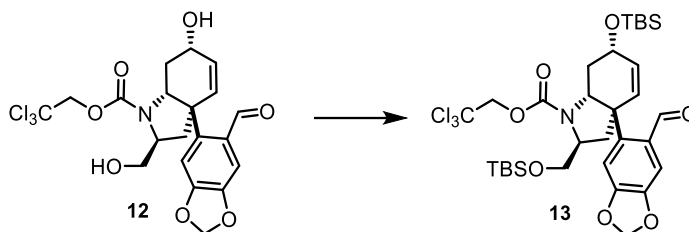
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )**  $\delta$  10.28 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.07 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.90 – 4.76 (m, 2H), 4.72 (dd,  $J$  = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.36 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.55 (dd,  $J$  = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 2.23 (dd,  $J$  = 6.2, 3.9 Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )**  $\delta$  189.5, 154.3, 152.5, 147.3, 142.4, 133.6, 130.9, 129.1, 113.2, 108.3, 102.5, 95.4, 75.3, 66.3, 64.4, 62.8, 61.7, 48.9, 43.6, 33.3.

**IR** (neat):  $\nu_{\text{max}}$  3418, 2909, 1697, 1615, 1410, 1349, 1255, 1128, 1037, 930, 817, 757.

**HRMS** (ESI $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{KNO}_7^+$  529.9929; found 529.9937. Diff: -1.48ppm.

**Molecule 13:** 2,2,2-trichloroethyl (2*S*,3*aS*,6*S*,7*aR*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3*a*-(6-formylbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2,3,3*a*,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-1-carboxylate



To a stirred solution of **12** (37 mg, 0.075 mmol) in dry DMF (1 mL) was added successively imidazole (31 mg, 0.46 mmol) and TBSCl (34 mg, 0.23 mmol). The reaction mixture was then stirred for 2h followed by TLC, DCM:MeOH (95:5). The reaction mixture was quenched with a solution of NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (2 mL) and extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (5% EtOAc in Hexane) to afford the title compound **13** as a mixture of rotamers (43 mg, 80%).

**TLC** (5% EtOAc in Hexane): R<sub>f</sub> = 0.3 (single spot)

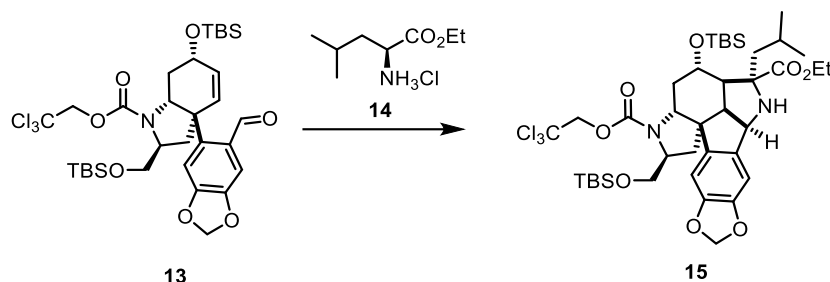
**[α]<sub>D</sub>** = -105.7 (c 2.15, DCM)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.45 (pair of s due to rotamers, 1H), 7.50 (pair of s due to rotamers, 1H), 7.06 (pair of s due to rotamers, 1H), 6.04 (pair of d due to rotamers 5.7 Hz, 2H), 5.82 (pair of dd due to rotamers, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 5.68 – 5.57 (pair of dt due to rotamers, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 14.8, 11.9 Hz, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.00 (pair of d due to rotamers, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.95 – 2.69 (m, 1H), 2.62 – 2.40 (m, 1H), 2.00 – 1.72 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.10 (pair of s due to rotamers, 3H), 0.08 (pair of s due to rotamers, 3H), -0.07 – -0.09 (pair of s due to rotamers, 3H), -0.12 (pair of s due to rotamers, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 189.0, 189.0, 152.5, 152.4, 152.3, 152.3, 147.2, 147.2, 144.2, 133.6, 133.5, 131.6, 131.5, 129.2, 129.2, 110.9, 110.8, 107.2, 102.4, 95.6, 95.4, 77.6, 77.4, 77.2, 76.7, 75.2, 75.0, 66.3, 66.2, 63.4, 62.8, 62.6, 61.6, 58.9, 58.1, 48.9, 48.2, 40.8, 40.4, 35.9, 34.6, 26.0, 25.9, 25.9, 18.3, 18.2, 18.2, -4.4, -4.6, -4.6, -5.2, -5.3, -5.5, -5.5.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> 720.2108; found 720.2093. Diff: -2ppm.

**Molecule 15** : 6-ethyl 3-(2,2,2-trichloroethyl) (2S,3aR,5S,5aR,5a1R,6S,7aR,12bS)-5-((tert-butylsilyl)oxy)-2-(((tert-butylsilyl)oxy)methyl)-6-isobutyl-1,2,3a,4,5,5a,5a1,6,7,7a-decahydro-3H-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2,3-cd]pyrrolo[3,2-e]isoindole-3,6-dicarboxylate.



To a stirred solution of **13** (45 mg, 0.06 mmol) in dry DCE (1 mL) in a sealed tube was added successively oven dried  $\text{MgSO}_4$  (97 mg, 0.81 mmol), triethylamine (0.01 mL, 0.072 mmol) and Leucine ethyl ester hydrochloride **14** (13.5 mg, 0.069 mmol). The reaction mixture was then refluxed and stirred for 4 to 6 days followed by TLC, Hexane:EtOAc (95:5). The reaction mixture -crude- was concentrated to dryness in vacuo and then dry toluene was added (2 mL). The reaction mixture was then refluxed for 24h and followed by TLC, Hexane:EtOAc (85:15). The reaction mixture was filtered on a silica pad, and silica washed with DCM:MeOH (9:1, 20 mL). The filtrate was concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (5 to 15% EtOAc in Hexane) to afford the title compound **15** (29 mg, 54% yield) as a yellow oil.

**TLC** (90:10, Hexane:EtOAc):  $R_f$  = 0.15.

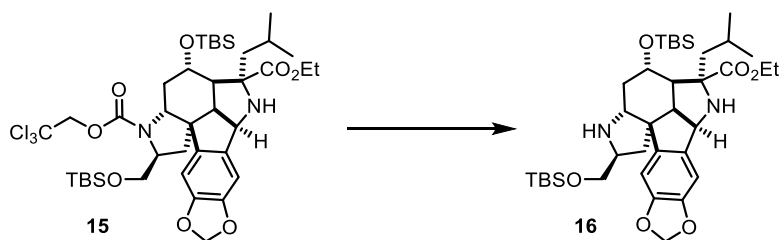
**$[\alpha]_D$**  = -5.4 (c 0.1, DCM)

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )**  $\delta$  6.83 (pair of s due to rotamers, 1H), 6.63 (pair of s due to rotamers, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 4.99 – 4.69 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.30 – 4.15 (pair of dd due to rotamers,  $J$  = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 4.13 – 3.89 (m, 3H), 3.89 – 3.71 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 1.96 (dd,  $J$  = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.44 (dd,  $J$  = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 1.07 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.82 (m, 12H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )**  $\delta$  174.2, 152.0, 148.3, 147.5, 143.1, 105.2, 102.4, 101.3, 96.2, 78.6, 78.1, 77.7, 74.5, 74.3, 70.6, 66.5, 65.9, 64.0, 63.4, 62.2, 60.1, 59.0, 58.0, 52.4, 52.2, 49.4, 46.2, 35.7, 25.7, 25.4, 25.1, 23.7, 23.6, 23.5, 18.0, 17.8, 13.3, -4.2, -4.8, -4.9, -6.0.

**HRMS** (ESI $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2^+$  861.3261; found 861.3249. Diff: -1.37ppm.

**Molecule 16 : ethyl (2S,3aR,5S,5aR,5a1R,6S,7aR,12bS)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-isobutyl-2,3,3a,4,5,5a,5a1,6,7,7a-decahydro-1H-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2,3-cd]pyrrolo[3,2-e]isoindole-6-carboxylate**



To a stirred solution of **15** (14.5 mg, 0.017 mmol) in THF:H<sub>2</sub>O 1:1 (0.35 mL) was added successively acetic acid (glacial) (0.01 mL, 0.19 mmol) and zinc powder (11 mg, 0.17 mmol). The reaction mixture was then stirred for 2h followed by TLC, DCM:MeOH (95:5). The reaction mixture was quenched with a solution of NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. (3 mL) and extracted with DCM (3x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (5% MeOH in DCM) to afford the title compound **16** (7 mg, 64% yield) as a colorless oil.

**TLC** (5% MeOH in DCM): R<sub>f</sub> = 0.3.

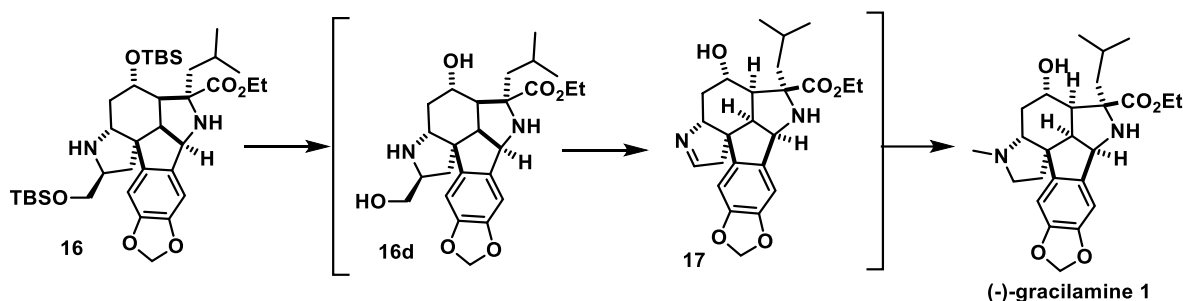
**[α]<sub>D</sub>** = -17.1 (c 0.35, DCM)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 6.74 (s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 5.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.86 – 3.39 (m, 6H), 2.86 (dd, *J* = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 1.70 – 1.43 (m, 3H), 1.36 (dd, *J* = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.04 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 174.3, 148.3, 147.6, 137.0, 105.4, 101.8, 101.3, 70.6, 66.7, 66.4, 60.7, 59.8, 56.2, 52.2, 46.2, 29.9, 26.1, 26.0, 25.6, 24.2, 24.0, 18.5, 18.0, 13.8, -4.5, -4.5, -5.1, -5.2.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>37</sub>H<sub>63</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> 687.4219; found 687.4199. Diff: -2.94ppm.

**Molecule 1 :** ethyl (3aR,5S,5aR,5a1R,6S,7aR,12bS)-5-hydroxy-6-isobutyl-2,3,3a,4,5,5a,5a1,6,7,7a-decahydro-1H-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2,3-cd]pyrrolo[3,2-e]isoindole-6-carboxylate or (-)-gracilamine.



To a stirred solution of **16** (9.3 mg, 0.015 mmol) in dry EtOH (0.5 mL) was added dropwise a solution of TMSCl (0.05 mL) in dry EtOH (0.25 mL) for 2 hours. The reaction mixture was then stirred for 2 days followed by TLC, DCM:MeOH (95:5) and LRMS. The reaction mixture was evaporated to dryness and used as it for the subsequent step. To a stirred solution of **16d** in THF:H<sub>2</sub>O 1:1 (0.3 mL) was added successively MeNH<sub>2</sub> 40% aq. (0.16 mmol, 0.013 mL) and periodic acid (0.04 mmol, 9 mg). The reaction mixture was then stirred for 2h followed by TLC (10% MeOH:NH<sub>3</sub> 7M in DCM) and LRMS. After full consumption of **16d**, sodium cyanoborohydride was added (0.015 mmol, 1 mg) and the reaction mixture was then stirred for 1.5h followed by TLC (10% MeOH:NH<sub>3</sub> 7M in DCM) and LRMS. Then, formaldehyde (37% aq., 1 éq.) was added, and the reaction was stirred for 1h followed by TLC and LRMS. The reaction mixture was quenched with a solution of NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. (3 mL) and extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (3% MeOH:NH<sub>3</sub> 7M in DCM) to afford the title compound **1** (4.9 mg, 81% yield overall) as a colorless solid. TLC (3% NH<sub>3</sub> 7M in MeOH in 97% DCM): R<sub>f</sub> = 0.3.

**[α]<sub>D</sub>** = -18.4 (c 0.15, Methanol)

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, , Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.58 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.04 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.73 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.65 (dd, *J* = 14.2, 5.3 Hz, 1H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> : 443; found : 443.

## 7. References

[1] : Penso, M., Albanese, D., Landini, D., Lupi, V. and Tricarico, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 23, 4513.

<https://doi.org/10.1002/ejoc.200300366>

[2] : Gao, N. Y., Banwell, M. G.,\* and Willis, A. C., *Org. Lett.*, **2017**, 19, 162.

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.6b03465>

Chemical structure of (S)-1-(4-hydroxyphenyl)ethan-1-ol (Ns):

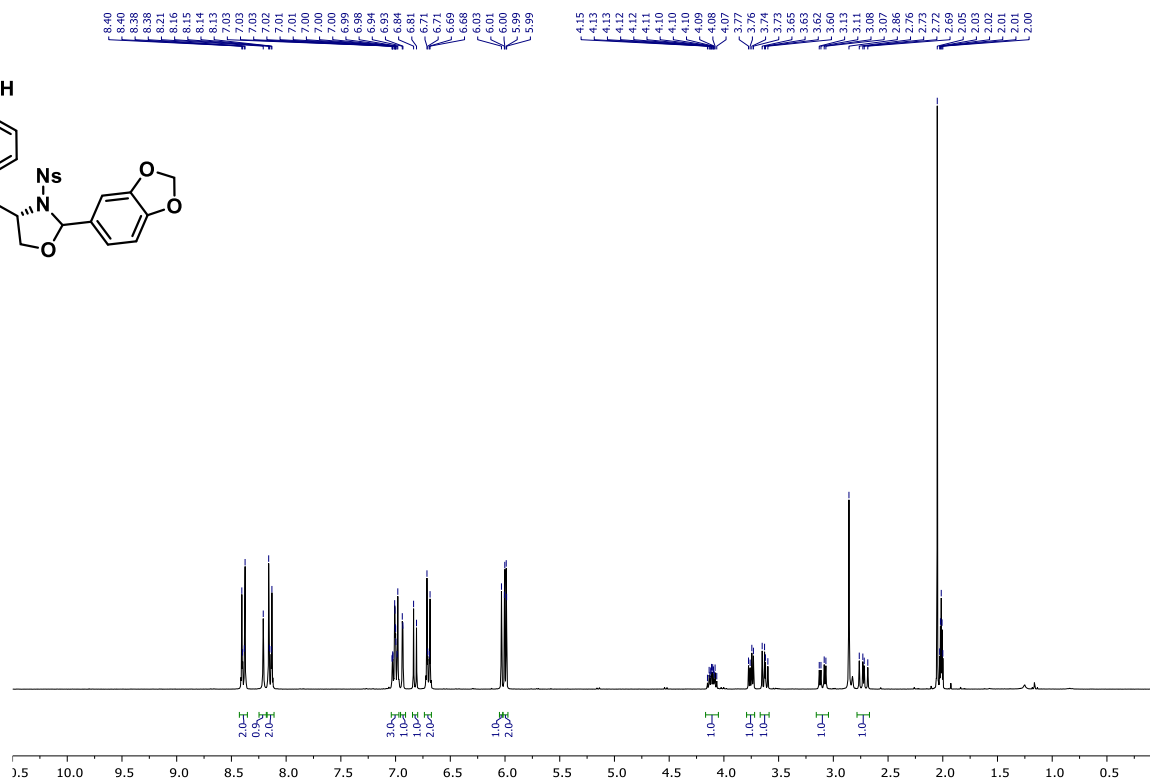
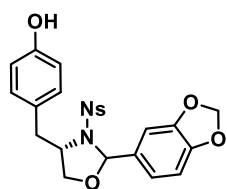
Oc1ccc(cc1)[C@H](O)N

<sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) showing peaks at:

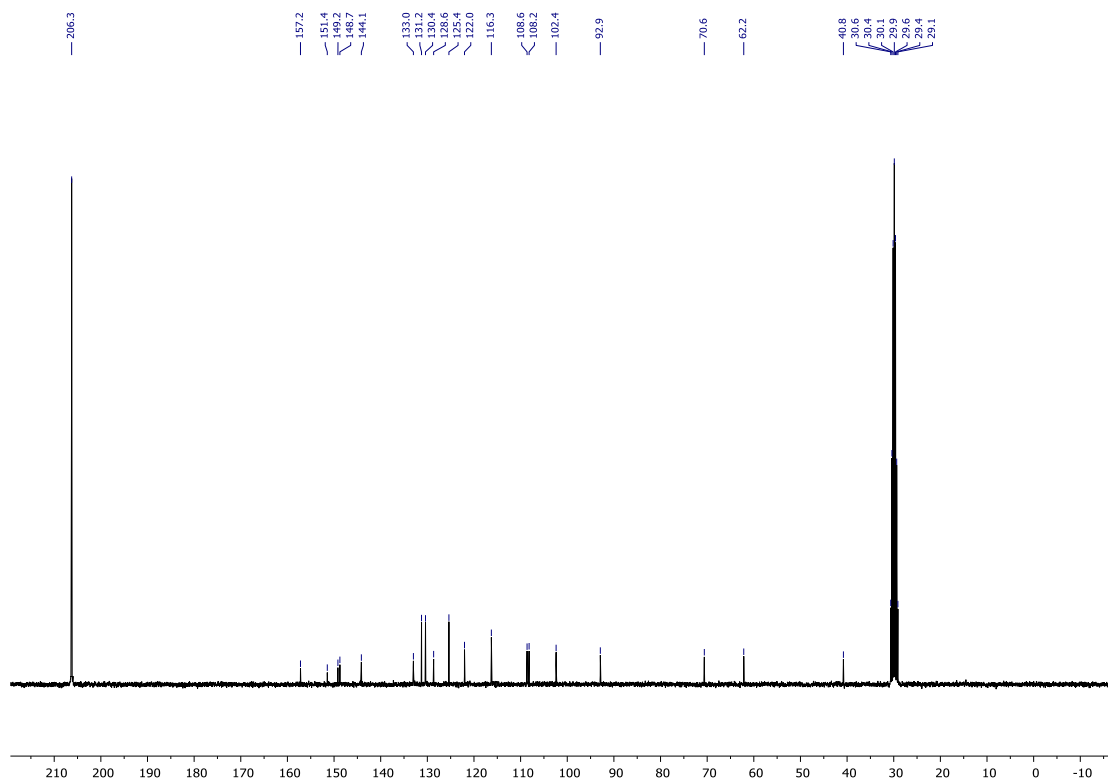
- 8.19, 8.17, 7.80, 7.77 (aromatic protons, 2.0H each)
- 6.86, 6.83, 6.51, 6.48 (aromatic protons, 2.0H each)
- 3.59, 3.57, 3.56, 3.54, 3.49, 3.47, 3.46, 3.44, 3.42, 3.38, 3.36, 2.86, 2.85, 2.82, 2.81, 2.80, 2.51, 2.50, 2.50, 2.49, 2.46, 2.03, 2.02, 2.01, 2.01, 2.00 (aliphatic protons, 3.0H and 1.0H each)

13C NMR spectrum of compound 10a in CDCl<sub>3</sub>. The x-axis represents the chemical shift in ppm, ranging from -10 to 210. The spectrum shows several sharp peaks. A large peak is at 206.3 ppm. Other significant peaks are at 156.7, 150.1, 148.1, 130.9, 129.4, 128.6, 124.6, 115.6, 65.1, 59.1, 37.3, 30.4, 30.2, 29.7, 29.4, 29.2, and 28.9 ppm. The peak at 206.3 ppm is the most intense.

107

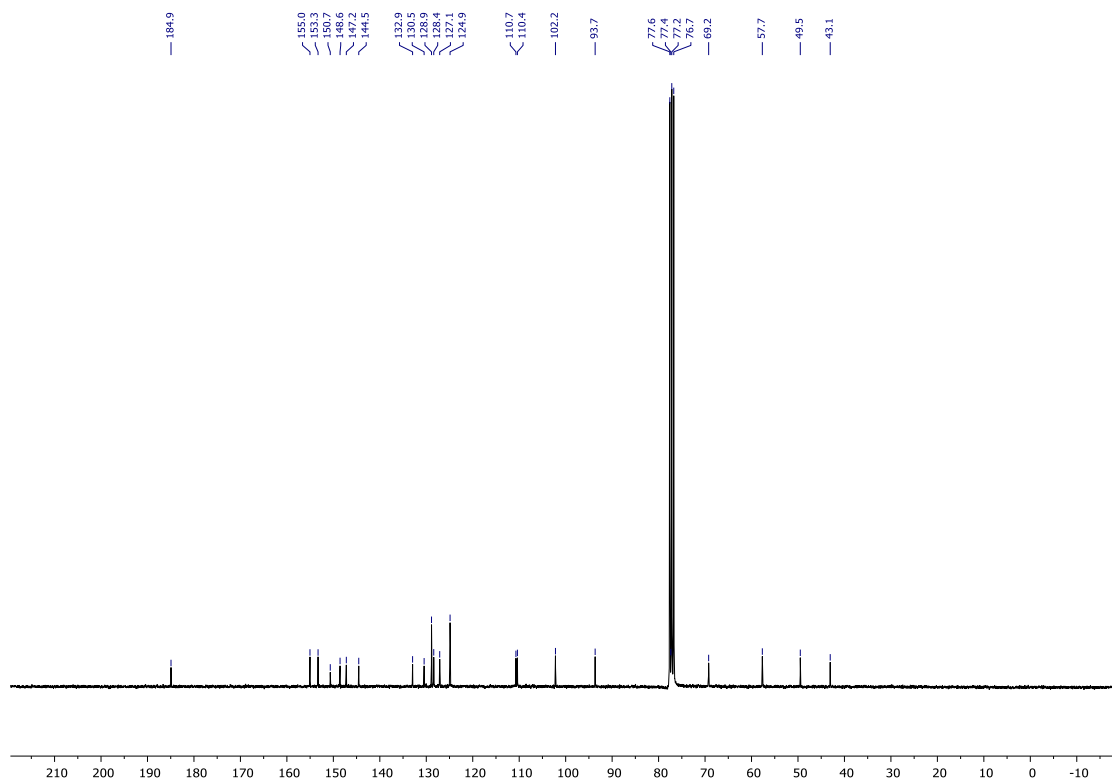
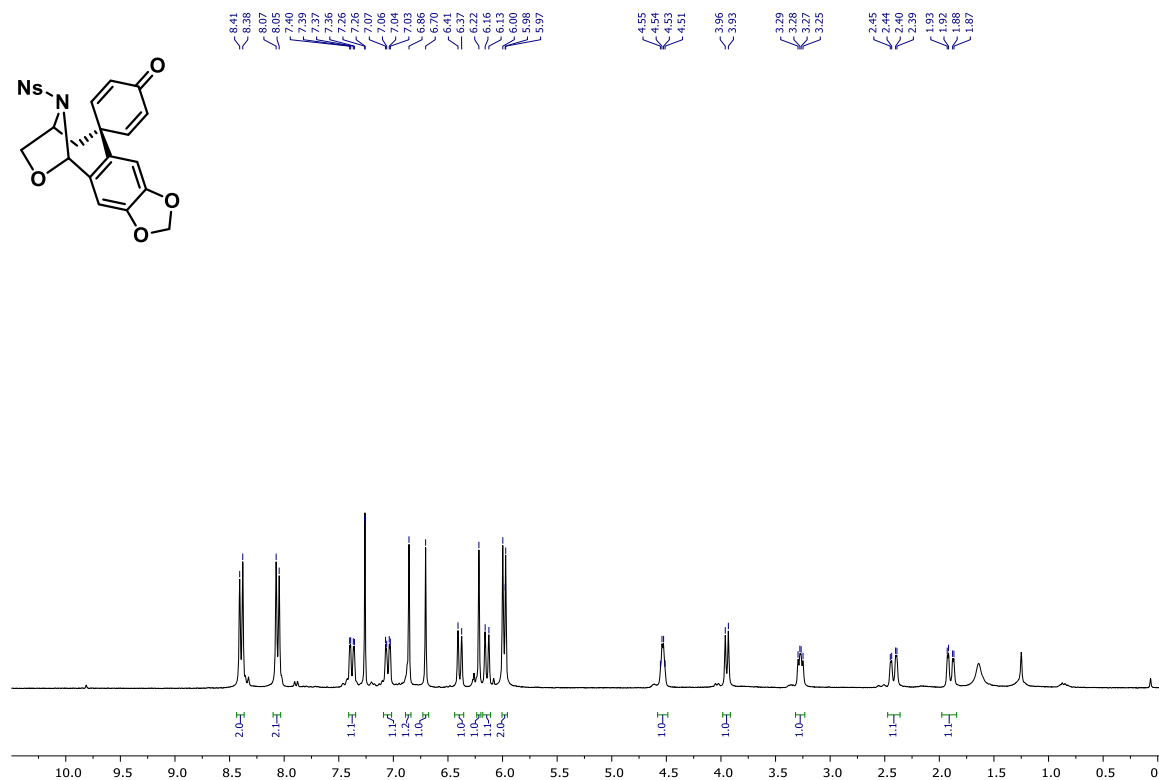
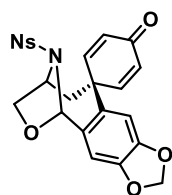


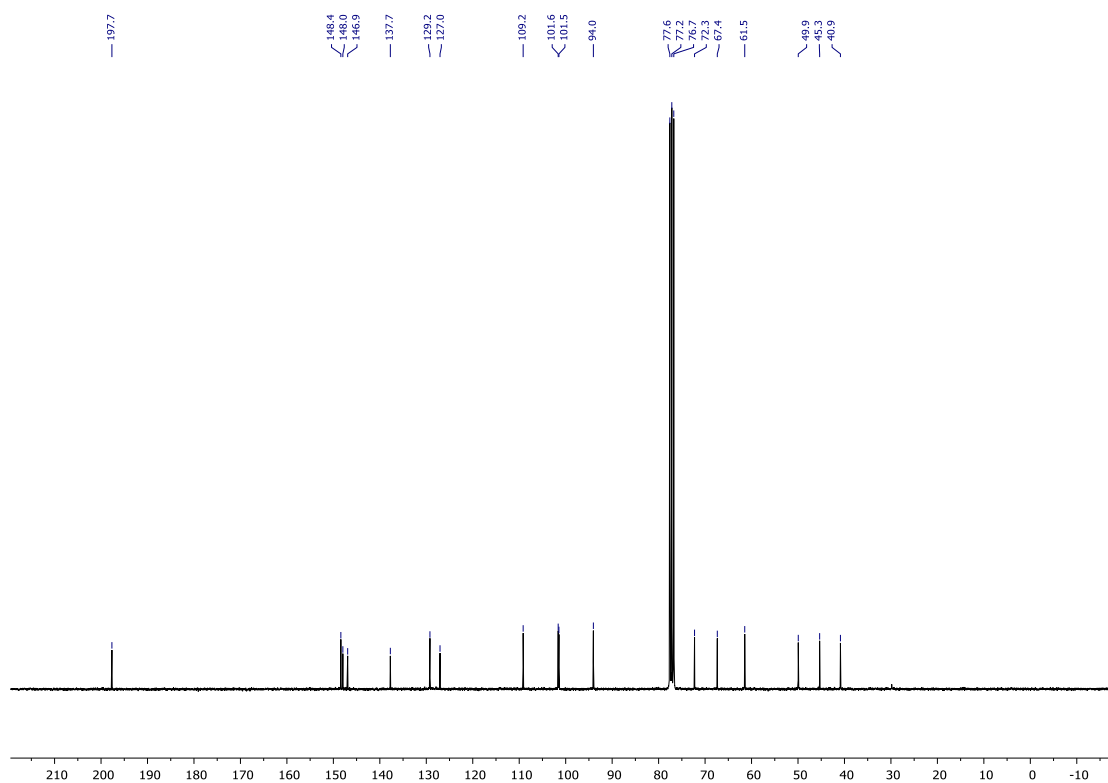
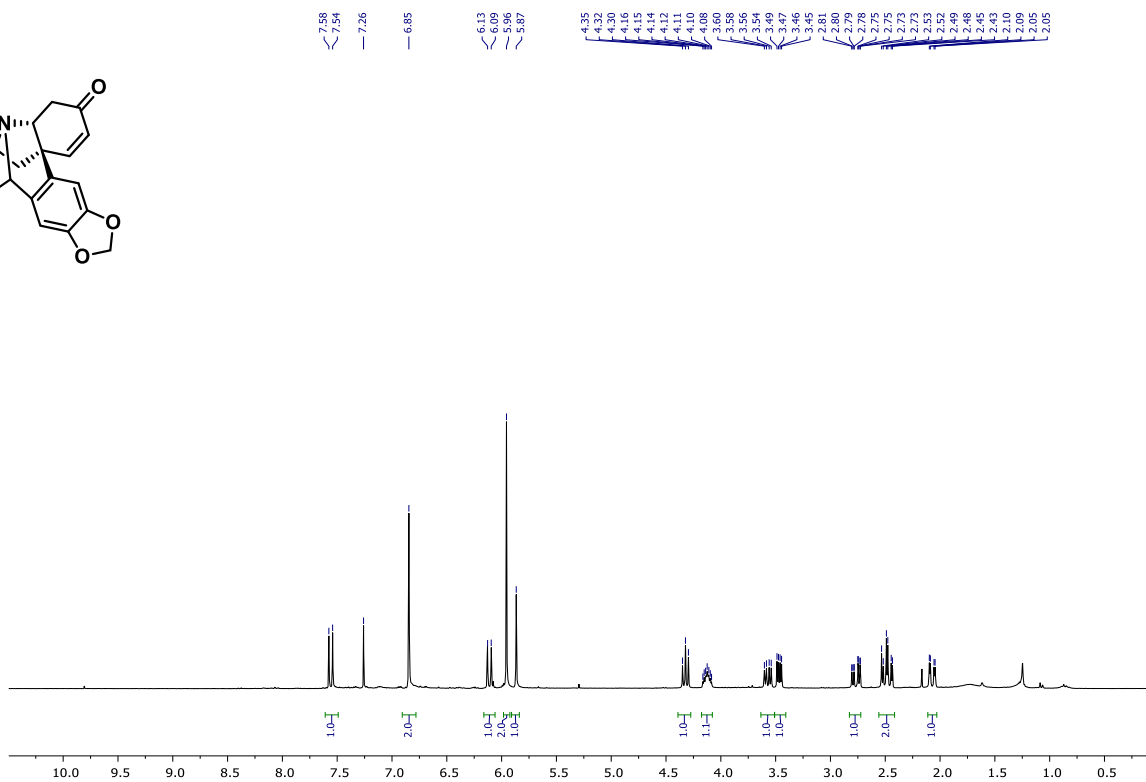
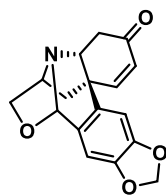
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ ) of compound **7**.

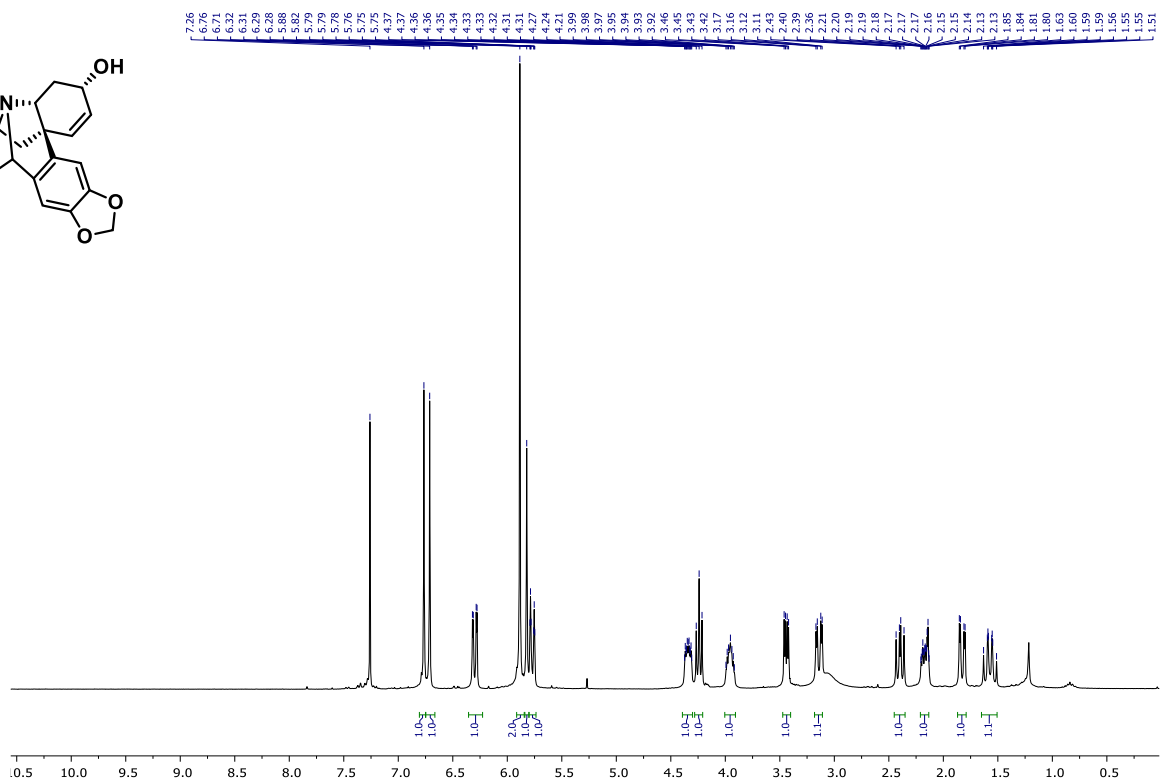
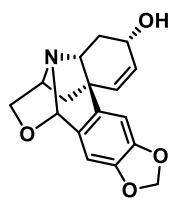


$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ ) of compound **7**.

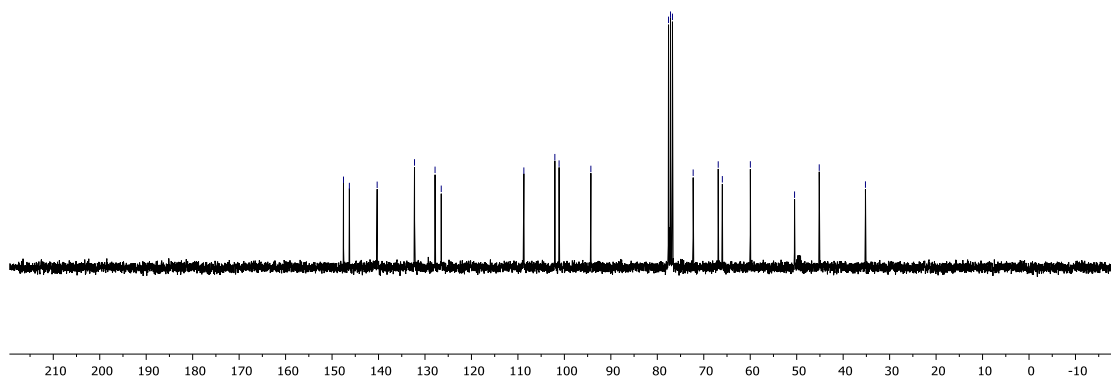




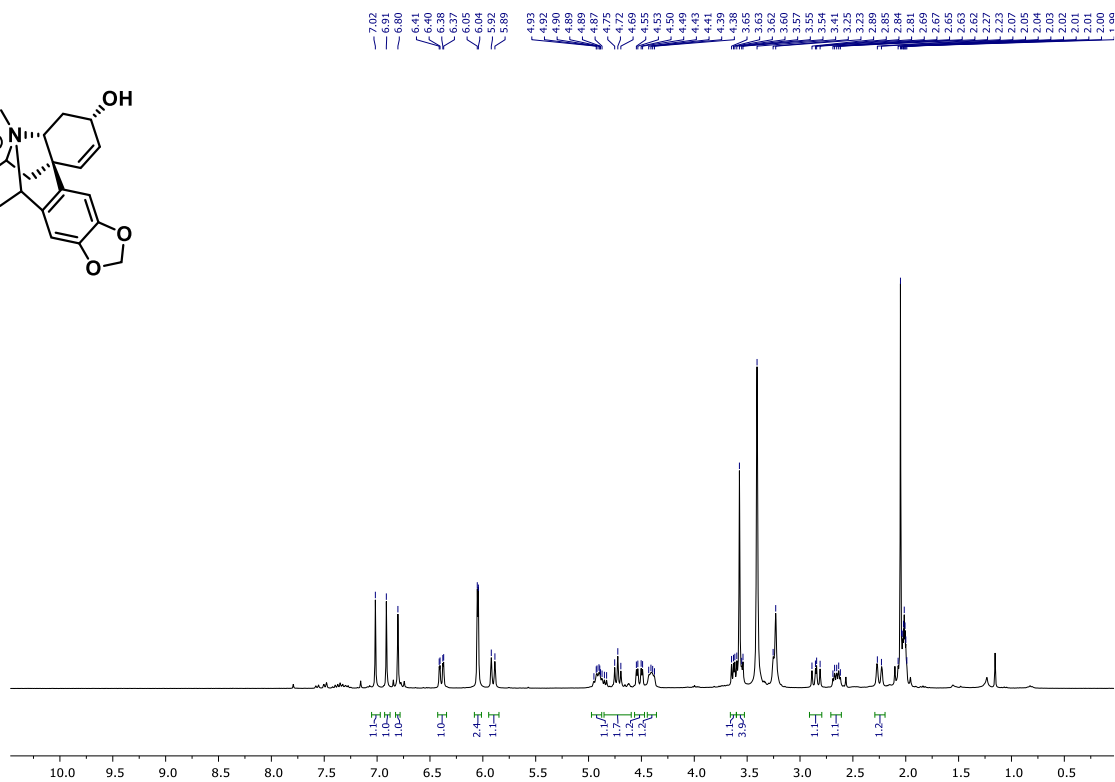
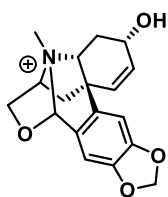




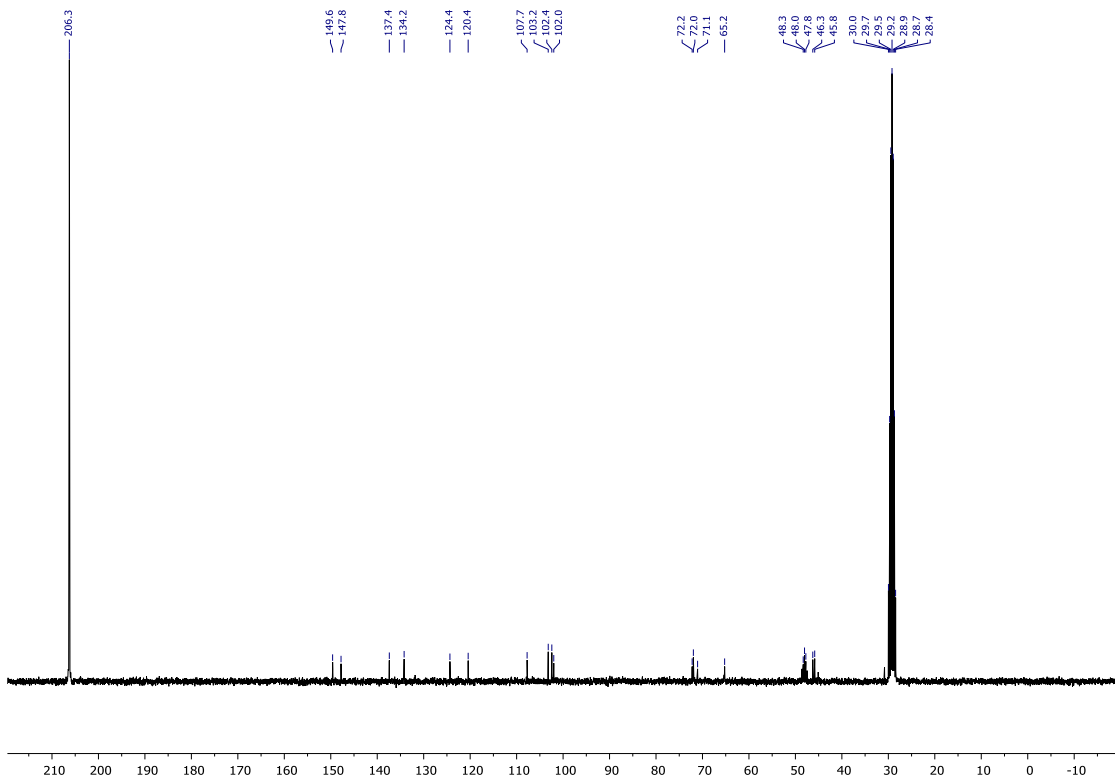
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) of compound **11**.



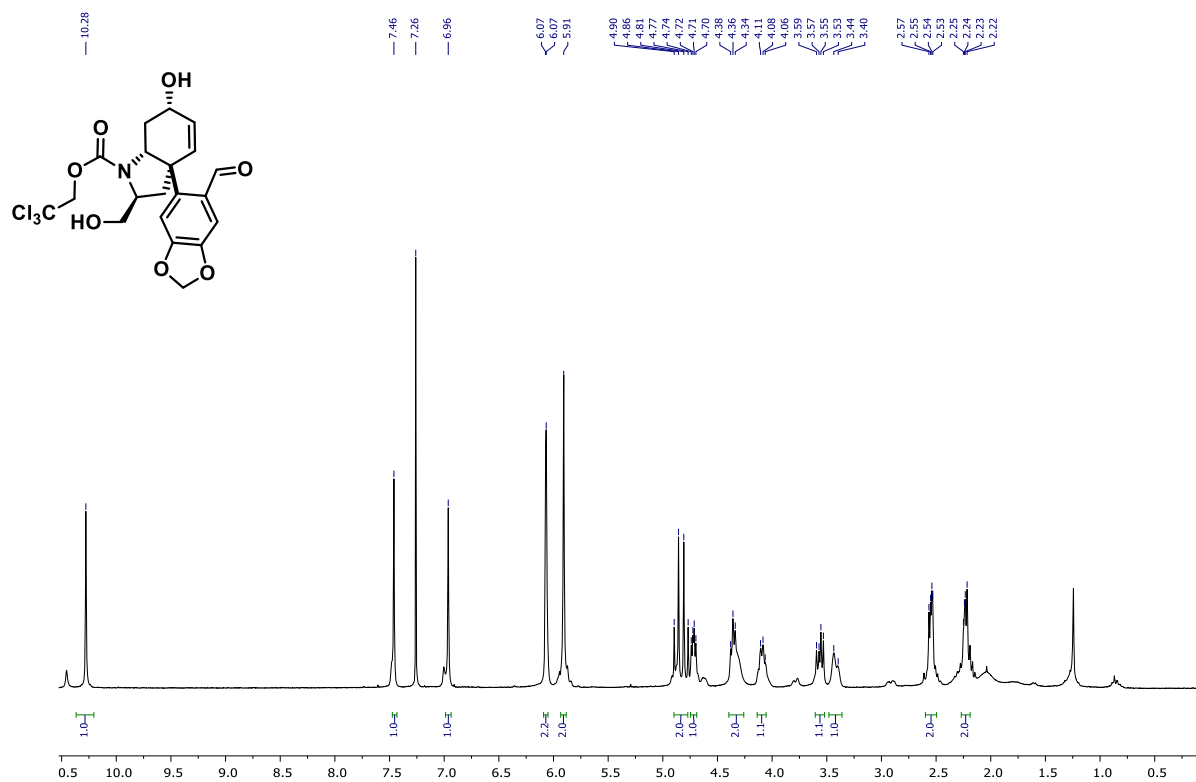
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) of compound **11**.



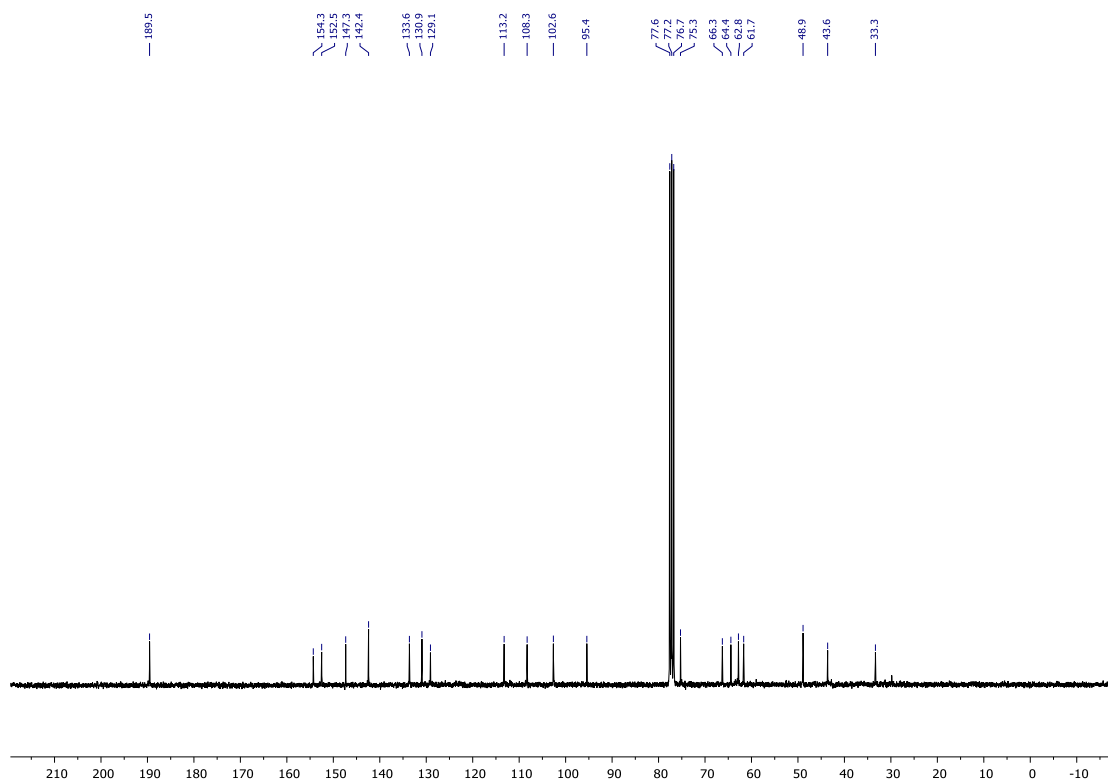
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) of compound **18**.



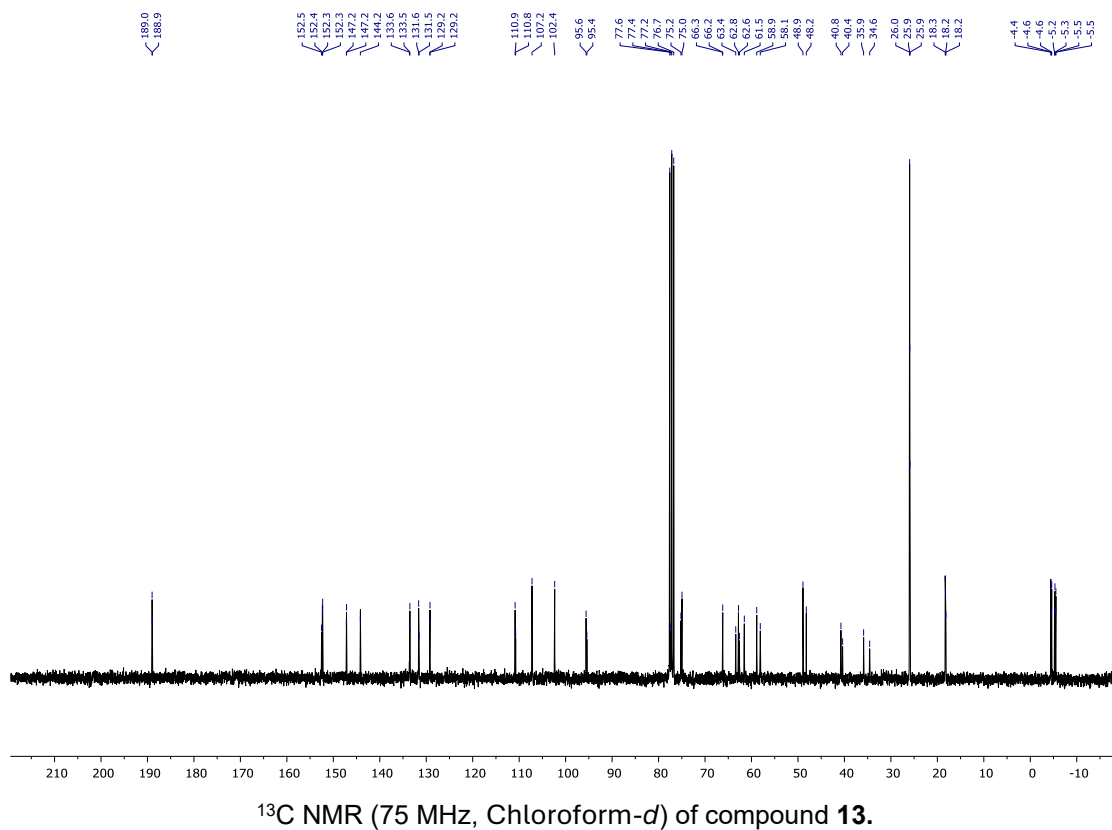
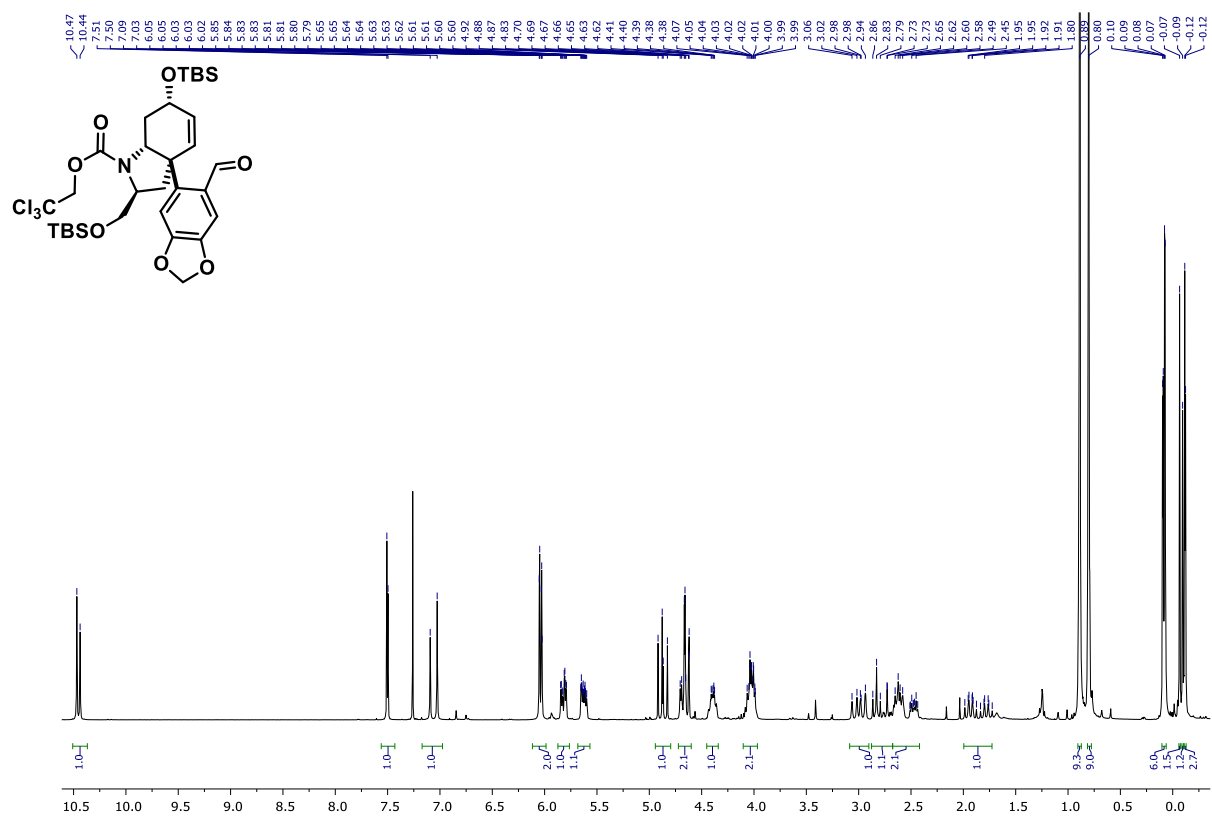
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) of compound **18**.

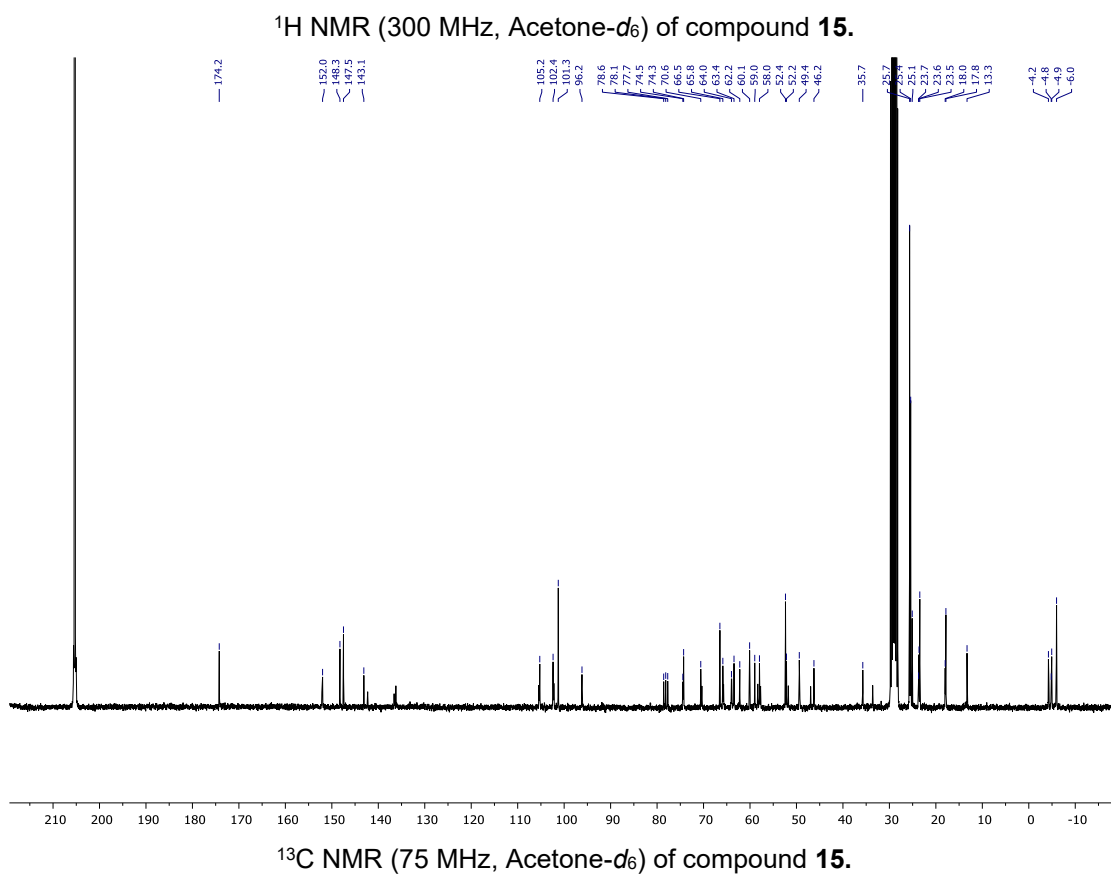
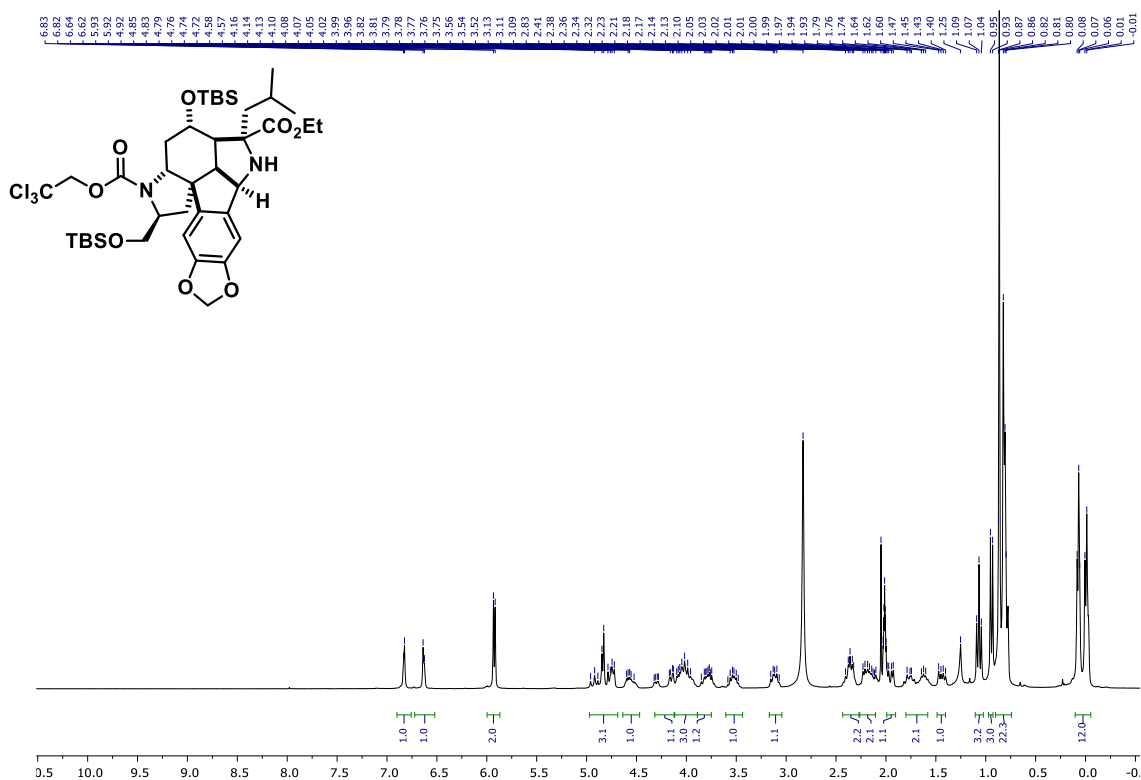


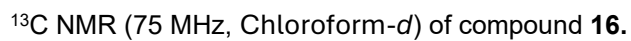
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) of compound **12**.



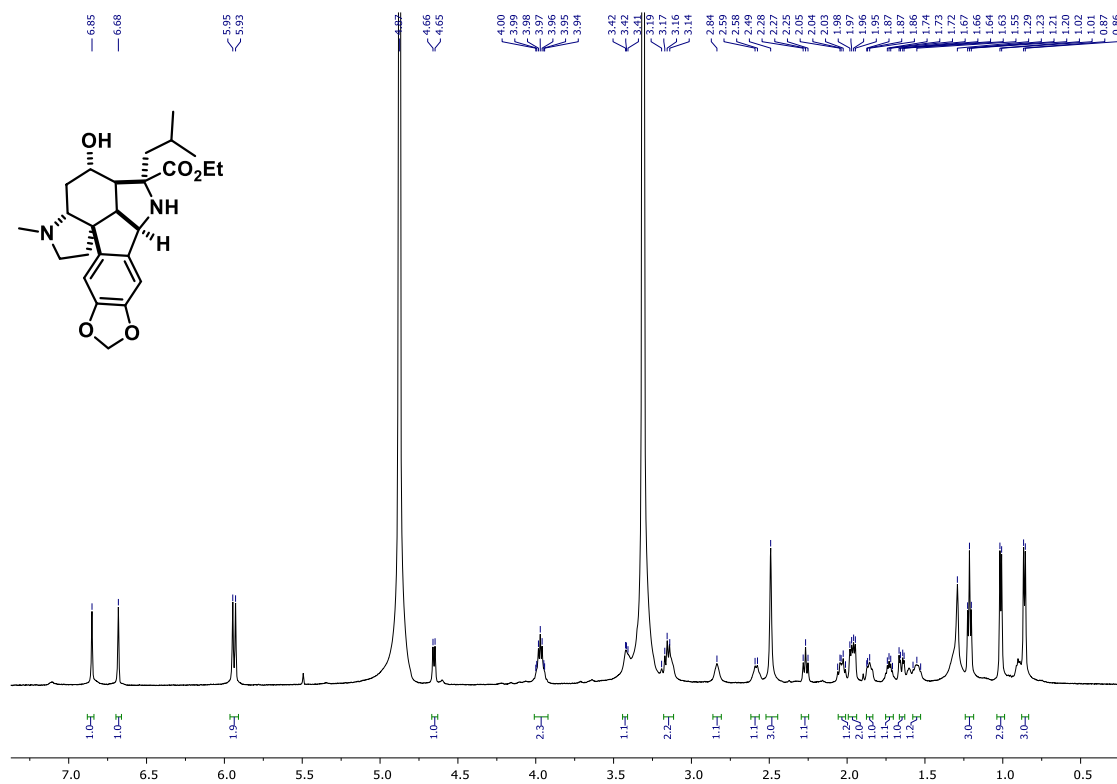
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) of compound **12**.



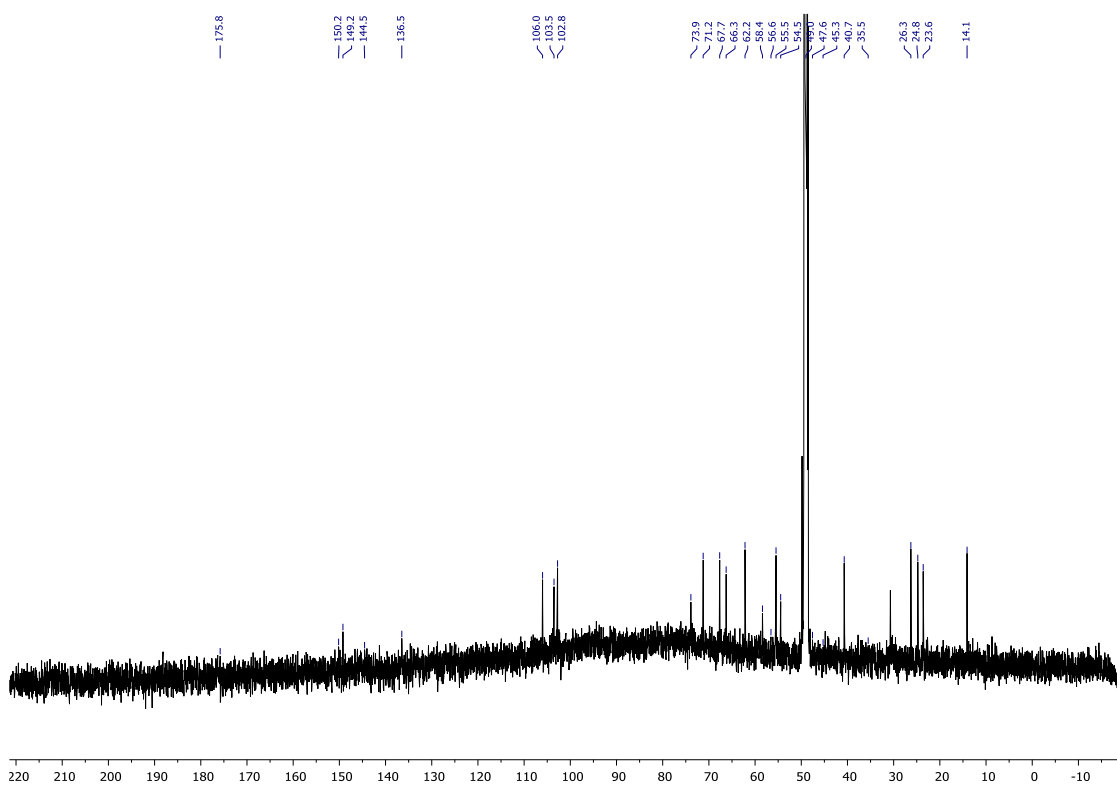








**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) of compound 1.**



**<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) of compound 1.**

## ANNEXE C

### Oxazolidine éther : essais non concluants

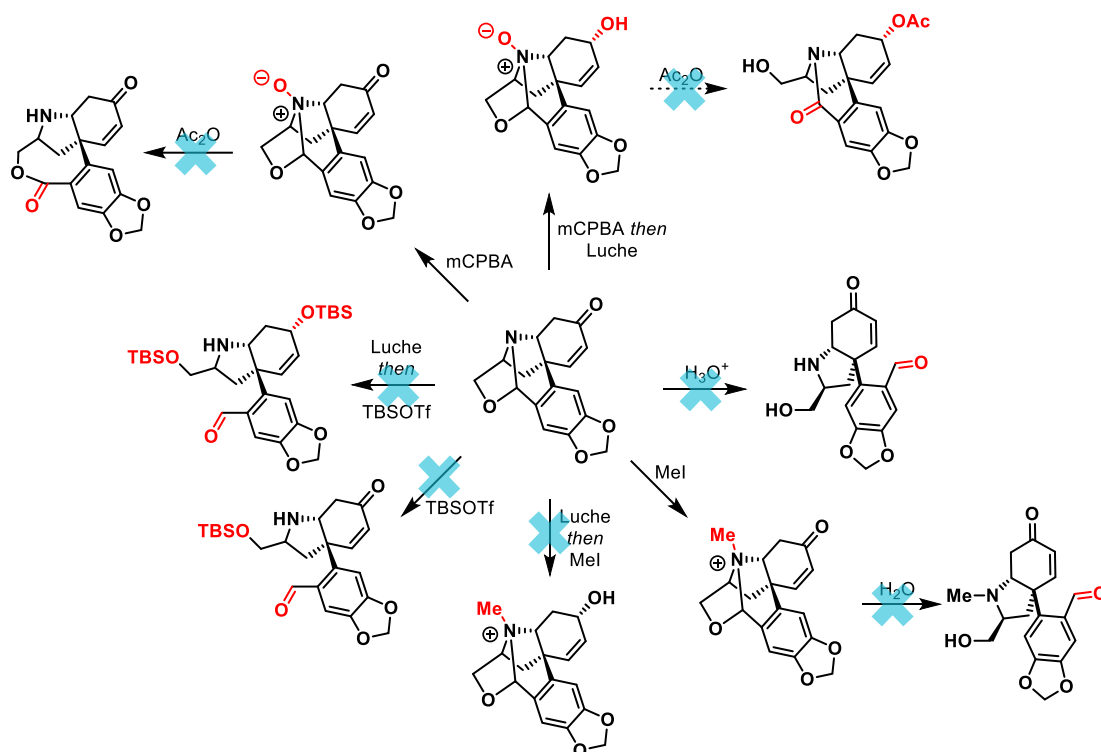


Schéma 19. Essais non concluants : un clivage d'oxazolidine ardu.

## RÉFÉRENCES

- 1 – Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D., Winssinger, N. and Baran, P.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 44.
- 2 – Wöhler, F., *Ann. Phys. Chem.*, 1828, **12**, 253.
- 3 – Kolbe, H., *Ann. Chem. Pharm.*, 1845, **54**, 145.
- 4 – a) Graebe, C., Liebermann, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1869, **2**, 332; b) Graebe, C., Liebermann, C., Caro, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1870, **3**, 359; c) Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.*, 1970, 133.
- 5 – a) Baeyer, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1878, **11**, 1296; b) Heumann, K., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1890, **23**, 3431.
- 6 – Fischer, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1890, **23**, 799.
- 7 – a) Fischer, E., Speier, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1895, **28**, 3252; b) Fischer, E., Hess, O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1884, **17**, 559.
- 8 – Thomas, S. F., *The Total Synthesis of Natural Products*, Wiley, New York, 1973, **2**, 149.
- 9 – Fischer, H., Zeile, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1929, **468**, 98.
- 10 – Bachmann, W. E., Cole, W., Wilds, A. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 974.
- 11 – Gabrielsen, B., Monath, T. P., Huggins, J. W., Kefauver, D. F., Pettit, G. R., Groszek, G., Hollingshead, M., Kirsj, J. J., Shannon, W. M., Schubert, E. M., Dare, J., Ugarkar, B., Ussery, M. A., Phelan, M. J., *J. Nat. Prod.*, 1992, **55**, 1569.
- 12 – Pettit, G. R., Eastham, S. A., Melody, N., Orr, B., Herald, D. L., McGregor, J., Knight, J. C., Doubek, D. L., Garner, L. C., Pettit, G. R., III, Bell, J. A., *J. Nat. Prod.*, 2006, **69**, 1.
- 13 – Pettit, G. R., Ducki, S., Eastham, S. A., Melody, N., *J. Nat. Prod.*, 2009, **72**, 1279.
- 14 – Chida, N., Jitsuoka, M., Yoshiyuki, Y., Ohtsuka, M., Ogawa, S., *Heterocycles*, 1996, **43**, 1385.
- 15 – Fujimura, T., Shibuya, M., Ogasawara, K., Iwabuchi, Y., *Heterocycles*, 2005, **66**, 167.
- 16 – Collins, J., Rinner, U., Moser, M., Hudlicky, T., Ghiviriga, I., Romero, A. E., Kornienko, A., Ma, D., Griffin, C., Pandey, S., *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3069.
- 17 – Poe, S. L., Morken, J. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 4189.
- 18 – McNulty, J., Zepeda-Velazquez, C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 8450.
- 19 – a) Szantó, G., Hegedus, L., Mattyasovszky, L., Simon, A., Simon, I., Bitter, G., Tûth, L., Tûke, L., Kadas, I., *Tetrahedron*, 2009, **65**, 8412; b) Cordell, G. A., Quinn-Beattie, M. L., Farnsworth, N. R., *Phytother. Res.*, 2001, **15**, 183.
- 20 – Woodward, R. B., Doering, W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 849.

- 21 – Woodward, R. B., Sondheimer, F., Taub, D., Heusler, K., McLamore, W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 4223.
- 22 – Woodward, R. B., Cava, M. P., Ollis, W. D., Hunger, A., Daeniker, H. U., Schenker, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4749.
- 23 – Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.*, 1968, **17**, 519; Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.*, 1971, **25**, 283.
- 24 – Corey, E. J., Trybulski, E. J., Melvin, L. S., Jr., Nicolaou, K. C., Secrist, J. A., Lett, R., Sheldrake, P. W., Falck, J. R., Brunelle, D. J., Haslanger, M. F., Kim, S., Yoo, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 4618.
- 25 – Corey, E. J., Suggs, J. W., *Tetrahedron*, 1975, **16**, 2647.
- 26 – Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1979, **18**, 239; Seebach, D., Corey, E., *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 231.
- 27 – Corey, E. J., Bakshi, R. K., Shibata, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5551.
- 28 – Holton, R. A., Somoza, C., Kim, K. B., Liang, F., Biediger, R. J., Boatman, P. D., Shindo, M., Smith, C. C., Kim, S., Nadizadeh, H., Suzuki, Y., Tao, C., Vu, P., Tang, S., Zhang, P., Murthi, K. K., Gentile, L. N., Liu, J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 1597.
- 29 – Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., et al., *CA Cancer J. Clin.*, 2024, **74**, 229.
- 30 – a) Refaat, J.; Kamel, M. S.; Ramadan, M. A.; Ali, A. A. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2012, **3**, 3630. b) Refaat, J.; Kamel, M. S.; Ramadan, M. A.; Ali, A. A. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2013, **4**, 1239. c) Ghosal, S.; Saini, K. S.; Razdan, S. *Phytochemistry* 1985, **24**, 2141. d) López, S.; Bastida, J.; Viladomat, F.; Codina, C. *Life Sci.* 2002, **71**, 2521. e) Henry, S.; Kidner, R.; Reisenauer, M. R.; Magedov, I. V.; Kiss, R.; Mathieu, V.; Lefranc, F.; Dasari, R.; Evidente, A.; Yu, X.; Ma, X.; Pertsemlidis, A.; Cencic, R.; Pelletier, J.; Cavazos, D. A.; Brenner, A. J.; Aksenov, A. V.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Frolova, L. V. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, **120**, 313. f) Likhitwitayawuid, K.; Angerhofer, C. K.; Chai, H.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A.; Ruangrungsi, N. *J. Nat. Prod.* 1993, **56**, 1331.
- 31 - Hochino, O., in: "The Alkaloids, Chemistry and Biology" (Cordell, G. A., ed.), **51**, 323. *Academic Press, San Diego, CA*, 1998.
- 32 - Evidente, A., Kireev, A. S., Jenkins, A. R., Romero, A. E., Steelant, W. F. A., van Slambrouck, S., Kornienko, A., *Planta Med.*, 2009, **75**, 501.
- 33 - Bao, X., Cao, Y.-X., Chu, W.-D., Qu, H., Du, J.-Y., Zhao, X.-H., Ma, X.-Y., Wang, C.-T., Fan, C.-A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 14167–14172.
- 34 - Kim, H. S., Banwell, M. G., Willis, A. C., *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 10, 5103.
- 35 - Padwa, A., Zhang, H., *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2570.

- 36 - Kouassi, S., Canesi, S., *Org. Lett.*, 2022, **24**, 4939.
- 37 - Kathiravan, G., Sureban, S. M., Sree, H. N., Bhuvaneshwari, V., Kramony, E., J. *Basic Clin. Pharm.*, 2012, **1**, 14.
- 38 - Borra, S., Lapinskaite, R., Kempthorne, C., Liscombe, D., McNulty, J., Hudlicky, T., *J. Nat. Prod.*, 2018, **81**, 1451–1459.
- 39 - Hernandez, L. W., Pospech, J., Klöckner, U., Bingham, T. W., Sarlah, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139** (44), 1565.
- 40 - Verma, P., Chandra, A., Pandey, G., *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 9968.
- 40 - Duan, X., Cui, D., Wang, M. *et al.*, *Nat. Commun.*, 2025, **16**, 1225.
- 41 - Tran, H.; Revol, G.; Poyser, A.; Barriault, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, **61**, e202110575.
- 42 - Ünver, N., Kaya, G. İ., *Turk. J. Chem.*, 2005, **29**, 547.
- 43 - Shi, Y., Ha, H., Gao, S., *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 12905.
- 44 - Tian, S., Zi, W., Ma, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 1.
- 45 - Zuo, X. D., Guo, S. M., Yang, R., Xie, J. H., Zhou, Q. L., *Org. Lett.*, 2017, **19**, 5240.
- 46 - Rocq, C.; Denis, M.; Canesi, S., *Chem. Commun.*, 2023, **59**, 6495.
- 47 - Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 3787.
- 48 – a) Akai, S.; Kawashita, N.; Morita, N.; Nakamura, Y.; Iio, K.; Kita, Y., *Heterocycles* 2002, **58**, 75; b) Dohi, T.; Kita, Y., *Chem. Commun.* 2009, 2073; Kita, Y.; Takada, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J., *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 5857.
- 49 - a) Arisawa, M.; Utsumi, S.; Nakajima, M.; Ramesh, N. G.; Tohma, H.; Kita, Y., *Chem. Commun.*, 1999, 469; Kita, Y.; Gyoten, M.; Ohtsubo, M.; Tohma, H.; Takada, T., *Chem. Commun.* 1996, 1481; Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S., *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 3684; b) Takada, T.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Kita, Y., *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 7698.
- 50 – a) Braun, N. A.; Bray, J.; Ousmer, M.; Peters, K.; Peters, E. M.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A., *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4397; b) Braun, N. A.; Ciufolini, M. A.; Peters, K.; Peters, E. M., *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 4667; c) Canesi, S.; Belmont, P.; Bouchu, D.; Rousset, L.; Ciufolini, M. A., *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 5193; d) Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A., *Org. Lett.*, 2005, **7**, 175; e) Gates, B. D.; Dalidowicz, P.; Tebben, A.; Wang, S.; Swenton, J. S., *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2135; f) Liang, H.; Ciufolini, M. A., *J. Org. Chem.*, 2008, **4299**; g) Mendelsohn, B. A.; Lee, S.; Kim, S.; Teyssier, F.; Aulakh, V. S.; Ciufolini, M. A., *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1539; h) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S., *Angew. Chem.*, 2007, **119**, 4016;

i) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Bavoux, C.; Perrin, M.; Ciufolini, M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 7534; j) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A. M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J. M.; Quideau, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 3552; k) Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S., *Org. Lett.*, 2008, **10**, 5211; l) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D., *Synlett* 2008, **467**; Quideau, S.; m) Pouységu, L.; Looney, M. A., *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 9597.

51 – a) Ciufolini, M. A.; Braun, N. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Chang, J.; Chai, D., *Synthesis*, 2007, **24**, 3759; b) Ciufolini, M. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Braun, N. A., *Tetrahedron*, 2006, **62**, 5318.

52 – a) Drutu, L.; Njardarson, J. T.; Wood, J. L., *Org. Lett.*, 2002, **4**, 493; b) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 7065; c) Pelter, A.; Drake, R. A., *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 4181; d) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L., *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1651; e) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Bufeteau, T.; Cavagnat, D.; Chenede, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4605; f) Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A., *Tetrahedron*, 2001, **57**, 319; g) Scheftler, G.; Seike, H.; Sorensen, E. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 4593.

53 - Giroux, M. A.; Guérard, K. C.; Beaulieu, M. A.; Sabot, C.; Canesi, S., *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, **3871**.

54 - Lewis, N.; Wallbank, P., *Synthesis*, 1987, **1103**; Pelter, A.; Elgendy, S., *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 677.

55 - Wells, G.; Berry, L. M.; Bradshaw, T. D.; Burger, A. M.; Seaton, A.; Wang, B.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G., *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 532; Zawada, P. V.; Banfield, S. C.; Kerr, M. A., *Synlett*, 2003, **971**.

56 - Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J. L.; Kita, K., *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3927.

57 - Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Ilagaki, M.; Yakuni, T., *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 435.