

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

DÉVELOPPEMENT DE STRATÉGIES EN CASCADE : APPLICATION À LA CYCLOPROPANATION
ORGANOCATALYTIQUE ASYMÉTRIQUE ET À LA SYNTHÈSE TOTALE DU (+)-VOGLIBOSE

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN CHIMIE

PAR

CAMILLE ROCQ

MAI 2026

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

Ainsi s'achève mon doctorat et il est maintenant temps de clore ce dernier chapitre universitaire. Je ne suis pas capable d'écrire juste quelques mots sur une carte d'anniversaire alors vous vous doutez qu'il me faudrait 10 pages entières pour remercier toutes les personnes merveilleuses qui m'ont entourées et encouragées durant toutes ces années ! Je vais cependant tenter d'être brève (3 pages maximum promis) !

Tout d'abord, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, le professeur Sylvain Canesi. Merci pour votre accueil, votre accompagnement et votre bienveillance tout au long de mon doctorat. Je suis fière de terminer ces études avec des connaissances aussi poussées en chimie organique, et c'est principalement grâce à vous et à votre enseignement de grande qualité. Votre optimisme et votre réactivité n'ont jamais cessé de m'étonner et je vous remercie encore pour tous vos encouragements, surtout lorsque la chimie me jouait des tours et que je perdais espoir.

Merci également aux membres de mon jury, les professeurs Karine Auclair, Mathieu Frenette et Alexandre Gagnon, d'avoir accepté d'évaluer ma thèse et de s'être rendus disponibles pour ma soutenance. Merci à tout le personnel de l'UQAM, du secrétariat aux agents de sécurité. Une pensée particulière pour Luc et Chantal – du magasin de chimie – pour leur gentillesse et leur sourire et pour Mylène, pour sa joie de vivre à toute épreuve et ses mots toujours réconfortants.

Ce doctorat n'aurait certainement pas été une réussite sans l'aide du personnel du laboratoire de spectroscopie de l'UdM, la professeure Alexandra Furtos-Matei, Karine et Marc-Antoine. Merci à tous les trois de m'avoir accueillie dans votre équipe et d'avoir toujours été réactifs lorsque j'avais des analyses à effectuer. Grâce à vous, j'ai appris à apprivoiser la spectroscopie de masse ainsi que toutes ses spécificités.

Merci à tous les copains de l'UQAM ! Alexis, pour ton oreille attentive, ton calme inébranlable et tes précieux conseils. Emma, pour ces deux belles années en ta compagnie, merci pour tous ces moments de vie (sache que j'ai toujours trouvé que tu faisais mieux l'otarie que Maxime). Lulu et Anna, pour toutes ces discussions de couloir, pour les potins toujours intéressants et pour ces quelques repas partagés dans mon bureau lorsqu'il était vide. Dimitri, pour ta bienveillance, on a commencé ensemble et on va finir ensemble ! Thomas, Lucas, pour les longues discussions et les débats que l'on a parfois eu. Et enfin, Jérémie, mon pioupiou devenu grand, sans qui cette dernière année n'aurait certainement pas été la même ! Tu as été d'un grand soutien lorsque le deuxième projet se faisait long, te former a été un réel plaisir et je suis sûre que tu iras loin !

On arrive maintenant aux amis de loin, qui n'ont pas toujours compris ce que je faisais, mais qui m'ont toujours encouragée ! Emilie, peut être deux appels par an mais une amitié qui ne bouge pas ! Nos fous-rire et nos grandes discussions pour refaire le monde m'ont beaucoup manqué. Eléa et Madeline, mes copines de toujours, même si la distance nous sépare. Milou, Joe et Titou, sachez que j'ai enfin trouvé ce que j'ai cherché pendant 3 ans !

Une partie qui risque d'être longue, les amis d'ici !

Nico, Fanny, Nono et Loulou (et Wiwi), merci de nous avoir si bien accueillis dans votre famille, et ce dès notre arrivée au Québec ! Merci pour tous vos encouragements et toutes les soirées passées ensemble ! Vous êtes devenus de véritables amis.

Bianca et Marco, merci d'être vous ! On ne s'est rapprochés que durant cette dernière année mais vous êtes entrés dans mon cœur comme un vent de douceur. Bianca, j'espère que ton rire contagieux et tes paroles bienveillantes m'accompagneront toujours. Marco, ta gentillesse et ta patience n'ont cessé de m'impressionner.

Valérie K. Fontaine, je commence à m'habituer à ton nom d'autrice à succès. Merci mille fois pour tous ces moments de bonheur passés à tes côtés, pour ton calme à toute épreuve et pour tes mots toujours pleins de sens. Tu es l'une des raisons pour lesquelles je n'ai jamais lâché l'affaire ! Sache que je serai toujours là pour toi, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour toute la confiance que tu m'as accordée, c'est un honneur d'être ton amie !

Max, par quoi commencer ? Si on m'avait dit que la personne que j'avais eu au téléphone il y a 5 ans deviendrait un ami aussi précieux, je ne l'aurais pas cru. Et pourtant, nous voilà, 5 ans plus tard, à rarement passer plus de 3 jours sans se voir. Tu as été un véritable allié durant toutes ces années. Ta détermination et ta passion font de toi l'un des hommes les plus inspirants que je connaisse. Ne change surtout pas ! Garde ta folie, ta sagesse (parfois), ta générosité, continue de raconter toujours les mêmes anecdotes et surtout ne cesse jamais de rêver plus grand ! Sache aussi que tu es ma personne ressource en cas de problèmes, qu'ils soient mécaniques, émotionnels ou chimiques.

Et enfin Mari, un rayon de soleil au milieu de la tempête. Tu m'as toujours montré que la vie vaut la peine d'être vécue à fond ! Merci pour ta positivité, ton enthousiasme en toutes circonstances, pour nos séances de sport parfois difficiles et riches en transpiration, et surtout pour toutes nos belles conversations ! Tu peux être très fière de la personne que tu es.

Max et Mari (oui j'ai encore des choses à dire), les deux premières années de ma thèse ont été les plus belles à mes yeux et c'est entièrement grâce à vous ! Votre départ de l'UQAM (en tant que docteurs bien sûr) m'a profondément affecté mais vous n'avez jamais cessé d'être là pour moi ! Vous avez été un soutien émotionnel puissant du début à la fin. Je suis heureuse de vous compter parmi mes amis.

Un grand merci à mes grands-parents, mamie Nicole, papi et mamie Fanfan, d'avoir toujours été là. Merci à ma belle-famille et tout particulièrement à Mary et Nini d'avoir pris de mes nouvelles à de nombreuses reprises et de m'avoir toujours encouragée dans ce doctorat.

Laura et Marie, ou lolotte et marinette pour les intimes : vous n'avez pas choisi de devenir mes sœurs mais vous le faites plutôt bien (généralement). Merci pour votre soutien malgré le fait que vous ne compreniez pas grand-chose à mes projets. J'ai hâte de passer plus de temps avec vous. Laura, une question subsiste, est-ce que tu sais maintenant combien d'heures de décalage horaire il y a entre nous ou continueras-tu de poser cette question à chaque appel ?

Papa et maman, loin des yeux mais toujours près du cœur, cette expression n'a jamais autant résonné en moi que depuis mon départ au Canada. Merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée ! Merci pour tous ces appels vidéo, où il faut toujours un bon 5 min pour s'installer confortablement pour les 2 heures suivantes ! Merci maman pour cette relecture finale, tu as su trouver les toutes dernières erreurs dans ce manuscrit ! Papa, à travers les années, tu as appris à écrire des paragraphes complets sur les cartes postales, plutôt que juste ajouter ton nom à la fin et ça, ça a de la valeur ! Je vous aime.

Et enfin, celui sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui, Théo, la plus belle chose qui me soit arrivée dans ma vie. Les mots me manquent pour te dire à quel point je suis reconnaissante de t'avoir à mes côtés (pour l'éternité stp). Ton soutien indéfectible, ta patience lorsque mes nerfs m'ont lâché, ton don pour me faire rire en toutes circonstances et ton amour m'ont aidé bien plus que tu ne peux l'imaginer. Tu n'as jamais cessé de croire en moi et m'as toujours poussé à me dépasser. C'est en grande partie grâce à toi que j'en suis arrivée là ! Je t'aime.

Je ne peux finir ces remerciements sans citer Soso, mon minou d'amour, ma brioche, mon tout, mon roi, mon souffle, mon oxygène, mon univers (j'en fais peut-être beaucoup là), qui m'a accompagné tout au long de ma rédaction et m'apporte tellement d'apaisement au quotidien.

Ainsi, le rideau se ferme sur ces trois belles années de doctorat ... Sachez que j'ai beaucoup pleuré en écrivant ces remerciements, je suis profondément reconnaissante d'être entourée de si belles personnes dans ma vie. (3 pages pile poil !)

DÉDICACE

La chimie organique est un pays merveilleux, et ceux qui
l'habitent sont des gens heureux.

R. B. Woodward

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
DÉDICACE	v
LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	x
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xi
RÉSUMÉ	xii
ABSTRACT	xiii
CHAPITRE 1 Introduction.....	1
1.1 Genèse et fondements de la chimie organique	1
1.2 Développement de nouvelles méthodologies	2
1.2.1 Généralités.....	2
1.2.2 Évolution des approches méthodologiques au fil du temps	3
1.2.2.1 XIX ^{ème} siècle	3
1.2.2.2 XX ^{ème} siècle.....	4
1.2.2.3 L'influence de Corey au XX ^{ème} siècle	6
1.2.2.4 XXI ^{ème} siècle.....	8
1.2.3 Stratégies de cyclopropanation	10
1.2.3.1 Voies carbénoïdes et carbéniques.....	11
1.2.3.2 Corey-Chaykovsky.....	12
1.2.3.3 Cyclopropanation anionique.....	12
1.3 Synthèse totale de produits naturels.....	13
1.3.1 Généralités.....	13
1.3.2 Historique et jalons de la synthèse totale	14
1.3.2.1 Premières avancées historiques	14
1.3.2.2 Complexité architecturale : alcaloïdes, terpènes et stéroïdes	15
1.3.2.3 Woodward et Corey : une maîtrise architecturale	16
1.3.2.4 XXI ^{ème} siècle : une nouvelle ère commence.....	18
1.3.2.5 Applications en médecine.....	19
1.3.3 Stratégies de synthèse	20
1.3.3.1 Synthèse linéaire.....	20
1.3.3.2 Synthèse convergente	20
1.3.3.3 Synthèse divergente	20
1.3.3.4 Synthèse biomimétique.....	21
1.3.3.5 Hémisynthèse	21
1.3.4 Carbasucres : analogues carbonés des glucides naturels.....	21
1.3.4.1 Valiolamine et voglibose.....	22

1.4	Asymétrie en chimie organique	23
1.4.1	Généralités	23
1.4.2	Émergence de la synthèse asymétrique	25
1.4.3	Stratégies d'induction de la chiralité	27
1.4.3.1	Induction par le substrat lui-même	27
1.4.3.2	Induction par greffage d'un groupement chiral éphémère.....	27
1.4.3.3	Induction par réactifs asymétriques	29
1.4.4	Essor de la catalyse asymétrique	30
1.4.4.1	Complexes organométalliques chiraux.....	30
1.4.4.2	Systèmes enzymatiques et biocatalyse chirale.....	34
1.4.4.3	Organocatalyse énantiosélective.....	35
1.5	Enjeux de la chimie verte	41
1.5.1	Généralités	41
1.5.2	Approches éco-compatibles en synthèse organique.....	42
1.5.2.1	Pilier majeur de la chimie verte : la catalyse	42
1.5.2.2	Économie d'étapes par réactions en cascade.....	42
1.5.2.3	Économie d'atomes et groupements protecteurs.....	44
1.5.2.4	Stratégies complémentaires de chimie durable.....	45
1.6	Objectifs	45
CHAPITRE 2 Synthesis of (+)-voglibose.....		46
2.1	Diabète et enjeux thérapeutiques	46
2.2	Article publié	47
2.3	Informations supplémentaires.....	52
2.4	Contribution des auteurs	52
CHAPITRE 3 One-Pot Enantioselective Cyclopropanation Process from Inactivated Aldehydes Mediated by Organocatalysis		53
3.1	Vers la synthèse totale des présilphiperfolanols	53
3.1.1	Biosynthèse et réarrangements.....	53
3.1.2	Synthèse totale du présilphiperfolan-1 β -ol	55
3.1.2.1	Travaux précédents	55
3.1.2.2	Approche rétrosynthétique	56
3.1.2.3	Synthèse du précurseur de cyclisation [3+2].....	57
3.1.2.4	Cycloaddition [3+2].....	58
3.1.2.5	Cyclisation par voie anionique	59
3.1.2.6	Obtention du squelette principal des présilphiperfolanols.....	60
3.2	Développement d'une variante asymétrique de la cyclopropanation	62
3.2.1	Preuve de concept	62
3.2.2	Cyclopropanation par voie organocatalytique	62
3.3	Article soumis.....	63
3.4	Informations supplémentaires.....	68

3.5 Contribution des auteurs	68
CONCLUSION	69
PERSPECTIVES.....	70
RÉFÉRENCES	71
ANNEXE A Informations supplémentaires	75
ANNEXE B Informations supplémentaires.....	101
ANNEXE C Iodanes as multi-tools for the total synthesis of complex natural products	165

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Première synthèse de l'urée.....	1
Figure 1.2 : Méthodologies du XIX ^{ème} siècle.....	4
Figure 1.3 : Réaction de Grignard.....	4
Figure 1.4 : Méthodologies récompensées par le Prix Nobel de chimie en 1979.....	5
Figure 1.5 : Catalyseurs employés pour la métathèse des oléfines.....	6
Figure 1.6 : Réaction de Corey – Seebach.....	7
Figure 1.7 : Exemples de réactifs de Corey.....	8
Figure 1.8 : Méthodologies récompensées par le Prix Nobel de chimie en 2022.....	9
Figure 1.9 : Réaction de Simmons – Smith.....	11
Figure 1.10 : Réaction de Corey – Chaykovsky.....	12
Figure 1.11 : Exemple d'une cyclopropanation par voie anionique.....	12
Figure 1.12 : Premiers composés naturels synthétisés.....	15
Figure 1.13 : Première synthèse totale de la tropinone.....	15
Figure 1.14 : Molécules naturelles synthétisées par Ruzicka au XX ^{ème} siècle.....	16
Figure 1.15 : Molécules naturelles synthétisées par Woodward au XX ^{ème} siècle.....	17
Figure 1.16 : Approche rétrosynthétique de la ginkgolide B.....	18
Figure 1.17 : Approche rétrosynthétique du Taxol®.....	19
Figure 1.18 : Carbasucres de type valioline.....	22
Figure 1.19 : Molécules thérapeutiques dans lesquelles l'asymétrie joue un rôle crucial.....	24
Figure 1.20 : Premier exemple de synthèse asymétrique.....	26
Figure 1.21 : Réaction d'aldolisation d'Evans.....	28
Figure 1.22 : Exemples de réactifs asymétriques.....	29
Figure 1.23 : Hydrogénation asymétrique pour la synthèse du L-DOPA.....	31
Figure 1.24 : Epoxydation asymétrique de Sharpless.....	32
Figure 1.25 : Premières cyclopropanations asymétriques par catalyse métallique.....	33
Figure 1.26 : Cyclopropanation asymétrique avec un catalyseur porphyrinique.....	33
Figure 1.27 : Cyclopropanation asymétrique inspirée de la réaction de Simmons – Smith.....	34
Figure 1.28 : Cyclopropanation asymétrique par catalyse enzymatique ⁹⁰	35
Figure 1.29 : Mécanismes catalytiques par voie énamine et iminium.....	37
Figure 1.30 : Utilisations des éthers de diarylprolinol.....	38
Figure 1.31 : Cyclopropanation par organocatalyse via la formation d'iminium.....	40
Figure 1.32 : Cyclopropanation par organocatalyse via la formation d'énamine.....	41
Figure 1.33 : Cascade réactionnelle anionique ¹⁰¹	43
Figure 1.34 : Stratégie de groupement protecteur fonctionnel.....	44
Figure 2.1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs d' α -glucosidases.....	47
Figure 3.1 : Proposition mécanistique biosynthétique proposée par Bohlmann en 1980 ¹⁰⁷	54
Figure 3.2 : Familles de sesquiterpènes naturels oxydés ou réarrangés.....	55
Figure 3.3 : Travaux précédents.....	56
Figure 3.4 : Cycloaddition [3+2] envisagée.....	57
Figure 3.5 : Synthèse du précurseur de cyclisation [3+2].....	58
Figure 3.6 : Représentation de la cycloaddition [3+2] tentée.....	59
Figure 3.7 : Cycloaddition [3+2] par voie anionique.....	59
Figure 3.8 : Cycloaddition [2+1] par voie anionique.....	60
Figure 3.9 : Réarrangement vinylcyclopropane proposé par Corey en 1985.....	61
Figure 3.10 : Réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène.....	61
Figure 3.11 : Cyclopropanation sur un ester α -chloré.....	62
Figure 3.12 : Voie de synthèse envisagée.....	70

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Ac	acétate	<i>i</i>Pr	propyle
Ar	aryle	LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
brsm	Basé sur le recouvrement de matériel de départ	Me	méthyle
Bu	butyle	NHC	carbènes N-hétérocycliques
cat.	catalyseur	NMO	N-méthylmorpholine
CCVC	Centre en Chimie Verte et Catalyse	Nu⁻	nucléophile
CO₂Et	ester éthylique	OTf	triflate
CuAAC	cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre(I)	RMN	résonance magnétique nucléaire
E⁺	électrophile	Ra-Ni	nickel de Raney
ee	excès énantiomérique	SET	transfert monoélectronique
Et	éthyle	TBDPS	tert-butyldiphénysilyle
EWG	groupement électroattracteur	TBS	tert-butyldiméthysilyle
FPP	farsényl pyrophosphate	TES	triéthylsilyle
H⁺	acide	TFA	acide trifluoroacétique
HPLC	chromatographie liquide à haute performance	THF	tétrahydrofurane
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>	TMS	triméthylsilyle
		Ts	tosyle
		X	halogène

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

α	alpha
β	béta
Δ	chauffage
equiv.	équivalent
Hz	Hertz
M	mol/L
mg	milligramme
mL	millilitre
mmol	millimole
ppm	parties par million

RÉSUMÉ

Au fil des siècles, la chimie organique s'est imposée comme une science fondamentale pour l'évolution de la compréhension du vivant, ouvrant notamment la voie à des découvertes médicales majeures et au développement de procédés industriels complexes. Depuis le XIX^{ème} siècle, de nombreux chimistes s'évertuent à concevoir de nouvelles molécules capables de cibler précisément des pathologies ou d'acquérir de nouvelles propriétés physiques. Ces avancées permettent ainsi de mieux comprendre les interactions qui régissent les mécanismes biosynthétiques tout en explorant la complexité des structures moléculaires naturelles. Parallèlement, la chimie verte prend davantage d'ampleur chaque année, poussant les chercheurs à proposer des voies de synthèses éco-compatibles ou à optimiser des transformations chimiques répondant aux enjeux actuels du développement durable. Les cascades réactionnelles représentent une stratégie élégante et efficace pour minimiser l'impact environnemental en limitant le nombre d'étapes, la consommation de solvants et la production de déchets. De même, la catalyse, et plus particulièrement l'organocatalyse, est une approche pertinente dans ce contexte, car elle permet de s'affranchir de l'usage de métaux toxiques tout en opérant dans des conditions plus douces et économes en énergie.

Dans ces travaux de recherche, deux axes ont été développés. Premièrement, une synthèse asymétrique du (+)-voglibose, un anti-diabétique puissant, est décrite. Cette proposition synthétique s'inscrit pleinement dans les principes de la chimie verte grâce à l'utilisation d'un auxiliaire chimique multifonctionnel, servant à la fois de groupement protecteur et d'inducteur de chiralité, associée à une cascade réactionnelle hautement efficiente. Ensuite, une méthodologie de cyclopropanation énantiosélective en "one-pot" à partir d'aldéhydes non-activés est développée. Elle s'appuie sur l'utilisation d'aminocatalyseurs pour accéder à des structures carbonées contraintes avec une économie d'atomes optimale.

Mots clés : synthèse totale, organocatalyse, cyclopropanation, asymétrie, cascade réactionnelle, voglibose, énamine, bioactivité, chimie verte

ABSTRACT

Over the centuries, organic chemistry has become fundamental in our understanding of living organisms, paving the way for major medical discoveries and complex industrial processes. Since the 19th century, chemists have sought to design molecules that can precisely target diseases or exhibit new physical properties. These advances allow us to better understand the interactions that govern biosynthetic mechanisms and explore the complexity of natural molecular structures. Meanwhile, green chemistry is gaining momentum year on year, prompting researchers to propose eco-friendly synthetic routes or optimise chemical transformations that address current sustainable development challenges. Reaction cascades are an elegant and effective strategy for minimising environmental impact by reducing the number of steps, solvent consumption and waste production. Similarly, catalysis, and more specifically organocatalysis, is a relevant approach in this context as it enables the elimination of toxic metals while operating under milder, energy-efficient conditions.

This research focused on two main topics. First, the asymmetric synthesis of (+)-voglibose, a potent antidiabetic agent, is described. This approach aligns with the principles of green chemistry, as it employs a multifunctional chemical auxiliary that serves as both a protecting group and a chiral inducer, and a highly efficient reaction cascade. Second, a one-pot enantioselective cyclopropanation methodology was developed, starting from non-activated aldehydes. This methodology relies on aminocatalysts to access constrained carbon structures with optimal atom economy.

Keywords: total synthesis, organocatalysis, cyclopropanation, asymmetry, reaction cascade, voglibose, enamine, bioactivity, green chemistry

CHAPITRE 1

Introduction

1.1 Genèse et fondements de la chimie organique

La chimie organique est une discipline dont les premières traces officielles remontent au siècle des Lumières, notamment à travers les travaux des scientifiques français Nicolas Lémery et Gabriel François Venel.¹ Dans un contexte de classification naturaliste, ils énoncent, pour la première fois, une distinction entre chimie organique, correspondant aux matières végétales et animales, et chimie minérale.

Cette catégorisation selon les origines sert d'introduction à la théorie du vitalisme, portée par le chimiste suédois, Jöns Jacob Berzelius, pionnier dans la découverte et l'isolation de nombreux éléments chimiques tels que le cérium (1807), le sélénium (1817), le silicium (1823) ou encore le zirconium (1824). Il est aujourd'hui considéré comme l'un des « créateurs » de la chimie organique qu'il identifie comme la chimie des êtres vivants, et qu'il oppose à la chimie inorganique, ne nécessitant quant-à-elle aucune « force vitale ».²

Cette théorie sera réfutée en 1828 par la première synthèse de l'urée,³ effectuée par Friedrich Wöhler à partir d'un composé minéral, le cyanate d'ammonium, prouvant ainsi qu'il est possible de créer une matière organique à partir de minéraux. Ce succès est aujourd'hui considéré comme l'événement fondateur de la chimie organique moderne, se définissant alors comme la chimie des composés carbonés, naturels ou artificiels.

Wöhler - 1828

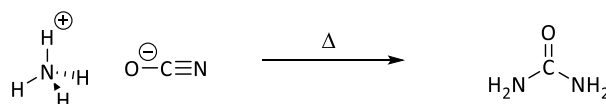


Figure 1.1 : Première synthèse de l'urée

Au milieu du XIX^{ème} siècle, August Kékulé introduit la théorie des structures, basée sur deux principes généraux : la tétravalence du carbone et la capacité des atomes à former des liaisons entre eux.⁴ Ses découvertes font suite aux travaux d'Antoine Lavoisier (courant XVIII^{ème} siècle), ayant quant-à-lui apporté

la notion de composition chimique, notamment par l'identification des atomes de carbone, oxygène, hydrogène et azote, éléments fondamentaux de la chimie organique.⁵ Précurseur du concept d'aromaticité, Kékulé propose en 1865 la structure développée hexagonale du benzène, caractérisée par une alternance de liaisons simples et doubles.⁶ Ses travaux marquent un tournant révolutionnaire en chimie organique non seulement car cela conceptualise la notion de structure moléculaire mais aussi car cela ouvre la voie à de nombreux sujets scientifiques tels que la réactivité, l'isomérisation, l'aromaticité, la synthèse de produits naturels, l'étude des mécanismes réactionnels ...

Aujourd'hui, la chimie organique repose sur plusieurs axes fondamentaux intimement liés parmi lesquels : le développement de nouvelles méthodologies visant à élargir et améliorer les possibilités synthétiques, octroyant davantage d'outils aux chimistes de demain ; la synthèse totale de molécules complexes, fréquemment bioactives, représentant des défis structuraux considérables et un terrain d'applications privilégié pour ces nouvelles méthodes synthétiques.

1.2 Développement de nouvelles méthodologies

1.2.1 Généralités

Une méthodologie de synthèse, au sens moderne, est une transformation chimique reproductible et applicable à un large éventail de substrats. En chimie organique, les innovations méthodologiques mettent généralement en lumière la construction d'architectures moléculaires toujours plus complexes, le tout en favorisant des facteurs impactants tels que la sélectivité, le rendement ou la durabilité. Parfois, de simples améliorations de méthodes peuvent aussi conduire à un perfectionnement de procédés industriels, comme c'est le cas de la synthèse de l'ibuprofène. Le procédé initial,^{7a} développé dans les années 1960, reposait sur une séquence de six étapes et présentait une efficacité limitée (40%). Le développement ultérieur d'un nouveau procédé par la compagnie Boots-Hoechst-Celanese,^{7b} basé sur des transformations catalytiques, a permis de réduire la synthèse à trois étapes seulement, tout en améliorant significativement le rendement global (77%) et en diminuant la production de déchets. Ce cas industriel illustre parfaitement l'impact que peuvent avoir les méthodologies de synthèse et relève l'importance cruciale de continuer à développer de nouvelles transformations chimiques souvent plus soucieuses de l'environnement.

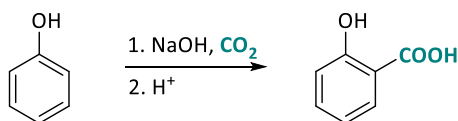
Lors de la mise en œuvre d'un nouveau protocole, le choix des conditions réactionnelles (réactifs, stœchiométrie, solvant, température, temps, concentration...) est déterminant. Par la suite, l'étape indispensable d'optimisation précise les paramètres permettant de maximiser le rendement, limiter la formation de sous-produits et de déchets et améliorer la sélectivité et la reproductibilité de la transformation. Postérieurement, une étude poussée sur une grande variété de substrats conduit à déterminer l'étendue et les limitations de la méthodologie.

1.2.2 Évolution des approches méthodologiques au fil du temps

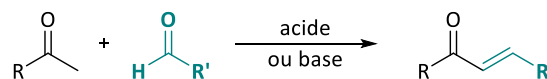
1.2.2.1 XIX^{ème} siècle

Mise au point au milieu du XIX^{ème} siècle, la réaction de Kolbe-Schmitt,⁸ caractérisant la carboxylation de phénols pour former des acides hydroxybenzoïques, constitue l'une des premières méthodologies majeures de synthèse organique. Aujourd'hui, elle est encore utilisée industriellement pour synthétiser l'acide salicylique, précurseur de l'aspirine. Durant la même période, une réaction de substitution nucléophile est décrite pour la première fois dans la synthèse de Williamson,⁹ conduisant à la formation d'éther-oxydes (liaisons C – O) à partir d'ions alcoolates et d'halogénures d'alkyles. L'éventail des applications de cette réaction est aujourd'hui très large, tant en laboratoire qu'à l'échelle industrielle. De même, les réactions d'aldolisation de Wurtz et Borodine (1872)¹⁰ et d'alkylation de Friedel-Crafts (1877)¹¹ font partie des innovations méthodologiques fondamentales ayant eu un réel impact sur les procédés de chimie moderne ; la formation de liens carbone-carbone (C – C) étant indispensable pour la construction de squelettes carbonés complexes. Premièrement, l'aldolisation fait intervenir deux réactifs carbonylés et peut conduire à la synthèse de β -hydroxycarbonyles ou de systèmes conjugués α,β -insaturés (condensation aldolique). Il faudra cependant attendre les travaux de Lapworth en 1903 pour identifier un mécanisme réactionnel d'aldolisation, mettant en évidence des intermédiaires capitaux : les énolates.¹² Les réactions de Friedel-Crafts (alkylation, acylation) mettent quant-à-elles en lumière la fonctionnalisation de noyaux aromatiques par substitution électrophile via l'emploi d'un catalyseur acide de Lewis et le passage par des intermédiaires non-aromatiques nommés complexes de Wheland (ou ion arénium).

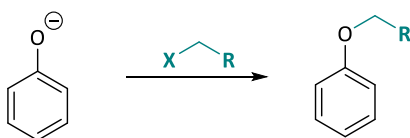
Kolbe-Schmitt - 1860



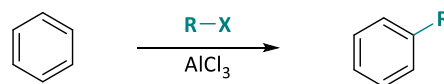
Wurtz | Borodine - 1872



Williamson - 1850



Friedel-Crafts - 1877

Figure 1.2 : Méthodologies du XIX^{ème} siècle

1.2.2.2 XX^{ème} siècle

Véritable révolution dans l'ère des méthodologies, la réaction de Grignard ouvre la voie à la chimie organométallique.¹³ A partir d'un halogénure d'alkyle, naturellement électrophile, l'usage de magnésium s'insérant entre le carbone et l'halogène induit une inversion de polarité. Le carbone devient alors nucléophile et est capable de réagir avec des fonctions électrophiles tels que des carbonyles ou des nitriles. Précurseurs du concept d'*umpolung*, introduit en 1979 par Corey et Seebach,¹⁴ les organomagnésiens sont le premier exemple d'utilisation de carbones chargés négativement permettant de former des liaisons C – C à partir de fragments simples. Cette méthodologie robuste et polyvalente, récompensée par le Prix Nobel de chimie en 1912, est de nos jours considérée comme l'une des avancées les plus significatives en chimie organique.

Grignard - 1900

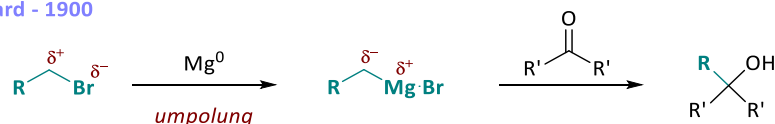


Figure 1.3 : Réaction de Grignard

La distribution des différents Prix Nobel de chimie illustre parfaitement l'évolution des méthodes scientifiques, livrant des outils puissants et polyvalents pour la synthèse de nombreux produits chimiques industriels. C'est notamment le cas de la réaction de Diels-Alder,¹⁵ découverte en 1928 et récompensée en 1950, mettant en avant la synthèse de cyclohexènes, c'est-à-dire la réaction de cyclisation [4+2] entre

deux entités alcéniques : un diène et un diénophile. La construction rapide et efficace de cycles à 6 chaînons, offrant une sélectivité contrôlée de 2 à 4 centres stéréogènes, donne accès à des squelettes carbonés sophistiqués et est très souvent employée dans la synthèse de molécules complexes comme les alcaloïdes ou les stéroïdes.

L'année 1954 est ensuite marquée par la découverte de l'oléfination de Wittig (Prix Nobel 1979), véritable novation pour la transformation de carbonyles en alcènes via l'emploi d'ylures de phosphore et la formation d'un intermédiaire oxaphosphétane.¹⁶ Ici encore, la réaction a d'ores et déjà prouvé son efficacité notamment à travers le contrôle de la stéréochimie pour la formation des isomères Z ou E et la large gamme de substrats compatibles. Par la suite, cette transformation connaîtra plusieurs modifications comme les réactions de Horner-Wadworth-Emmons, Still-Genari ou encore Schlosser. Deux années plus tard, le chimiste britannique Brown découvre l'hydroboration,¹⁷ permettant de transformer un alcène en alcool en présence de borane via une *syn*-hydroxylation. Lui aussi sera récompensé par un Prix Nobel en 1979.

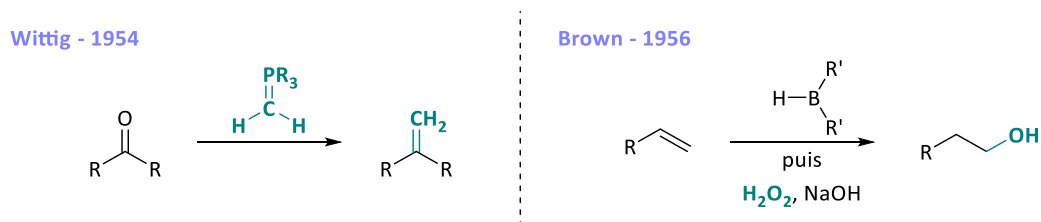


Figure 1.4 : Methodologies récompensées par le Prix Nobel de chimie en 1979

Découverte en pétrochimie en 1950, théorisée en 1970 par Chauvin et optimisée dans les années 1990, la métathèse des oléfines est une réaction exploitée massivement en industrie, de la pharmacie à la chimie des polymères. En limitant la formation de sous-produits grâce à une réorganisation atomique via un carbène métallique, cette transformation a connu plusieurs évolutions au cours des années. Le progrès le plus marquant réside dans le développement de nouveaux catalyseurs métalliques plus performants à base de molybdène, tungstène ou ruthénium ; ces travaux ont d'ailleurs valu le Prix Nobel de chimie 2005 à Chauvin, Grubbs et Schrock.¹⁸

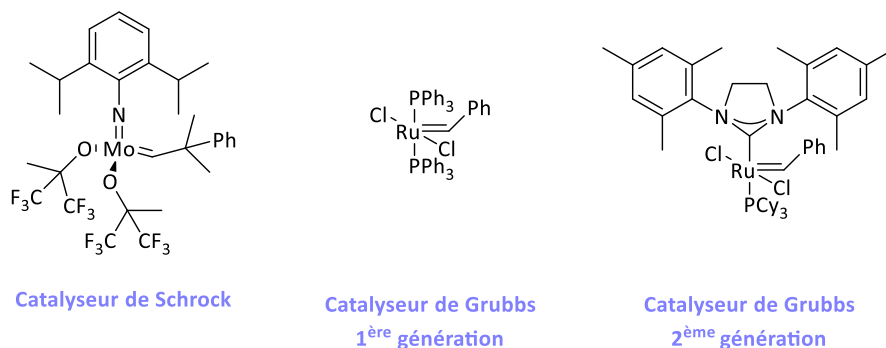


Figure 1.5 : Catalyseurs employés pour la métathèse des oléfines

Enfin, récompensés en 2010, il est indispensable de nommer les couplages au palladium ayant révolutionné le monde de la chimie organométallique, non seulement par leurs applications variées mais aussi par leur large éventail de substrats compatibles et leur tolérance fonctionnelle. Les couplages de Heck (1968), Kumada (1972), Sonogashira (1975), Negishi (1977), Stille (1977), Suzuki (1979) et Hiyama (1988) ont chacun apporté leur pierre à l'édifice, conduisant à la formation de liens C – C par l'intermédiaire d'une catalyse métallique et ce, à partir d'une variété de substrats importante (bore, étain, zinc...).¹⁹ Aujourd'hui, il s'agit de réactions largement employées en industrie pharmaceutique, notamment pour la production de molécules polycycliques complexes.

1.2.2.3 L'influence de Corey au XX^{ème} siècle

Elias James Corey est probablement le chimiste qui a eu l'impact le plus profond sur la synthèse organique moderne, non seulement par ses méthodologies, mais également par la manière dont il a transformé la conception même des synthèses. Son apport scientifique ne se limite pas à de simples réactions isolées mais conceptualise intégralement des méthodes fondamentales, avec plusieurs dizaines de méthodologies majeures et un nombre important de réactifs portant son nom. Depuis les années 1950, il totalise avec son groupe de recherche, environ 1 200 publications, rapportant plus de 300 méthodologies et plus de 200 synthèses totales.

Au début de sa carrière scientifique, introduisant officiellement la notion d'*umpolung*, Corey développe avec Seebach,¹⁴ la synthèse de dérivés dicarbonylés à partir de 1,3-dithianes lithiés. Un aldéhyde, initialement électrophile subit une inversion de polarité par l'action de dithiols en milieu acide. Le thioacétal formé peut ensuite être déprotoné par une base forte pour former le carbanion correspondant.

Mis en contact avec un électrophile (carbonyles, époxydes, halogénures) puis hydrolysé, le thioacétal conduit à la synthèse de dérivés carbonylés variés.

Corey-Seebach - 1979

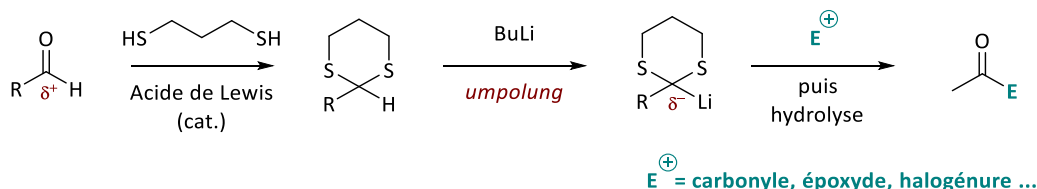


Figure 1.6 : Réaction de Corey – Seebach

En 1965, la réaction de Corey-Chaykovsky – basée sur les travaux préliminaires de Johnson en 1961 – est introduite, permettant l'obtention de cycles à 3 chaînons (époxydes, aziridines et cyclopropanes) via l'emploi d'ylures de soufre.²⁰ Cette réaction s'inscrit dans le répertoire des méthodes employées régulièrement en synthèse organique, non seulement de par sa grande étendue de substrats, mais aussi par sa diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *trans*, justifiable par la réversibilité de l'addition de l'ylure, menant à l'intermédiaire limitant l'encombrement stérique.

L'année 1972 est ensuite marquée par deux réactions clés, la réaction de Corey-Fuch,²¹ conduisant à la formation d'un alcyne vrai à partir d'un aldéhyde en présence de triphénylphosphine et de tétrabromure de carbone ; l'oxydation de Corey-Kim où l'utilisation de N-chlorosuccinimide (NCS), de diméthylsulfide et de triéthylamine induit l'oxydation d'un alcool en cétone correspondante, proposant ainsi une alternative douce et moins toxique aux réactifs à base de chrome (réactif de Jones).²²

Au cours de son parcours, le chimiste américain a également donné son nom à plusieurs réactifs synthétiques parmi lesquels le pyridinium chlorochromate (PCC – 1975), le réactif de Corey-Suggs,²³ oxydant les alcools primaires et secondaires en carbonyles et le réactif de Corey-Bakshi-Shibata (CBS – 1987),²⁴ dérivé boré de la proline, représentant une véritable révolution pour la catalyse asymétrique. Il permet la réduction énantiosélective d'un carbonyle en alcool secondaire chiral. Un cycle oxazaborolidine (acide de Lewis) en présence de borane conduit à la génération *in situ* de l'espèce réductrice active – formant une structure tridimensionnelle rigide – qui, par complexation au carbonyle, provoque le transfert de l'hydrure via un état de transition cyclique à 6 chaînons. Par ailleurs, il est également possible de citer

les réactions d'oléfination de Corey-Winter,²⁵ de macrolactonisation de Corey-Nicolaou,²⁶ ou encore la réaction de Corey-House,²⁷ toutes largement employées en chimie industrielle et plus spécifiquement pour la synthèse de produits naturels.

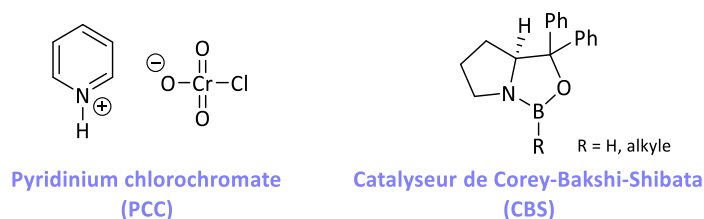


Figure 1.7 : Exemples de réactifs de Corey

Considéré comme l'un des chimistes organiciens les plus influents du XX^{ème} siècle, Corey reçoit de nombreuses distinctions prestigieuses telles que le Prix Wolf (1986) ou encore la National Medal of Science (1988). Il recevra également un prix Nobel en 1990, illustrant parfaitement l'impact de ses recherches tout au long de sa carrière.

1.2.2.4 XXI^{ème} siècle

Le XXI^{ème} siècle est, lui aussi, façonné par d'importantes avancées méthodologiques en chimie organique. Dès le début des années 2000, la chimie click provoque une évolution tangible pour la synthèse de bibliothèques moléculaires, ayant notamment un impact incontesté en chimie médicinale. Introduit par Karl Barry Sharpless en 2001, ce concept permet des réactions hautement sélectives avec d'excellents rendements, tout en tolérant une pléthore de fonctions chimiques. Un an plus tard, la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I) (CuAAC) fait son apparition simultanément et indépendamment dans les laboratoires de recherche des professeurs Sharpless et Meldal.²⁸ Cette transformation conduit à l'obtention de 1,2,3-triazoles à partir d'alcyne et d'azotures, proposant une sélectivité totale et des rendements quantitatifs. Aujourd'hui massivement utilisée en chimie des matériaux, la réaction click permet la fonctionnalisation efficace et sélective de surfaces et la synthèse industrielle de polymères fonctionnels précis, modulaires et hautement reproductibles. Le développement de la chimie click sera reconnu par l'attribution du Prix Nobel de chimie 2022, récompensant Sharpless et Meldal, ainsi que Carolyn Bertozzi. Cette dernière, pionnière de la chimie bio-orthogonale, a apporté une contribution fondamentale à la chimie click, notamment en appliquant ses concepts dans les systèmes biologiques.

Pour des raisons de biocompatibilité, elle remplace le cuivre par des alcyne cycliques contraints (cyclooctyne) pour le marquage de biomolécules directement dans les cellules vivantes.²⁹

Sharpless | Meldal - 2001



Bertozzi - 2004

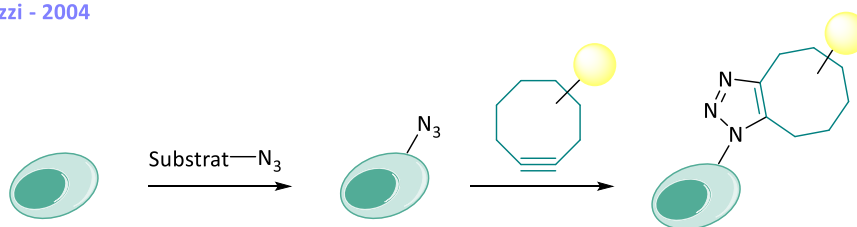


Figure 1.8 : Méthodologies récompensées par le Prix Nobel de chimie en 2022

Les dernières décennies sont inévitablement marquées par l'avancée incontestable des processus catalytiques, représentant aujourd'hui le cœur de la méthodologie moderne. Une première nouveauté est l'usage progressif de métaux abondants tels que le nickel, le fer ou le cobalt, en guise de catalyseurs. Avant cela, seuls les métaux précieux (Pd, Rh, Ir) étaient employés. Aussi, de nouveaux composés font leur apparition : les carbènes N-hétérocycliques (NHC), réputés pour agir comme catalyseurs et provoquer l'*umpolung* des aldéhydes, leur permettant ainsi de jouer le rôle de nucléophiles. Ils seront par la suite fortement employés comme ligands pour la formation de complexes métalliques (Pd, Pt, Ni, Ru). La catalyse supramoléculaire se distingue quant-à-elle par l'usage de vastes cavités moléculaires. En exploitant des interactions faibles (liaisons hydrogène, forces de Van der Waals), elle oriente les réactions chimiques pour offrir une sélectivité accrue et un contrôle rigoureux de la stéréochimie. Enfin, la fonctionnalisation C – H provoque un changement drastique d'approche catalytique. En effet, ce procédé, mettant en jeu des complexes organométalliques, conduit à la rupture de liaisons C – H, aromatiques ou aliphatiques, usuellement inactives. Le fonctionnement actuel de la catalyse par activation C–H repose largement sur les travaux de John F. Hartwig.³⁰ Ses contributions majeures, notamment pour les réactions d'amination et de borylation, alliées à une compréhension mécanistique poussée des cycles catalytiques (addition oxydante, insertion, élimination réductrice), ont transformé cette méthode en un outil de

synthèse fiable et universel. Elle est aujourd'hui incontournable dans l'industrie pharmaceutique pour l'élaboration de molécules complexes.

Introduite en 2008, la catalyse photorédox constitue aussi une belle innovation méthodologique. De fait, l'utilisation de la lumière visible permet l'activation de substrats initialement inertes via des processus radicalaires contrôlés. Les travaux concomitants des professeurs MacMillan, Yoon et Stephenson ont démontré que les catalyseurs à base d'iridium ou de ruthénium sont les meilleurs candidats pour l'activation photocatalytique, générant des espèces radicalaires via des transferts monoélectroniques (SET).³¹ De même que la photochimie, l'électrochimie représente aujourd'hui un domaine à part entière de la chimie organique. L'utilisation de courant électrique permet d'effectuer des transformations (oxydation, réduction) par l'emploi d'électrodes positives et négatives. Démocratisée au XXI^{ème} siècle par Baran et Lin, l'électrochimie permet un contrôle fondamental de la réactivité chimique et ce, par la maîtrise du flux électrique tout au long de la réaction.³² Aujourd'hui, il s'agit d'un domaine en pleine expansion car il propose une chimie plus propre et moins toxique, conduisant à des applications industrielles croissantes.

Parmi les progrès majeurs du XXI^{ème} siècle, il est essentiel de parler de la biocatalyse, étant définie comme la chimie catalysée par des enzymes. Pionnière dans ce domaine, Frances Arnold obtient le Prix Nobel de chimie en 2018 pour ses travaux sur l'évolution dirigée des enzymes.³³ De même, l'organocatalyse, où de petites molécules organiques font office de catalyseurs, marquera également un tournant dans la révolution catalytique et permettra à Benjamin List et David MacMillan d'obtenir le Prix Nobel de chimie en 2021 (cf 1.4.4.3).

1.2.3 Stratégies de cyclopropanation

Dans le contexte de cette thèse, les méthodologies de cyclopropanation sont mises à l'honneur. Un cyclopropane est, par définition, un cycle saturé à 3 chaînons possédant une forte tension de cycle (angles de 60°) et ayant de ce fait une réactivité élevée, assimilable à un système insaturé masqué. Leur contrainte angulaire confère aux cyclopropanes des propriétés synthétiques intéressantes, en tant que précurseurs d'architectures complexes (réarrangements, expansions de cycles) mais aussi pour le défi méthodologique qu'ils représentent (asymétrie, design moléculaire). Plusieurs méthodes de cyclopropanation sont décrites dans la littérature, les plus importantes sont passées en revue dans cette partie.

1.2.3.1 Voies carbénoïdes et carbéniques

1.2.3.1.1 Simmons-Smith

Découverte en 1958, la réaction de Simmons-Smith repose sur un mécanisme concerté impliquant un intermédiaire carbénoïde.³⁴ Cette transformation permet l'introduction d'un fragment méthylène sur une double liaison grâce à un carbène de zinc généré *in situ* à partir de diiodométhane et d'un couple zinc-cuivre. La coordination du zinc à l'alcène guide le transfert du groupe CH₂, assurant une excellente stéréosélectivité avec une rétention totale de la configuration de l'alcène de départ.

Simmons-Smith - 1958

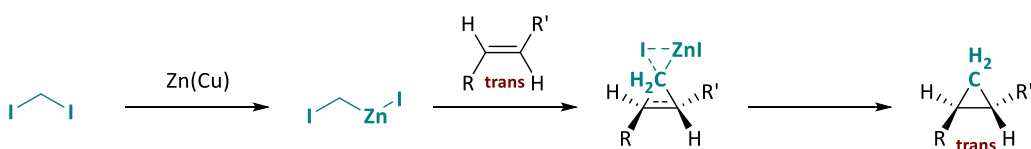


Figure 1.9 : Réaction de Simmons – Smith

Plusieurs alternatives sont aujourd'hui utilisées : l'emploi de diéthylzinc conduisant à une réactivité accrue (modification de Furukawa) ou le remplacement du diiodométhane par du dibromométhane permettant de diminuer les coûts.

1.2.3.1.2 Composés diazo

La perte de diazote étant favorisée thermodynamiquement, les composés diazo sont des précurseurs directs de carbènes. Il est possible de générer ces espèces hautement réactives avec ou sans catalyseur métallique. Dans le premier cas, la stabilisation du carbène par un métal, généralement le rhodium (II), permet une réactivité modulable ainsi qu'un contrôle accru de la stéréochimie et de la chimiosélectivité. À l'inverse, la génération d'un carbène libre par thermolyse ou photolyse abaisse la sélectivité de la transformation et peut causer des réactions parasites (insertion C – H, autres fonctions chimiques...).

Aujourd'hui, la cyclopropanation diazo-métal représente un pilier de la catalyse moderne, de par sa grande efficacité, illustrée par ses nombreuses applications en synthèse totale, mais aussi à travers sa version énantiosélective très développée, ouvrant la voie à la catalyse asymétrique (cf 1.4.4.1).

1.2.3.2 Corey-Chaykovsky

Introduite précédemment, la réaction de Corey-Chaykovsky est aussi une méthode de cyclopropanation.²⁰ Employée régulièrement en synthèse organique, cette transformation en deux étapes mène à l'obtention de cycles à trois chaînons par l'intervention d'un ylure de soufre, généré *in situ*. Compatible avec une multitude de fonctions chimiques et ne nécessitant pas de métaux de transition, elle a tout-de-même la limitation de n'être réactive que sur des alcènes déficients en électrons, ce qui réduit radicalement sa portée.

Corey-Chaykovsky - 1961

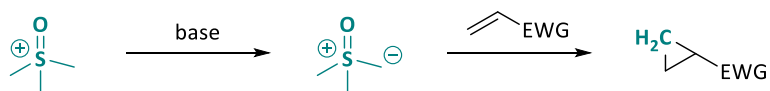


Figure 1.10 : Réaction de Corey – Chaykovsky

1.2.3.3 Cyclopropanation anionique

À l'instar de la réaction de Corey-Chaykovsky, la synthèse de cyclopropanes peut s'opérer par un processus anionique séquencé. Ce mécanisme repose généralement sur une addition de Michael suivie d'une fermeture intramoléculaire. Tout d'abord, la déprotonation d'un nucléophile (dinitriles, β -dicarboxylés, énolates stabilisés) provoque une addition de type Michael sur un alcène activé (énone, nitroalcène, acrylate). Puis, le motif cyclopropanique est obtenu par cyclisation intramoléculaire, causant le départ d'un groupement partant (halogène), initialement présent sur le nucléophile ou l'alcène activé.

Modèle cyclopropanation anionique

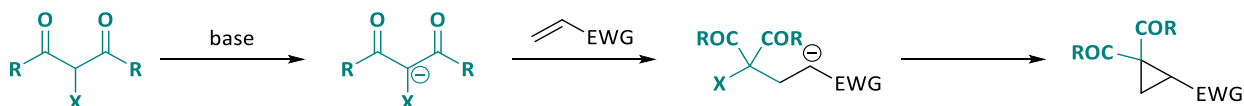


Figure 1.11 : Exemple d'une cyclopropanation par voie anionique

Ces processus anioniques possèdent de nombreux avantages, mais également quelques limitations. Premièrement, il s'agit de réactions non-carbéniques donc les conditions réactionnelles sont généralement plus douces, elles tolèrent une large gamme de fonctionnalités et peuvent permettre

d'obtenir des cyclopropanes fortement substitués. Enfin, la formation de plusieurs centres stéréogènes est diastéréosélective et peut être énantiosélective via des approches organocatalytiques. En revanche, selon la géométrie globale de la molécule, le cyclopropane peut s'avérer être difficile voire impossible à former, et la présence essentielle de base forte peut causer des réactions parasites telles que des épimérisations (perte de la diastéréosélectivité) ou des O-alkylations. De plus, ce processus requiert impérativement un alcène électrophile et la présence d'un nucléofuge pour permettre la cyclisation finale.

1.3 Synthèse totale de produits naturels

1.3.1 Généralités

La synthèse totale est une sous-discipline de la chimie organique qui se définit par la synthèse en laboratoire de molécules naturelles complexes, à partir de précurseurs simples et commercialement disponibles et ce, sans l'aide de processus biologiques sauf parfois l'emploi d'enzymes.

Les organismes vivants (plantes, champignons, bactéries), sont une source non-négligeable de molécules organiques biologiquement actives. Malheureusement, il est souvent difficile de les obtenir en grande quantité car elles possèdent une faible concentration naturelle et leur extraction nécessiterait la destruction de nombreux milieux naturels, ce qui pourrait mettre en danger les écosystèmes. À titre d'exemple, l'extraction initiale du paclitaxel (Taxol®), un anticancéreux majeur, nécessitait l'abattage de trois à six ifs du Pacifique centenaires pour traiter un seul patient, menaçant ainsi l'espèce d'extinction. Afin de limiter la détérioration de l'environnement tout en continuant la recherche de produits thérapeutiques, il est nécessaire de synthétiser ces produits en laboratoire. Ainsi, l'obtention de quantités de matières suffisantes pour la réalisation de tests précliniques et cliniques mènerait certainement à la découverte de molécules bioactives prometteuses.

En parallèle, la recherche en chimie médicinale ne cesse de progresser, notamment à travers l'analyse des effets biologiques d'analogues de molécules naturelles. Ils sont développés dans l'optique d'améliorer les propriétés pharmacologiques de la molécule initiale : augmentation de l'activité, amélioration de la biodisponibilité, réduction de la toxicité. Ainsi, le développement de nouveaux agents thérapeutiques symbolise l'union parfaite entre chimie organique, biologie et pharmacologie, mettant en lumière l'importance de chacune de ces trois disciplines pour atteindre un équilibre idéal entre sécurité, efficacité et sélectivité. Aujourd'hui, une partie des médicaments disponibles mondialement correspond à des analogues de molécules naturelles. C'est par exemple le cas du docetaxel (Taxotère®), dérivé

hémisynthétique du paclitaxel (Taxol®), offrant une activité doublée ainsi qu'une meilleure efficacité clinique, notamment en raison de sa solubilité accrue dans l'eau. C'est un anticancéreux utilisé fréquemment en chimiothérapie, pour le traitement des cancers du sein, du poumon ou de la prostate.³⁵

La synthèse multi-étapes mène bien souvent à l'obtention de squelettes architecturaux complexes, polycycliques, pouvant posséder un ou plusieurs centres asymétriques ainsi qu'une structure tridimensionnelle particulièrement sophistiquée. Depuis plusieurs siècles, le défi synthétique que représente la synthèse totale attise la curiosité de nombreux chimistes de par le monde, devenant ainsi un pilier fondamental de la chimie organique, en étroite collaboration avec la biologie pour le développement de traitements médicamenteux toujours plus performants.

1.3.2 Historique et jalons de la synthèse totale

1.3.2.1 Premières avancées historiques

Comme énoncé en introduction, la rupture du vitalisme marque un tournant fondateur en chimie organique et ce, par la proposition de la première synthèse de l'urée (Wöhler – 1828).³ Ainsi naît la synthèse totale. Dans un premier temps, des molécules simples telles que l'acide acétique (Kolbe – 1845),³⁶ l'éthanol (Berthelot – 1855)³⁷ ou la coumarine (Perkin – 1868)³⁸ sont synthétisées. En 1856, Perkin découvre par sérendipité qu'il est capable de synthétiser de la mauvéine à partir de l'aniline.³⁹ Cette découverte bouleverse le marché des teintures naturelles et déclenche l'essor de l'industrie chimique des colorants, faisant de la chimie organique une science industrielle. Peu de temps après, la synthèse de l'indigo⁴⁰ signe la première maîtrise d'un produit industriel complexe, polycyclique et intégralement conjugué.

La fin du XIX^{ème} siècle est ensuite marquée par une certaine complexification structurelle. Emil Fischer propose en 1890⁴¹ la première synthèse du glucose, introduisant pour la première fois les notions de centre asymétrique, de configuration absolue et de stéréoisomères, et donc plus fondamentalement de stéréochimie. Ensuite, en 1903, vient la synthèse totale du camphre, un produit naturel monoterpénique bicyclique particulièrement tendu, duquel Gustaf Komppa a pu prouver la structure.⁴² Cette percée a permis de s'affranchir de la dépendance au camphrier (ressource naturelle) pour des productions industrielles et médicinales.

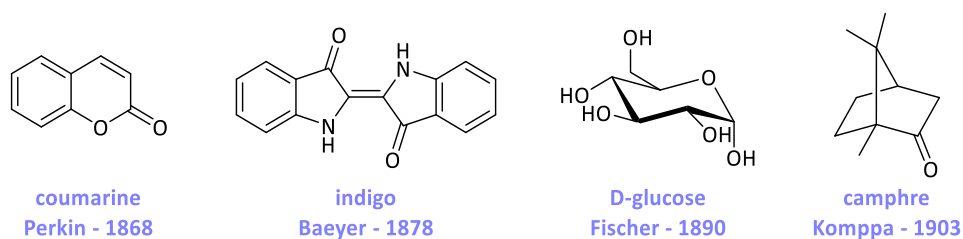


Figure 1.12 : Premiers composés naturels synthétisés

1.3.2.2 Complexité architecturale : alcaloïdes, terpènes et stéroïdes

Au début du XX^{ème} siècle, l'avènement de la synthèse polycyclique permet d'accéder à des squelettes bien plus élaborés. La synthèse des hétérocycles prend son envol, marquant une étape cruciale dans la maîtrise de la connectivité atomique et de la stéréochimie des systèmes cycliques.

La première guerre mondiale initie la conception de molécules naturelles par biomimétisme et ce, à travers la première synthèse totale de la tropinone (Robinson – 1917),⁴³ précurseur de l'atropine, utilisée comme traitement médical de survie immédiat pour soulager les soldats exposés aux agents suffocants. Cette synthèse, inspirée de la nature elle-même, illustre parfaitement le concept de cascade réactionnelle, ou de réaction dite "one-pot". De fait, la mise en réaction de succinaldéhyde, de méthylamine et d'acétonedicarboxylate conduit directement au produit final désiré.

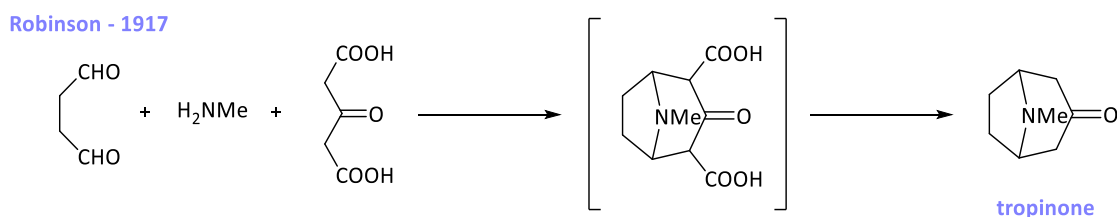


Figure 1.13 : Première synthèse totale de la tropinone

Cette synthèse provoque également la mise en exergue des alcaloïdes, alors très peu étudiés ou dont les structures ne sont pas encore élucidées. Définis comme des molécules naturelles polycycliques – la plupart asymétriques – et possédant un ou plusieurs atomes d'azote, les alcaloïdes représentent aujourd'hui plus de 8 000 structures identifiées, attirant la curiosité des organiciens de par leurs activités biologiques importantes mais également par le défi synthétique qu'ils représentent. Le début du XX^{ème} siècle est notamment marqué par les synthèses de la nicotine (Pictet – 1904),⁴⁴ de la cocaïne (Willstätter – 1923)⁴⁵ ou de la lobéline (Wieland – 1929).⁴⁶

En parallèle des recherches portant sur les alcaloïdes, Léopold Ruzicka formalise la composition isoprénique, c'est-à-dire l'union de fonctions isoprènes (C_5H_8), un hydrocarbure diénique insaturé, pour la construction de molécules naturelles variées : les terpènes. Il formule la règle de l'isoprène stipulant que les terpènes sont assemblés par des liaisons "tête-à-queue" d'unités structurales isoprènes et classés selon le nombre de ces fonctions, c'est-à-dire par multiples de 5 (monoterpènes, sesquiterpènes...). Il énonce également que cette complexité terpénique peut être rationalisée par la théorie biosynthétique.⁴⁷ Par des collaborations avec l'industrie de la parfumerie et fort de son expertise dans le domaine des terpènes, Ruzicka élabore les premières synthèses de macrocycles et plus particulièrement de muscs macrocycliques révolutionnant la parfumerie avec des alternatives durables et plus respectueuses de l'environnement.⁴⁸

Dans la seconde moitié de sa carrière, il s'intéresse aux hormones sexuelles masculines et synthétise l'androstérone (1934)⁴⁹ et la testostérone (1935),⁵⁰ faisant de lui l'un des chimistes les plus influents dans la chimie des stéroïdes (tétracycles triterpénoïdes), ce qui lui vaudra un Prix Nobel en 1939, conjointement avec le chimiste allemand Butenandt.

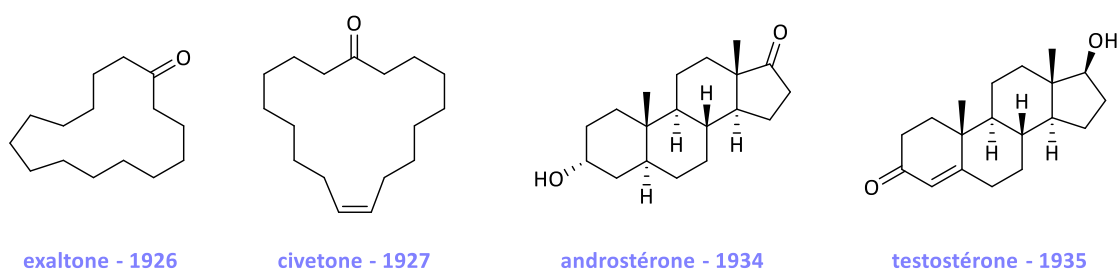


Figure 1.14 : Molécules naturelles synthétisées par Ruzicka au XX^{ème} siècle

1.3.2.3 Woodward et Corey : une maîtrise architecturale

Robert Burns Woodward, aujourd'hui considéré comme l'instaurateur de la synthèse organique d'alcaloïdes, a marqué tout un siècle par son génie. En 1944, il publie, avec son étudiant W. E. Doering, la première synthèse totale de la quinine, considérée comme « l'un des plus remarquables exploits scientifiques de ce XX^{ème} siècle ».⁵¹ S'ensuivent alors de nombreuses synthèses totales menant à des architectures moléculaires toujours plus élaborées : le cholestérol et la cortisone en 1951,⁵² la strychnine en 1954,⁵³ la chlorophylle A en 1960⁵⁴ mais surtout la vitamine B₁₂ en 1972,⁵⁵ en étroite collaboration avec le Prof. Eschenmoser. Cette dernière représente alors un projet historique monumental, impliquant le

travail d'une centaine de chimistes et aboutissant à une synthèse totale de plus de 90 étapes, après douze années de recherche.

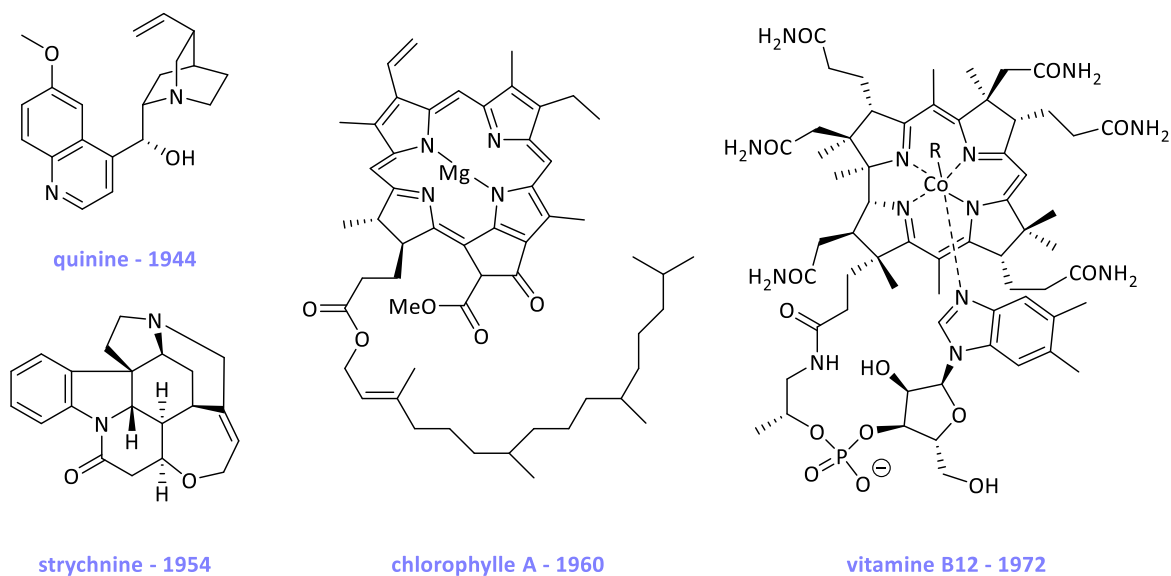


Figure 1.15 : Molécules naturelles synthétisées par Woodward au XX^{ème} siècle

Au travers de sa carrière, Woodward se démarque par ses démonstrations brillantes de synthèse organique mais de surcroît, il provoque également un tsunami dans l'analyse mécanistique ainsi que dans la planification multi-étapes, passant d'un art empirique à une science rationnelle et prédictive. Il introduit la notion de contrôle orbitalaire et instaure les règles de Woodward-Hoffmann permettant de prévoir la stéréochimie attendue lors de réactions péricycliques (cycloadditions, réarrangements sigmatropiques, électrocyclisations).⁵⁶ Il sera l'unique récipiendaire du Prix Nobel de chimie en 1965, récompensant l'intégralité de ses travaux portant sur la synthèse organique.

À partir des années 1960, Elias James Corey succède à Woodward comme figure dominante de la synthèse totale. L'histoire dira que le premier en a fait un art intellectuel tandis que le second l'a démocratisé comme science méthodique. De fait, Corey devient une référence stratégique mondiale, de par ses nombreuses méthodologies et synthèses totales, mais surtout en théorisant l'analyse rétrosynthétique. Cette approche révolutionnaire consiste à déconstruire une molécule cible complexe en synthons plus simples via des déconnexions logiques, rendant la synthèse plus prévisible et accessible.⁵⁷

Au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle, Corey et son groupe de recherche ne synthétisent pas moins de 250 produits naturels parmi lesquels figurent la longifolène en 1961,⁵⁸ plusieurs prostaglandines en 1969⁵⁹ ou encore les ginkgolides A en B en 1988.⁶⁰

Corey - 1988

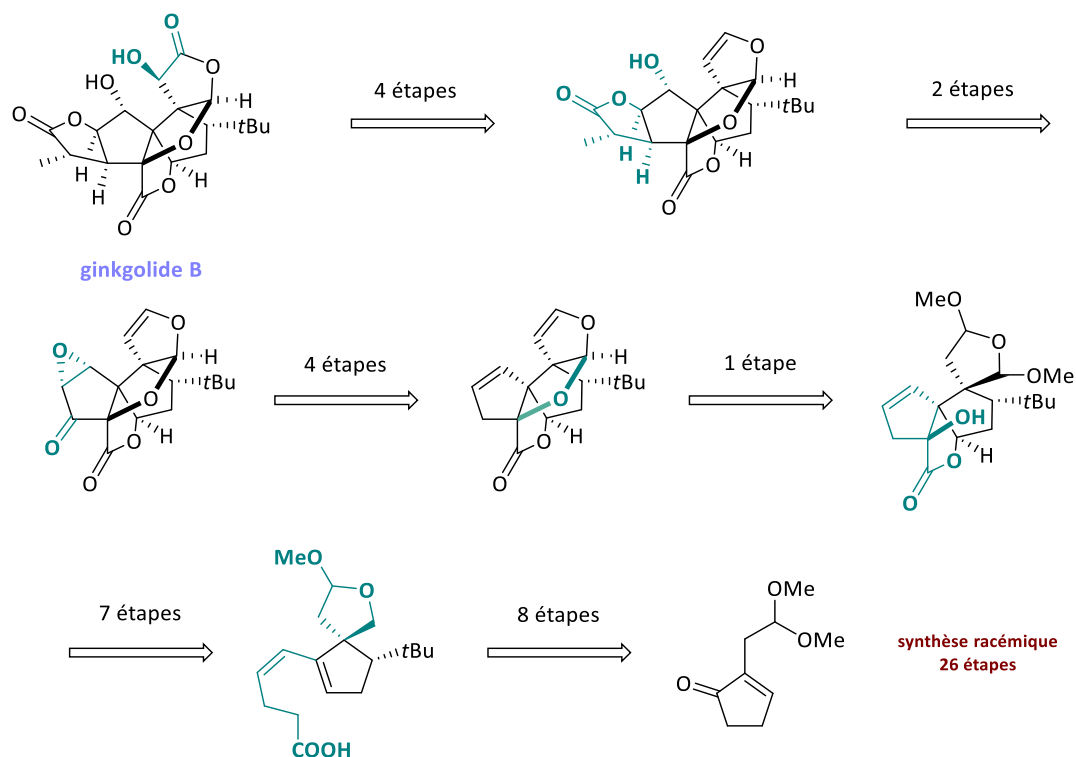


Figure 1.16 : Approche rétrosynthétique de la ginkgolide B

La synthèse totale contemporaine repose sur un héritage combiné des travaux des professeurs Woodward et Corey, alliant l'approche intellectuelle rigoureuse de l'un et la formalisation méthodique universelle de l'autre.

1.3.2.4 XXI^{ème} siècle : une nouvelle ère commence

Prenant la relève de Corey, K. C. Nicolaou se spécialise lui aussi dans la synthèse totale de produits naturels et propose l'élaboration de squelettes monumentaux et bien plus denses (> C₄₀). S'appuyant sur les innovations méthodologiques, il perfectionne l'utilisation de réactions en cascade, dans lesquelles une seule étape permet de réaliser plusieurs transformations chimiques subséquentes, et s'attelle à la synthèse de molécules historiquement considérées comme "irrémédiables". Dans cet esprit, il propose en

1994, simultanément aux travaux du professeur Holton, une synthèse totale du Taxol®,⁶¹ un alcaloïde hors-norme ayant démontré une activité anticancéreuse exceptionnelle. Sa structure polycyclique constituée de 11 stéréocentres, est hautement fonctionnalisée et possède un squelette très contraint. Cette proposition synthétique amorce le début d'une course scientifique acharnée entre les grands groupes de recherche du XXI^{ème} siècle (Danishefsky, Baran, Carreira, Sarpong ...) mais représente surtout une avancée majeure pour le développement de nouveaux traitements médicamenteux. La synthèse totale devient alors un moteur d'innovation pharmaceutique permettant de pallier aux impasses thérapeutiques.

Nicolaou - 1994

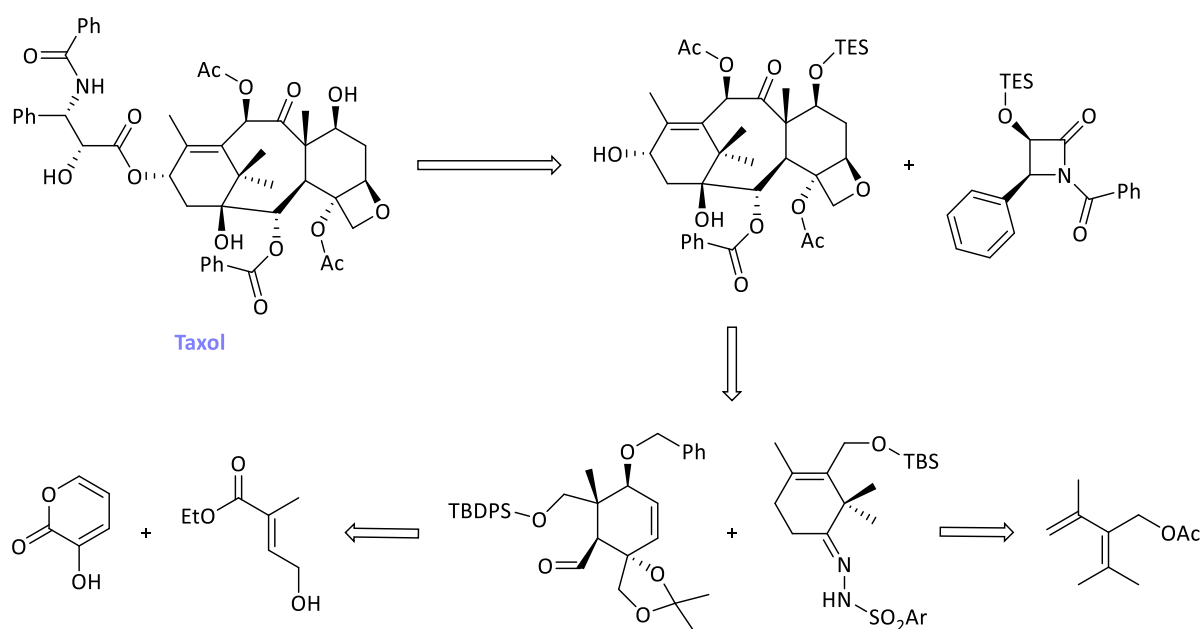


Figure 1.17 : Approche rétrosynthétique du Taxol®

1.3.2.5 Applications en médecine

Beaucoup de molécules naturelles, issues d'organismes marins ou terrestres, possèdent des propriétés biologiques fascinantes (anticancérogènes, antiviraux, immunosuppresseurs) mais ne sont disponibles qu'en quantité limitée dans la nature. Il est donc indispensable de concevoir des synthèses capables de fournir ces composés en quantité raisonnable pour engager des essais précliniques ou cliniques. Et c'est là que la synthèse totale trouve son intérêt ! Le développement quotidien de nouvelles méthodes de synthèse allié à l'outil intellectuel universel qu'est la rétrosynthèse, permettent non seulement de cibler des composés naturels hautement fonctionnalisés mais également d'établir des bibliothèques structurales complexes, en étroite collaboration avec les pharmacologues et les biologistes. Ainsi, un ciblage précis d'analogues non-

naturels, avec des modifications ciblées visant à optimiser les propriétés pharmacologiques (solubilité, stabilité, toxicité), peut être réalisé de façon à obtenir des composés plus efficaces pour des usages médicaux.

La synthèse totale s'intègre aujourd'hui parfaitement dans l'écosystème pharmaceutique et agit comme une interface multidisciplinaire entre chimie organique, biologie moléculaire, modélisation computationnelle, génie des procédés et chimie médicinale.

1.3.3 Stratégies de synthèse

Plusieurs stratégies de synthèse ont vu le jour au cours des dernières décennies. Dépendamment des cibles visées, les défis synthétiques diffèrent et l'approche choisie est cruciale pour optimiser la voie de synthèse.

1.3.3.1 Synthèse linéaire

Une synthèse linéaire est caractérisée par un enchaînement séquentiel de réactions, à partir d'un substrat de départ unique. Elle est souvent considérée comme moins efficace car chaque étape dépend de la réussite de la précédente et le rendement global est généralement assez faible. Les synthèses qui privilégient cette approche sont usuellement courtes et ne font pas face à de nombreux défis stéréochimiques.

1.3.3.2 Synthèse convergente

La stratégie dite convergente, consiste en la préparation indépendante de plusieurs synthons réactionnels relativement simples, assemblés pour construire une architecture plus complexe. Cette voie est très utilisée en synthèse totale en raison de son efficacité en termes de temps, plusieurs réactions pouvant être lancées de front pour la préparation des fragments ; et en terme de performance globale, le rendement global étant souvent plus élevé qu'en synthèse linéaire et les molécules cibles sont plus élaborées (protéines, dendrimères, alcaloïdes).

1.3.3.3 Synthèse divergente

La synthèse divergente se définit par l'utilisation d'un intermédiaire commun pour accéder à une bibliothèque complète de composés finaux. L'attrait de cette stratégie est surtout relevé par la chimie médicinale. De fait, dans l'objectif de générer des analogues divers et variés possédant un cœur commun,

l'utilisation de la synthèse divergente offre une productivité remarquable, permettant d'effectuer des tests biologiques sur une vaste banque de dérivés moléculaires en peu de temps.

1.3.3.4 Synthèse biomimétique

La voie de synthèse biomimétique s'inspire de la biosynthèse naturelle d'une molécule. Elle met en jeu des réactions chimiques s'apparentant aux cascades enzymatiques naturelles (oxydations, cyclisations...) afin de reproduire les transformations effectuées dans la nature. La première synthèse d'alcaloïdes, celle de la tropinone en 1917,⁴³ illustre parfaitement le biomimétisme à travers une cascade réactionnelle engageant trois précurseurs simples. La voie biomimétique permet usuellement de confirmer ou d'infirmer des hypothèses quant à la formation de produits complexes dans la nature, notamment grâce à des mécanismes réactionnels.

1.3.3.5 Hémisynthèse

Pour terminer, l'hémisynthèse est une synthèse débutant par l'utilisation d'un précurseur avancé produit par un organisme vivant (plantes, champignons, bactéries) et disponible en quantité abondante dans la nature. La structure carbonée principale subit alors des modifications chimiques afin d'atteindre des molécules cibles gagnant généralement un degré de complexité ou conduisant à une accentuation de la bioactivité.

1.3.4 Carbasucres : analogues carbonés des glucides naturels

La chimie des sucres est démocratisée par Emil Fischer dès la fin du XIX^{ème} siècle. Il mène en effet des travaux révolutionnaires sur le sujet, et sera récompensé par le Prix Nobel de chimie en 1902.⁶² La synthèse de nombreux sucres dont les premiers aldoses et cétooses, la connectivité du glucose, la projection de Fischer pour en représenter la stéréochimie, la reconnaissance enzymatique à travers le concept clé – serrure, toutes ces avancées novatrices viennent poser les bases de la chimie des glucides.

Les carbasucres, héritage scientifique des sucres, en sont des analogues structuraux, reprenant les principes établis par Fischer et limitant les inconvénients principaux des cycles pyranoses et furanoses notamment l'hydrolyse enzymatique due à l'équilibre hémiacétal/forme ouverte. Structuellement, la substitution de l'oxygène anomérique par un groupement méthylène confère à ces analogues une stabilité métabolique accrue. Cette modification préserve l'architecture globale du sucre, notamment sa stéréochimie et ses groupements hydroxyles, tout en maintenant l'intégrité des cycles à cinq ou six

chaînon. Ces analogues carbocycliques présentent un fort potentiel médicamenteux grâce à leur capacité d'inhibition enzymatique. Leur complémentarité de forme avec les glucosidases – enzymes responsables de l'hydrolyse des oligosaccharides en monosaccharides – leur permet de bloquer le métabolisme des sucres et leur passage dans la circulation sanguine. Ils sont d'ores et déjà utilisés pour des applications thérapeutiques modernes, notamment pour réguler la glycémie dans la maladie du diabète de type 2.

1.3.4.1 Valiolamine et voglibose

Depuis sa découverte en 1984 à partir du bouillon de fermentation de la bactérie *Streptomyces hygroscopicus subsp. Limoneus*, la (+)-valiolamine a démontré des propriétés biologiques intéressantes, notamment en tant qu'inhibiteur des α -glucosidases.⁶³ De fait, en présence de l'enzyme, elle imite l'état de transition de cette dernière avec les sucres, ce qui résulte en une liaison forte au site actif et provoque une inhibition de l'action enzymatique. Ce potentiel pharmaceutique est également retrouvé chez différentes molécules naturelles de la famille telles que la (+)-valienamine et la (-)-1-epi-valiolamine.

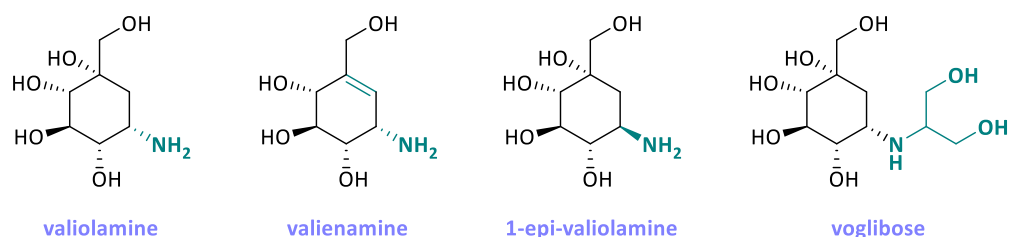


Figure 1.18 : Carbasucres de type valiolamine

En 1986, cherchant à accentuer les propriétés pharmacologiques de la valiolamine, le groupe de recherche du professeur Horii découvre que l'alkylation de l'amine primaire de la valiolamine permet d'obtenir une molécule nettement plus active, le voglibose, aussi nommé AO-128.⁶⁴ Commercialisé pour la première fois sous le nom de Basen® en 1994 par la société pharmaceutique japonaise *Takeda Pharmaceutical Company*, le voglibose est désormais l'un des trois principaux composés antidiabétiques faisant partie de la famille des inhibiteurs d' α -glucosidases.

D'un point de vue synthétique, les carbasucres représentent un intérêt considérable pour les chimistes de synthèse. En effet, il s'agit de petites molécules organiques, possédant 5 centres stéréogéniques contigus ainsi que de nombreux groupements hydroxyles et amine leur conférant une grande polarité. Le défi synthétique couplé au potentiel pharmaceutique élevé fait du voglibose une cible de premier choix pour le développement d'une nouvelle voie de synthèse efficace et concise.

1.4 Asymétrie en chimie organique

1.4.1 Généralités

En chimie, l'asymétrie découle de l'organisation tridimensionnelle des atomes d'une structure moléculaire dépourvue d'éléments de symétrie (axe, plan, centre). L'entité asymétrique n'est pas superposable à son image dans un miroir et cette propriété, appelée chiralité, confère aux molécules des comportements différenciés lorsqu'elles interagissent avec des environnements eux-mêmes chiraux. Généralement, un composé chiral possède au moins un centre asymétrique (ou stéréogène) défini comme un carbone hybridé sp^3 lié à quatre substituants différents. Les deux stéréoisomères non-superposables, possédant la même constitution mais une disposition spatiale différente, sont nommés énantiomères. Il existe d'autres types de chiralité (axiale, planaire, hélicoïdale) mais elles ne feront pas l'objet de cette thèse. Une synthèse est dite asymétrique lorsqu'elle produit exclusivement ou préférentiellement un énantiomère par rapport à un autre.

La pureté énantiomérique d'un composé est détectée grâce à son activité optique et peut être caractérisée par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) sur phase stationnaire chirale, par polarimétrie (mesure du pouvoir rotatoire), par dichroïsme circulaire ou par spectroscopie RMN (via l'utilisation d'agents de dérivatisation chiraux). Ces analyses permettent de mesurer l'excès énantiomérique, reflétant la pureté optique du produit.

L'asymétrie est un élément crucial en pharmacologie. De fait, les deux énantiomères d'une molécule peuvent avoir des activités biologiques et des propriétés thérapeutiques radicalement différentes. Un exemple emblématique de ce cas de figure est l'administration du thalidomide dans les années 1950.⁶⁵ Commercialisé sous forme racémique comme sédatif et anti-nauséeux, il a provoqué une catastrophe sanitaire mondiale, entraînant plusieurs milliers de malformations congénitales graves lors de la prise du médicament par des femmes enceintes. Bien que la littérature historique attribue souvent l'activité sédatrice à l'énantiomère (*R*) et les effets tératogènes à la forme (*S*), la réalité biologique est plus complexe. En effet, le thalidomide est une molécule qui subit une racémisation spontanée *in vivo*. Il est donc impossible de séparer durablement les activités biologiques de chaque énantiomère. L'idée selon laquelle cette tragédie aurait pu être évitée en commercialisant uniquement l'énantiomère pur (*R*) est un mythe tenace : une fois ingérée, la forme chirale pure se transforme rapidement en un mélange des deux configurations.

Cependant, ce cas a profondément transformé la réglementation pharmaceutique et a renforcé l'importance du contrôle de l'asymétrie pour la production de composés énantiomériquement purs en chimie médicinale. Aujourd'hui ces notions fondamentales sont au cœur du développement pharmaceutique où chaque énantiomère d'une potentielle cible médicamenteuse est préalablement testé, donnant parfois lieu à la commercialisation de deux médicaments aux effets thérapeutiques distincts ; par exemple le Darvon (analgésique) et le Novrad (antitussif), les deux énantiomères du propoxyphène. L'importance de la maîtrise de l'asymétrie dans la conception de médicaments repose sur les processus de reconnaissance moléculaire. La majorité des systèmes biologiques étant hautement chiraux, les interactions qui en découlent sont stéréospécifiques : la géométrie relative des partenaires moléculaires détermine donc l'efficacité ou la toxicité du principe actif.

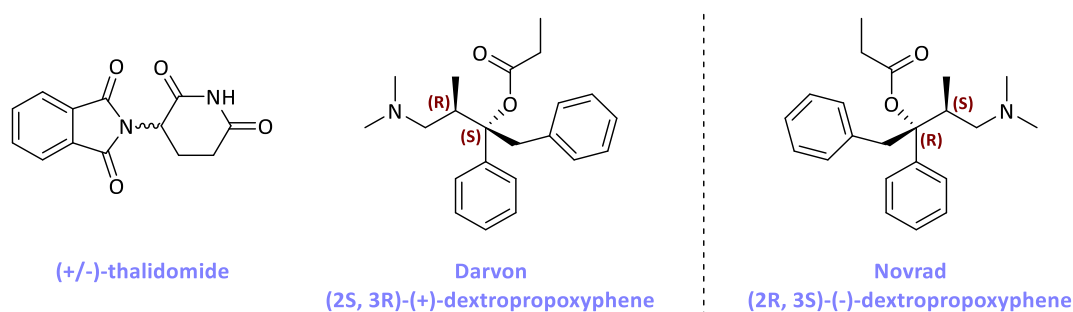


Figure 1.19 : Molécules thérapeutiques dans lesquelles l'asymétrie joue un rôle crucial

Trois grandes stratégies constituent historiquement et conceptuellement les piliers de la synthèse énantiosélective. Les deux premiers seront brièvement abordés puis le troisième sera détaillé dans ce manuscrit.

Premièrement, la majorité des molécules naturelles (acides aminés, sucres, alcaloïdes) sont homochirales, c'est-à-dire qu'elles n'existent que sous une seule forme asymétrique. Ces composés énantiomériquement purs – lorsqu'ils sont présents en quantité abondante et peu coûteux – peuvent être utilisés comme matières premières pour la synthèse organique. Cette bibliothèque de molécules naturelles est communément appelée pool chiral. L'information stéréochimique présente initialement sur les substrats est directement exploitée pour construire des molécules complexes avec une stéréochimie préétablie.

Ensuite, l'une des principales voies d'accès à des composés optiquement purs est la résolution chirale, un procédé visant à séparer de façon optimale les deux énantiomères d'un mélange racémique. Classiquement, les énantiomères sont convertis en diastéréoisomères en présence d'un agent chiral puis séparés par purification conventionnelle (cristallisation ou chromatographie). D'autres options sont l'emploi d'une phase stationnaire chirale conduisant à la séparation directe des énantiomères par chromatographie ou l'utilisation d'enzymes capables de transformer sélectivement l'un des stéréoisomères sans interagir avec le second. Néanmoins, quel que soit le type de résolution chirale employé, la limite fondamentale reste le rendement maximal de 50% dû à l'isolation unique d'un énantiomère. Afin d'améliorer ces méthodes et de valoriser l'intégralité du substrat racémique, la résolution cinétique dynamique a été développée. Ici, une combinaison de deux processus distincts – une racémisation continue du substrat et une résolution cinétique énantiosélective irréversible – conduit à l'obtention de composés chiraux énantipurs avec un rendement théorique de 100%, marquant un réel impact dans les méthodes de séparation énantiosélective.

Enfin, la synthèse asymétrique par induction de chiralité lors de transformations chimiques diverses est aujourd'hui la stratégie dominante pour accéder à des composés énantioenrichis. Les possibilités d'induction asymétrique sont variées et sont présentées ci-dessous.

1.4.2 Émergence de la synthèse asymétrique

Le point de départ de la chimie asymétrique remonte aux travaux de Louis Pasteur au milieu du XIX^{ème} siècle. Cherchant à expliquer pourquoi l'acide paratartrique (mélange racémique) n'agit pas sur la polarisation de la lumière, il observe que les cristaux de tartrate de sodium existent sous deux formes, images miroir l'une de l'autre et non-superposables, et qu'elles dévient chacune la lumière dans une direction opposée. Il évoque alors la dissymétrie moléculaire, établissant pour la première fois le lien entre structure moléculaire et activité optique.⁶⁶ Il reste, encore aujourd'hui, l'instaurateur principal de l'asymétrie en chimie organique. Il faudra cependant attendre l'année 1894, pour qu'apparaisse le terme officiel de chiralité lors d'une conférence donnée par Lord Kelvin.

En 1874, la géométrie tétraédrique du carbone est proposée indépendamment et simultanément par Van't Hoff et Le Bel, introduisant la théorie moderne de la stéréochimie et justifiant ainsi la présence des deux formes énantiomères de certaines molécules.⁶⁷ À cette période, les isomères optiques sont séparés par résolution chirale via la formation de sels diastéréoisomériques en présence d'agents chiraux. Puis,

quelques années plus tard, apparaît le concept déterminant de synthèse asymétrique, conduisant à la formation directe et sélective de l'un des énantiomères. Le premier exemple reconnu est souvent attribué aux travaux de Willy Marckwald en 1904, qui utilise un alcaloïde chiral, nommé brucine, pour décarboxyler l'acide éthylméthylmalonique produisant les formes (*R*) et (*S*) de l'acide 2-méthylbutanoïque avec un léger excès.⁶⁸ Cette première démonstration synthétique illustre qu'une substance chirale peut induire de l'asymétrie sur un précurseur achiral.

Marckwald - 1904

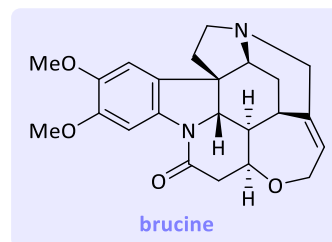
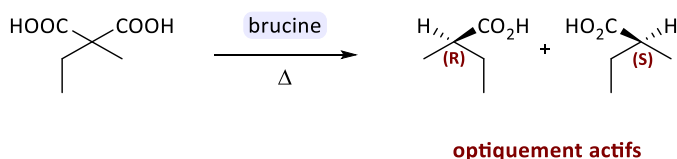


Figure 1.20 : Premier exemple de synthèse asymétrique

À partir du début des années 50, plusieurs chimistes s'évertuent à trouver des modèles permettant de prédire la stéréochimie attendue lors de réactions populaires telle que l'addition nucléophile sur des composés carbonylés chiraux. Quelques règles de contrôle stéréochimique se succèdent, apportant sans cesse une amélioration à la précédente, les plus communes étant les modèles de Cram⁶⁹ et de Felkin - Anh⁷⁰ puis de Cram-chélate.⁷¹ Deux approches permettent de rationaliser le stéréocontrôle. La première fondée sur l'encombrement stérique – introduit par Cram et formalisé par Felkin, Anh et Eisenstein – s'appuie sur l'analyse des états de transition pour minimiser les interactions de torsion. La seconde, spécifique aux systèmes comportant des hétéroatomes et des métaux chélatants, repose sur le modèle de chélation privilégiant la formation d'un intermédiaire cyclique rigide. Venant compléter ces modèles de prédiction, les règles de priorité de Cahn – Ingold – Prelog (1966) visent à donner une certaine homogénéité à l'ensemble des articles scientifiques et ce, par la démocratisation d'une nomenclature universelle concernant la configuration absolue des centres chiraux (*R* ou *S*) et l'isométrie géométrique des alcènes (*Z* ou *E*).⁷²

Portée par les avancées de l'industrie pharmaceutique, la synthèse asymétrique devient ensuite un pilier stratégique du développement de nouveaux médicaments. Dès les années 1960, la catalyse asymétrique, illustrée par les travaux pionniers de Knowles, Noyori et Sharpless, a révolutionné la synthèse énantiosélective, complétée ensuite par l'usage des auxiliaires chiraux d'Evans.

Le tournant des années 2000 a marqué une nouvelle ère avec l'émergence de l'organocatalyse. Cette approche moderne ne se contente pas de bousculer les méthodologies classiques ; elle s'inscrit pleinement dans les principes de la chimie verte, offrant des procédés plus durables et respectueux de l'environnement.

1.4.3 Stratégies d'induction de la chiralité

Le développement de stratégies permettant de contrôler l'asymétrie représente aujourd'hui un axe majeur de la synthèse organique. Les approches modernes incluent notamment l'utilisation d'auxiliaires chiraux, de réactifs chiraux, ou encore de catalyseurs chiraux, qu'ils soient métalliques, organiques ou enzymatiques. Ces méthodologies permettent d'obtenir des niveaux d'énantiosélectivité très élevés et jouent un rôle déterminant dans la préparation de molécules complexes, en particulier dans le contexte de la synthèse de composés biologiquement actifs.

1.4.3.1 Induction par le substrat lui-même

En présence de centres chiraux préexistants sur la molécule, il est envisageable d'adopter une stratégie de contrôle stéréosélectif basé sur les modèles présentés précédemment comme Cram ou Felkin – Anh. Ainsi, la diastéréosélectivité obtenue dépend uniquement de la chiralité initiale du substrat de départ et peut être contrôlée par les effets stériques ou stéréoélectroniques.

1.4.3.2 Induction par greffage d'un groupement chiral éphémère

L'utilisation d'auxiliaires chiraux représente une stratégie majeure en synthèse asymétrique. Développé dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle, leur principe repose sur l'introduction d'un fragment chiral sur un substrat racémique, suivie d'une transformation diastéréosélective puis du clivage de l'auxiliaire pour retrouver la fonction chimique initiale. À travers un environnement chiral temporaire, les énantiomères deviennent des diastéréoisomères et possèdent, de ce fait des propriétés physiques différentes. Une fois l'auxiliaire clivé, l'information stéréochimique est conservée et le produit chiral est obtenu avec une excellente énantiosélectivité.

L'une des contributions les plus importantes dans ce domaine provient des travaux de David A. Evans, créateur des auxiliaires d'Evans, dérivés d'oxazolidinones chirales.⁷³ La rigidité structurale ainsi que l'encombrement important apportés par la copule engendrent un contrôle assidu de la stéréochimie lors de l'approche des réactifs. De fait, le centre stéréogène impose un état de transition minimisant les

interactions stériques et conduisant à l'obtention d'un produit hautement diastéréosélectif. Véritable référence, l'aldolisation d'Evans exploite la puissance des auxiliaires chiraux de type oxazolidinone. En combinant une base et un acide de Lewis à base de bore, un complexe chélaté rigide est généré et impose une stéréosélectivité remarquable. Après formation d'un énolate de bore, la réaction procède par un état de transition cyclique à 6 membres, de type Zimmerman-Traxler, où l'une des faces est bloquée par l'encombrement spatial de l'auxiliaire chiral, définissant alors la configuration absolue du centre stéréogène formé.⁷⁴

Evans - 1981

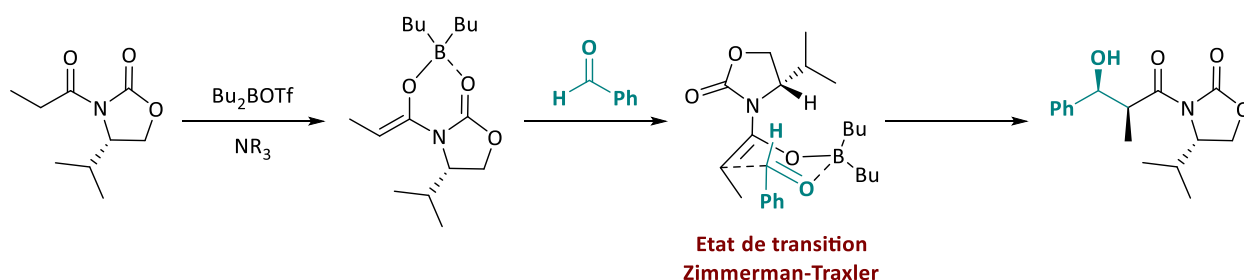


Figure 1.21 : Réaction d'aldolisation d'Evans

Au-delà de l'aldolisation, les oxazolidinones d'Evans s'étendent à diverses transformations asymétriques – telles que l'alkylation ou l'halogénéation – et constituent des outils de choix en synthèse totale de produits naturels.

Pionnier dans l'élaboration et l'utilisation d'auxiliaires chiraux, le monde de la synthèse asymétrique doit également à Evans de nombreuses méthodologies innovatrices telles que les réductions diastéréosélectives des β -hydroxycétones d'Evans-Saksena⁷⁵ ou de Tishchenko-Evans⁷⁶ ou encore les cycloadditions asymétriques de Diels-Alder catalysées au cuivre.⁷⁷ Par des modèles mécanistiques détaillés (états de transition, géométrie de l'énolate, gêne stérique), il a profondément amélioré la prédictibilité des réactions asymétriques. À l'instar de Corey, il s'est imposé comme une figure incontournable de la chimie organique contemporaine.

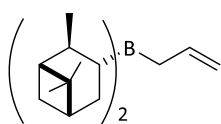
Propulsés par les travaux d'Evans, les processus utilisant des auxiliaires chiraux ont dominé la chimie asymétrique pendant les années 1980–1990, notamment à travers l'utilisation de la pseudoéphédrine (Myers), des sulfonamides (Ellman) ou du camphorsultam (Oppolzer), en complément aux oxazolidinones

d'Evans. Toutefois, quelques inconvénients à cette stratégie subsistent, notamment au regard des principes de la chimie verte. L'installation momentanée et l'élimination du groupement chiral imposent deux étapes supplémentaires qui réduisent l'économie d'atomes et le rendement global. Ces limites incitent à privilégier, lorsque c'est possible, des processus catalytiques énantiosélectifs. Malgré cela, les auxiliaires chiraux demeurent l'une des méthodes les plus robustes pour atteindre des niveaux élevés de stéréosélectivité, d'autant que le développement de procédés de recyclage améliore aujourd'hui leur viabilité économique et environnementale.

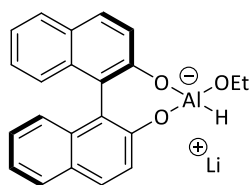
1.4.3.3 Induction par réactifs asymétriques

L'induction asymétrique par l'emploi de réactifs chiraux est une stratégie de synthèse dans laquelle la stéréosélectivité d'une réaction est contrôlée par un réactif possédant lui-même une chiralité définie. À l'inverse des auxiliaires chiraux – liés de manière covalente au substrat – le réactif chiral interagit de façon éphémère au cours de la transformation, transmettant son information stéréochimique au moment de la formation de la liaison. Ce processus repose sur la différenciation des faces énantiotopiques d'un substrat prochiral. La sélectivité est dictée par la stabilité relative des états de transition, favorisant l'attaque sur la face énergétiquement plus stable. Parmi les outils classiques, les allylboranes de Brown permettent d'accéder à des alcools homoallyliques énantioenrichis,⁷⁸ le BINAL-H assure la réduction asymétrique des carbonyles et les bases de Koga facilitent la synthèse d'éthers d'énol silylés chiraux.⁷⁹

Addition sur les carbonyles

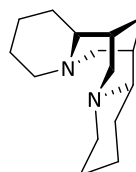


(-)-Ipc₂ allyl borane

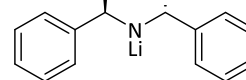


BINAL - H

Bases chirales



sparteine



base de Koga

Figure 1.22 : Exemples de réactifs asymétriques

Une fois encore, des obstacles viennent compliquer l'utilisation massive de ce type de réactifs. Bien souvent, le composé chiral est particulièrement coûteux et doit être présent en quantité stœchiométrique dans le milieu réactionnel, limitant l'économie d'atomes. Tout comme les auxiliaires chiraux, les réactifs asymétriques ont eu une place importante en synthèse organique avant l'essor massif de la catalyse

énantiosélective. Désormais, il s'agit d'une méthode moins employée excepté pour certains réactifs qui continuent de prouver leur efficacité en synthèse totale.

1.4.4 Essor de la catalyse asymétrique

Véritable pilier de la synthèse asymétrique, la catalyse énantiosélective se distingue par l'usage d'une infime quantité de catalyseur (métallique, organique ou enzymatique). Ce procédé permet de créer efficacement une vaste gamme de molécules chirales hautement pures, s'imposant comme un outil indispensable pour la synthèse de produits naturels bioactifs.

1.4.4.1 Complexes organométalliques chiraux

1.4.4.1.1 Fondements historiques et figures pionnières

Trois chimistes ont joué un rôle déterminant dans l'essor de la catalyse asymétrique et ce, à partir des années 80-90 : William S. Knowles, Ryoji Noyori et K. Barry Sharpless. Leurs travaux révolutionnaires, portant principalement sur la catalyse métallique, ont d'ailleurs été récompensés par le Prix Nobel de chimie en 2001.

Les catalyseurs métalliques sont introduits pour la première fois en 1968 à travers le développement de l'hydrogénation asymétrique. Knowles emploie des ligands phosphines chiraux (DIPAMP) sur des catalyseurs à base de rhodium pour ajouter de l'hydrogène à une double liaison prochirale et produire sélectivement un seul isomère (*cis* ou *trans*) avec un haut excès énantiomérique.⁸⁰ Travaillant pour l'entreprise américaine Monsanto, il utilise sa méthodologie novatrice pour le développement industriel du L-DOPA, un médicament luttant contre la maladie de Parkinson. Originellement, le procédé synthétique reposait sur une séquence racémique nécessitant la résolution chirale des deux énantiomères finaux et conduisant donc à la perte de 50% du produit. L'utilisation d'un catalyseur métallique chiral a permis de produire le L-DOPA avec une pureté de 95% au terme de 3 étapes, avec une amélioration notable du rendement global. Ultérieurement, Noyori apporte lui-aussi sa contribution à l'hydrogénation asymétrique en développant de nouveaux ligands chiraux (BINAP) associés à des catalyseurs à base de ruthénium.⁸¹ Son amélioration réside principalement dans l'élargissement spectaculaire du spectre d'application et dans l'efficacité remarquable de ces nouveaux catalyseurs.

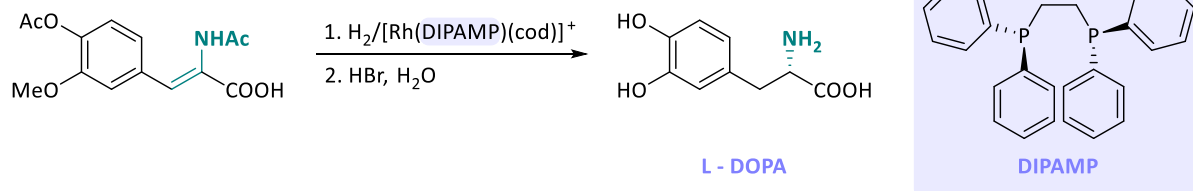


Figure 1.23 : Hydrogénation asymétrique pour la synthèse du L-DOPA

Les ligands chiraux représentent l'élément clé de la catalyse asymétrique métallique. Ils contrôlent la géométrie du complexe métallique et l'approche du substrat. L'utilisation du complexe métal-ligand chiral impose un environnement tridimensionnel dissymétrique lors de la transformation chimique, menant à des états de transitions diastéréoisomériques. Les interactions stériques et électroniques favorisent alors un état plutôt que l'autre, menant à un produit énantiopur en fin de réaction, le tout en utilisant une quantité minime de catalyseur.

Utilisée dans d'innombrables synthèses de produits naturels, l'époxydation asymétrique de Sharpless est une réaction incontournable en chimie organique. La conversion d'alcools allyliques en 2,3-époxyalcools chiraux est réalisée avec une haute énantiosélectivité en présence de titane tétraisopropoxyde, de tartrate de diéthyl chiral et d'hydroperoxyde de tert-butyle.⁸² De même, Sharpless a également développé la dihydroxylation d'alcènes, en utilisant un catalyseur d'osmium, un co-oxydant (NMO) et des ligands chiraux dérivés de la quinine.⁸³ Ces découvertes ont eu un impact scientifique et industriel majeur en rendant plus accessible et efficace l'introduction d'atomes d'oxygène dans les structures complexes. Elles permettent aussi d'accéder à des puretés énantiomériques élevées à partir de petites quantités de catalyseur, facilitant leur utilisation dans le domaine médical, avec des applications concrètes dans des synthèses industrielles à grande échelle comme celle du Taxol®.

Sharpless - 1980

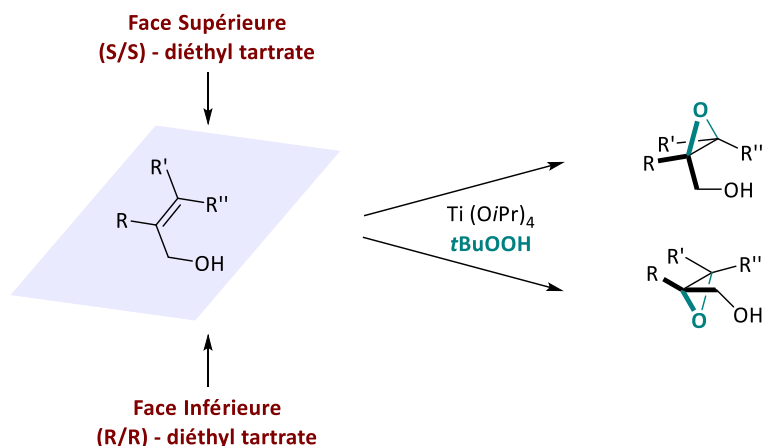


Figure 1.24 : Epoxydation asymétrique de Sharpless

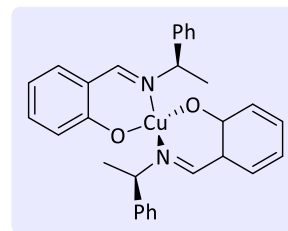
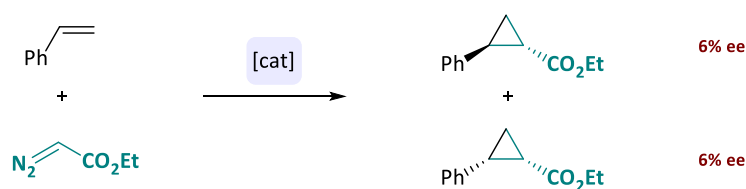
La catalyse métallique a franchi des étapes majeures au XXI^{ème} siècle. Au-delà des travaux fondateurs de Sharpless, Noyori et Knowles, la catalyse asymétrique s'est diversifiée vers des transformations complexes, comme la formation de cycles. Dans le cadre de ce manuscrit, l'emphasis sera mise sur la cyclopropanation asymétrique catalysée par des métaux de transition.

1.4.4.1.2 Cyclopropanation asymétrique catalysée par les métaux de transition

Présents dans de nombreuses molécules pharmaceutiques, les cyclopropanes représentent un vrai défi synthétique, spécifiquement lorsqu'il s'agit de les introduire de manière asymétrique au sein d'une molécule complexe. Plusieurs groupes de recherche se sont penchés sur cette problématique au cours des dernières décennies et de grandes méthodologies ont vu le jour.

Actuellement, la cyclopropanation asymétrique par catalyse métallique est principalement réalisée à partir de composés diazo, agissant comme précurseurs de carbènes. Hitoshi Nozaki rapporte, en 1966, la première cyclopropanation asymétrique utilisant un complexe de cuivre et un ligand chiral.⁸⁴ Transformant la découverte de Nozaki en procédé industriel, Aratani développe des catalyseurs au cuivre plus performants et les emploie pour la production d'insecticides de la famille des pyréthriinoïdes.⁸⁵ Doyle, Jacobsen et Davies apportent ensuite chacun leur pierre à l'édifice et introduisent des catalyseurs métalliques (Rh, Rh₂, Cu, Ru) et de nouveaux ligands chiraux (BOX, DOSP) toujours plus compétitifs, donnant accès à des niveaux d'énantiosélectivité toujours plus élevés.⁸⁶

Nozaki - 1966



Aratani - 1985

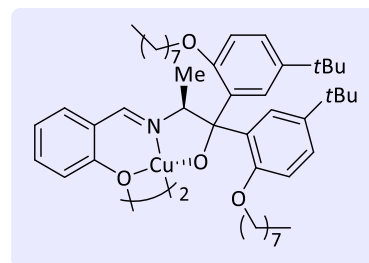
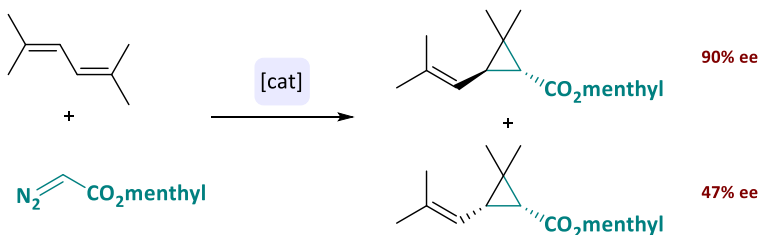


Figure 1.25 : Premières cyclopropanations asymétriques par catalyse métallique

Le rhodium reste aujourd'hui le métal privilégié pour la formation de cyclopropanes énantioenrichis mais la recherche actuelle se tourne davantage vers des métaux plus abondants tels que le fer ou le cobalt, notamment à travers les catalyseurs porphyriniques développés récemment par le groupe de Zhang.⁸⁷ Ces derniers ont d'ailleurs démontré des avancées significatives dans le domaine (énantiosélectivité, rendement) et ont permis d'étendre le spectre des substrats compatibles aux esters insaturés et aux nitriles.

Zhang - 2004

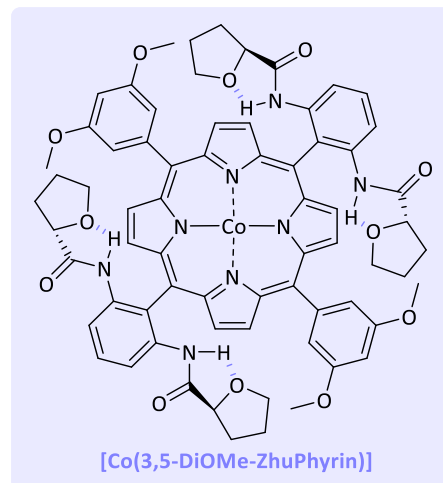
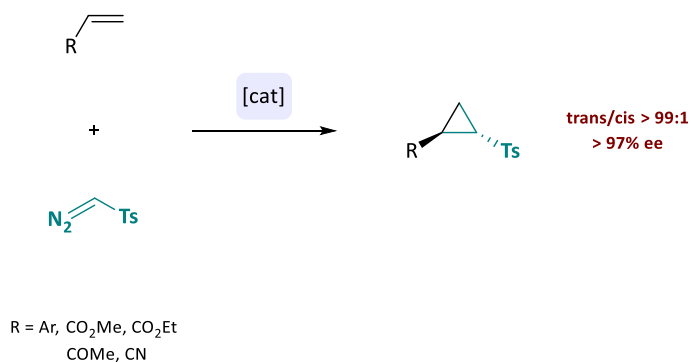


Figure 1.26 : Cyclopropanation asymétrique avec un catalyseur porphyrinique

Parallèlement, André B. Charette, aujourd'hui considéré comme l'un des grands experts de cyclopropanation asymétrique, s'inspire de la réaction de Simmons-Smith pour en développer une version chirale. Compte tenu du faible coût et de la toxicité raisonnable du zinc, il génère des carbénoïdes de zinc couplés à des ligands chiraux pour l'installation énantiosélective de groupements méthylènes sur des alcènes riches en électrons. Ses méthodes ont permis de transformer une réaction historiquement non asymétrique en une transformation hautement énantiosélective et fiable.

Un premier axe de ses travaux s'est porté vers le développement d'une famille de ligands amphotères chiraux – les dioxaborolanes – capables de se complexer efficacement avec le zinc pour générer un environnement asymétrique autour du carbénoïde.⁸⁸ Ainsi, le fragment CH₂ peut être transféré de manière énantiosélective. Ces ligands asymétriques, possédant des sites actifs basiques et acides, ont montré leur potentiel en générant des cyclopropanes énantioenrichis à partir d'alcools allyliques variés, plus ou moins encombrés, avec des rendements et des excès énantiomériques élevés (>90%ee). Dans un second temps, sa recherche s'est concentrée sur l'utilisation catalytique de zinc, réduisant ainsi les risques d'explosion lors de la manipulation d'organozinciques à grande échelle et limitant la quantité de déchets produits. Dans ces méthodes, le zinc génère et transfère le carbénoïde de manière catalytique, pour conduire à des phénylcyclopropanes à partir d'éthers allyliques ou de dérivés styréniques.⁸⁹

Charette - 1998

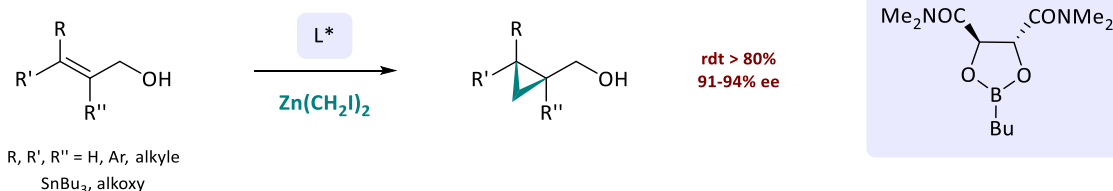


Figure 1.27 : Cyclopropanation asymétrique inspirée de la réaction de Simmons – Smith

1.4.4.2 Systèmes enzymatiques et biocatalyse chirale

Les enzymes sont des catalyseurs asymétriques naturels réputés, leur site actif – une cavité tridimensionnelle dans laquelle se produit la transformation – étant hautement chiral et conduisant par conséquent à des énantiosélectivités quasi-parfaites. Elles sont capables de réaliser diverses réactions incluant des oxydations, réductions, époxydations, hydroxylations, estérifications, aldolisations ou encore aminations. Généralement, ces réactions ont lieu dans des conditions très douces et offrent des sélectivités remarquables. Bien que le modèle historique "clé-serrure" de Fischer ait posé les bases de la

reconnaissance enzymatique, il reste trop simpliste et omet notamment la dynamique moléculaire. En réalité, c'est l'ajustement flexible et les interactions multiples (liaisons hydrogènes, hydrophobes, Van der Waals) qui stabilisent un état de transition unique, assurant un contrôle stéréosélectif exceptionnel (ee > 99 %).

Véritables moteurs du métabolisme naturel, les enzymes sont exploitées par les chimistes depuis des décennies. Plus récemment, la bio-ingénierie s'est tournée vers la création de catalyseurs sur mesure. Frances Arnold, prix Nobel 2018, a révolutionné ce domaine avec l'évolution dirigée : en imitant et en accélérant la sélection naturelle, cette méthode produit des enzymes ultra-spécifiques qui ouvrent la voie à une chimie plus durable et respectueuse de l'environnement.³³

Arnold - 2014

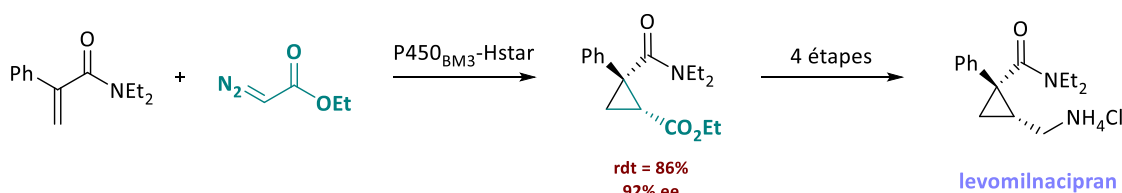


Figure 1.28 : Cyclopropanation asymétrique par catalyse enzymatique⁹⁰

1.4.4.3 Organocatalyse énantiosélective

1.4.4.3.1 Principes de l'organocatalyse

Popularisée au début des années 2000 par Benjamin List et David MacMillan, l'organocatalyse est un procédé catalytique basé sur l'utilisation de petites molécules organiques en guise de catalyseurs chimiques. Ces derniers apportent de nombreux avantages à la synthèse asymétrique : ils sont généralement peu coûteux, possèdent une faible toxicité et une haute stéréosélectivité et sont souvent moins sensibles à l'air et à l'eau que les catalyseurs métalliques. De plus, leur manipulation est relativement simple et ils possèdent une bonne tolérance fonctionnelle. Qu'ils interagissent de façon covalente ou non avec les substrats, ces catalyseurs permettent d'obtenir des composés à haute pureté énantiomérique et sont reconnus pour former des liaisons carbone – carbone et carbone – hétéroatome. Parmi les différents modes d'activation, les principaux reposent sur la formation d'un intermédiaire énamine ou iminium, sur l'usage de carbènes N -hétérocycliques (NHC) ou sur l'emploi d'interactions non-covalentes (liaisons hydrogènes, interactions ioniques...) avec les ammoniums quaternaires ou les

thiourées par exemple. Parfois, la combinaison de plusieurs modes d'activation permet de favoriser des réactions en cascade (dites monotopes), c'est-à-dire conjuguant plusieurs étapes réactionnelles successives et/ou simultanées.

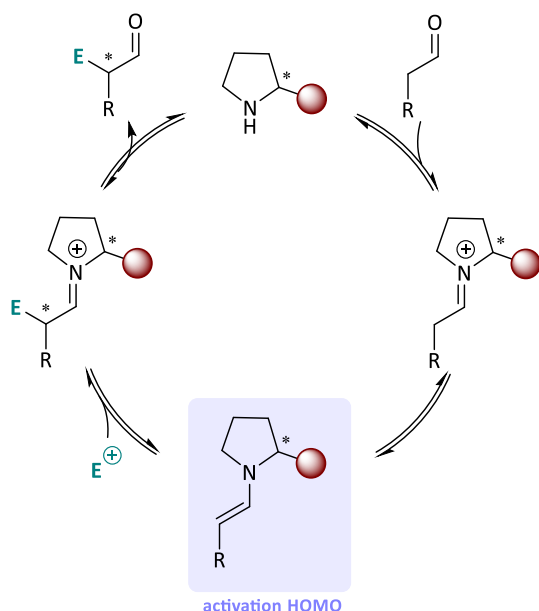
1.4.4.3.2 Évolution historique et travaux fondateurs

Dès le début du XX^{ème} siècle, les prémices de l'organocatalyse apparaissent lorsque des chimistes utilisent de petites molécules naturelles, comme les acides aminés, pour catalyser des réactions. En 1971, Hajos et Parrish proposent une aldolisation asymétrique intramoléculaire catalysée par la L-proline, offrant des niveaux d'énantiosélectivité très élevés.⁹¹ Il faudra cependant attendre les années 2000 pour que l'organocatalyse passe d'une curiosité de laboratoire à un outil synthétique performant, très largement utilisé en synthèse de composés pharmaceutiques.

Basé sur la réaction d'Hajos-Parrish, l'organocatalyse via la formation d'une énamine est développée par B. List, au sein du groupe de C. F. Barbas III.⁹² Ce processus, utilisant une amine secondaire chirale (telle que la L-proline), permet l'activation de composés carbonylés – aldéhydes et cétones – par formation d'un intermédiaire énamine réactif (orbitale HOMO plus élevée). Ce dernier réagit ensuite sur un électrophile, permettant la fonctionnalisation en α de manière énantiosélective. Privilégiée pour le développement de synthèses asymétriques éco-compatibles, cette approche permet d'accéder à une large gamme de transformations telles que l'aldolisation, les additions de Michael, la réaction de Mannich ou encore les processus d' α -amination.

Similairement, MacMillan initie quant à lui l'organocatalyse via la formation d'un iminium dans laquelle une amine secondaire chirale – imidazolidinone – active des composés carbonylés α,β -insaturés par abaissement de l'énergie de l'orbitale LUMO et formation d'un intermédiaire ionique iminium.⁹³ Ainsi, des additions de Michael, des époxydations ou des cycloadditions de Diels-Alder deviennent réalisables de façon énantiosélective par attaque du nucléophile sur l'alcène activé.

Voie A : intermédiaire énamine



Voie B : intermédiaire iminium

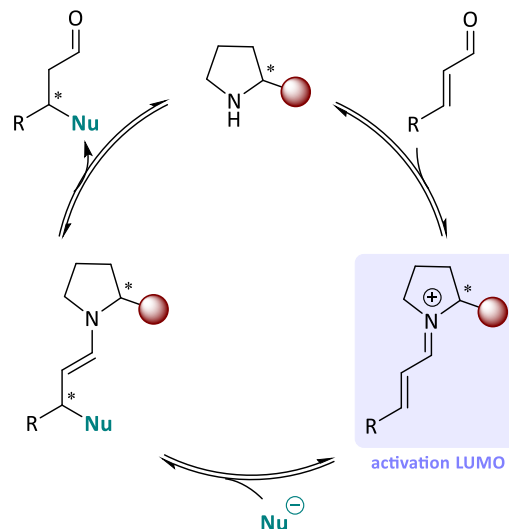


Figure 1.29 : Mécanismes catalytiques par voie énamine et iminium

Les travaux fondateurs de Benjamin List et David MacMillan portant sur le développement de l'organocatalyse seront récompensés par le Prix Nobel de chimie en 2021.

Dans le sillage des travaux de Benjamin List illustrant l'efficacité de la proline pour les aldolisations, les groupes de Jørgensen et Hayashi ont indépendamment développé des catalyseurs plus réactifs, plus sélectifs et plus polyvalents. Devenus des outils majeurs de l'organocatalyse asymétrique, les éthers silylés de diarylprolinol ont rapidement montré une réactivité accrue couplée à des énantiosélectivités excellentes sur un large éventail de substrats.⁹⁴ Dérivés de la proline, ces organocatalyseurs possèdent un alcool prolinol protégé par un groupement silyle (TMS, TBS) ainsi que deux groupements aryles volumineux, apportant un environnement stérique chiral. Enfin, la présence de l'amine secondaire permet de catalyser des réactions chimiques par des processus énamine et/ou iminium. La sélectivité de la réaction provient principalement de l'orientation des groupements aromatiques, générant une face encombrée – donc défavorisée – et une face accessible sur le substrat réactionnel. L'approche électrophile ou nucléophile a alors lieu préférentiellement sur la face dégagée, ce qui conduit à l'obtention d'une forte énantiosélectivité. Ces aminocatalyseurs sont aujourd'hui au cœur du développement de cascades réactionnelles. Ces processus permettent de forger plusieurs liaisons et centres asymétriques en une seule

opération, accroissant ainsi la complexité moléculaire de manière spectaculaire. Cette approche s'inscrit dans les principes de la chimie verte en facilitant l'accès à des systèmes polycycliques complexes à partir de précurseurs simples.

Jørgensen - 2005

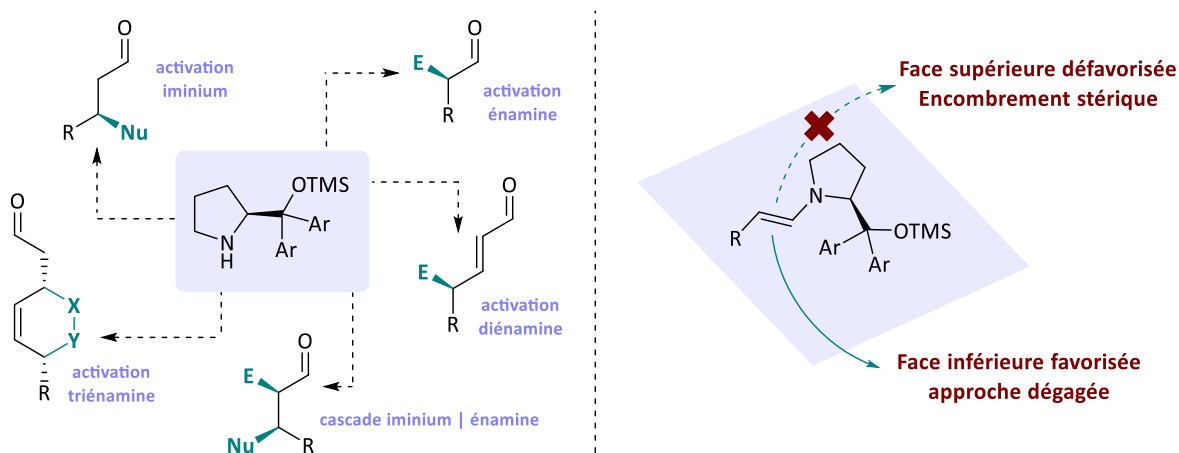


Figure 1.30 : Utilisations des éthers de diarylprolinol

Bien que d'autres familles d'organocatalyseurs – tels que les NHCs, les thiourées, les sels d'ammonium chiraux ou les alcaloïdes de cinchona – soient aujourd'hui incontournables, leurs mécanismes et applications ne seront pas approfondis ici par souci de concision.

En définitive, offrant une alternative simple et souvent durable à la catalyse métallique, l'organocatalyse est devenue un outil majeur de la synthèse asymétrique moderne de par sa simplicité expérimentale et sa tolérance fonctionnelle importante, mais aussi à travers ses nombreuses applications en synthèse totale de produits naturels. De fait, l'absence de métaux et les énantiosélectivités extrêmement élevées obtenues font des organocatalyseurs des candidats parfaits pour la formation de squelettes tridimensionnels complexes.

1.4.4.3.3 Cyclopropanation asymétrique par organocatalyse

Les cyclopropanations asymétriques par organocatalyse constituent un domaine plus récent que les méthodes métalliques (Rh, Cu, Zn). Elles ont émergé au milieu des années 2000, dans le sillage du développement de l'organocatalyse moderne. Reprenant le principe des cyclopropanations anioniques,

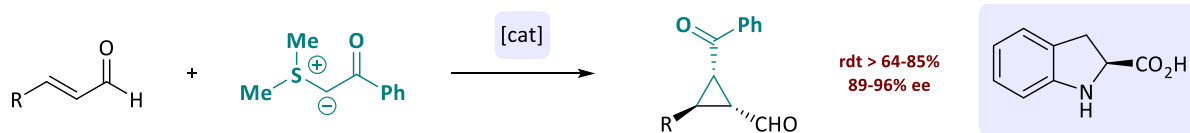
les approches organocatalytiques s'effectuent principalement par une séquence d'addition de Michael suivie d'une cyclisation ou d'une alkylation intramoléculaire, générant plusieurs stéréocentres en une réaction monotope.

Dans cette thèse, seules les cyclopropanations énantiosélectives faisant intervenir les organocatalyseurs de type prolinol seront détaillées. Il est toutefois important de noter que plusieurs autres grandes familles de catalyseurs organiques – alcaloïdes de cinchona, squaramides, thiourées – ont aussi démontré leur habileté à former des cyclopropanes hautement énantioenrichis et ce à partir d'accepteurs de Michael divers et variés : nitroalcènes, énone, cyanosulfones conjuguées, coumarines...⁹⁵

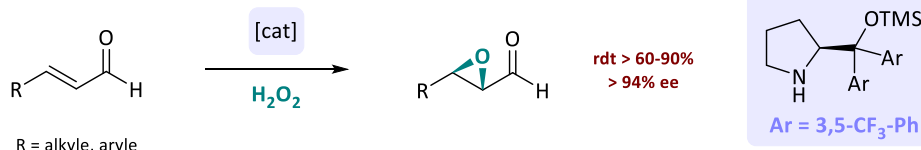
Parmi les aminocatalyseurs, les éthers de diarylprolinol dominent la cyclopropanation asymétrique. Leur efficacité repose sur la nature des intermédiaires réactionnels (énamine ou iminium) : la liaison covalente avec le substrat génère une activation forte et un environnement stérique rigide. Il en résulte une excellente énantiosélectivité et une grande diversité de substrats compatibles.

En 2005, MacMillan rapporte pour la première fois une méthodologie de cyclopropanation énantiosélective catalysée par des dérivés de proline, à partir d'un aldéhyde α,β -insaturé et d'un ylure de soufre.⁹⁶ Parallèlement, le groupe de Jørgensen développe une méthode d'époxydation énantiosélective sur des énales, employant les éthers de diarylprolinol comme organocatalyseurs.⁹⁷ La synergie entre ces deux processus a mené aux publications concomitantes de Córdova⁹⁸ et Wang⁹⁹ en 2007, décrivant la synthèse de cyclopropanes par une cascade réactionnelle addition de Michael – cyclisation. Ce procédé repose sur une activation par formation d'ions iminiums à partir d'aldéhydes α,β -insaturés en présence de bromomalonates, le tout médié par des éthers de diarylprolinol.

MacMillan - 2005



Jørgensen - 2005



Wang | Córdova - 2007

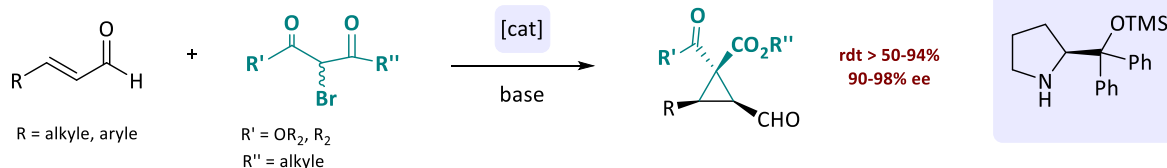


Figure 1.31 : Cyclopropanation par organocatalyse via la formation d'iminium

Par la suite, de nombreux groupes de recherche ont étendu la portée de ces méthodes de cyclopropanation via une activation de type iminium. Ces travaux ont permis d'élargir le champ d'application à des énales plus complexes – substitués par divers groupements alkyles, aryles ou même aziridines en position 4 – tout en atteignant des excès énantiomériques supérieurs. En parallèle, l'optimisation structurale des aminocatalyseurs chiraux a permis d'affiner encore davantage le contrôle de la sélectivité de la réaction. La diversité des nucléophiles compatibles a aussi été étendue : cétones α -halogénées, halogénonitrométhanés, chlorures de benzyle substitués, ylures de sulfoxonium ... Plus étonnant, ces méthodologies ont été adaptées à la synthèse de structures complexes telles que les cyclopropanes-spirooxindoles. Enfin, la portée de ces réactions a été élargie à d'autres accepteurs de Michael, notamment les nitrooléfines ou les cétones α,β -insaturées.⁹⁵

À l'inverse, la synthèse énantiosélective de cyclopropanes par catalyse énamine reste aujourd'hui peu documentée. En 2015, Alemán a toutefois proposé une méthode "one-pot" pour obtenir des nitro-cyclopropanes.¹⁰⁰ D'abord, l'intermédiaire énamine généré à partir de l'aldéhyde crée la première liaison C – C, puis l'ajout d'une base déclenche une substitution nucléophile qui ferme le cycle. Cette approche offre d'excellents ratios diastéréo- et énantiosélectifs. À ce jour, aucun exemple d'organocatalyse via la formation d'une énamine asymétrique n'a été recensé sur des accepteurs de Michael différents des aryls-bromo-nitrooléfines. De plus, la synthèse de cyclopropanes impliquant un nucléophile portant un groupement partant par ce mode d'activation n'est pas encore documentée.

Alemán - 2015

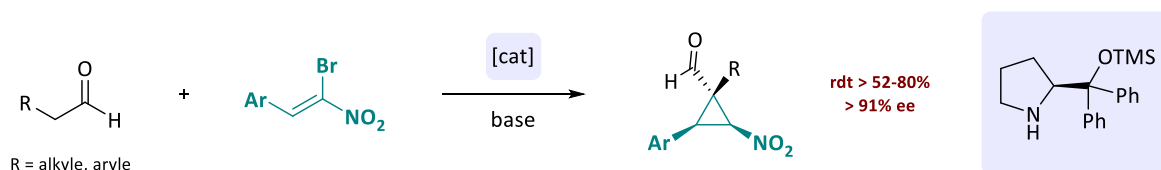


Figure 1.32 : Cyclopropanation par organocatalyse via la formation d'énamine

Alors que les métaux de transition (Rh, Cu) et les méthodes dérivées de la réaction de Simmons-Smith sont classiquement employés sur des substrats riches en électrons, l'organocatalyse constitue une alternative de choix pour les alcènes électro-appauvris. De même, les stratégies basées sur la chimie des ylures sont privilégiées pour ces systèmes pauvres en électrons ; toutefois, bien qu'étudiées par les groupes d'Aggarwal, Gaunt et MacMillan, ces approches ne seront pas traitées dans ce manuscrit.

1.5 Enjeux de la chimie verte

1.5.1 Généralités

La chimie verte se définit comme "la conception de produits et de procédés chimiques qui réduisent ou éliminent l'utilisation et la génération de substances dangereuses". Cette définition, formalisée dans les années 1990 par les chercheurs Anastas et Warner, apporte désormais une nouvelle façon de penser dans le monde scientifique. Les douze principes fondateurs de la chimie verte – prévention, économie d'atomes, catalyse – guident les chimistes d'aujourd'hui et visent à changer les mœurs quant à la façon de produire, utiliser et jeter les produits chimiques. Ce changement de paradigme s'inscrit dans une logique d'efficacité et de durabilité avec une recherche constante d'équilibre entre rendement, sécurité et impact environnemental.

En synthèse organique, les idées essentielles de la chimie verte se traduisent généralement par une minimisation du nombre d'étapes et de ce fait une maximisation de l'économie d'atomes, l'emploi de réactifs et de solvants plus verts (eau, éthanol), l'utilisation privilégiée de méthodes catalytiques ou de ressources renouvelables et la diminution de déchets toxiques. Plusieurs laboratoires de synthèse se spécialisent dans ce domaine en pleine expansion. C'est notamment le cas des laboratoires d'organocatalyse – List, MacMillan, Jørgensen – ou du groupe de Phil Baran, reconnu mondialement pour son approche avant-gardiste de la synthèse organique rapide, efficace et durable, s'inscrivant pleinement dans les principes de la chimie verte. De même, plusieurs organismes visant à faire connaître les enjeux de la chimie verte voient le jour aux quatre coins du monde (Centre en Chimie Verte et Catalyse - Canada, ChimEco – France, Green and Sustainable Chemistry Network – Japon) et contribuent à faire de la chimie une science perdurable et respectueuse de l'environnement. Par exemple, le CCVC rassemble 89 chercheurs québécois – parmi lesquels C. J. Li, A. Charette, H. Lebel ou K. Auclair – et son ambition est d'inciter les grandes universités de la province à s'attaquer aux défis de la chimie verte et de la catalyse.

1.5.2 Approches éco-compatibles en synthèse organique

1.5.2.1 Pilier majeur de la chimie verte : la catalyse

Levier majeur en synthèse organique, la catalyse a toute sa place en chimie verte. L'utilisation catalytique de réactifs métalliques, enzymatiques ou organiques contribue grandement à l'amélioration de processus chimiques – pureté élevée, conditions douces, recyclabilité – tout en réduisant drastiquement la consommation d'énergie et la production de déchets. Régénéré au cours de la transformation, le catalyseur accélère la réaction et permet généralement d'accéder à des niveaux de sélectivité remarquables.

La catalyse photoredox et l'électrocatalyse représentent aussi deux approches de la chimie durable en constant développement depuis le début des années 2000. L'utilisation de la lumière ou des électrons pour initier des réactions s'ancrent parfaitement dans le concept de chimie verte, limitant une fois encore la production de déchets et remplaçant des méthodes habituellement énergivores.

1.5.2.2 Économie d'étapes par réactions en cascade

Une cascade réactionnelle est définie par l'enchaînement simultané de plusieurs transformations chimiques dans un unique milieu réactionnel, sans isolement d'intermédiaires. Plusieurs liens C – C peuvent être créés consécutivement en une réaction monotope, menant à des architectures complexes,

souvent polycycliques. Il existe plusieurs types de réactions domino : anionique/cationique, radicalaire, catalytique... Ces procédés illustrent foncièrement le principe d'économie d'atomes en limitant les pertes de matières inutiles, les étapes de purification et l'utilisation de solvants ou de quantités excessives de réactifs.

Carreira - 2023

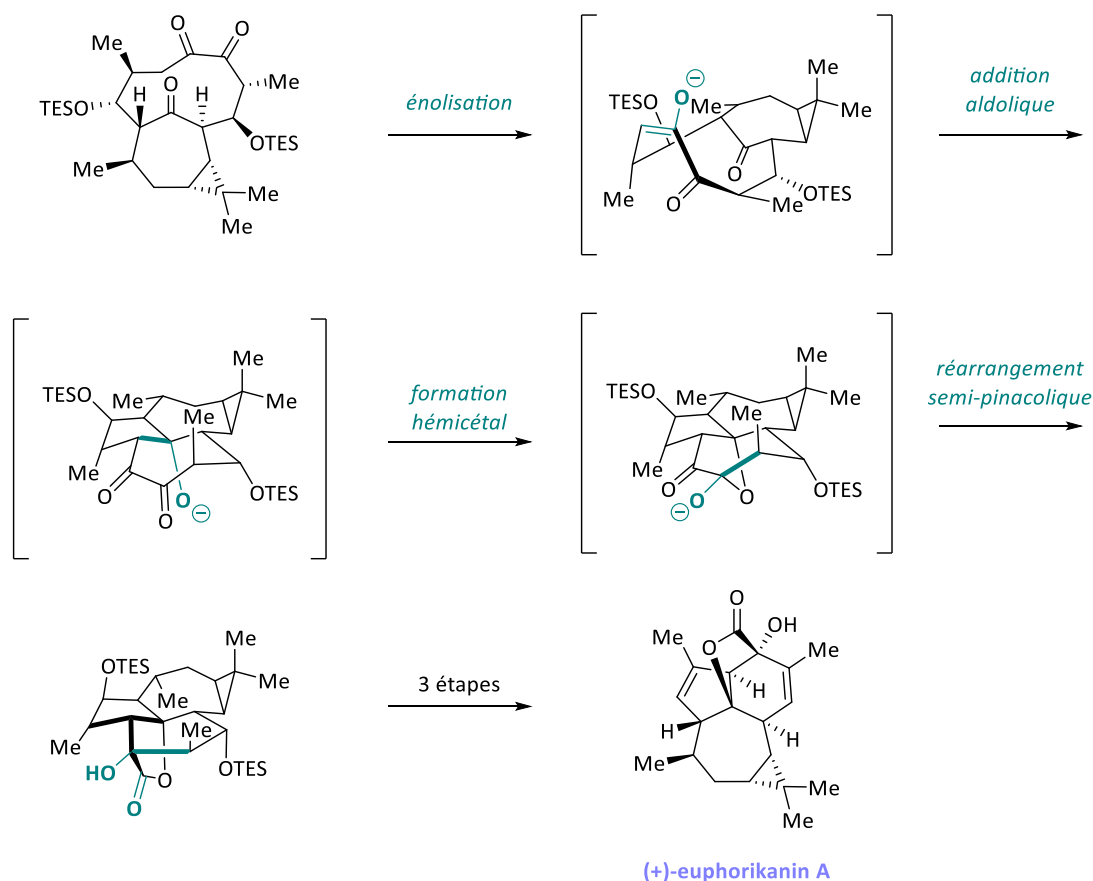


Figure 1.33 : Cascade réactionnelle anionique¹⁰¹

La mise en place d'une cascade réactionnelle implique généralement plusieurs défis synthétiques : le contrôle parfois difficile de la sélectivité, la compatibilité nécessaire des conditions réactionnelles (solvant, température, pH) et les processus d'optimisation complexes. Malgré tout, ces approches favorisent la conception de synthèses dites idéales pour une production plus propre et durable.

1.5.2.3 Économie d'atomes et groupements protecteurs

Le principe d'économie d'atomes est un axe essentiel dans le développement de la chimie verte. De ce fait, plusieurs stratégies peuvent être employées pour réduire les pertes de matière : la catalyse et les cascades réactionnelles en sont deux exemples concrets.

Découverts au milieu du XX^{ème} siècle, les groupements protecteurs se sont peu à peu imposés comme outils stratégiques standards de la synthèse organique, indispensables lors de processus multi-étapes. Conçus pour masquer temporairement une fonction réactive, ils engendrent l'ajout de plusieurs étapes réactionnelles – protection et déprotection – et donc une baisse de l'économie d'atomes. Malheureusement, leur usage reste aujourd'hui prédominant, porté par des molécules cibles toujours plus sophistiquées et riches en fonctionnalités. En réponse à l'émergence de la chimie verte, les chimistes s'évertuent à restreindre l'utilisation de ces groupements et font preuve d'ingéniosité lorsqu'il s'agit de les remplacer. En 2022, Canesi propose par exemple une stratégie de groupement protecteur fonctionnel.¹⁰² Dans la synthèse de la deoxyaspidodispermine, il génère un nosylamide pour abaisser la réactivité de l'amine lors de réactions subséquentes, puis il réalise une cascade réactionnelle *aza*-Michael – Smiles qui conduit non seulement à l'obtention du squelette tricyclique désiré, mais également à l'intégration du groupement nosyle comme précurseur du noyau indoline présent dans la molécule cible.

Canesi - 2022

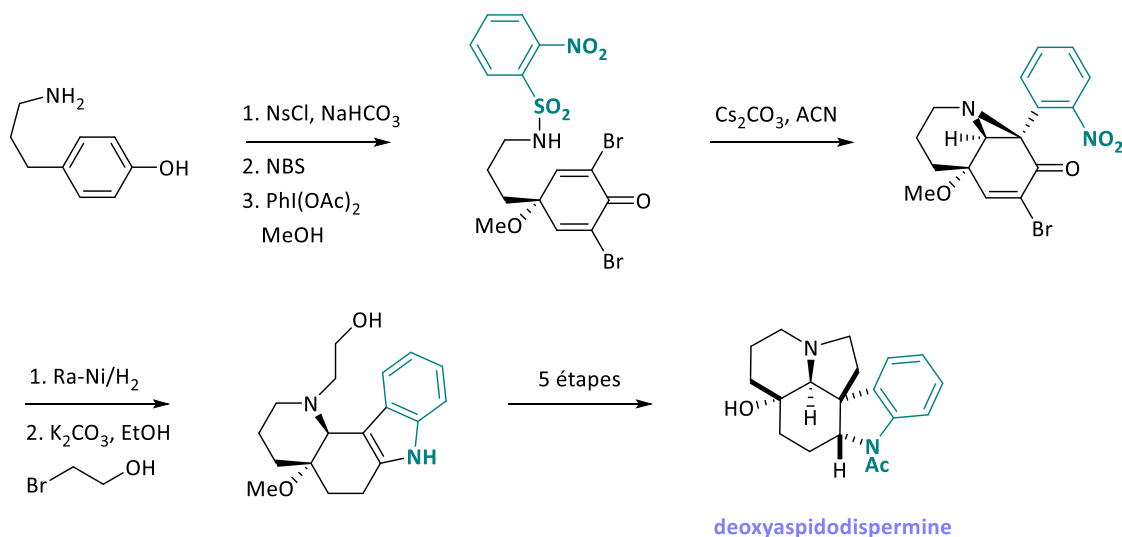


Figure 1.34 : Stratégie de groupement protecteur fonctionnel

1.5.2.4 Stratégies complémentaires de chimie durable

En complément des méthodes présentées ci-dessus, d'autres processus ont pour objectif de réduire l'impact environnemental de la chimie organique à l'échelle mondiale, notamment à travers le développement de synthèses industrielles écoresponsables. La mécanochimie, la chimie en flux continu, la fonctionnalisation C – H et la chimie bio-inspirée ne sont qu'une petite sélection d'approches envisageables pour atteindre ces desseins scientifiques. Le détail de leur fonctionnement ne fera pas l'objet de cette thèse par souci de concision.

1.6 Objectifs

L'objectif principal de cette thèse est de développer de nouvelles stratégies en cascade, pour des applications en synthèse totale ou en méthodologie.

Un premier axe de ces travaux porte sur la synthèse asymétrique du (+)-voglibose, un antidiabétique puissant, connu pour ses propriétés d'inhibiteurs d' α -glucosidases. Ici, une synthèse concise et efficace est décrite en 7 étapes à partir d'un précurseur phénolique simple connecté à un auxiliaire chiral dérivé d'acide lactique. Dans cette proposition synthétique, ce dernier transfère sa chiralité au produit final tout en jouant le rôle de groupement protecteur, permettant de masquer les fonctionnalités réactives du produit final. Une hydrolyse en milieu acide faisant intervenir 7 transformations successives est réalisée en fin de synthèse dans une optique d'économie d'étapes, pour une synthèse plus respectueuse de l'environnement.

Dans un second temps, une nouvelle approche organocatalytique pour l'obtention de cyclopropanes asymétriques à partir d'aldéhydes non-activés est proposée. L'emploi d'éthers de diarylprolinol pour provoquer une cascade réactionnelle via un mode d'activation par formation d'énamine est développée à travers une approche méthodologique (découverte, optimisation, étendue, applications). Une structure tricyclique originale est obtenue via un processus monotope faisant intervenir trois transformations chimiques consécutives incluant une α -iodation, une addition de Michael asymétrique et une cyclisation intramoléculaire. Ce squelette est ensuite valorisé dans des travaux préliminaires pour l'obtention du système tricyclique principal du présilphiperfolan-1 β -ol, un sesquiterpène naturel isolé de l'hépatique *Conocephalum conicum* par Melching et W. A. König en 1999.¹⁰³

CHAPITRE 2

Synthesis of (+)-voglibose

2.1 Diabète et enjeux thérapeutiques

Le diabète s'impose aujourd'hui comme l'une des pathologies chroniques les plus préoccupantes à l'échelle mondiale. Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 14 % de la population adulte – 18 ans et plus – en était atteinte en 2022, le diabète de type 2 représentant à lui seul 95 % de ces cas.¹⁰⁴ Cette maladie se définit par une hyperglycémie, c'est-à-dire une concentration anormalement haute de glucose dans le sang. En temps normal, cette glycémie est régulée par l'insuline, une hormone produite par le pancréas qui facilite l'entrée du glucose sanguin dans les cellules – notamment musculaires et hépatiques – pour y être converti en énergie. Le mécanisme du diabète de type 2 repose sur une perte progressive de la sensibilité de ces cellules à l'insuline. Pour compenser cette résistance, le pancréas accélère sa production d'hormone jusqu'à l'épuisement des cellules insulinosécrétrices, provoquant alors une accumulation inévitable de sucre dans le sang. Bien que souvent asymptomatique au départ, cette pathologie accroît significativement les risques de maladies cardiovasculaires et peut engendrer, sur le long terme, des complications rénales ou visuelles graves si aucun traitement ne vient réguler la glycémie.

Face au vieillissement démographique et à l'évolution des modes de vie (sédentarité, mauvaise alimentation), une hausse continue du nombre de patients est attendue dans les décennies à venir notamment en Amérique du Nord. Il est donc impératif de concevoir des molécules capables d'aider à la régulation glycémique. L'une des stratégies thérapeutiques consiste à utiliser des inhibiteurs d' α -glucosidases. Ces enzymes, situées dans l'intestin, ont pour rôle de fragmenter les polysaccharides en sucres simples (monomères) capables de traverser la barrière intestinale pour rejoindre la circulation sanguine. En bloquant l'action de ces enzymes, la dégradation des glucides est ralentie et l'absorption des monosaccharides est limitée. Cette approche permet ainsi de contrôler la glycémie en amont, réduisant de fait la sollicitation d'insuline.

S'appuyant sur le principe de reconnaissance moléculaire théorisé par Fischer au XX^{ème} siècle, l'utilisation de carbasucres, tels que la valioline ou le voglibose, constitue une stratégie efficace. Ces composés agissent comme des analogues structuraux capables d'inhiber les α -glucosidases en occupant temporairement le site actif de ces enzymes à la place des polysaccharides. De fait, ces inhibiteurs miment

l'intermédiaire hautement réactif du cation oxocarbenium grâce à une interaction électrostatique forte entre leur fonction amine et les résidus aspartate et glutamate de l'enzyme, stabilisant ainsi le complexe.

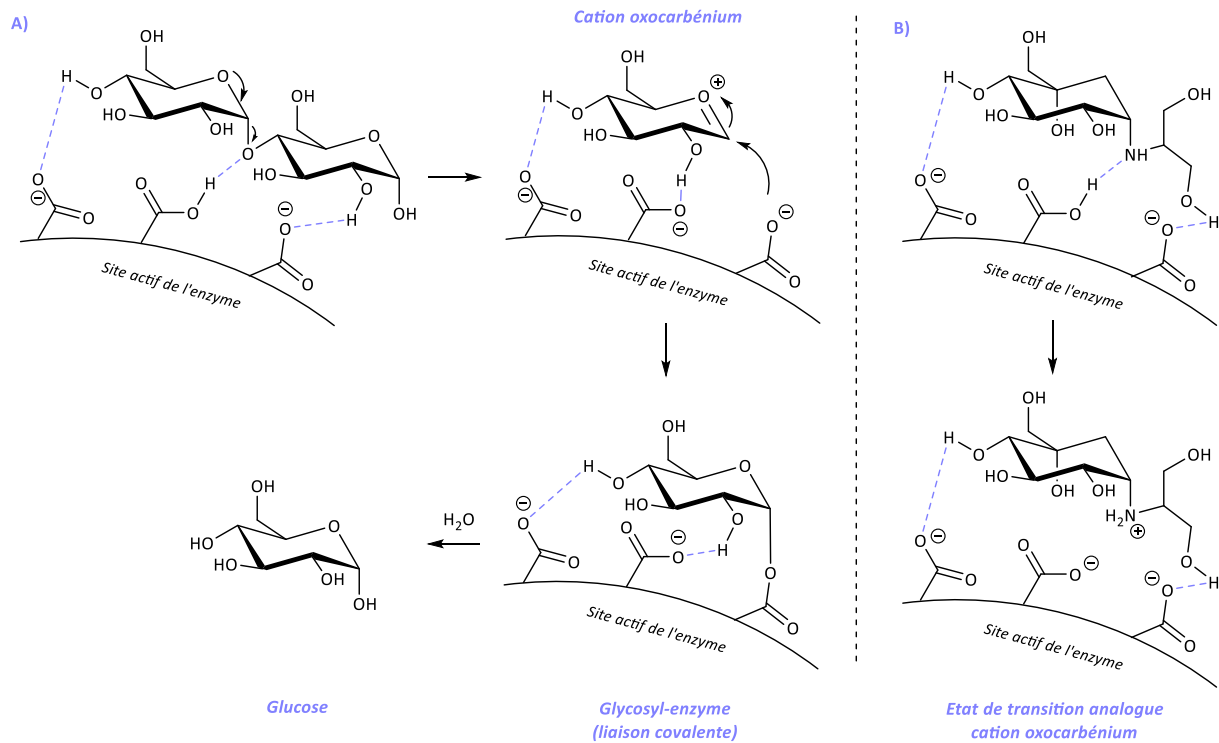


Figure 2.1 : A) Mécanisme d'hydrolyse des polysaccharides par les enzymes α -glucosidases. B) Inhibition compétitrice en présence de voglibose

Cette compétition moléculaire réversible réduit drastiquement la vitesse de dégradation des sucres et, par extension, l'absorption du glucose. En limitant ainsi les pics glycémiques postprandiaux, ces inhibiteurs permettent une gestion optimale du taux de sucre dans le sang et préviennent l'apparition de complications métaboliques graves associées au diabète de type 2.

2.2 Article publié

Synthesis of (+)-Voglibose

Camille Rocq, Vincent Hamel, Alexandra Furtos-Matei, and Sylvain Canesi*



Cite This: *Org. Lett.* 2025, 27, 3003–3006



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

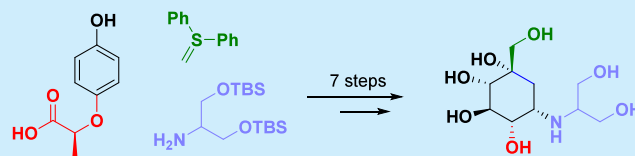


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: A concise asymmetric synthesis of voglibose, a natural product derivative and an α -glucosidase inhibitor with antihyperglycemic activity, was produced from an O-arylated lactic acid derivative in only seven steps. This approach was based on an oxidative phenol dearomatization process promoted by a hypervalent iodine reagent, a chiral auxiliary serving as a protecting group and allowing the asymmetric formation of the target, and a key hydrolysis leading to the formation of several contiguous stereocenters and removal of the chiral auxiliary.



With the importance of developing green chemistry syntheses, chemists of the 21st century have focused on the development of new environmentally benign synthetic pathways to yield complex compounds. There is currently a consensus that new synthetic methods should be atom economical,^{1–3} which represents a difficult challenge to achieve complex structures in multistep syntheses when dealing with polyfunctionalized structures present in natural products or their derivatives. As many solvents, reagents and conditions are involved, the development of an environmentally friendly total synthesis remains a laborious objective. Nevertheless, to develop greener synthetic routes with that goal in mind, we should consider developing concise syntheses involving few steps as step economy strategy and in a similar manner as Mother Nature but not necessary using biomimetic syntheses. By this way, if we limit the use of solvents, reagents, purifications, efforts, and time to produce complex structures, we follow the atom economy guidelines and minimize our impact on the environment. Furthermore, some of these synthetic compounds could then be used as new weapons in the treatment of emerging diseases. Among the diseases that our modern societies are facing, type 2 diabetes is a spreading scourge with rapid development, which represents public health care. Indeed, the International Diabetes Federation envisages that by 2045, approximately 783 million people will be living with diabetes. Over 90% of that population will have type 2 diabetes, and it costs several hundred billion US dollars to the society.⁴ Among the different treatments, α -glucosidase inhibitors⁵ are crucial for regulating postprandial blood glucose levels. Natural aminocyclitol structures possessing bioactivities such as valienamine, isolated from the microbial degradation of validoxylamine A⁶ or valioline, isolated from the fermentation broth of *Streptomyces hygroscopicus*,⁷ have aroused the interest of researchers to develop efficient treatments. Because of their interesting bioactivities, many efforts have been made to develop more active versions of these aminocyclitols. Voglibose,⁸ an *N*-

alkylated synthetic derivative of valiolamine, was developed by Takeda Pharmaceutical in 1994. This compound has a higher inhibitory activity than most antidiabetic drugs⁹ and 10 to 100 times more active than its natural derivative valiolamine.^{7,8} Such targets represent a synthetic challenge since they have several hydroxyl groups, an amino subunit, as well as five contiguous stereocenters. It appears that voglibose is a higher hydroxylated version of natural valiolamine that binds digestive enzymes and would explain its higher bioactivity,¹⁰ Figure 1.

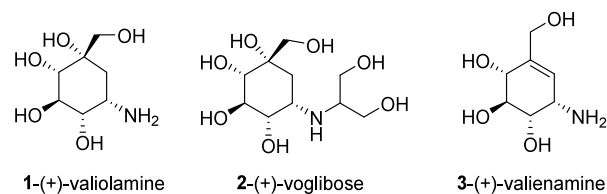


Figure 1. Aminocyclitol antidiabetic compounds.

These compact and polyfunctionalized systems represent a synthetic challenge, and most syntheses reported in the literature^{8,11} are effective hemisyntheses starting from advanced precursors from the chiral pool with a focus on medicinal chemistry. Some examples include an efficient process to produce voglibose in very good yields from an O-protected hexenopyranoside derivative^{11c} or the remarkable conversion of glucose to voglibose by the group of Shing.^{11e} From an academic point of view, rather than a medicinal chemistry approach, we were interested in developing a synthesis from a simple phenol derivative connected to a

Received: February 14, 2025

Revised: March 5, 2025

Accepted: March 12, 2025

Published: March 15, 2025



lactate moiety as a chiral auxiliary. We envisaged generating each stereocenter and functionality step-by-step, without adding unnecessary steps that would lengthen the synthesis. Ideally, with no more steps than there are heteroatoms on the target for a step economy perspective to save time, effort, reagents and solvents, which is what we consider a greener aspect compared to conventional total synthesis. Creating each stereocenter from a flat aromatic system and in a concise manner represented a synthetic challenge that we wanted to address. Since voglibose is the best antihyperglycemic aminocyclitol, we focused our attention on its synthesis. In this paper, we describe a concise synthesis of (+)-voglibose, an important α -glucosidase inhibitor used as treatment against type 2 diabetes. This synthesis highlights several hydrolyses in cascade, two stereoselective epoxidations, a stereoselective aza-Michael process on the dienone guided by a lactate fragment as well as a phenol dearomatization process mediated by a hypervalent iodine as an environmentally benign reagent. These reactions are illustrated in the retrosynthesis pathway shown in Figure 2.

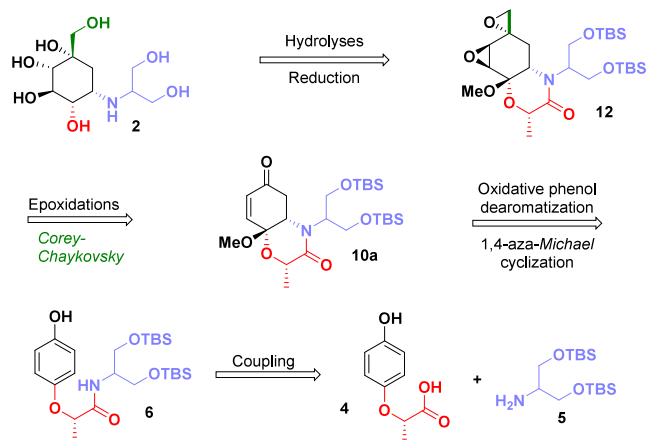
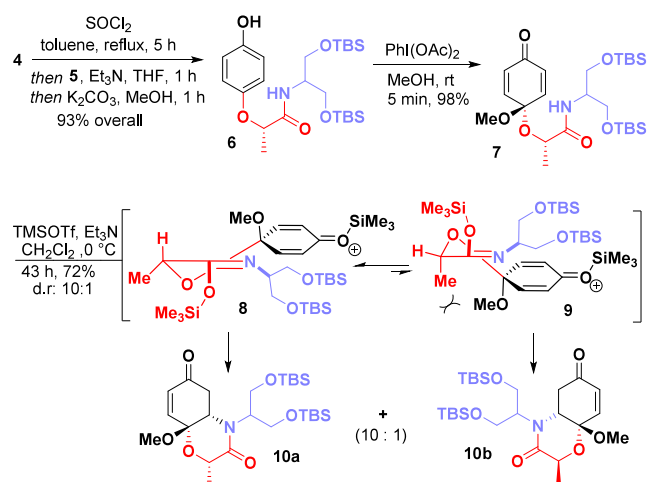


Figure 2. Retrosynthesis pathway.

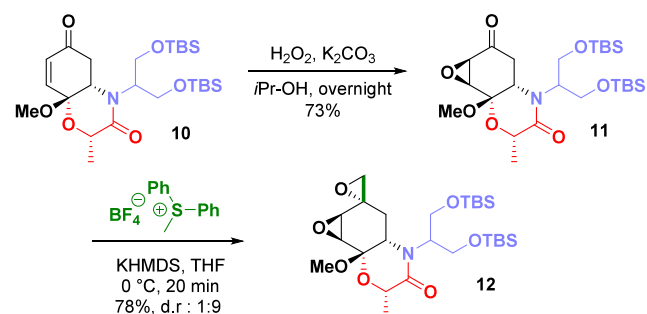
Our synthesis started with known acid **4**¹² and amine **5**,¹³ a coupling mediated by thionyl chloride led to the formation of amide **6** in 93% yield. An oxidative dearomatization process mediated by a hypervalent iodine reagent in the presence of methanol produced dienone **7** in 98% yield. This efficient process developed by Kita and co-workers¹⁴ enables the transformation of inert unsaturations of the phenol moiety into readily functionalizable unsaturations present in dienone **7**. The formation of **7** provided a crucial precursor for the development of asymmetric synthesis using a desymmetrization strategy developed by our group.¹⁵ Indeed, the key lactate subunit governed a stereoselective aza-Michael process and constituted a ketal protecting group for a hidden ketone that would be produced at the time of auxiliary removal by hydrolysis. Therefore, this moiety could be described as a chiral auxiliary protecting group that enables the asymmetric foundation of our target. The key stereoselective 1,4-addition was triggered by trimethylsilyl triflate and triethylamine to produce compound **10a** in 72% yield with a diastereoselective ratio of 1 to 10. The diastereoselectivity could be explained through the formation of a half chair transition state **8**, in which the methyl group was placed equatorially to minimize steric interactions, thus favoring attack of the nitrogen on the side of the enone to which it is attached and closer, Scheme 1.

Scheme 1. Dienone Desymmetrization



In order to install missing hydroxyl groups, a double epoxidation was planned, controlled by steric hindrance, and followed by subsequent hydrolyses. The formation of the first epoxide was done on the olefin of the enone. Hydrogen peroxide was used in the presence of potassium carbonate, and compound **11** was obtained in 73% yield as a single diastereoisomer. Due to the bowl shape of this molecule, the first epoxidation took place from the front side of the structure. A second epoxidation mediated by Corey-Chaykovsky conditions¹⁶ with methyl(diphenyl)sulfonium tetrafluoroborate as precursor reagent led to a 73% yield to compound **12** and a good diastereomeric ratio (9:1). It should be noted that the use of trimethylsulfonium iodide led to a lower diastereomeric ratio (5:1). The stereoselectivity was again under control of the bowl shape of the molecule with a frontal attack, Scheme 2.

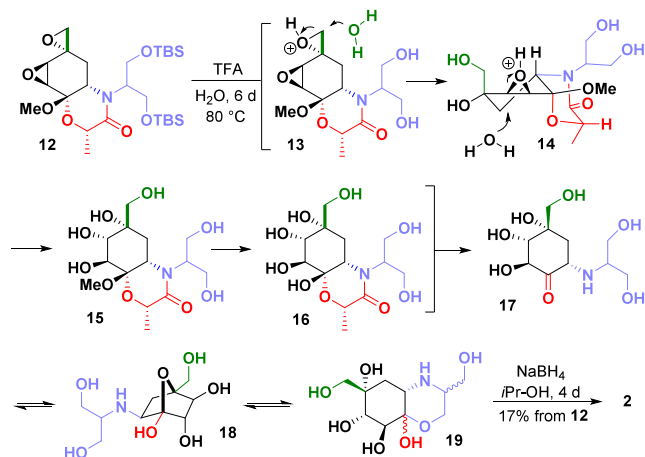
Scheme 2. Stereoselective Epoxidation Processes



Treatment in acidic conditions of bicyclic **12** led to the formation of key ketone **17** after several hydrolyses in cascade mediated by TFA in water. First, it appeared that silyl groups were deprotected, and then the epoxides were opened stereoselectively.¹⁷ Finally, the methoxy group was removed as well as the lactam moiety, enabling the removal of the lactate auxiliary, these two transformations occurred at the end of the hydrolysis as observed by mass spectroscopy. Six transformations occurred during this crucial step. We assumed that the stereoselectivity outcome for the epoxide opening was governed by Fürst-Plattner's rules,¹⁸ as indicated on the half-chair transition state **14**. Compound **17** was the final precursor of the synthesis and we hypothesized that appeared to be in

equilibrium with several hemiketals such as **18** or **19** as potential examples. It appeared that no alcohol dehydration was observed during hydrolysis. A subsequent reduction of this mixture with sodium borohydride in isopropanol to give voglibose was observed after 4 days. We assumed that this was due to the presence of potential hemiketal forms in equilibrium with **17**, which delayed the reduction of the ketone present at low concentration in the mixture. The reduction with sodium borohydride was probably the least stereoselective of the transformations used in this synthesis. The final purification was achieved by HPLC due to the high polarity of the target molecule as well as the presence of some diastereomers difficult to purify by classical chromatography conditions. A HPLC standard of commercially available voglibose confirmed the total synthesis of the target compound.¹⁹ An overall yield of 17% was observed, which can be explained by the fact that seven transformations, with an average yield of 78% per transformation, as well as the formation of four contiguous stereocenters, were generated during these last two steps to provide rapid access to (+)-voglibose **2**, Scheme 3.

Scheme 3. End of Synthesis by Hydrolyses in Cascade



In summary, an asymmetric synthesis of voglibose was achieved in only seven steps from a phenol derivative connected to a lactate moiety that served as both a chiral auxiliary and protecting group. This synthesis follows a chiral pool strategy and each of five contiguous stereocenters was installed step by step. This synthesis was produced with fewer steps than heteroatoms present on the polyfunctional structure of voglibose, and every stereocenter was synthetically produced. In conclusion, fewer solvents and reagents, less time and purification, led to a slightly more environmentally friendly synthesis.

■ 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.5c00647>.

Typical experimental procedures and characterization, LC-MS chromatogram and NMR spectra (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; Email: canesi.sylvain@uqam.ca

Authors

Camille Rocq – *Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, Montréal H3C 3P8 Québec, Canada*

Vincent Hamel – *Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, Montréal H3C 3P8 Québec, Canada*

Alexandra Furtos-Matei – *Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal H3C 3J7 Québec, Canada*

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acs.orglett.5c00647>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We 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) Trost, B. M. Atom Economy-A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- (2) (a) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. Total Synthesis of Marine Natural Products Without Using Protecting Groups. *Nature* **2007**, *446*, 404–408. (b) Gaich, T.; Baran, P. S. Aiming for the Ideal Synthesis. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673.
- (3) (a) Coulibali, S.; Godou, T.; Canesi, S. Use of the Nosyl Group as a Functional Protecting Group in Applications of a Michael/Smiles Tandem Process. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4348–4351. (b) Coulibali, S.; Deruer, E.; Godin, E.; Canesi, S. A Stereoselective Arylative-Cyclopropanation Process. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1188–1191. (c) Signo, K.; Canesi, S. Synthesis of Deoxyaspidodispermine Based on a Functional Protecting Group Strategy. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4939–4942.
- (4) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021.
- (5) (a) Lebovitz, H. E. Alpha-Glucosidase Inhibitors. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* **1997**, *26*, 539–551. (b) Derosa, G.; Maffioli, P. α -Glucosidase Inhibitors and their Use in Clinical Practice. *Arch. Med. Sci.* **2012**, *5*, 899–906. (c) Kumar, S.; Narwal, S.; Kumar, V.; Prakash, O. α -Glucosidase Inhibitors from Plants: A Natural Approach to Treat Diabetes. *Pharmacogn. Rev.* **2011**, *5*, 19–29.
- (6) Kameda, Y.; Horii, S. The Unsaturated Cyclitol Part of the New Antibiotics, the Validamycins. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, No. 12, 746–747.
- (7) (a) Kameda, Y.; Asano, N.; Yoshikawa, M.; Takeuchi, M.; Yamaguchi, T.; Matsui, K.; Horii, S.; Fukase, H. Valiolamine, a New α -Glucosidase Inhibiting Aminocyclitol Produced by Streptomyces Hygroscopicus. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1301–1307. (b) Ogawa, S.; Kanto, M. Synthesis of Valiolamine and Some Precursors for Bioactive Carbaglycosylamines from (–)-vibo-Quercitol Produced by Biogenesis of myo-Inositol. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 493–497. (c) Shing, T. K. M.; Wan, L. H. Enantiospecific Syntheses of Valiolamine and its (1R), (2R), (1R, 2R) Diastereomers from

- (–)-Quinic Acid. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1643–1645.
- (d) Li, F.; Ding, W.; Quan, N.; Wu, J.; He, Y.; Zhu, X.; Shi, X.; Zhao, J. Improved stereoselective syntheses of (+)-valiolamine and (+)-valienamine starting from (–)-shikimic acid. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 457–464.
- (8) (a) Horii, S.; Fukase, H.; Matsuo, T.; Kameda, Y.; Asano, N.; Matsui, K. Synthesis and α -D-glucosidase Inhibitory Activity of N-substituted Valiolamine Derivatives as Potential Oral Antidiabetic Agents. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1038–1046. (b) Chen, X.; Zheng, Y.; Shen, Y. Voglibose (Basen®, AO-128), One of the Most Important α -Glucosidase Inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 109–116.
- (9) Dabhi, A. S.; Bhatt, N. R.; Shah, M. J. Voglibose: an Alpha Glucosidase Inhibitor. *J. Clin. Diagn. Res.* **2013**, *12*, 3023–3027.
- (10) Bedekar, A.; Shah, K.; Koffas, M. Natural products for type II diabetes treatment. *Adv. Appl. Microbiol.* **2010**, *71*, 21–73.
- (11) (a) Fukase, H.; Horii, S. Synthesis of Valiolamine and Its N-Substituted Derivatives AO-128, Validoxylamine G, and Validamycin G Via Branched-Chain Inosose Derivatives. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3651–3658. (b) Floss, H. G.; Lee, S.; Tornus, I. Valiolone, a Method of Preparing it, and its Use to Prepare Acarbose and Voglibose, WO99/50,217, 1999; *Chem. Abstr.* 2000. (c) Shogaki, T.; Kakita, T.; Yagi, S. Process for Preparation of Voglibose, WO03/080,561A1, 2003; *Chem. Abstr.* 2004. (d) Khanduri, C. H.; Babu, J. S.; Ray, P. C.; Shah, J. B.; Kumar, Y. Process for the Preparation of 1,2,3,4-Cyclohexanetetrol Derivatives, WO05/049547A1, 2005; *Chem. Abstr.* 2005. (e) Shing, T. K. M.; Cheng, H. M. Intramolecular Direct Aldol Reactions of Sugar Diketones: Syntheses of Valiolamine and Validoxylamine G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4137–4139. (f) Knudsen, I. M. B.; Hedberg, C.; Ladefoged, L. K.; Ide, D.; Brinkø, A.; Eikeland, E. Z.; Kato, A.; Jensen, H. H. Divergent Synthesis of New α -Glucosidase Inhibitors Obtained through a Vinyl Grignard mediated Carbocyclisation. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6250–6261. (g) Ji, L.; Zhang, D. F.; Zhao, Q.; Hu, S. M.; Qian, C.; Chen, X. Z. Diastereospecific epoxidation and highly regioselective ring-opening of (+)-valienamine: practical synthesis of (+)-valiolamine. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7031–7037.
- (12) Fleer, M. P. M.; Verkuijl, B. J. V. Optimization of the use of a chiral bio-based building block for the manufacture of DHPPA, a key intermediate for propionate herbicides. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3993–3998.
- (13) Salta, J.; Darnedde, J.; Reissig, H. U. Synthesis of Multivalent Carbohydrate Mimetics with Aminopolyol End Groups and their Evaluation as L-Selectin Inhibitors. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 638–646.
- (14) 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.
- (15) (a) Maertens, G.; Canesi, S. Synthesis of the Strychnos Alkaloid (–)-Strychnopivotine and Confirmation of its Absolute Configuration. *Chem.—Eur. J.* **2016**, *22*, 7090–7093. (b) Maertens, G.; Deruer, E.; Denis, M.; Canesi, S. Common Strategy for the Synthesis of Some Strychnos Indole Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6098–6108. (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) Denis, M.; Blais, S.; Canesi, S. Synthetic Study on the Lycoricidine Alkaloids. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 3521–3526.
- (16) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
- (17) Selective ring opening of the 1,1'-disubstituted epoxide under basic conditions (potassium acetate in DMF and acetate hydrolysis) resulted in the same structure as an interrupted acid hydrolysis of **12**. The 1,2-disubstituted epoxide was slower to hydrolyze under acidic conditions and did not react in the presence of potassium acetate.
- (18) (a) Fürst, V. A.; Plattner, P. A. Über Steroide Und Sexualhormone. 160. Mitteilung. 2 α , 3 α - Und 2 β , 3 β -Oxido-Cholestane; Konfiguration Der 2-Oxy-Cholestane. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275–283. (b) Chrisman, W.; Camara, J. N.; Marcellini, K.; Singaram, B.; Goralski, C. T.; Hasha, D. L.; Rudolf, P. R.; Nicholson, L. W.; Borodychuk, K. K. A simple and convenient synthesis of β -amino alcohol chiral auxiliaries based on limonene oxide. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5805–5807.
- (19) See the [Supporting Information](#) part for more details.

2.3 Informations supplémentaires

Les informations supplémentaires (données expérimentales) sont disponibles en ANNEXE A.

2.4 Contribution des auteurs

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

Le deuxième auteur, Vincent Hamel, a réalisé les travaux préliminaires de ce projet, avec une focalisation sur la synthèse totale de la valioline.

Le troisième auteur, Alexandra Furtos-Matei, a participé à l'isolation du composé final par HPLC.

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

One-Pot Enantioselective Cyclopropanation Process from Inactivated Aldehydes Mediated by Organocatalysis

L'objectif premier de ce projet consistait à élaborer la synthèse totale du présilphiperfolan-1 β -ol. Toutefois, l'observation inattendue d'une cyclisation [2+1] sur un intermédiaire clé a réorienté les travaux. Cette découverte a permis de mettre au point une nouvelle méthodologie de cyclopropanation organocatalytique asymétrique, reposant sur un processus en cascade intégrant trois étapes successives.

3.1 Vers la synthèse totale des présilphiperfolanols

3.1.1 Biosynthèse et réarrangements

Les présilphiperfolanes, isolés à partir des plantes hépatiques, sont des sesquiterpènes naturels possédant un squelette tricyclique compact, plusieurs centres stéréogènes dont certains quaternaires, ainsi qu'une ou plusieurs fonctions oxydées. Ils appartiennent à la sous-famille des sesquiterpènes réarrangés, de par leur nombre de carbones provenant de 3 unités isoprènes, mais surtout par leurs modifications structurales découlant de réarrangements cationiques à partir du farnésyl pyrophosphate (FPP), intermédiaire métabolique isoprénique à 15 carbones.

La découverte des présilphiperfolanols en 1981 a révélé un carrefour biologique majeur.¹⁰⁵ Leur squelette tricyclique agit comme un pivot structural capable de se réorganiser en diverses familles de composés naturels confirmant expérimentalement les modèles théoriques de la biosynthèse des sesquiterpènes par réarrangements de carbocations. De fait, étudiée depuis les années 1980, la structure tridimensionnelle des présilphiperfolanols fournit des indications essentielles sur la nature des intermédiaires lors des cascades de cyclisation du FPP.¹⁰⁶ Le FPP étant le précurseur universel de tous les sesquiterpènes, l'analyse de ses différents mécanismes de cyclisation, d'oxydation et de réarrangement est primordiale pour comprendre comment la nature en est venue à synthétiser une si grande variété de molécules, généralement bioactives.

L'existence des présilphiperfolanes – possédant un système tricyclique compact – tend à confirmer qu'une migration C – C suivie du piégeage de la charge positive par l'alcène libre peut avoir lieu à partir du cation caryophyllenyl, lui-même obtenu par cyclisation intramoléculaire à partir du cation humulyl. À noter que

l'humulène et le caryophyllène sont deux molécules naturelles permettant d'attester de la véracité de cette proposition biosynthétique, d'autant plus qu'il s'agit de molécules ayant d'ores et déjà démontré des propriétés pharmacologiques fascinantes : anti-cancéreuses, anti-inflammatoires...¹⁰⁷ Une réorganisation structurale progressive (linéaire – macrocyclique – bicyclique – tricyclique) s'opère lors de ces réarrangements cationiques, réduisant la flexibilité de la structure à chaque étape. Une fois formé, le cation présilphiperfolanyl permet d'accéder aux divers composés appartenant à la famille des présilphiperfolanols par migration d'hydrogène et/ou capture de la charge positive par de l'eau.

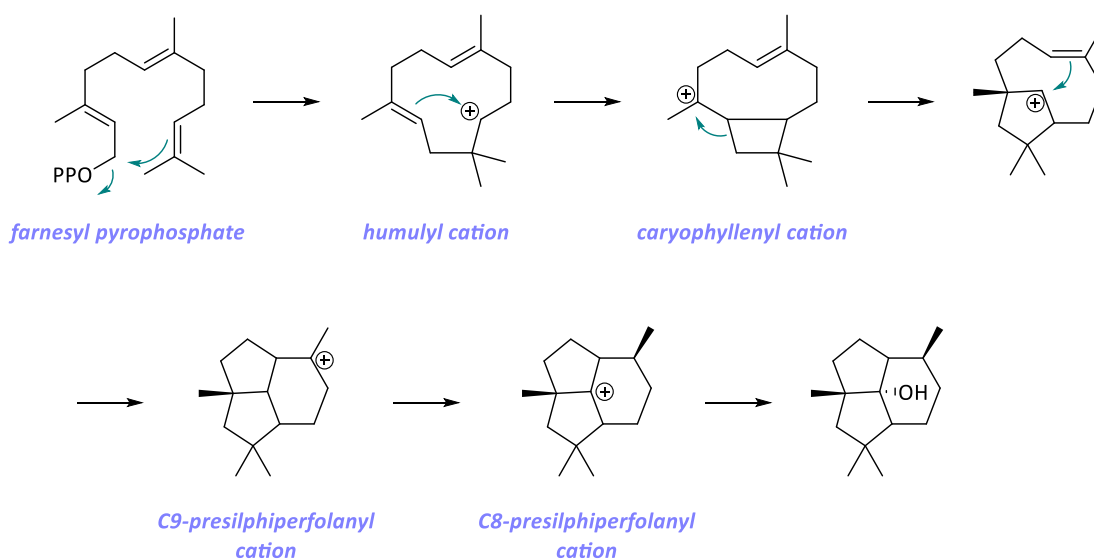


Figure 3.1 : Proposition mécanistique biosynthétique proposée par Bohlmann en 1980¹⁰⁷

L'intérêt des présilphiperfolanols réside dans leur rôle de précurseurs biosynthétiques : ces intermédiaires clés ouvrent la voie à la formation de nombreuses familles de molécules naturelles. Premièrement, ne possédant pas une structure particulièrement oxydée, il est possible d'atteindre quelques familles de terpènes via des mécanismes d'oxydation. À titre d'exemples, les britanlins A – D possèdent leur squelette tricyclique mais sont oxydés sur l'un des carbones primaires et les angelates se distinguent quant à eux par de multiples sites d'oxydation répartis sur ce même squelette. De manière analogue, le botrydial – isolé en 1974¹⁰⁸ – serait obtenu par rupture oxydante de l'un des cycles à 5 chaînons des présilphiperfolanols, menant à une structure bicyclique poly-oxydée. Enfin, en raison de la stabilité du carbocation tertiaire présilphiperfolanyl, des réarrangements C – C de type Wagner-Meerwein peuvent conduire à plusieurs nouveaux systèmes carbonés tels que les silphinènes, les nopsanes et les terrecyclènes.¹⁰⁶

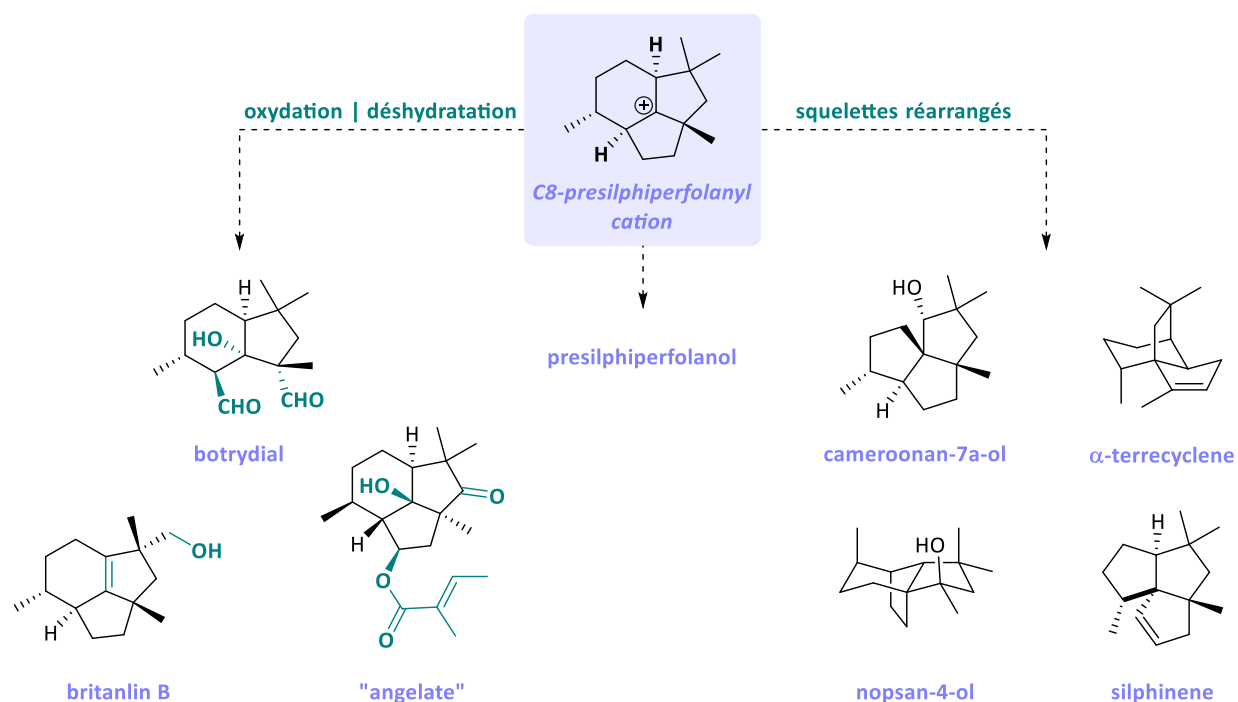


Figure 3.2 : Familles de sesquiterpènes naturels oxydés ou réarrangés

Tous ces aspects biosynthétiques font des présilphiperfolanols de parfaits candidats pour la synthèse de molécules naturelles et la continuité de l'élucidation de mécanismes biosynthétiques.

3.1.2 Synthèse totale du présilphiperfolan-1 β -ol

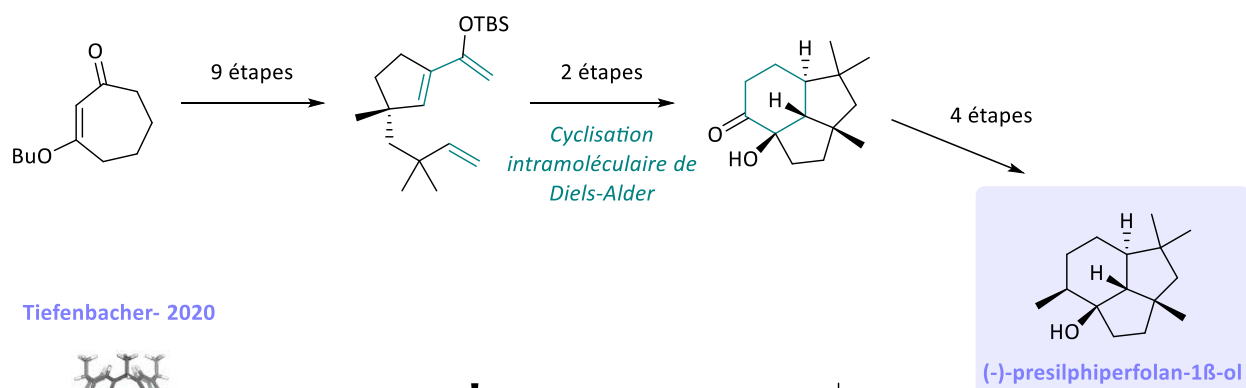
La complexité structurale du squelette tricyclique et la densité de centres stéréogènes font des présilphiperfolanols des cibles de choix pour la synthèse totale. Le défi réside dans le contrôle rigoureux de la stéréochimie nécessaire pour bâtir cette architecture tridimensionnelle peu oxydée. Dans ce projet, la synthèse du présilphiperfolan-1 β -ol, isolé en 1999,¹⁰³ a été entreprise.

3.1.2.1 Travaux précédents

À ce jour, deux synthèses du présilphiperfolan-1 β -ol sont décrites dans la littérature. La première, rapportée par Stoltz en 2012,¹⁰⁹ met tout d'abord en œuvre une alkylation énantiosélective catalysée au palladium afin d'induire l'asymétrie, suivie par une contraction de cycle à deux carbones en milieu basique. Le squelette tricyclique est ensuite édifié via une cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire. Cette voie de synthèse totalise 15 étapes pour un rendement global de 7,9 %. En 2020, Tiefenbacher a proposé une alternative plus concise : une hémisynthèse asymétrique par catalyse supramoléculaire.¹¹⁰ En exploitant

une capsule de résorcinarène hexamérique, il a réduit le processus à seulement 4 étapes réactionnelles avec un rendement performant de 26,6 %.

Stoltz - 2012



Tiefenbacher- 2020

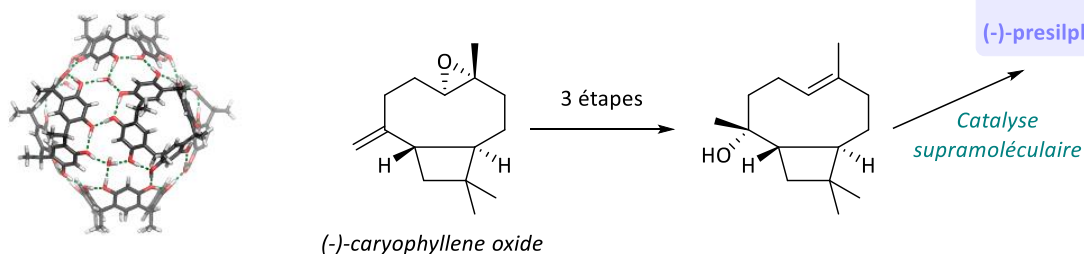


Figure 3.3 : Travaux précédents

3.1.2.2 Approche rétrosynthétique

Une nouvelle approche de cyclisation par cycloaddition [3+2], faisant intervenir un cation oxyallyl, a tout d'abord été envisagée.¹¹¹ Elle permettrait un contrôle assidu de la régio- et de la stéréochimie ainsi que la formation simultanée de deux liaisons carbone – carbone supplémentaires. De cette manière, l'architecture complexe des molécules cibles serait assemblée à partir de segments relativement simples. Une telle approche témoignerait d'une grande efficacité synthétique et s'intégrerait parfaitement dans les concepts de la chimie verte moderne, notamment via le principe d'économie d'étapes.

Ici, comme le montre le schéma 3.3, la cycloaddition [3+2] permettrait – via la génération d'une charge positive stabilisée par résonnance – de favoriser la formation du tricycle à partir d'une diénone prochirale connectée à une chaîne latérale terminée par une cétone α -halogénée.

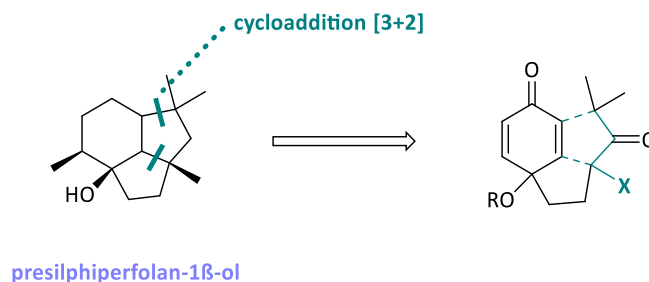


Figure 3.4 : Cycloaddition [3+2] envisagée

3.1.2.3 Synthèse du précurseur de cyclisation [3+2]

La synthèse débute à partir du méthyl-4-hydroxybutanoate, commercialement disponible ou synthétisable en 4 étapes à partir de l'anisole et de l'anhydride succinique. Le squelette des présilphiperfolanols étant constitué d'un *gem*-diméthyl, le choix du précurseur de cyclisation s'est donc orienté vers une cétone possédant un groupement isopropyle en α .

Après protection du phénol par un groupement silylé encombré, la synthèse de la cétone **4** a été effectuée, d'abord par génération de l'amide de Weinreb **3** puis par attaque nucléophile d'un réactif de Grignard. L'halogénéation a ensuite été réalisée en milieu légèrement acide via la formation d'un éther d'énol silylé, suivie de l'ajout de *N*-bromosuccinimide (NBS), permettant l'introduction du brome en position α . Surprenamment, un mélange 2,3 : 1, entre le brome secondaire et tertiaire, a été obtenu. La stabilisation de l'éther d'énol silylé via un alcène plus encombré pourrait en être la cause. Dans l'optique de faire converger ces deux molécules vers un seul et même intermédiaire commun lors de la cycloaddition [3+2], le mélange a été directement utilisé pour la réaction subséquente. Ici un "one-pot" a été opéré dans le méthanol : l'acide trifluoroacétique a premièrement été ajouté pour déprotéger le groupement silyle, puis le diacétoxyiodobenzène (DIB) a été introduit pour provoquer la déaromatisation oxydante.¹¹² Ainsi, la diénone prochirale liée à la chaîne latérale α -bromocétone **6** – constituant le précurseur de la cycloaddition [3+2] – a été synthétisée en cinq étapes.

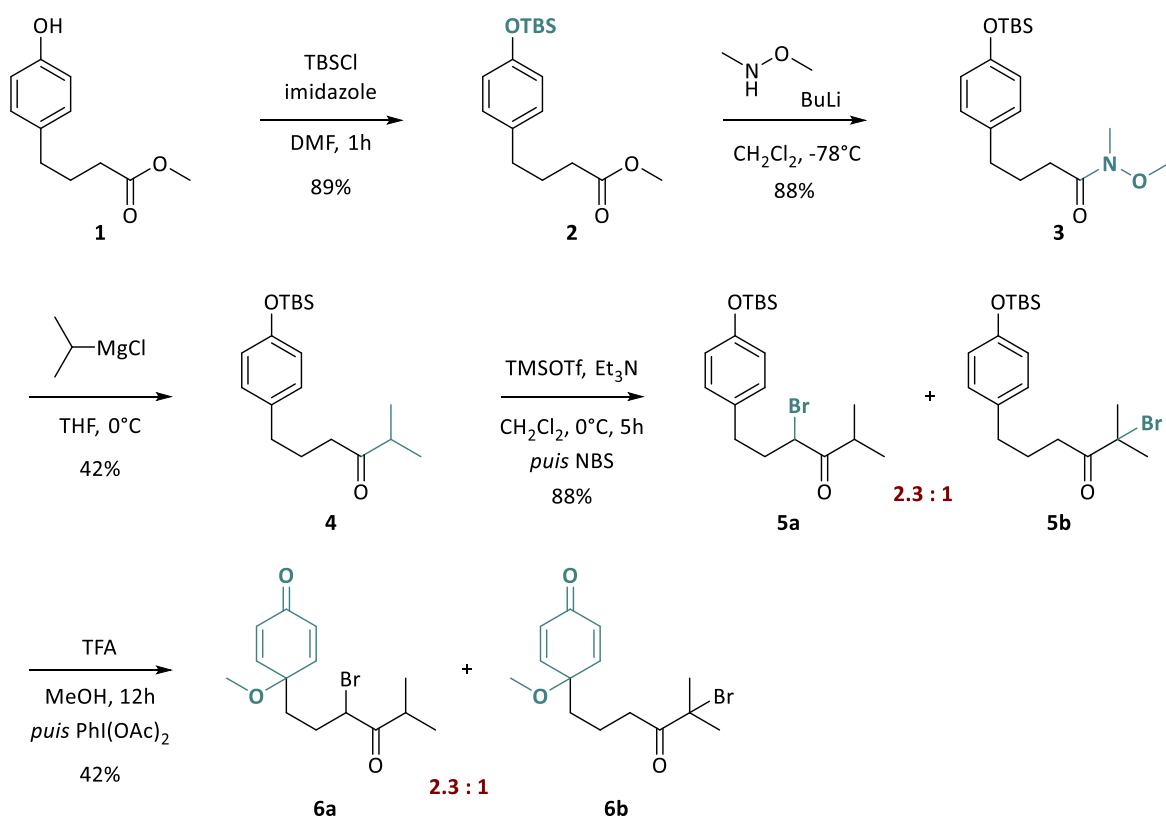


Figure 3.5 : Synthèse du précurseur de cyclisation [3+2]

3.1.2.4 Cycloaddition [3+2]

En dépit de plusieurs tentatives pour générer le cation oxyallyl et induire une cycloaddition [3+2], l'accès au squelette des présilphiperfolanols s'est révélé infructueux via ce processus. L'appauvrissement de l'alcène de la diénone pourrait expliquer ces observations. En effet, lors de la cycloaddition, le cation oxyallyl fait intervenir son orbitale LUMO, basse en énergie car chargée positivement, et s'attend donc à réagir avec une HOMO riche en électrons. En revanche, dans le cas de la diénone, l'alcène est pauvre en électrons dû à la présence du carbonyle électroattracteur conjugué. L'énergie de la HOMO est donc abaissée et l'interaction orbitale entre les deux entités est défavorisée. À ce stade, il serait envisageable de retirer ce caractère pauvre en électrons en effectuant une réduction sélective du carbonyle conjugué, par la réaction de Luche par exemple.

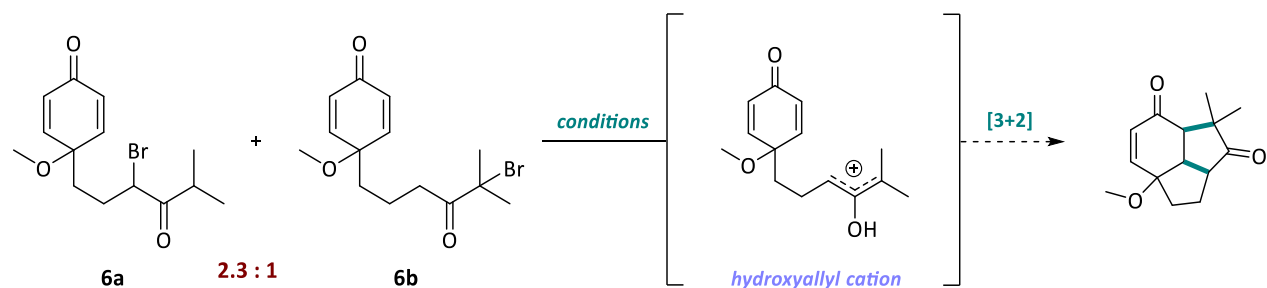


Figure 3.6 : Représentation de la cycloaddition [3+2] tentée

3.1.2.5 Cyclisation par voie anionique

À défaut de succès lors de la cycloaddition [3+2] et toujours dans l'optique d'accéder au squelette principal des présilphiperfolanols, une voie anionique a été considérée. Ici, un processus en 3 étapes mènerait au tricycle désiré, comme démontré au schéma 3.7. Premièrement, la formation d'un énolate en milieu basique provoquerait une addition 1,4 de Michael puis, l'intermédiaire anionique obtenu interviendrait dans une substitution nucléophile par attaque sur le carbone halogéné.

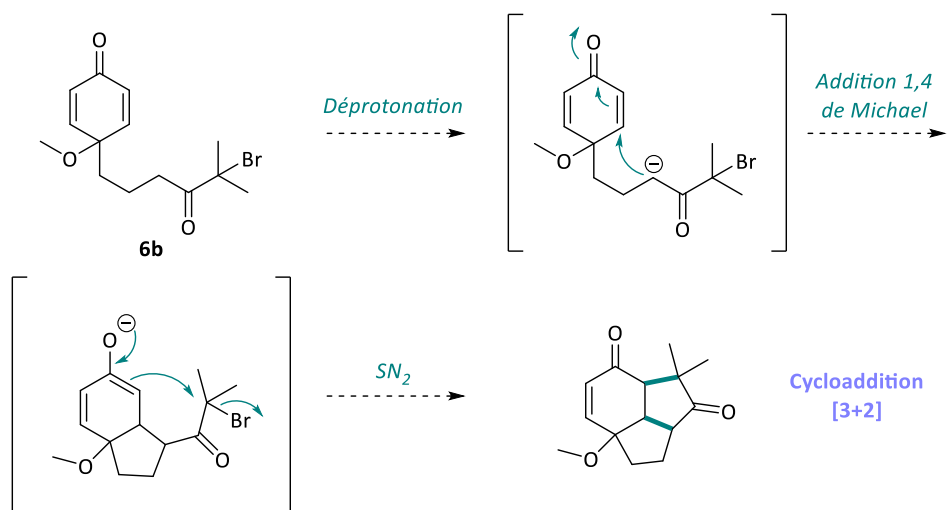


Figure 3.7 : Cycloaddition [3+2] par voie anionique

Cette nouvelle tentative s'est également soldée par un échec : le squelette tricyclique [6.5.5] n'a pu être détecté, même à l'état de traces, malgré la variation des conditions opératoires. Toutefois, l'obtention d'un produit inattendu a nécessité des investigations complémentaires. Il est apparu que le cyclopropane **7** se forme de manière majoritaire en seulement quelques minutes, en présence de KHMDS. Sa genèse

pourrait s'expliquer par la nature du mélange de produits issu de la déaromatisation oxydante réalisée en présence d'iode hypervalent. Effectivement, le produit majoritaire est celui possédant le brome secondaire **6a**, moins encombré que le tertiaire **6b**. En conditions basiques, la séquence réactionnelle précédemment décrite peut se produire également sur ce composé : déprotonation du proton le plus acide – situé à la base du brome – puis addition de Michael et substitution nucléophile, conduisant à la synthèse d'un cyclopropane. Cette observation est d'autant plus remarquable que l'édifice tricyclique résultant présente une tension de cycle importante, alors que la formation d'un cycle à cinq chaînons – plus stable – n'est pas observée. De plus, ce cyclopropane a fait preuve d'une excellente stabilité lors de son stockage au congélateur durant plusieurs mois.

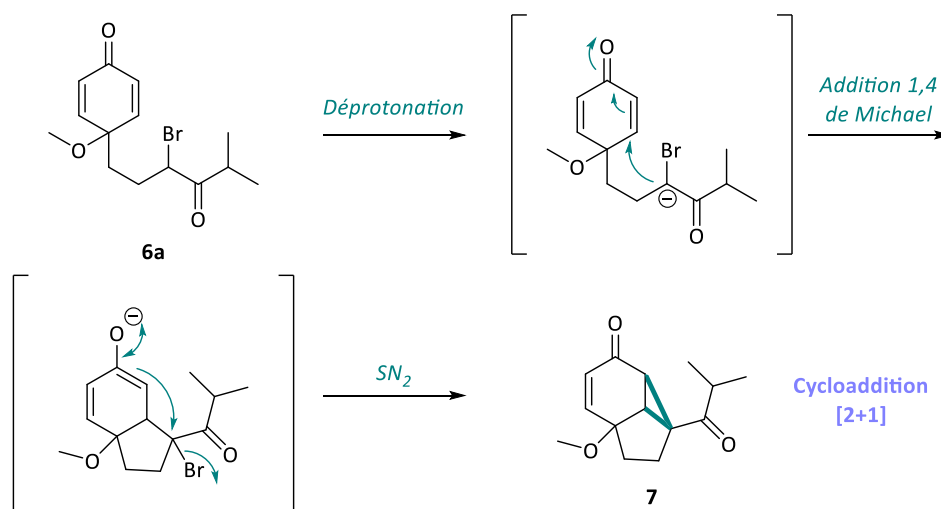


Figure 3.8 : Cycloaddition [2+1] par voie anionique

3.1.2.6 Obtention du squelette principal des présilphiperfolanols

Souhaitant tirer parti de cette cascade réactionnelle, l'accent a été mis sur la conversion du cyclopropane pour atteindre le squelette tricyclique visé.

Découvert en 1959 par Neureiter,¹¹³ le réarrangement vinylcyclopropane a suscité notre intérêt. Il s'agit d'un réarrangement peu répandu permettant d'obtenir un cyclopentène à partir d'un cyclopropane vinylique. Si, historiquement, cette transformation chimique était exclusivement réalisée par chauffage à haute température, plusieurs groupes ont depuis mis à profit l'usage d'acides de Lewis pour la réaliser. C'est notamment le cas de Corey dans la synthèse totale de l'*antheridiogen-An* en 1985.¹¹⁴

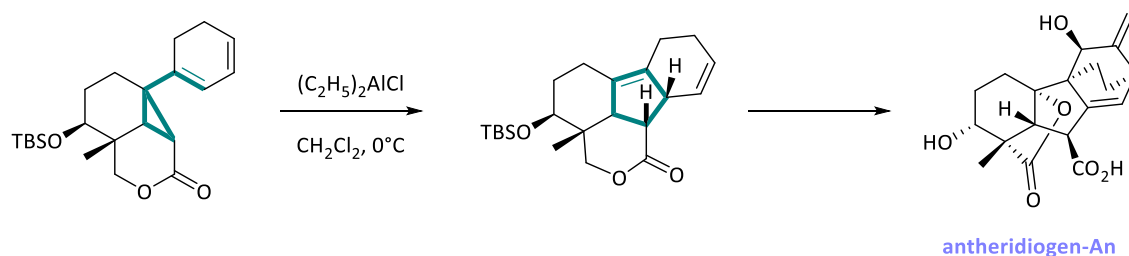


Figure 3.9 : Réarrangement vinylcyclopropane proposé par Corey en 1985

Dans le cas de l'intermédiaire **7** et afin de procéder au réarrangement vinylcyclopropane, il est d'abord nécessaire de générer l'alcène conjugué au cyclopropane. Souhaitant investiguer une nouvelle réaction "one-pot", le choix d'acide de Lewis s'est porté vers un réactif capable de générer l'éther d'énol silylé *in situ* – faisant de cette manière apparaître le vinyl camouflé – et jouer le rôle d'acide de Lewis pour déclencher le réarrangement. Le triflate de triméthylsilyl (TMSOTf), en présence de triéthylamine (Et₃N), s'est avéré être une bonne option et a non seulement conduit à la formation de l'éther d'énol silylé, mais également à l'obtention du cyclopentène par activation du cyclopropane via un intermédiaire oxonium sur le carbonyl de l'énone.

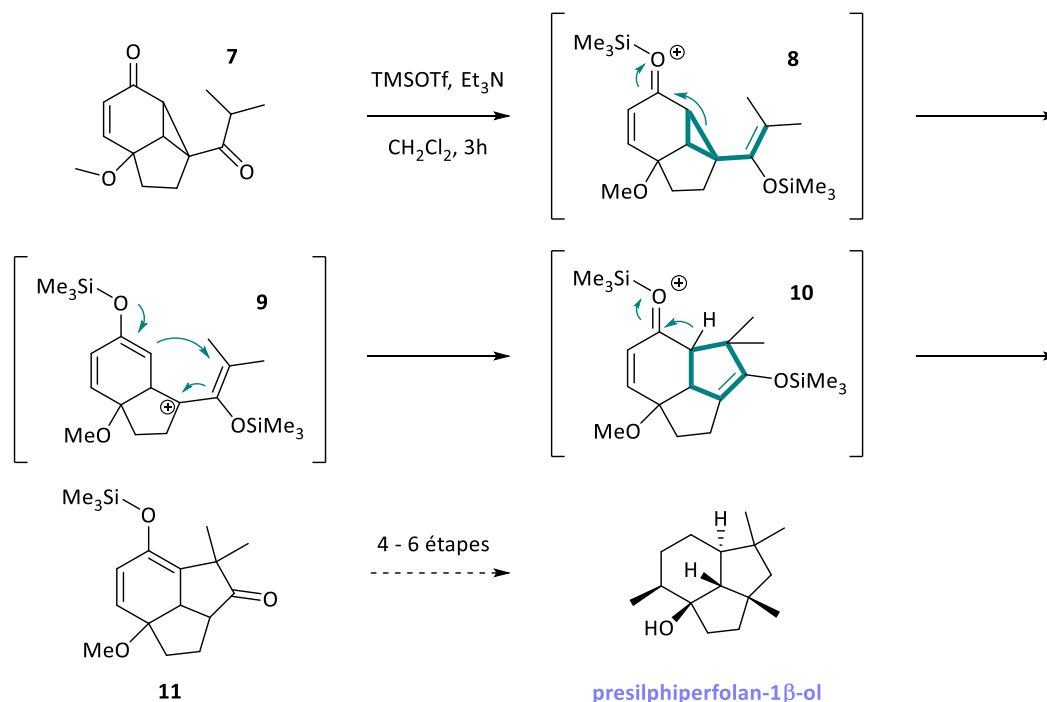


Figure 3.10 : Réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène

En l'état actuel, les travaux portant sur la synthèse totale du présilphiperfolan-1 β -ol ont conduit à l'obtention du squelette principal des présilphiperfolanols en seulement 7 étapes, mettant en lumière deux réactions en cascade. La première a permis d'accéder à un système tricyclique singulier comportant un motif cyclopropane, à partir d'une diénone et d'un aldéhyde α -halogéné. La seconde a mis en évidence un réarrangement de type vinylcyclopropane – une transformation rarement exploitée en synthèse organique moderne – pour obtenir la structure [6.5.5] désirée.

3.2 Développement d'une variante asymétrique de la cyclopropanation

3.2.1 Preuve de concept

Afin de valoriser la formation de ce nouveau squelette tricyclique, très peu documenté dans la littérature, le choix de consacrer nos efforts au développement d'une méthodologie axée sur cette voie de cyclopropanation inédite a été fait. Pour cela, et dans l'idée de confirmer la faisabilité de cette approche, un second exemple a été synthétisé à partir d'un ester α -halogéné. Une fois encore, la structure tricyclique constituée du cyclopropane tendu a été obtenue après seulement quelques minutes, confirmant ainsi qu'il ne s'agissait pas d'un cas structurel isolé.

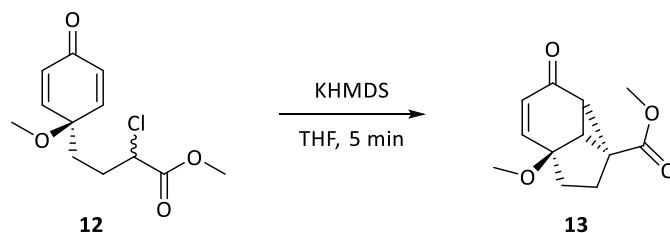


Figure 3.11 : Cyclopropanation sur un ester α -chloré

3.2.2 Cyclopropanation par voie organocatalytique

Afin d'accroître la portée de cette méthodologie, le développement d'une variante asymétrique a été privilégié au détriment d'un processus racémique, dans l'optique d'aboutir, à terme, à une synthèse asymétrique de notre cible. L'organocatalyse s'est imposée comme la stratégie de choix pour atteindre cet objectif tout en répondant aux besoins que la chimie verte impose de plus en plus au monde scientifique. Comme évoqué en introduction, il s'agit d'une méthode de catalyse réactionnelle, utilisant de petites molécules organiques en guise de catalyseurs, et adaptable à de nombreux substrats. Dans le cas présent, l'introduction d'un aldéhyde α -halogéné à l'extrémité de la chaîne est tout à fait envisageable, favorisant ainsi la formation d'une énamine lors du contact avec un organocatalyseur dérivé de la proline.

Au cours du développement de cette méthodologie, la réaction de cyclopropanation énantiosélective a été réalisée efficacement en une seule étape à partir d'aldéhydes inactivés. Ce processus repose sur une réaction tandem d'halogénéation et de cyclisation amorcée par la formation d'énamines successives, une approche en cascade qui renforce l'attrait de ce procédé au regard des principes de la chimie verte. L'article suivant détaille la méthode mise au point au laboratoire.

3.3 Article soumis

COMMUNICATION



Cite this: *Chem. Commun.*, 2026, 62, 11865

Received 11th April 2026,
Accepted 15th May 2026

DOI: 10.1039/d6cc02223e

rsc.li/chemcomm

A one-pot enantioselective cyclopropanation process involving inactivated aldehydes mediated by organocatalysis†

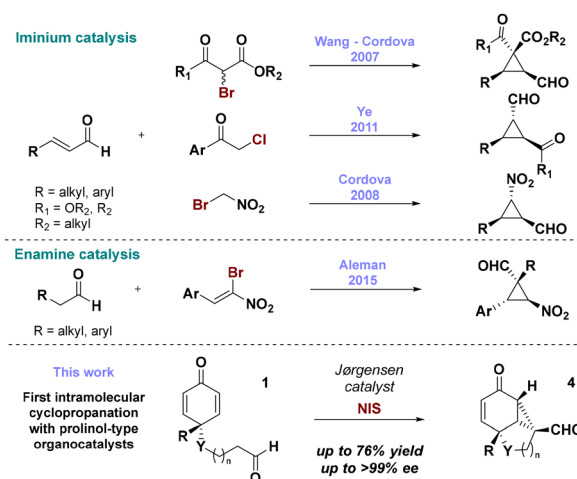
Camille Rocq and Sylvain Canesi *

A synergistic combination of organocatalysis and *N*-iodosuccinimide allows for the asymmetric formation of cyclopropanes through the direct C–H activation of aldehydes on Michael acceptors. This process achieves high enantioselectivities ranging from 90% to over 99%. Its application to the formation of the main core of presilphiperfolan-1 β -ol, a sesquiterpene, is described.

Since the pioneering work of List and MacMillan in the early 2000s, which was awarded the Nobel Prize in 2021,¹ the field of asymmetric organocatalysis² has grown rapidly and become increasingly diverse, with new discoveries and applications emerging constantly. Among the various available organocatalysts, Jørgensen–Hayashi catalyst reagents³ (diarylprolinol ethers) are considered highly effective for aminocatalysis. These proline derivatives exploit enamine or iminium activation modes to ensure remarkable enantioselectivity, thanks to their bulky structure, which effectively masks one of the substrate's faces. Several efficient aminocatalysis processes in the literature provide a range of approaches for the asymmetric synthesis of cyclopropanes. The majority of these strategies entail the activation of α,β -unsaturated aldehydes *via* an iminium ion.⁴ This mode of activation enables a nucleophile bearing a leaving group to undergo a Michael addition, followed by an intramolecular nucleophilic substitution (S_N2), which ensures the closure of the cyclopropane ring. In 2015, Alemán's team⁵ reported the synthesis of nitrocyclopropanes *via* enamine activation. This approach involves reacting aldehydes with halogenated nitroalkenes bearing an aryl group in the β -position. This is the first example of asymmetric cyclopropanation that did not follow the conventional iminium ion pathway, thereby opening up new possibilities in aminocatalysis. Furthermore, in 2008, Gaunt and his colleagues⁶ developed a noteworthy process for the desymmetrization of dienone systems *via* stereoselective Michael addition

mediated by organocatalysis. They also demonstrated the absolute configuration obtained. Our interest in the phenol dearomatization process mediated by hypervalent iodine reagents,⁷ the formation of three-membered rings,^{7*g–i*} and Gaunt's inspiring proof of concept led us to investigate dienones⁸ as potential precursors for direct cyclopropanation. The present paper sets out a novel enantioselective methodology for cyclopropanation using inactivated aldehydes. This approach is the first example of asymmetric intramolecular cyclopropanation, facilitated by prolinol-type organocatalysts. It involves an activation mechanism through the formation of an enamine. The strategy encompasses a one-pot process that activates the aldehyde *in situ* by introducing a leaving halogen. This is followed by a two-step cyclization process: asymmetric Michael addition, followed by nucleophilic ring-closure substitution (Scheme 1).

Our first strategy centered on enantioselective cyclopropanation catalyzed by diarylprolinol ethers from different α -halogenated aldehydes on dienone systems using Gaunt conditions.⁶ A thorough investigation was conducted to ascertain the influence of the halogen, and it was determined that the nature of the



Scheme 1 Organocatalytic cyclopropanation processes.

Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Center-Ville, Montréal, H3C 3P8, Québec, Canada. E-mail: canesi.sylvain@uqam.ca

† This work is dedicated to Prof. Marco A. Ciufolini to celebrate his 70th birthday.

leaving group is a pivotal factor in this regard. Indeed, in the presence of chloride, only the Michael addition adduct **3a** was observed. However, the addition of a strong base, such as KHMDS, to the mixture in a one-pot process enabled ring closure and led to the formation of the desired cyclopropane, with a decent 62% ee. With a brominated derivative, an encouraging mixture (2 : 1) of the desired cyclopropane **4a** and the Michael adduct **3a** was observed. Subsequent treatment with KHMDS led to the formation of the desired cyclopropane with slightly better ee (70%). To our delight, an iodine derivative exclusively produced cyclopropane **4a** with excellent ee (98%), confirming the correlation between leaving group lability and the direct cyclopropanation process, as well as a higher enantiomeric excess. A study of several catalysts derived from diarylprolinol ethers revealed that steric hindrance from aryl groups and the introduction of electron-withdrawing groups (e.g., trifluoromethyl groups) exert a detrimental effect on the enantioselectivity of the reaction. In addition, the use of a MacMillan imidazolidinone in the presence of pyridine resulted in a favorable enantiomeric ratio (93 : 7). However, the optimal conditions for this reaction are the use of the diphenyl prolinol ether organocatalyst in combination with the iodinated precursor toluene at room temperature (Table 1).

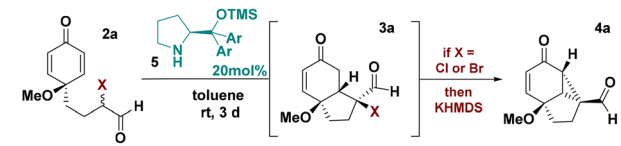
To increase the reaction complexity while adhering to the principles of green chemistry, particularly reducing reaction steps, we were interested in developing a one-pot process. As halogenation and cyclopropanation could share a common activation mechanism involving the formation of an enamine, we were wondering if the *in situ* addition of an iodination reagent to inactivated aldehydes **1** could first introduce the missing iodo segment and then trigger the asymmetric cyclopropanation process. This synergistic combination⁹ of organocatalysis and iodination reagent would enable a kind of direct C–H activation of the α -position of an aldehyde on a Michael acceptor, providing a rapid asymmetric avenue for producing three membered rings. Therefore, *N*-iodosuccinimide (NIS) was added to a reaction mixture containing the organocatalyst and a dienone with an aldehyde side chain, which successfully initiated a three-step cascade reaction involving α -iodination of the aldehyde, asymmetric Michael addition and intramolecular nucleophilic substitution. The application of this protocol using 20 mol% of (*S*)-**5-Ph**

catalyst and two equivalents of NIS in toluene resulted in the isolation of cyclopropane **4a** from aldehyde **1a** (R = OMe, Y = CH₂, *n* = 1) with an excellent enantiomeric excess of 99% and a yield of 76%.¹⁰ Investigating the scope of the reaction with different dienones¹¹ revealed that the R group tolerates both electron-donating (**4a** and **4b**) and electron-withdrawing (**4c** and **4d**) substituents. In each case, cyclopropane formed with yields ranging from 66 to 76% and an excellent enantioselectivity was observed in the formation of a cyclopentane alongside the three-membered ring. The reaction was completed in only eight hours with a good yield of 76% when trifluoroethyl ether was used as the substituent, demonstrating that the withdrawing group increased the reactivity of the dienone (**4c**). Substituent and size chain influences on the phenol and aldehyde moieties were then examined. It appeared that the replacement of the methylene group adjacent to the dienone with a heteroatom (O or N) resulted in a slight decrease in yield, while maintaining high levels of enantioselectivity. A similar trend was observed when the ring was expanded (*n* = 2). The introduction of an alkene on the side chain, with the purpose of providing a platform for subsequent functionalization, also resulted in the formation of an anticipated cyclopropane (**4j**). In contrast, seven-membered rings were inactive in terms of cyclopropane formation, and the use of a polysubstituted alkene appeared to be insufficiently reactive (**4o**). In both cases, no Michael adducts were observed, and only the iodine installation was detected. It should be noted that, in two specific cases, prior isolation of the iodinated intermediate was necessary to complete ring formation (**4m**, **4n**) (Table 2).

This new approach is based on an asymmetric Corey–Chaykovsky-type reaction¹² and enables the direct functionalization of the α -position of saturated aldehydes into cyclopropanes with a high degree of enantioselectivity in a single step. However, we wondered whether the halogen leaving group that enables cyclopropane ring closure could also be attached to the dienone moiety as an alternative pathway. If so, the enamine species would trigger both the Michael and S_N2 transformations, thereby enabling cyclopropane formation. Therefore, the prochiral di-bromo-dienone **6** was produced and led to the formation of the desired cyclopropane **7**. However, almost no stereoselectivity was observed. This demonstrates that an efficient enantioselectivity pathway requires the halogen group to be present on the aldehyde side chain (Scheme 2).

As a potential reasonable mechanism, this one-pot strategy would be contingent on the organocatalyst's capacity to instigate a catalytic cycle *via* enamine activation in two sequential steps. Firstly, the aminocatalyst would condense onto aldehyde **1** to generate a nucleophilic enamine **9**, which would then react with *N*-iodosuccinimide (NIS) to introduce an iodine atom in the α -position. Subsequent to this initial functionalization, the resulting species would regenerate a new enamine intermediate **11**. Through rigorous stereochemical control, this intermediate would then initiate an asymmetric Michael addition to the dienone, ensuring chiral transfer from the catalyst to the molecule. The cascade would conclude in an intramolecular nucleophilic substitution, wherein enolate **12** would function as the nucleophile, displacing the iodine atom and thereby forming

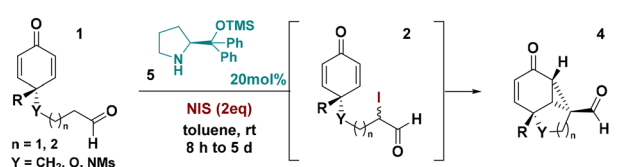
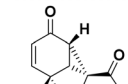
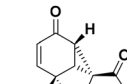
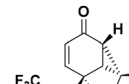
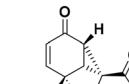
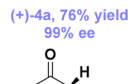
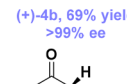
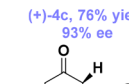
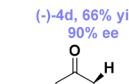
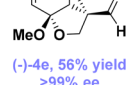
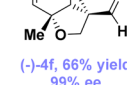
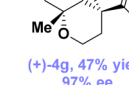
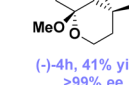
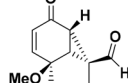
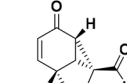
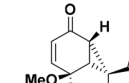
Table 1 Enantioselectivity optimization



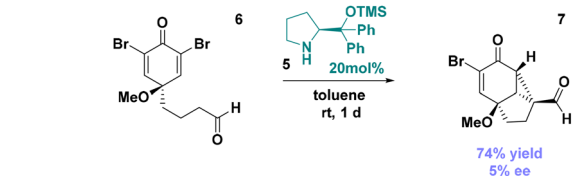
Entry	Ar	X	er	Compounds	Yield (%)
a	Ph	Cl	81 : 19	3	39
b	Ph	Br	85 : 15	3 + 4	48
c	Ph	I	99 : 1	4	71
d	2-Naphthyl	I	91 : 9	4	63
e	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	I	71 : 29	4	50
f	MacMillan ^a	I	93 : 7	4	60

^a (5*R*)-(+)-2,2,3-Trimethyl-5-benzyl-4-imidazolidinone monohydrochloride.

Table 2 Scope and limitation of the process

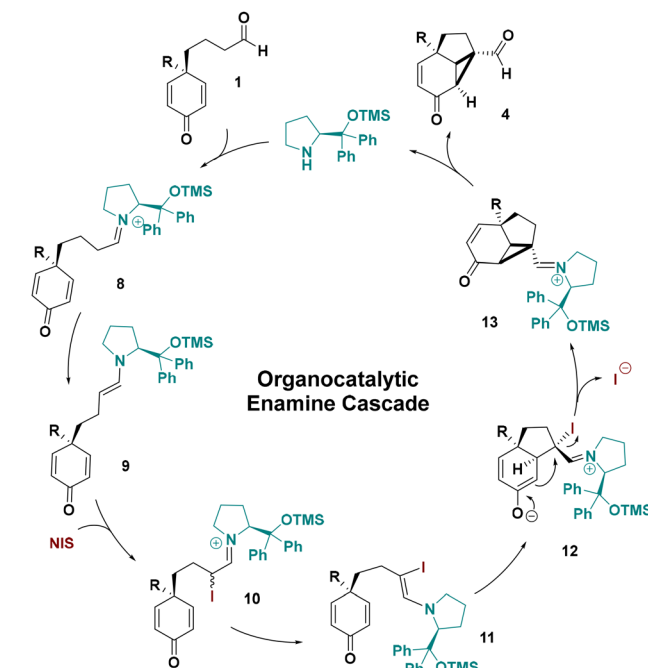
	
 (+)-4a, 76% yield 99% ee	 (+)-4b, 69% yield >99% ee
 (+)-4c, 76% yield 93% ee	 (-)-4d, 66% yield 90% ee
 (-)-4e, 56% yield >99% ee	 (-)-4f, 66% yield 99% ee
 (+)-4g, 47% yield 97% ee	 (-)-4h, 41% yield >99% ee
 (-)-4i, 41% yield 95% ee	 (-)-4j, 51% yield >99% ee
 (-)-4k, 55% yield >99% ee	 4l, 0% yield
 (+)-4m, 51% yield* 95% ee	 (+)-4n, 61% yield* 97% ee
 4o, 0% yield	

* = isolation of the iodinated intermediate



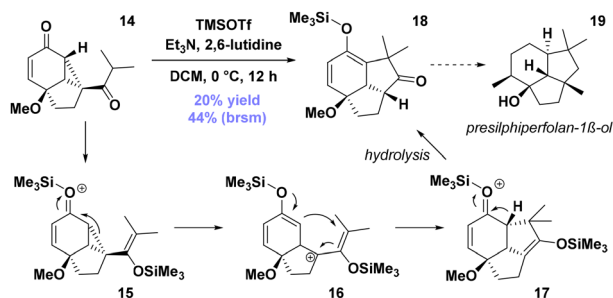
Scheme 2 Bromo-dienone cyclopropanation investigation.

cyclopropane **13**. It should be noted that the success of the ring closure cascade would depend on two factors. Firstly, the stereoselectivity of the Michael addition would ideally position the iodo segment in an antiperiplanar position relative to the enolate attack, which was required for an S_N2 reaction. Secondly, the iminium species **12** near the iodine center should enhance the electrophilicity of that species. This should facilitate ring closure. Finally, hydrolysis would release the organocatalyst, yielding the final tricyclic structure **4**. This one-pot process demonstrates the effectiveness of enamine catalysis in facilitating multiple transformations without the need for intermediate isolation, through the direct activation of simple aldehydes as a substrate for an *in situ* Corey–Chaykovsky-type process. It should be noted that the one-pot process with NIS from compound **1a** occurs with slightly higher yields and ee than the treatment of its iodo derivative **2a**. It should be noted that four contiguous stereocenters are produced in a single step *via* desymmetrization from dienones, which are easily obtained by dearomatization of simple phenols (Scheme 3).



Scheme 3 Potential catalytic cycle of the process.

Despite the limited extant literature on the subject, these highly strained three-dimensional structures demonstrate significant synthetic potential. In the context of total synthesis, presilphiperfolanols,¹³ for instance, exhibit a carbon skeleton that is analogous to the previously synthesized [6,5,3] system. For example, presilphiperfolan-1 β -ol **19** is a natural sesquiterpene with a compact structure. It comprises a tertiary alcohol and five contiguous stereocenters, two of which are quaternary carbon centers. It was isolated from the liverwort *Conocephalum conicum* by Melching and W. A. König in 1999.¹⁴ Its distinguishing feature is the presence of a strained *trans*-cyclopentane, which is unusual. This is probably why the initial structure was incorrect before a revision during Stoltz's first synthesis in 2012.¹⁵ A remarkable and concise biosynthesis was developed by Tiefenbacher and coworkers in 2020.¹⁶ The only difference between this compound's main core and our tricyclic system is that the cyclopropane has been replaced with a cyclopentane. However, the aldehyde cyclopropane moiety can be converted into the required cyclopentane subunit of the target *via* a modified vinylcyclopropane–cyclopentene rearrangement.¹⁷ Following the conversion of the aldehyde to the isopropyl ketone **14**, the desired rearrangement is initiated by the *in situ* generation of a silylated enol ether in a putative stepwise manner, which is mediated by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate acting as a Lewis acid. This process ultimately results in the formation of the protected compound **18**, which provides a rapid route to the main tricycle core of the natural product **19**, including the crucial installation of a compact quaternary center. This process occurs with a yield of 44% based on the recovery of the starting material and has not yet been optimized. We present this preliminary result as proof of concept to demonstrate the potential of the process for synthesizing compact natural products (Scheme 4).



Scheme 4 Application of the new process in the synthesis.

In conclusion, a new cyclopropanation methodology using non-activated aldehydes has been developed. The employment of diarylprolinol ethers as organocatalysts has been demonstrated to facilitate the attainment of remarkable enantioselectivity, with enantiomeric excesses ranging from 90% to over 99% in useful yields. Three successive organocatalyzed transformations occur in the same reaction medium: α -iodination, 1,4-Michael addition and ring closure. The first application of this strategy demonstrated the rapid formation of the main core of a complex tricyclic sesquiterpene.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Data availability

The data supporting this article have been included as part of the supplementary information (SI). Supplementary information: experimental details. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d6cc02223e>.

Acknowledgements

We would like to thank Dr Alexandra Furtos-Matei and Mrs Karine Gilbert for helping us to determine the enantiomeric ratio of our compounds. We are grateful to the provincial government of Quebec (FQRNT and CCVC Strategic Clusters RS-265155) for financially supporting this research.

References

- (a) B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**(10), 2395; (b) K. A. Ahrendt, C. J. Borths and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**(17), 4243.
- (a) S.-H. Xiang and B. Tan, *Nat. Commun.*, 2020, **11**, 3786; (b) P.-Y. Jiang, S. Wu, J. Wang, S.-H. Xiang and B. Tan, *Org. Chem. Front.*, 2025, **12**, 4126.
- (a) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht and K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**(2), 248; (b) E. Marcantonio, R. S. Bitsch and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2026, **65**, 11-e26146.
- (a) R. Rios, H. Sundén, J. Vesely, G.-L. Zhao, P. Dziedzic and A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1028; (b) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang and W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 10886; (c) I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, P. Dziedzic and A. Córdova, *Chem. – Eur. J.*, 2008, **14**, 7867; (d) W. Li, X. Li, T. Ye, W. Wu, X. Liang and J. Ye, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 2715; (e) J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Bartoszewicz and A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4209; (f) R. Moorthy, W. Bio-Sawe, S. S. Thorata and M. P. Sibi, *Org. Chem. Front.*, 2024, **11**, 4560.
- J. Luis-Barrera, R. Mas-Ballesté and J. Alemán, *ChemPlusChem*, 2015, **80**, 1595.
- N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara and M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 404.
- (a) G. Maertens, E. Deruer, M. Denis and S. Canesi, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 6098; (b) M. Denis, S. Blais and S. Canesi, *Adv. Synth. Catal.*, 2023, **365**, 3521; (c) C. Rocq, M. Denis and S. Canesi, *Chem. Commun.*, 2023, **59**, 6495; (d) C. Rocq, V. Hamel, A. Furtos-Matei and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2025, **27**, 3003; (e) C. Bowman, M. Denis and S. Canesi, *Chem. Commun.*, 2025, **61**, 5563; (f) M. Denis and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2025, **27**, 7456; (g) S. Coulibali, E. Deruer, E. Godin and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 1188; (h) K. Signo, E. Deruer, S. Coulibali and S. Canesi, *Heterocycles*, 2021, **103**, 1023; (i) K. Signo and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 4939; (j) S. Valdivia-Tellez, J. Cuillerier, C. Bowman and S. Canesi, *Synthesis*, 2026, 2843.
- Dienones are produced from phenols using the Kita's dearomatization process, which is mediated by hypervalent iodine reagents; (a) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta and Y. Kita, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3927; (b) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer and Y. Kita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 3787.
- W. Zhou, S. Xi, H. Chen, D. Jiang, J. Yang, S. Liu, L. He, H. Qiu, Y. Lan and M. Zhang, *Nat. Chem.*, 2023, **15**, 1074.
- The cyclopropane configuration was confirmed by an 8 Hz vicinal coupling constant for the cyclopropane hydrogens. A NOESY NMR spectrum is described in the S.I. part. Racemic forms of **4** were synthesized for an enantioselectivity comparison by treating **1** with NIS and NEt_3 in toluene. See the Supplementary Information part for more details.
- The dienone starting materials were synthesized using the procedures reported by Rovis and coworkers, as well as Gaunt's reference 6 in this article: Q. Liu and T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 2552.
- E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 1353.
- A. Y. Hong and B. M. Stoltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 5248.
- S. Melching and W. A. Köni, *Phytochemistry*, 1999, **51**, 517.
- A. Y. Hong and B. M. Stoltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 9674.
- L. D. Syntrivianis, I. Némethová, D. Schmid, S. Levi, A. Prescimone, F. Bissegger, D. T. Major and K. Tiefenbacher, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 5894.
- (a) N. Neureiter, *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 2044; (b) E. J. Corey and A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 5574; (c) Z. Goldschmidt and B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.*, 1988, **17**, 229.

3.4 Informations supplémentaires

Les informations supplémentaires (données expérimentales) sont disponibles en ANNEXE B.

3.5 Contribution des auteurs

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

L'auteur correspondant, professeur Sylvain Canesi, a contribué à la rédaction et soumission de cet article en plus d'avoir contribué à l'élaboration du procédé.

CONCLUSION

Dans le cadre de cette thèse, deux piliers de la chimie organique ont été explorés : la synthèse totale et le développement de méthodologies de recherche.

Un premier projet a porté sur la conception d'une nouvelle voie de synthèse du voglibose, un anti-diabétique connu pour ses propriétés d'inhibiteur d' α -glucosidases. Une synthèse énantiosélective a été proposée grâce à l'utilisation d'un auxiliaire chiral, agissant à la fois comme inducteur de chiralité éphémère mais aussi comme groupement protecteur temporaire masquant les fonctions chimiques réactives durant les étapes clés de la synthèse. Une cascade réactionnelle, faisant intervenir 7 transformations (ouverture d'époxyde, hydrolyse, déprotections) en "one-pot" a finalement permis d'obtenir la molécule cible en seulement 7 étapes, à partir d'un dérivé phénolique.

Par la suite, à partir d'un projet portant sur la synthèse totale du présilphiperfolan-1 β -ol, une nouvelle méthode de cycloaddition [2+1] a été découverte puis investiguée. Après avoir synthétisé le squelette principal des présilphiperfolanols, les recherches se sont orientées vers une approche méthodologique pour le développement d'une cyclopropanation énantiosélective. À partir d'aldéhydes non-activés et grâce à l'aminocatalyse (catalyseurs de Jørgensen), un squelette tricyclique original a été obtenu par un processus en cascade. Dans celui-ci, un premier intermédiaire de type énamine permet d'installer *in situ* un iode en alpha du carbonyle puis, par la formation d'une seconde énamine, la cyclisation est provoquée par addition de Michael et substitution nucléophile subséquente. Cette méthodologie a ensuite permis d'obtenir des résultats préliminaires encourageants pour former le squelette principal du présilphiperfolan-1 β -ol, via un réarrangement vinylcyclopropane – cyclopentène.

Une revue sur l'utilisation de l'iode hypervalent dans la synthèse totale de produits naturels complexes a également été rédigée,¹¹⁵ en collaboration avec Maxime Denis et le Prof. Sylvain Canesi. Elle n'a pas été détaillée dans ce manuscrit mais est disponible en ANNEXE C.

PERSPECTIVES

Dans le prolongement de ce second projet, et plus spécifiquement pour parachever la synthèse totale du présilphiperfolan-1 β -ol, plusieurs axes de développement peuvent être explorés.

Dans un premier temps, une optimisation du réarrangement vinylcyclopropane – cyclopentène est nécessaire. Bien que nos travaux préliminaires confirment la faisabilité de l'accès au squelette principal de notre molécule cible de manière asymétrique, le rendement actuel du réarrangement demeure modeste. Afin de respecter les principes de la chimie verte et de maximiser l'économie d'étapes, nous privilégions actuellement une stratégie "one-pot" intégrant la formation *in situ* de l'alcène. Néanmoins, l'installation préalable de l'éther d'énol silylé reste une alternative envisageable ; elle permettrait de s'appuyer sur des méthodologies plus conventionnelles, telles que la catalyse par des métaux de transition (Rh, Pd, Ni)¹¹⁶ ou l'usage de radicaux boryles, récemment mis en avant par l'équipe de Xu.¹¹⁷

Une voie de synthèse est également à l'étude pour finaliser la synthèse totale du présilphiperfolan-1 β -ol. En tirant parti de la protection du carbonyl instaurée lors du réarrangement vinylcyclopropane, une alkylation sélective de la seconde fonction carbonyl est envisagée en conditions basiques. Suite à la déprotection de l'éther d'énol silylé, l'introduction du groupement méthyle manquant serait effectuée par l'addition d'un cuprate. En raison de la concavité de la molécule, ces deux transformations devraient être stéréosélectives. Enfin, la réduction des deux carbonyles, suivie de la déprotection du groupement méthoxy, permettrait d'accéder à la molécule cible au terme d'une douzaine d'étapes.

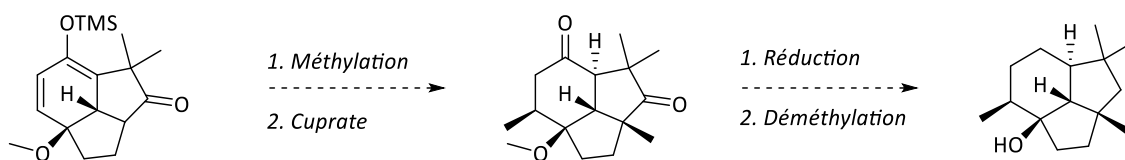


Figure 3.12 : Voie de synthèse envisagée

RÉFÉRENCES

1. (a) Lémery, N., *Cours de chymie*, 1675. (b) Venel, G.-F., Articles de chimie, *Encyclopédie ou Dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers.*, 1751-1765.
2. Berzelius, J. J., *Traité de chimie*, 1829-1833.
3. Wöhler, F., *Ann. Phys. Chem.*, 1828, 12, 253.
4. (a) Kekulé, A., *Ann. Chem. Pharm.*, 1857, 104, 129-150. (b) Kekulé, A., *Ann. Chem. Pharm.*, 1858, 106, 129-159.
5. Lavoisier, A. L., *Traité élémentaire de chimie*, 1789.
6. Kekulé, A., *Bull. Soc. Chim. Paris*, 1865, 3, 98-110.
7. (a) Nicholson, J. S., Adams, S. S., *British Patent GB971700*, 1964. (b) Elango, V. et al., *United States Patent US4981995*, 1991.
8. Kolbe, H., *Ann. Chem. Pharm.*, 1860, 113 (1), 125-127.
9. Williamson, A. W., *Philos. Mag.*, 1850, 37 (251), 350-356.
10. (a) Wurtz, C. A., *Bull. Soc. Chim. Paris*, 1872, 17, 436-442. (b) Borodine, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1873, 6, 982-985.
11. Friedel, C., Crafts, J. M., *Bull. Soc. Chim. Paris*, 1877, 27, 530-536.
12. Lapworth, A., *J. Chem. Soc. Trans.*, 1903, 83, 995-1005.
13. Grignard, V., *Compt. Rend.*, 1900, 130, 1322-1324.
14. Corey, E. J., Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1965, 4, 1075-1077. (b) Seebach, D., Corey, E. J., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 231-237. (c) Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 239-258.
15. Diels, O., Alder, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1928, 460, 98-122.
16. Wittig, G., Schöllkopf, U., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1954, 87, 1318-1330.
17. Brown, H. C., Subba Rao, B. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 5694-5695.
18. (a) Hérisson, J. L., Chauvin, Y., *Makromol. Chem.*, 1971, 141, 161-176. (b) Schrock, R. R., Murdzek, J. S., Bazan, G. C., Robbins, J., DiMare, M., O'Regan, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 3875-3886. (c) Nguyen, S. T., Johnson, L. K., Grubbs, R. H., Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 3974-3975. (d) Schwab, P., France, M. B., Ziller, J. W., Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 2039-2041.
19. Johansson Seechurn, C. C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J., Snieckus, V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 5062-5085.
20. (a) Johnson, A. W., LaCount, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 417-423. (b) Corey, E. J. et Chaykovsky, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 1353-1364.
21. Corey, E. J., Fuchs, P. L., *Tetrahedron Lett.*, 1972, 13, 3769-3772.
22. Corey, E. J., Kim, C. U., *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 7586-7587.
23. Corey, E. J., Suggs, J. W., *Tetrahedron Lett.*, 1975, 16, 2647-2650.
24. Corey, E. J., Bakshi, R. K., Shibata, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5551-5553.
25. Corey, E. J., Winter, R. A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2677-2678.
26. Corey, E. J., Nicolaou, K. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5614-5616.
27. (a) Corey, E. J., Posner, G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 3911-3912. (b) Corey, E. J., Posner, G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5615-5616.
28. (a) Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 2596-2599. (b) Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M., *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 3057-3064.
29. Agard, N. J., Prescher, J. A., Bertozzi, C. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 15046-15047.
30. (a) Ishiyama, T., Murata, M., Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 390-391. (b) Louie, J., Hartwig, J. F., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3609-3612.

31. (a) Nicewicz, D. A., MacMillan, D. W. C., *Nature*, 2008, 454, 329-332. (b) Ischay, M. A., Anzovino, M. E., Du, J., Yoon, T. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 12886-12887. (c) Narayanam, J. M., Tucker, J. W., Stephenson, C. R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 8756-8757.
32. (a) Horn, E. J., Rosen, B. R., Chen, Y., Tang, J. Z., Chen, K., Baran, P. S., *Nature*, 2016, 533, 77-81. (b) Fu, N., Sauer, G. S., Saha, A., Loo, A., Lin, S., *Science*, 2017, 357, 575-579.
33. (a) Chen, K., Arnold, F. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90, 5618-5622. (b) Kan, S. B. J., Lewis, R. D., Chen, K., Arnold, F. H., *Science*, 2016, 354, 1048-1051.
34. Simmons, H. E., Smith, R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5323-5324.
35. Sadaf, M. I., Saleem, S., Chaudhuri, A., Ali, J., Baboota, S., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2020, 59, 101854.
36. Kolbe, H., *Ann. Chem. Pharm.*, 1845, 54, 145-181.
37. Berthelot, M., *Ann. Chim. Phys.*, 1855, 43, 385-405.
38. Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.*, 1868, 21, 53-63.
39. (a) Perkin, W. H., *English Patent 1984*, 1856. (b) Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.*, 1862, 15, 446-459.
40. (a) Baeyer, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1878, 11, 1296-1304. (b) Baeyer, A., Drewsen, V., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1882, 15, 2856-2864.
41. Fischer, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1890, 23, 799-805.
42. Komppa, G., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1903, 36, 4332-4335.
43. Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, 1917, 111, 762-768.
44. Pictet, A., Rotschy, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1904, 37, 1225-1235.
45. Willstätter, R., Wolfes, O., Mäder, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1923, 434, 111-139.
46. Wieland, H., Dragendorff, O., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1929, 473, 83-101.
47. Ruzicka, L., *Experientia*, 1953, 9, 357-367.
48. (a) Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta*, 1926, 9, 230-248. (b) Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta*, 1926, 9, 249-264. (c) Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta*, 10, 1927, 691-694.
49. Ruzicka, L., Goldberg, M. W., Meyer, J., Brüngger, H., Eichenberger, E., *Helv. Chim. Acta*, 1934, 17, 1395-1406.
50. Ruzicka, L., Wettstein, A., *Helv. Chim. Acta*, 1935, 18, 1264-1275.
51. Woodward, R. B., Doering, W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, 66, 849-849.
52. (a) Woodward, R. B., Sondheimer, F., Taub, D., Heusler, K., McLamore, W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2403-2404. (b) Woodward, R. B., Sondheimer, F., Taub, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 4057-4057.
53. Woodward, R. B., Cava, M. P., Ollis, W. D., Hunger, A., Daeniker, H. U., Schenker, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 4749-4751.
54. Woodward, R. B., Ayer, W. A., Beaton, J. M., Bickelhaupt, F., Bonnett, R., Buchschacher, P., Closs, G. L., Dutler, H., Hannah, J., Hauck, F. P., Ito, S., Langemann, A., Le Goff, E., Leimgruber, W., Lwowski, W., Sauer, J., Valenta, Z., Volz, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 3800-3802.
55. (a) Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.*, 1973, 33, 145-177. (b) Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.*, 1971, 25, 283. (c) Eschenmoser, A., *Pure Appl. Chem.*, 1973, 33, 1-31. (d) Eschenmoser, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 5-39.
56. (a) Woodward, R. B., Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 395-397. (b) Woodward, R. B., Hoffmann, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1969, 8, 781-853.
57. (a) Corey, E. J., *Pure Appl. Chem.*, 1967, 14, 19-38. (b) Corey, E. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 27-54. (c) Corey, E. J., Cheng, X.-M., *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, 1989.
58. Corey, E. J., Ohno, M., Vatakencherry, P. A., Mitra, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 1251-1253.
59. Corey, E. J., Weinshenker, N. M., Schaaf, T. K., Huber, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5675-5677.
60. Corey, E. J., Kang, M. C., Desai, M. C., Ghosh, A. K., Houpi, I. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 649-651.
61. (a) Nicolaou, K. C., Yang, Z., Liu, J. J., Ueno, H., Nantermet, P. G., Guy, R. K., Claiborne, C. F., Renaud, J., Couladouros, E. A., Paulvannan, K., Sorensen, E. J., *Nature*, 1994, 367, 630-634. (b) Holton, R. A., Somoza, C., Kim, H. 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, 1597-1598.
62. Fischer, E., *Nobel Lectures, Chemistry 1901-1921*, 1902, 21-35.
 63. Kameda, Y., Asano, N., Teranishi, M., Matsui, K., *J. Antibiot.*, 1984, 37, 1301-1307.
 64. (a) Horii, S., Fukase, H., Matsuo, T., Kameda, Y., Asano, N., Matsui, K., *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 1038-1046. (b) Chen, X., Zheng, Y., Shen, Y., *Curr. Med. Chem.*, 2006, 13, 109-116.
 65. Sjöström, H., Nilsson, R., *Thalidomide and the Pharmacopoeia*, 1972, 1, 1-25.
 66. (a) Pasteur, L., *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 1848, 26, 535-538. (b) Pasteur, L., *Leçons de chimie professées en 1860*, 1861, 1, 1-48.
 67. Van 't Hoff, J. H., *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.*, 1874, 9, 445-454. (b) Le Bel, J. A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1874, 22, 337-347.
 68. Marckwald, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1904, 37, 349-354.
 69. Cram, D. J., Abd Elhafez, F. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5828-5835.
 70. (a) Cherest, M., Felkin, H., Prudent, N., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 9, 2199-2204. (b) Anh, N. T., Eisenstein, O., *Tetrahedron Lett.*, 1976, 17, 155-158. (c) Anh, N. T., *Top. Curr. Chem.*, 1980, 88, 145-162.
 71. Cram, D. J., Kopecky, K. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 2748-2755.
 72. Cahn, R. S., Ingold, C. K., Prelog, V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.
 73. Evans, D. A., Bartroli, J., Shih, T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 2127-2129.
 74. Evans, D. A., Nelson, J. V., Vogel, E., Taber, T. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 1723-1730.
 75. (a) Saksena, A. K., Mangiaracina, P., *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 273-276. (b) Evans, D. A., Chapman, K. T., Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 3560-3578.
 76. Evans, D. A., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 6447-6449.
 77. Evans, D. A., Miller, S. J., Lectka, T., von Matt, P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 7559-7573.
 78. Brown, H. C., Jadhav, P. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 2092-2093.
 79. Shirai, R., Tanaka, M., Koga, K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, 34, 1395-1398.
 80. Knowles, W. S., Sabacky, M. J., *Chem. Commun.*, 1968, 1445-1446.
 81. Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T., Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 7932-7934.
 82. Katsuki, T., Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5974-5976.
 83. Jacobsen, E. N., Markó, I., Mungall, W. S., Schröder, G., Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 1968-1970.
 84. Nozaki, H., Moriuti, S., Takaya, H., Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, 1966, 7, 5239-5244.
 85. (a) Aratani, T., Yoneyoshi, Y., Nagase, T., *Tetrahedron Lett.*, 1975, 16, 1707-1710. (b) Aratani, T., *Pure Appl. Chem.*, 1985, 57, 1839-1844. (c) Aratani, T., Yoneyoshi, Y., Nagase, T., *Tetrahedron Lett.*, 1977, 18, 2599-2602.
 86. (a) Doyle, M. P., Winchester, W. R., Hoorn, J. A., Lynch, V., Simonsen, S. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 1423-1424. (b) Evans, D. A., Woerpel, K. A., Hinman, M. M., Faul, M. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 726-728. (c) Davies, H. M. L., Bruzinski, P. R., Lake, D. H., Kong, N., Fall, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 6897-6907.
 87. (a) Huang, L., Chen, Y., Gao, G. Y., Zhang, X. P., *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 8179-8184. (b) Doyle, M. P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2009, 48, 850-852.
 88. (a) Charette, A. B., Juteau, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 2651-2652. (b) Charette, A. B., Juteau, H., Lebel, H., Molinaro, C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 11943-11952. (c) Lévesque, É., Goudreau, S. R., Charette, A. B., *Org. Lett.*, 2014, 16, 1490-1493.
 89. Beauchemin, A., Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 15633-15635.
 90. Wang, Z. J., Renata, H., Peck, N. E., Farwell, C. C., Coelho, P. S., Arnold, F. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 6810-6813.

91. (a) Hajos, Z. G., Parrish, D. R., German Patent DE 2102623, 1971. (b) Hajos, Z. G., Parrish, D. R., *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1615-1621.
92. (a) List, B., Lerner, R. A., Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 2395-2396. (b) Notz, W., Tanaka, F., Barbas, C. F., *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, 580-591. (c) List, B., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, 49, 1730-1734.
93. (a) Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 4243-4244. (b) Lelais, G., MacMillan, D. W. C., *Aldrichimica Acta*, 2006, 39, 79-87.
94. (a) Marigo, M., Wabnitz, T. C., Fielenbach, D., Jørgensen, K. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 794-797. (b) Hayashi, Y., Gotoh, H., Hayashi, T., Shoji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 4212-4215. (c) Jensen, K. L., Dickmeiss, G., Jiang, H., Albrecht, Ł., Jørgensen, K. A., *Acc. Chem. Res.*, 2012, 45, 248-264.
95. Moorthy, R., Bio-Sawe, W., Thorat, S. S., Sibi, M. P., *Org. Chem. Front.*, 2024, 11, 4560-4601.
96. Kunz, R. K., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 3240-3241.
97. Marigo, M., Franzén, J., Poulsen, T. B., Zhuang, W., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 6284-6289.
98. Rios, R., Sundén, H., Vesely, J., Zhao, G.-L., Dziedzic, P., Córdova, A., *Adv. Synth. Catal.*, 2007, 349, 1028-1032.
99. Xie, H., Zu, L., Li, H., Wang, J., Wang, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 10886-10894.
100. Luis-Barrera, J., Mas-Ballesté, R., Alemán, J., *ChemPlusChem*, 2015, 80, 1595-1610.
101. Classen, M. J., Kicin, B., Ruf, V. A. P., Hamminger, A., Ribadeau-Dumas, L., Amberg, W. M., Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, 145, 27225.
102. Signo, K., Canesi, S., *Org. Lett.*, 2022, 24, 4939-4942.
103. Melching, S., König, W. A., *Phytochemistry*, 1999, 51, 517-523.
104. (a) World Health Organization, *Global report on diabetes*, Genève, Suisse, 2024. (b) International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*, 10e éd., Bruxelles, Belgique, 2021.
105. Bohlmann, F., Jakupovic, J., King, R. M., Robinson, H., *Phytochemistry*, 1981, 20, 1425-1430.
106. Hong, A. Y., Stoltz, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 5248-5252.
107. (a) Legault, J., Pichette, A., *J. Pharm. Pharmacol.*, 2007, 59, 1643-1647. (b) Fernandes, E. S., Passos, G. F., Medeiros, R., da Cunha, F. M., Ferreira, J., Campos, M. M., Pianowski, L. F., Calixto, J. B., *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, 569, 228-236. (c) Francomano, F., Caruso, A., Barbarossa, A., Fazio, A., La Torre, C., Ceramella, J., Mallamaci, R., Saturnino, C., Iacopetta, D., Sinicropi, M. S., *Appl. Sci.*, 2019, 9, 5420.
108. Fehlhäber, H. W., Geipel, R., Mercker, H. J., Tschesche, R., Welmar, K., *Chemische Berichte*, 1974, 107, 1720-1730.
109. Hong, A.Y., Stoltz, B.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 9674 – 9678.
110. Syntrivanis, L.D., Némethová I., Schmid, D., Levi, S., Prescimone, A., Bissegger, F., Major, D.T., Tiefenbacher, K., *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 5894-5900.
111. (a) Mann, J., *Tetrahedron*, 1986, 42, 4611-4659. (b) Li, H., Wu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 12639-12642.
112. Tamura, Y., Yakura, T., Haruta, J. I., Kita, Y., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3927-3930.
113. Neureiter, N. P., *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 2044-2046.
114. Corey, E. J., Myers, A. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 5574-5576.
115. Rocq, C., Denis, M., Canesi, S., *Chem. Commun.*, **2023**, 59, 6495-6508.
116. Wang, S. C., Tantillo, D. J., *J. Organomet. Chem.*, 2006, 691, 4386-4392.
117. Li, T., Wei, L., Wang, Z., Zhang, X., Yang, J., Wei, Y., Li, P., Xu, L., *Org. Lett.*, 2024, 26, 5341-5346.

ANNEXE A
Informations supplémentaires

Supporting information

Synthesis of (+)-Voglibose

Camille Rocq, Vincent Hamel, Alexandra Furtos-Matei and 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

I. Material and Methods

II. Experimental procedures and characterization

III. LC-MS chromatogram

IV. NMR Spectra

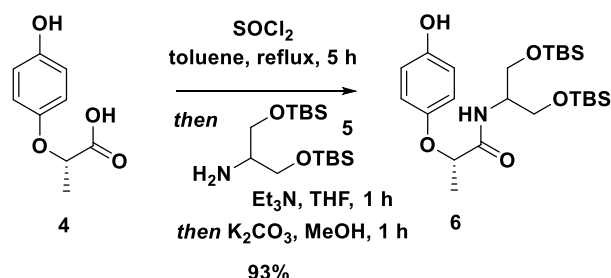
I. Materials and methods

Nuclear magnetic resonance ^1H NMR (300 MHz) and ^{13}C NMR (75 MHz) spectra were determined on a Bruker Ultrashield spectrometer at room temperature. Chemical shifts for ^1H NMR are reported in parts per million (ppm) downfields from tetramethylsilane (δ) as the internal standard and coupling constants are in hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet. Chemical shifts for ^{13}C NMR are reported in ppm relative to the center line of a triplet at 77.16 ppm for deuteriochloroform.

High-resolution mass spectral analysis (HRMS) were performed in ESI mode on a LC-UV-TOF-MS spectrometer. 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.

II. Experimental procedures and characterization

(R)-2-(4-hydroxyphenoxy)-N-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)propanamide (**6**):



To a solution of **4** (200 mg, 1.098 mmol, 1 eq.) in dry toluene (7 mL) was added thionyl chloride (0.4 mL, 5.49 mmol, 5 eq.). The resulting mixture was stirred under argon for 5 h at reflux. The solvent was removed under reduced pressure. Then, the crude product was used as it for the subsequent step.

To a solution of **5** (387 mg, 1.208 mmol, 1.1 eq.) and triethylamine (0.33 mL, 2.416 mmol, 2.2 eq.) in dry THF (6 mL) under argon, was added dropwise the solution of previous crude in dry THF (4 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h (monitored by NMR). After completion, methanol (1.5 mL) and potassium carbonate (300 mg, 2.196 mmol, 2 eq.) were added and the mixture was stirred for 1 h. After that, aq. sat. ammonium chloride solution was added followed by EtOAc. The organic layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by silica gel chromatography (90:10 *n*-Hex/EtOAc) to afford 496 mg of **6** as a yellow oil in a 93% yield.

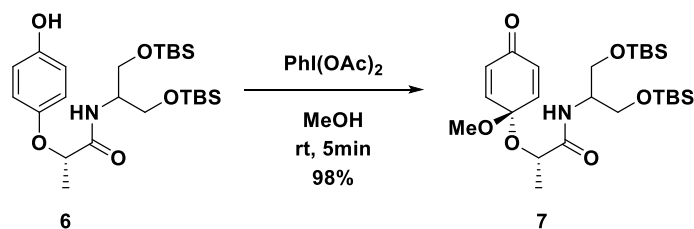
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (ddt, J = 9.0, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 151.3, 150.0, 116.6, 115.9, 75.5, 60.0, 59.9, 51.0, 25.5, 25.5, 18.4, 17.9, 17.8, -5.7, -5.8, -5.9, -6.0.

HRMS (ESI): m/z Calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{NO}_5\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 484.2915; found: 484.2909.

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.71 (*c* 0.7, CH_2Cl_2).

(R)-2-((1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)oxy)-N-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)propanamide (**7**):



To a stirring solution of **6** (425 mg, 0.879 mmol, 1 eq.) in MeOH (5 mL) was added dropwise a stirring solution of (diacetoxy)iodobenzene (340 mg, 1.055 mmol, 1.1 eq.) in MeOH (3 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes (monitored by TLC). The mixture was quenched with acetone, filtered through a silica pad and rinsed with ethyl acetate. The mixture was concentrated under reduced pressure.

The crude product was purified by silica gel chromatography (90:10 *n*-Hex/EtOAc) to afford 441 mg of **7** as a yellow oil in 98% of yield.

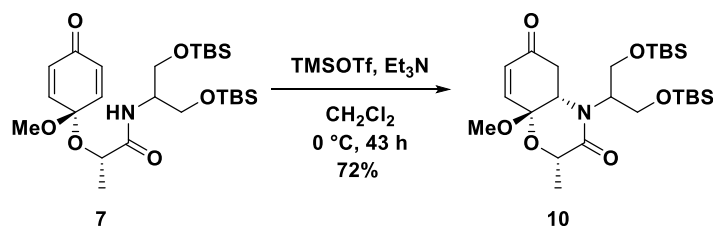
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 9.0, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.71 (td, *J* = 9.7, 3.6 Hz, 2H), 3.48 (ddd, *J* = 16.1, 9.6, 6.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.28 – 0.56 (m, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.6, 172.5, 142.8, 142.7, 130.4, 130.2, 93.4, 70.0, 60.4, 60.3, 51.3, 51.2, 25.9, 20.7, 18.3, 18.3, -5.3, -5.4.

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₂₅H₄₈NO₆Si₂ (M+H)⁺: 514.3020; found: 514.3015.

[α]_D²⁰ = -30.0 (c 0.5, CH₂Cl₂).

(2R,4aS,8aR)-8a-methoxy-2-methyl-4-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxo-3,9-disilaundecan-6-yl)-4a,8a-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazine-3,6(4H,5H)-dione (**10**):



To a solution of **7** (50 mg, 0.097 mmol, 1 eq.) in dry DCM (3mL) under argon at 0°C were added successively triethylamine (0.05 mL, 0.388 mmol, 4 eq.) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.04 mL, 0.194 mmol, 2 eq.). The resulting mixture was stirred under argon for 43h (monitored by TLC). After completion, aq. sat. ammonium chloride solution was added followed by EtOAc. The organic layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by silica gel chromatography (90:10 *n*-Hex/EtOAc) to afford 36 mg of a mixture of 2 non-separable diastereoisomers (1:10) **10** as a colorless oil in 72% of yield.

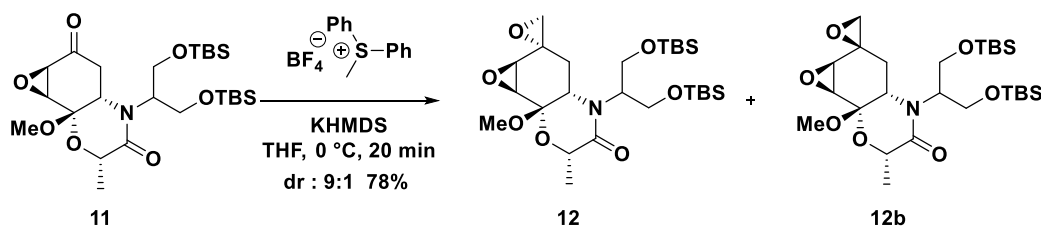
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 10.3, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.04 – 3.62 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 16.3, 4.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 16.3, 12.3 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (s, 18H), 0.08 – 0.01 (m, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.7, 169.2, 141.1, 131.3, 94.0, 69.8, 61.6, 60.7, 60.5, 58.5, 49.3, 43.8, 26.1, 19.1, 18.4, 18.4, -5.2, -5.3, -5.4.

HRMS (ESI): m/z Calc. for $C_{25}H_{48}NO_6Si_2$ (M+H)⁺: 514.3020; found: 514.3015.

$$[\alpha]_D^{20} = +26.3 \text{ (c 0.2, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

(1a'R,2S,3a'S,6'R,7a'S,7b'S)-7a'-methoxy-6'-methyl-4'-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)tetrahydro-3'H,4'H-spiro[oxirane-2,2'-oxireno[2',3':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin]-5'(6'H)-one (**12**):



To a stirring solution of **11** (23 mg, 0.043 mmol, 1 eq.) in dry THF (0.5 mL) under argon at 0 °C was added dropwise a stirring solution of methyl(diphenyl)sulfonium tetrafluoroborate (31 mg, 0.108 mmol, 2.5 eq.) and potassium bis(trimethylsilyl)amide (0.22 mL, *c* = 0.5 M, 0.108 mmol, 2.5 eq.) in THF (0.7 mL). The resulting mixture was stirred for 20 minutes (monitored by TLC). The mixture was filtered through a silica pad and rinsed with ethyl acetate. The mixture was concentrated under reduced pressure to obtain a 9:1 mixture of two separable diastereoisomers.

The crude product was purified by silica gel chromatography (90:10 *n*-Hex/EtOAc) to afford 17 mg of diastereoisomer **12** and 1.5 mg of diastereoisomer **12b** as white solids in 78% yield.

12:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.54 (m, 6H), 3.52 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.99 (ddd, *J* = 16.6, 4.3, 1.4 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.19 (td, *J* = 13.4, 1.4 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 13.7, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 18H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 95.2, 69.3, 60.8, 60.6, 58.5, 55.5, 53.4, 53.0, 52.9, 49.5, 35.1, 26.0, 19.1, 18.3, -5.3, -5.4, -5.5.

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₂₆H₅₀NO₇Si₂ (M+H)⁺: 544.3126; found: 544.3120.

[α]_D²⁰ = -32.6 (*c* 0.2, CH₂Cl₂).

12b:

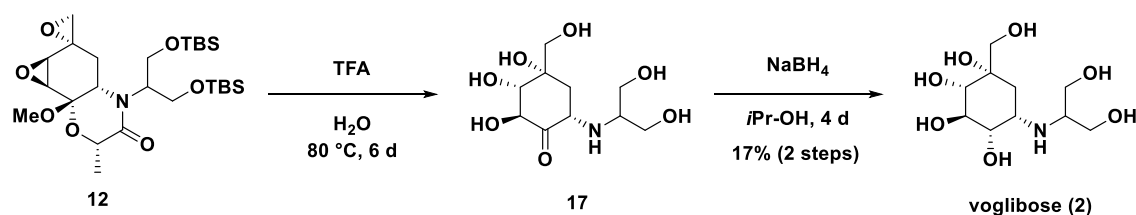
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.06 – 3.61 (m, 6H), 3.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 67.0, 4.6 Hz, 2H), 2.19 (dd, *J* = 14.9, 12.7 Hz, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 14.9, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 95.4, 69.3, 63.3, 60.6, 60.4, 56.2, 55.3, 53.8, 53.1, 52.3, 49.5, 36.4, 29.8, 26.0, 19.1, 18.3, 18.3, -5.3, -5.4, -5.5.

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₂₆H₅₀NO₇Si₂ (M+H)⁺: 544.3126; found: 544.3120.

[α]_D²⁰ = -20.9 (*c* 0.7, CH₂Cl₂).

(1S,2S,3R,4S,5S)-5-((1,3-dihydroxypropan-2-yl)amino)-1-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol, voglibose (**2**):



To a stirring solution of **12** (24 mg, 0.044 mmol, 1 eq.) in H₂O (1 mL) under argon at 80°C was added dropwise trifluoroacetic acid (30 mg, 0.264 mmol, 6 eq.). The resulting mixture was stirred for 6 days at 80°C. The solvent was evaporated under reduced pressure. Then the crude product was dissolved in *i*Pr-OH and sodium borohydride (10 mg, 0.264 mmol, 6 eq.) was added. The resulting mixture was stirred for 4 days. Sodium borohydride was quenched with methanol, then evaporated, then the mixture was filtered through a silica pad, first rinsed with methanol then with *i*Pr-OH:H₂O:AcOH (4:1:1). The resulting mixture was concentrated under reduced pressure.

The crude product was purified by HPLC in HILIC mode, column Luna CN (250x10mm, 5μm) to afford 2 mg of acidified voglibose **2** with 17% of yield. Elution was performed at 4 mL/min using an aqueous phase A (10 mM Ammonium Formate) and an organic phase B (acetonitrile: ethanol, 90:10) in gradient mode from 90%B to 60%B over 15 min.

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 3.87 – 3.62 (m, 7H), 3.58 – 3.38 (m, 4H), 2.14 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

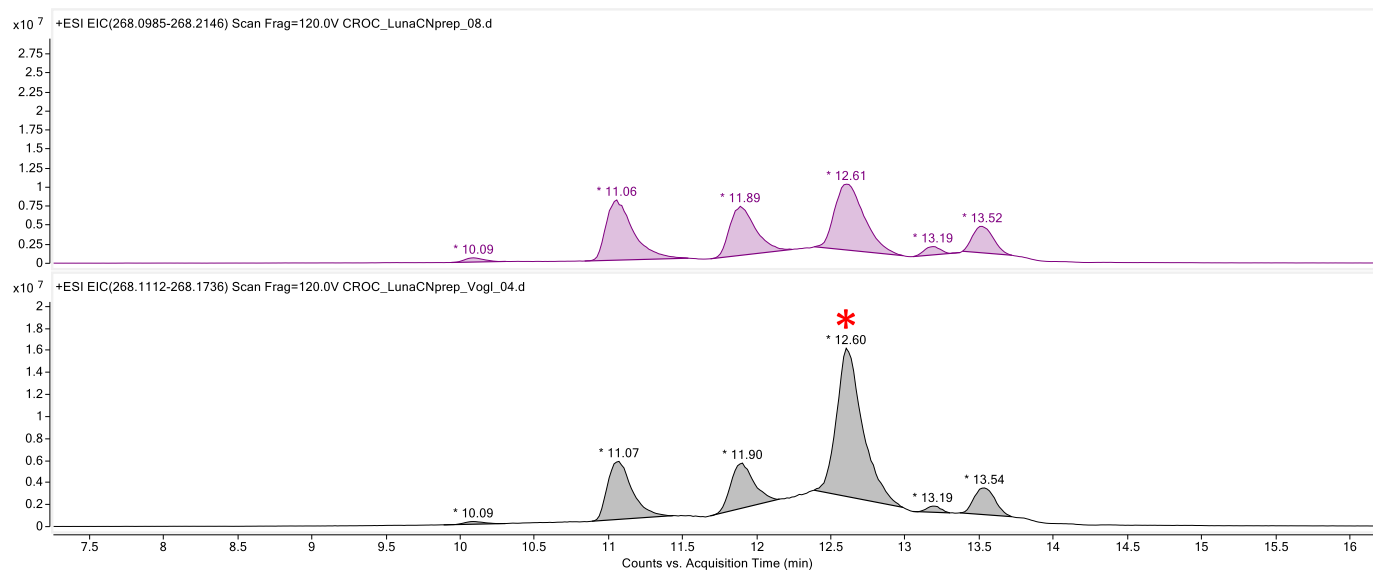
HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₀H₂₂NO₇ (M+H)⁺: 268.1391; found: 268.1383

Synthetic **2**: [α]_D²⁰ = +44.3 (C=0.1, 0.1mL/L HCl in H₂O)

Known*: [α]_D²⁰ = +46 (C=1, 0.1mL/L HCl in H₂O)

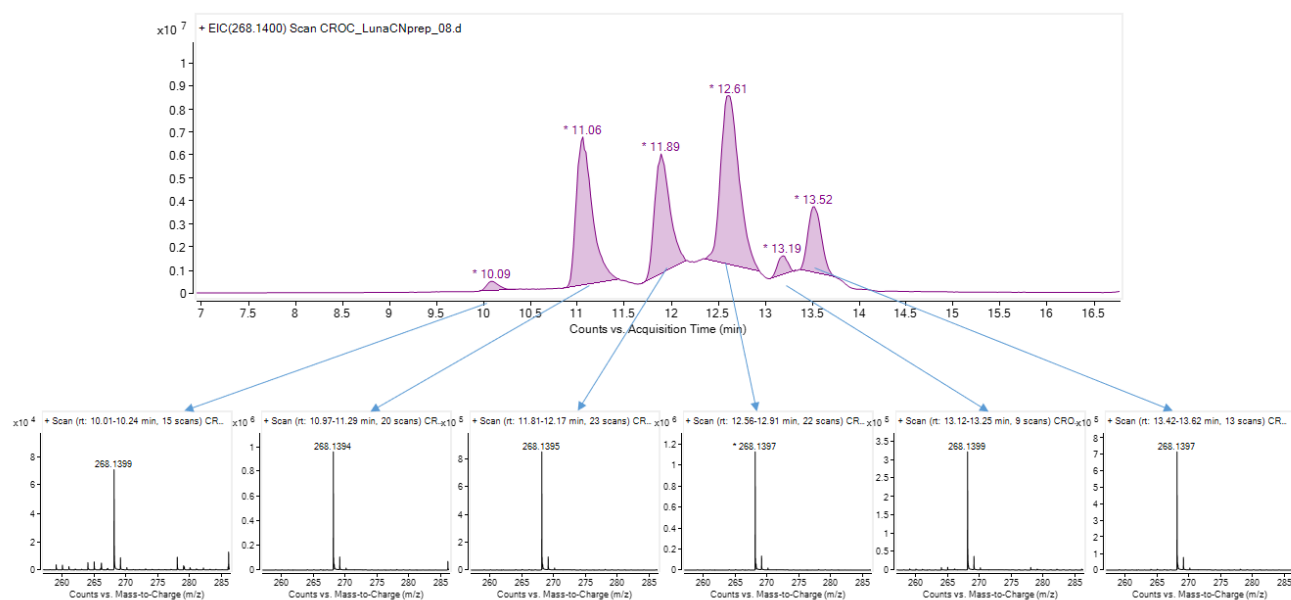
*(<https://www.tcichemicals.com/IN/en/p/V0119>)

III. Extracted ion chromatogram of m/z 268.14. Voglibose eluting at 12.6 min



Column Luna CN, 250x10mm, 5 μ m

- Voglibose crude separation (CROC) in purple
- Voglibose crude + voglibose HPLC standard in grey purchased from AdooQ Bioscience (Catalogue No.: A14945)



IV. NMR Spectra

300 MHz, CDCl₃

7.26
7.07
7.04
6.80
6.79
6.78
6.77
6.76
6.75
6.74
6.73
6.72
6.71
6.70
6.69

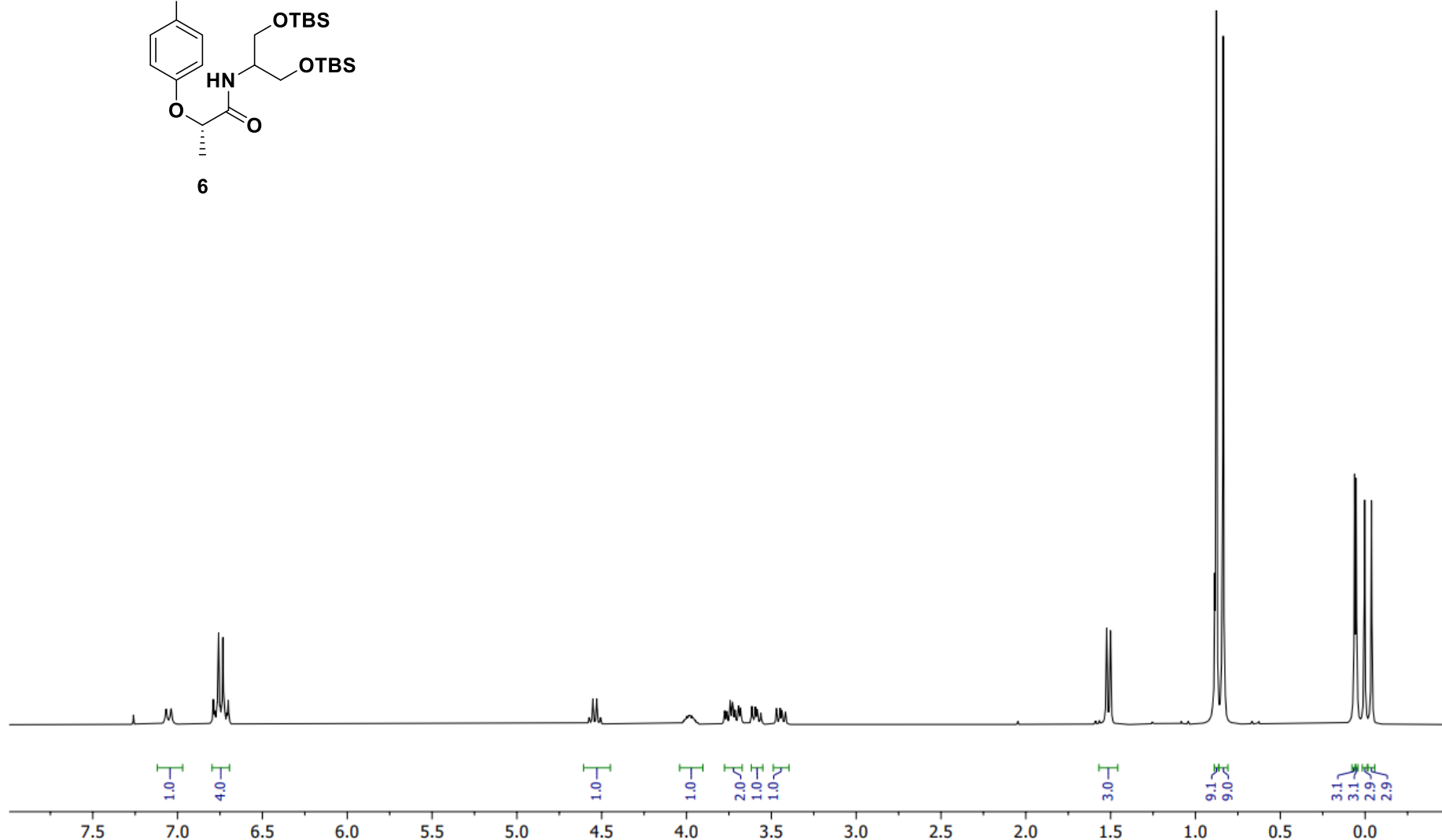
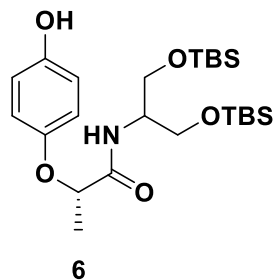
4.57
4.55
4.53
4.51

4.02
4.01
4.00
3.99
3.98

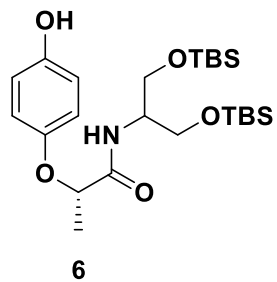
3.97
3.96
3.95
3.77
3.76
3.74
3.73
3.73
3.71
3.69
3.68
3.67
3.61
3.61
3.59
3.58
3.57
3.56
3.47
3.45
3.44
3.42
1.52
1.50

0.89
0.88
0.87
0.85
0.84
0.83

0.06
0.05
0.05
0.00
-0.04



300 MHz, CDCl₃



— 172.6

151.3
150.0

116.6
115.9

— 75.5

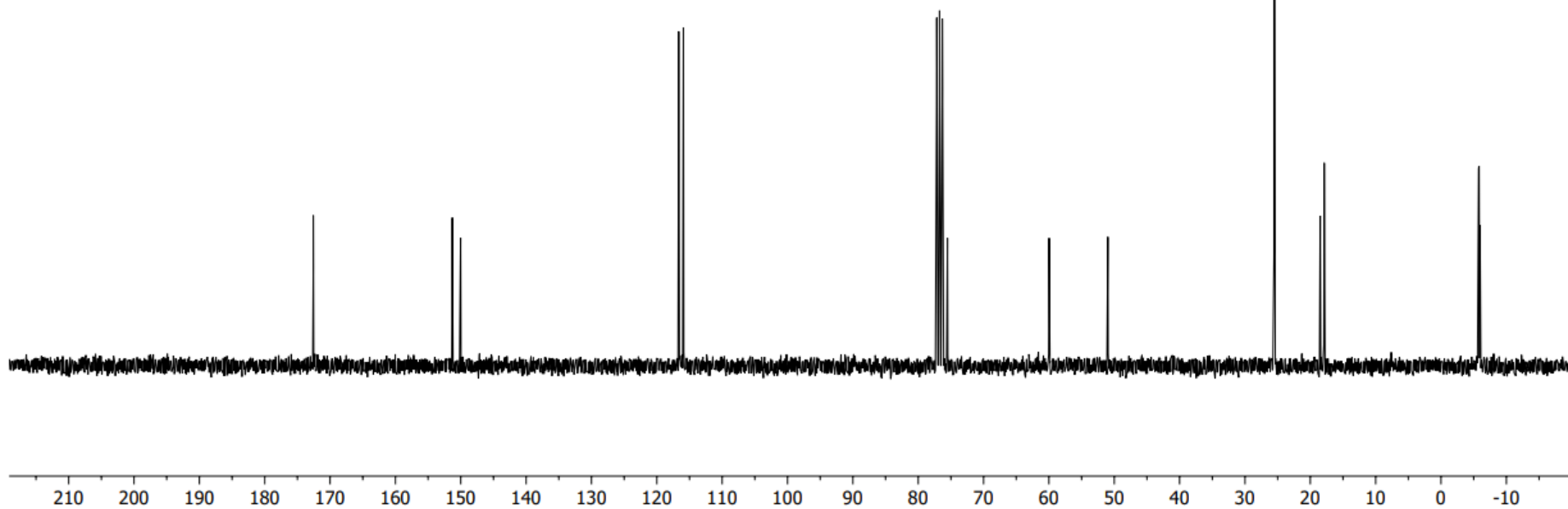
60.0
59.9

— 51.0

25.5
25.5

18.5
17.9
17.9

-5.8
-5.8
-5.9
-6.0



300 MHz, CDCl₃

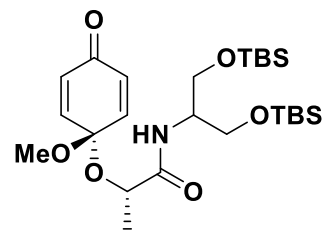
6.84
6.81
6.78
6.77
6.75
6.74
6.71
6.70
6.67
6.66
6.28
6.27
6.26
6.25
6.24
6.24
6.22
6.21

4.40
4.38
4.35
4.33
3.94
3.93
3.92
3.91
3.90
3.89
3.88
3.74
3.73
3.71
3.70
3.68
3.67
3.53
3.51
3.50
3.48
3.46
3.45
3.43
3.32

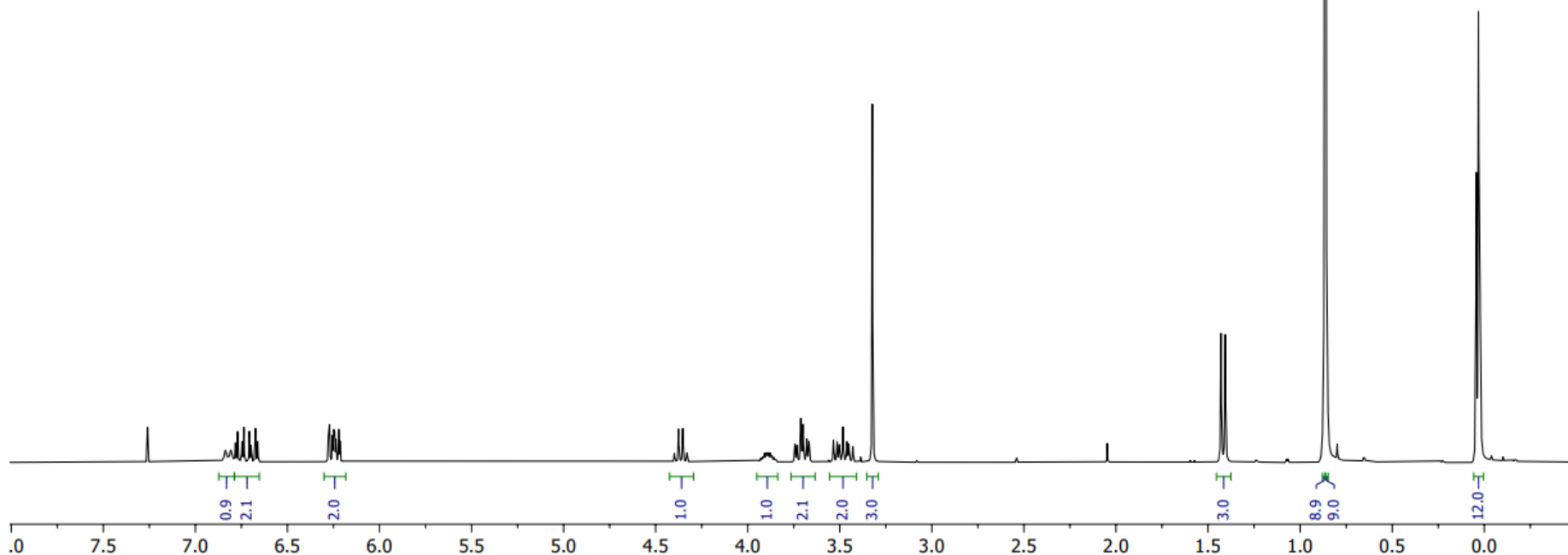
1.43
1.41

0.87
0.86

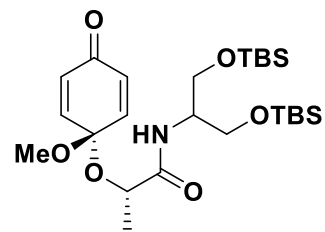
0.04
0.03
0.03
0.02



7

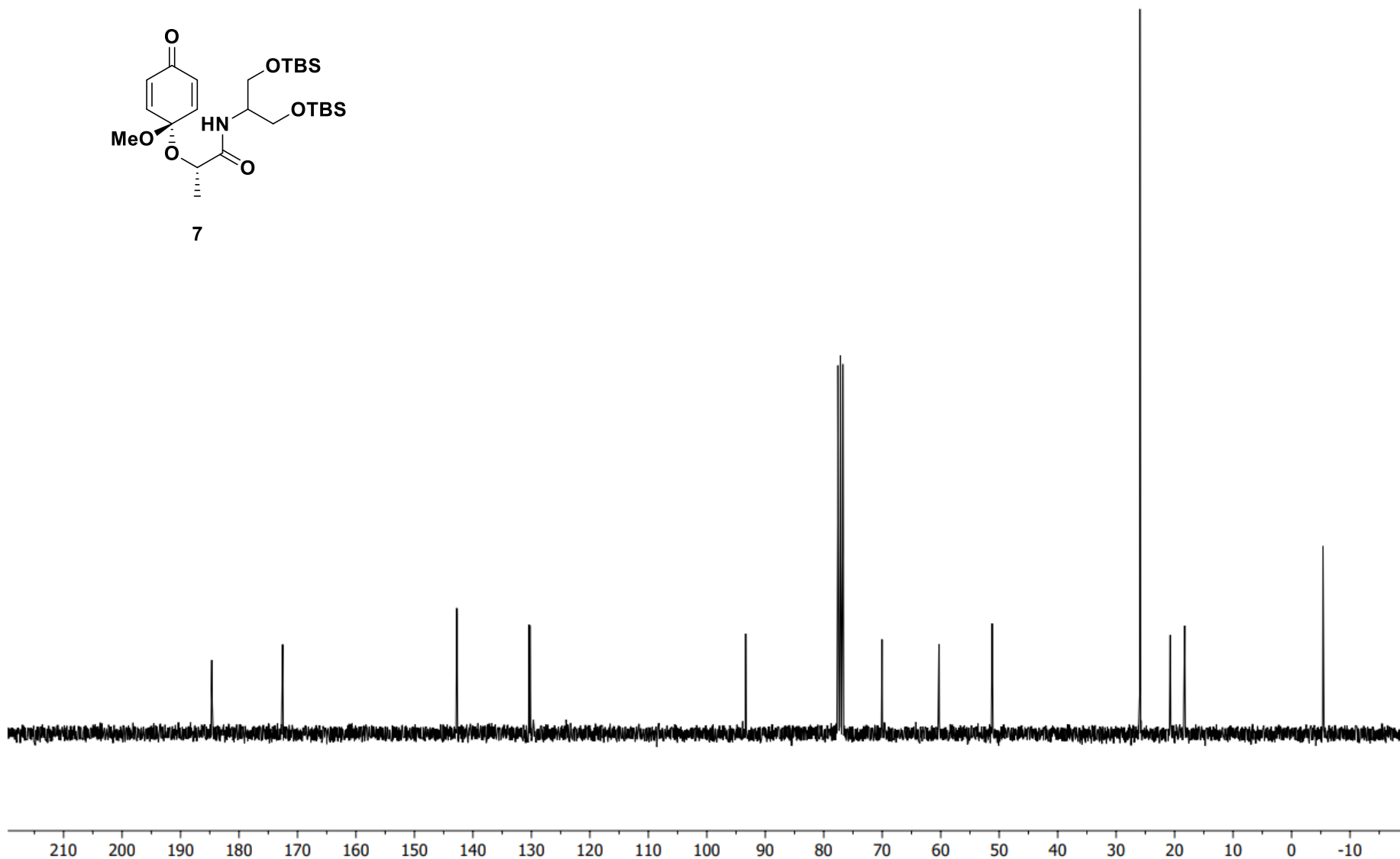


300 MHz, CDCl₃

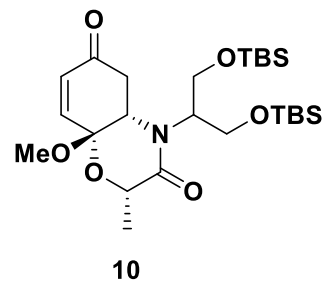


7

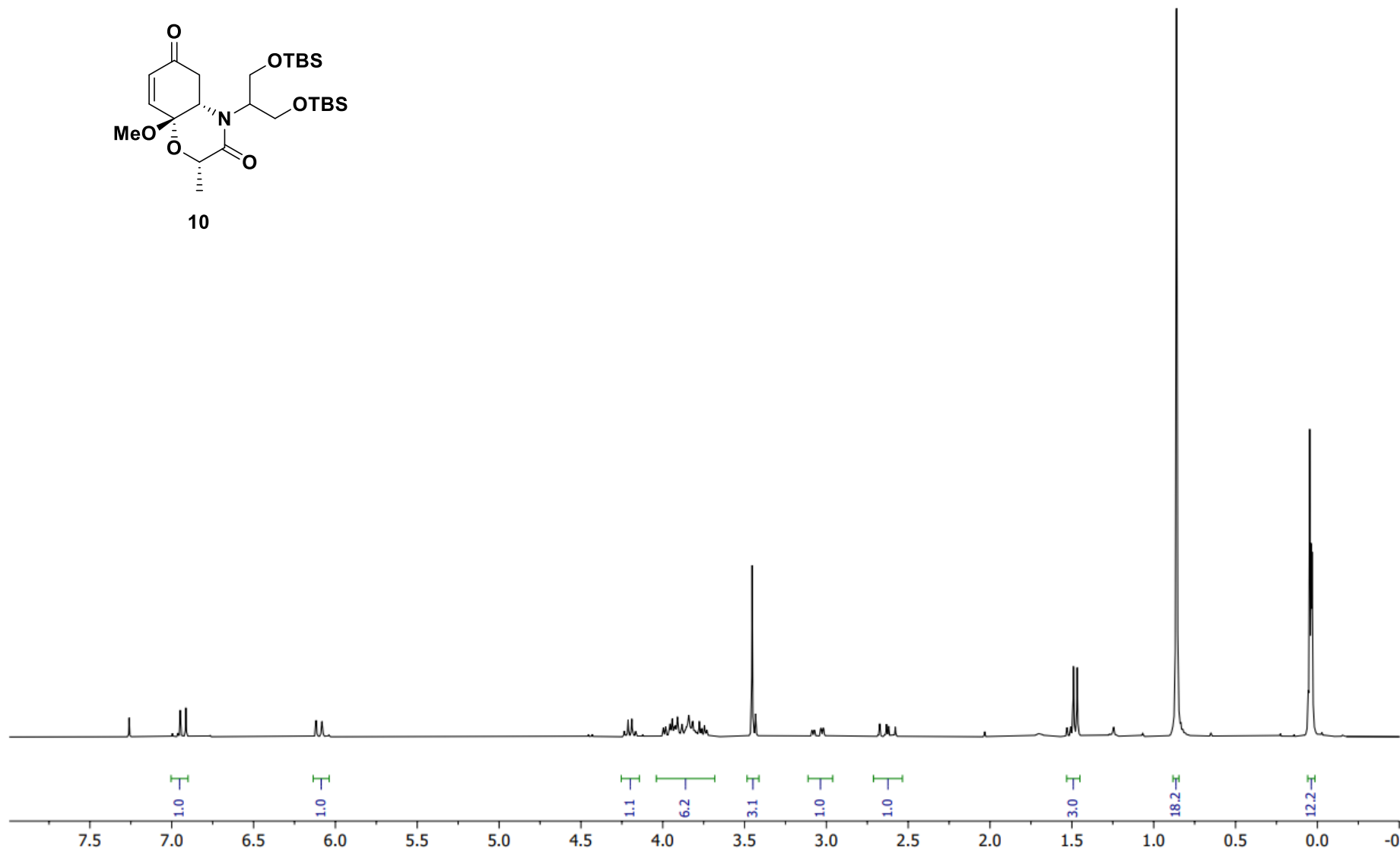
184.64
172.53
142.75
142.73
130.43
130.24
93.36
70.04
60.36
60.28
51.29
51.20
25.95
20.74
18.32
18.28
-5.37
-5.40



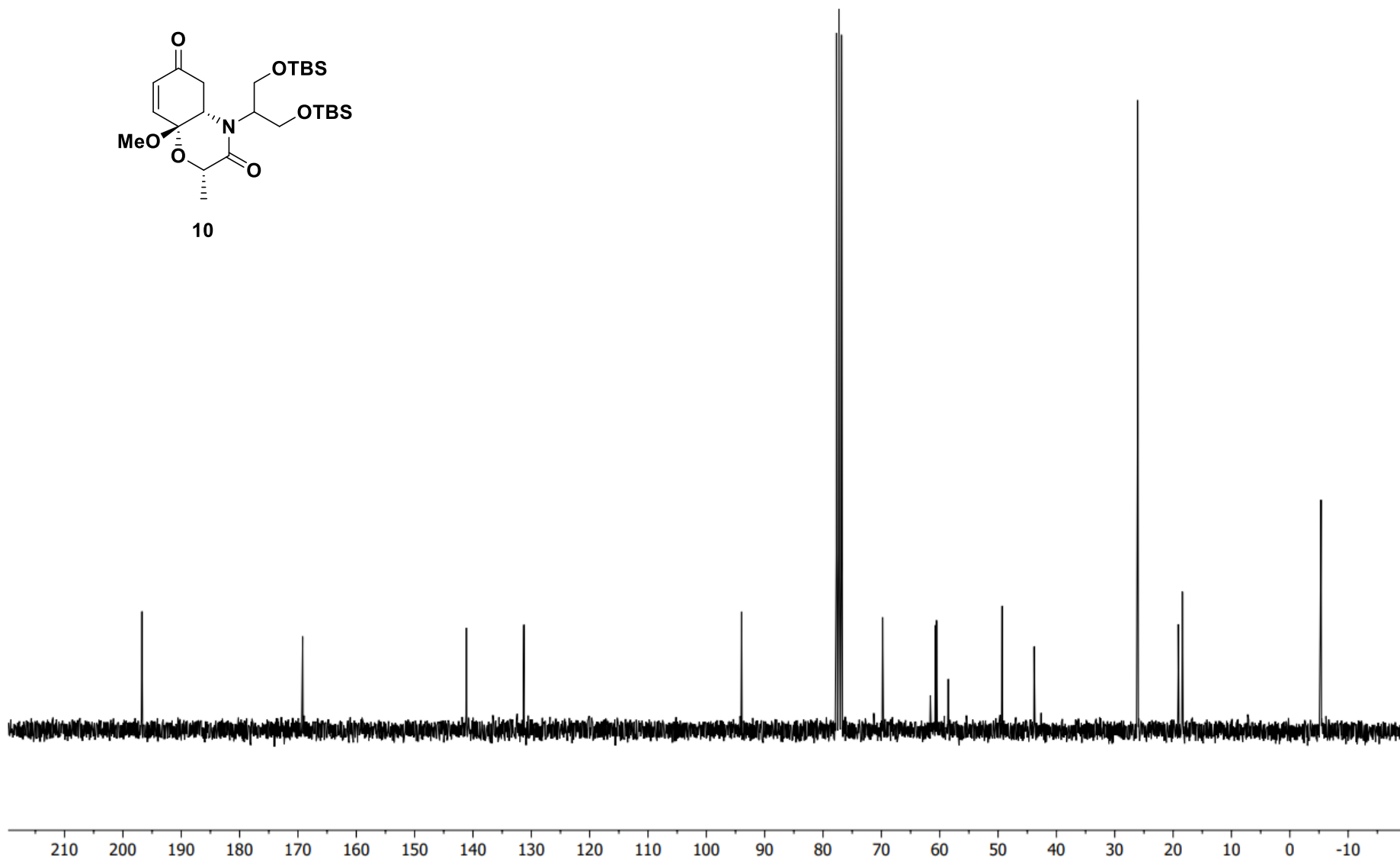
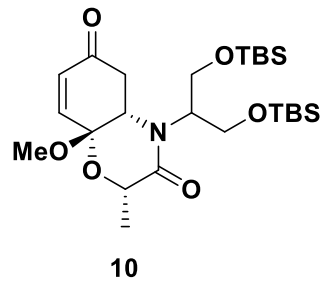
300 MHz, CDCl₃



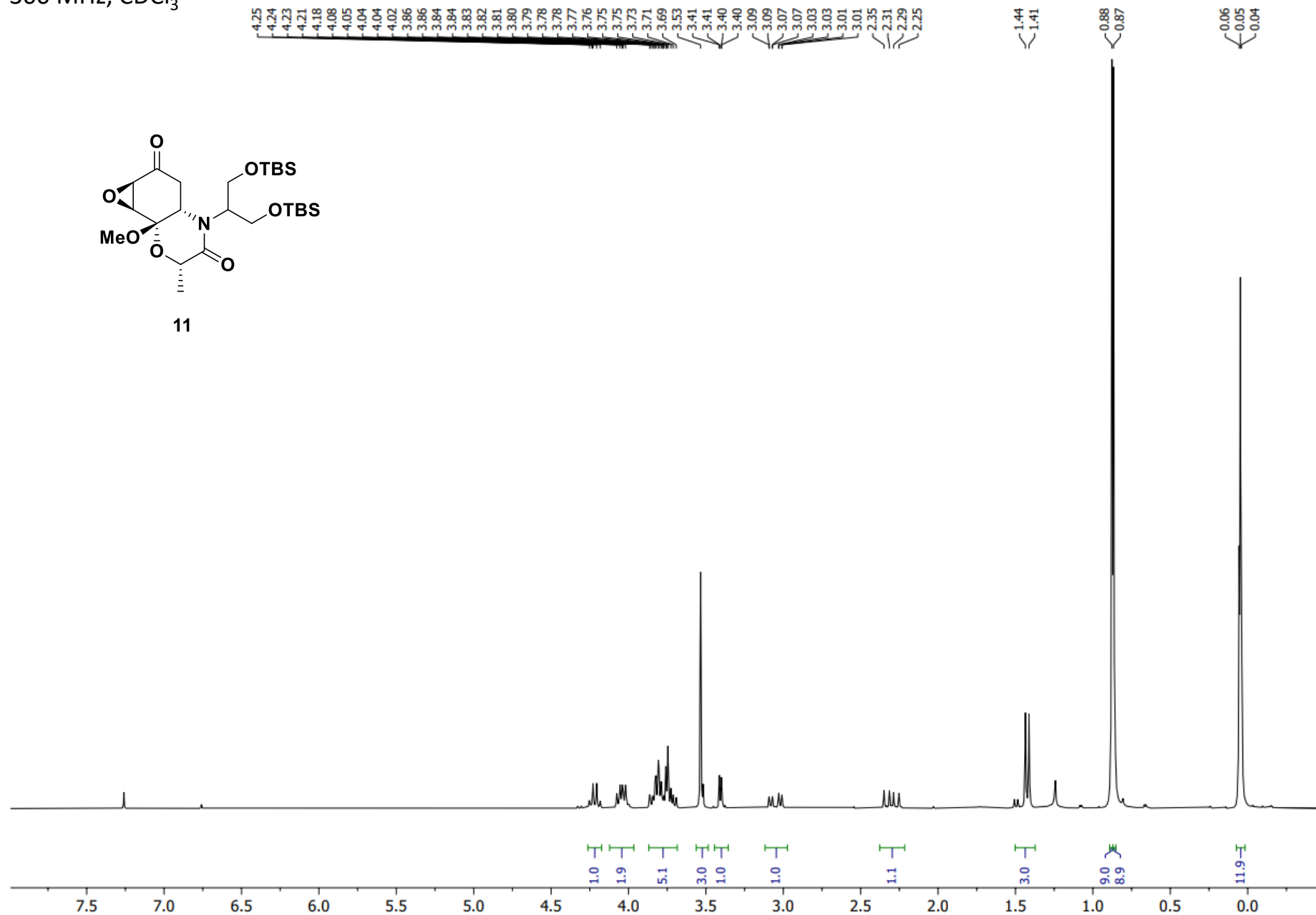
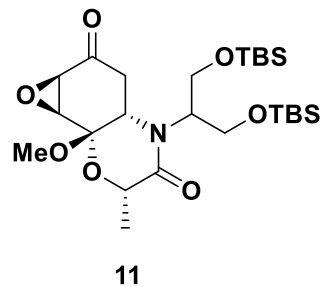
6.95, 6.91, 6.12, 6.12, 6.09, 6.08, 4.23, 4.21, 4.19, 4.19, 4.17, 4.00, 3.98, 3.96, 3.94, 3.93, 3.92, 3.91, 3.90, 3.88, 3.86, 3.85, 3.84, 3.83, 3.82, 3.80, 3.80, 3.78, 3.76, 3.74, 3.73, 3.45, 3.09, 3.09, 3.07, 3.07, 3.04, 3.03, 3.02, 3.02, 2.67, 2.63, 2.62, 2.58, 1.49, 1.47, 0.86, 0.86, 0.05, 0.04, 0.03



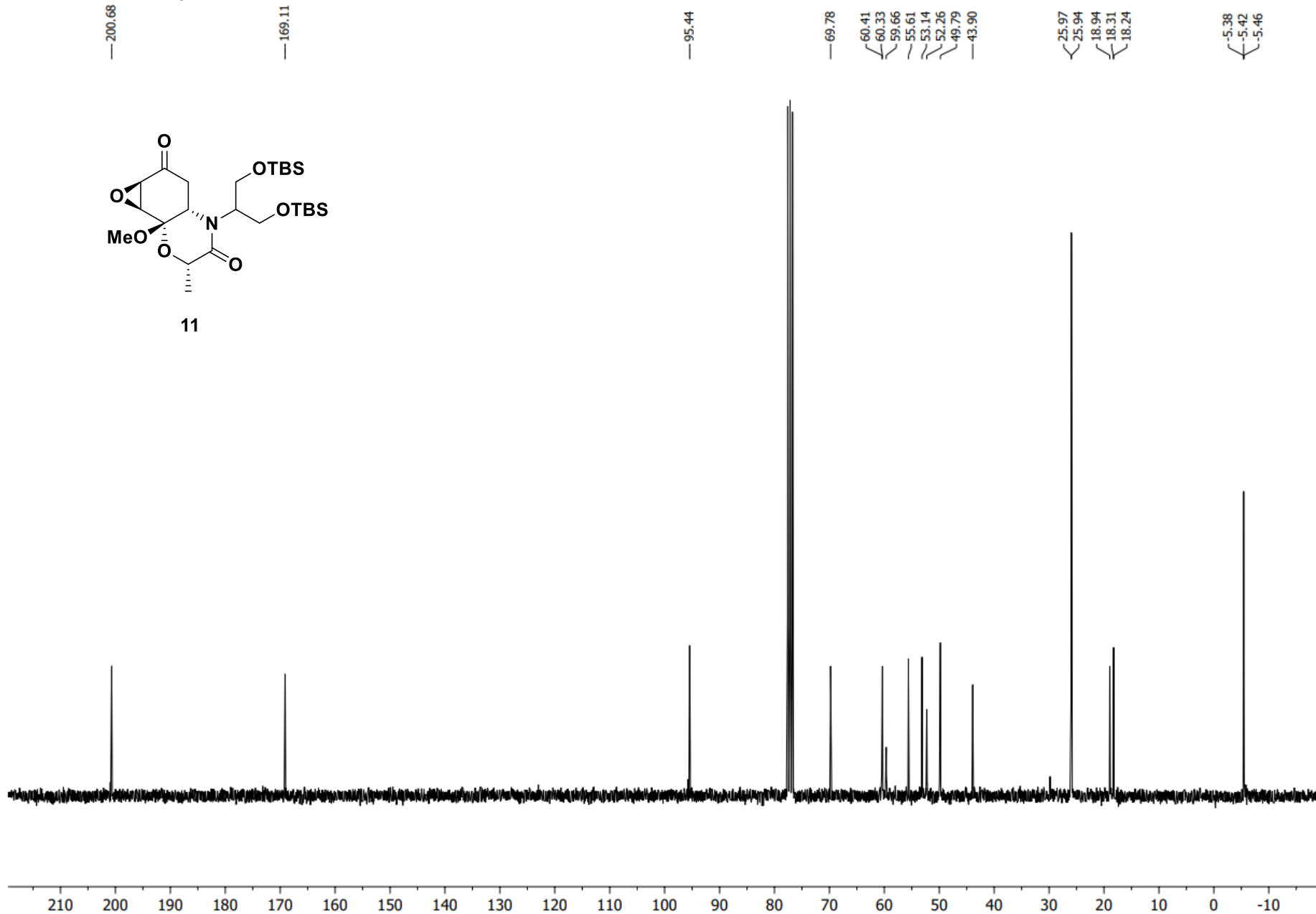
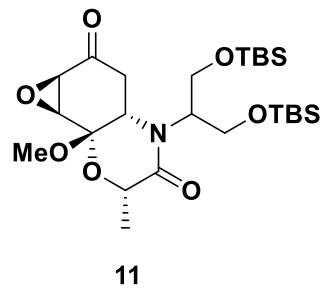
300 MHz, CDCl₃



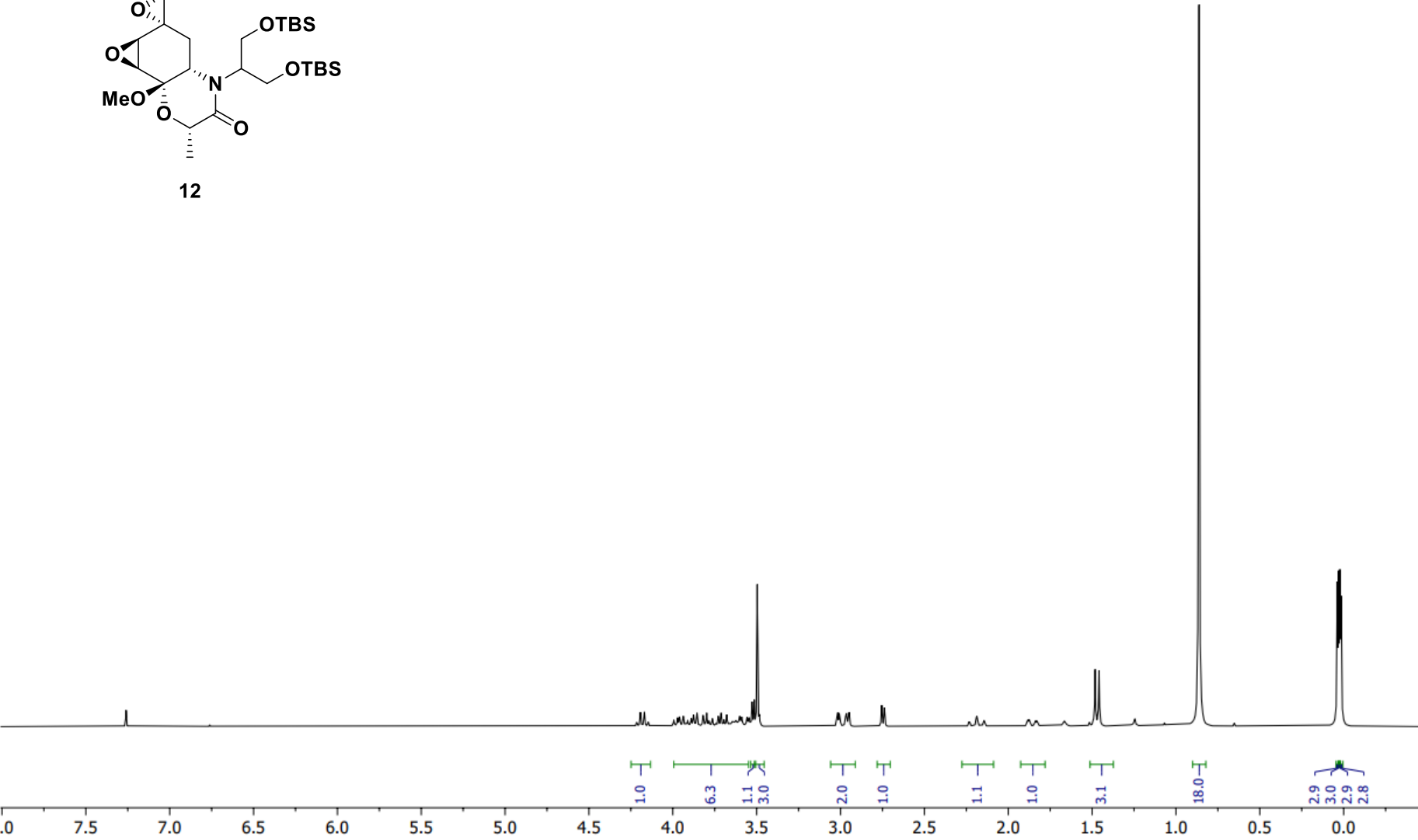
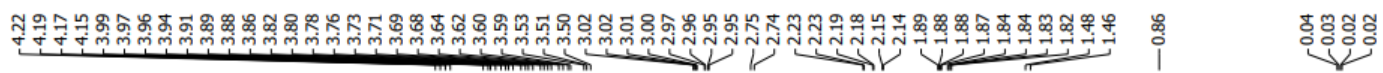
300 MHz, CDCl₃



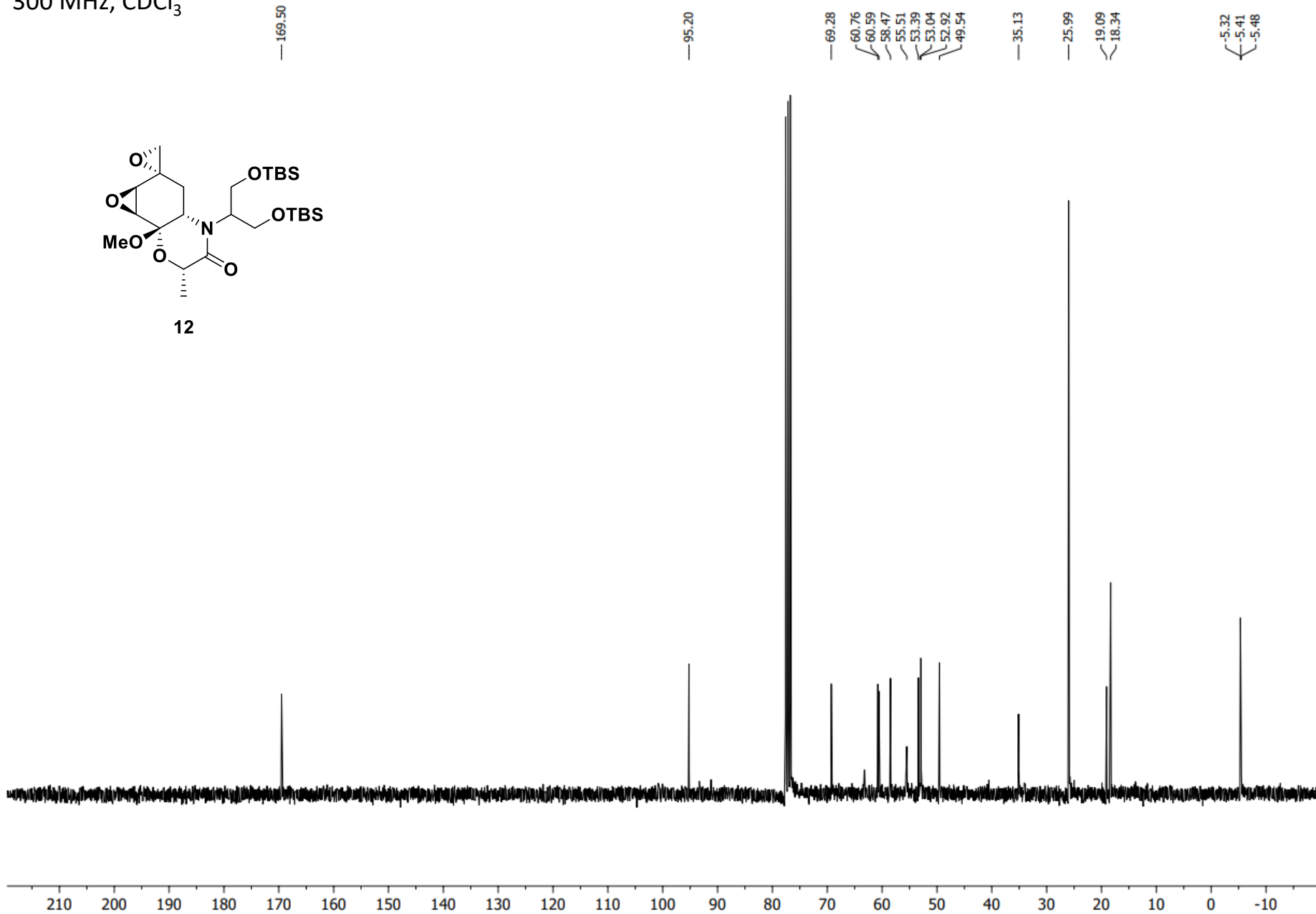
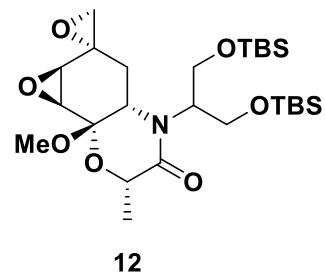
300 MHz, CDCl₃



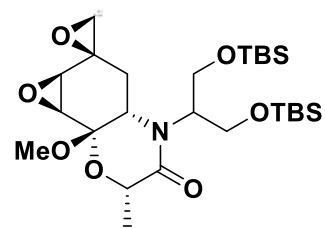
300 MHz, CDCl₃



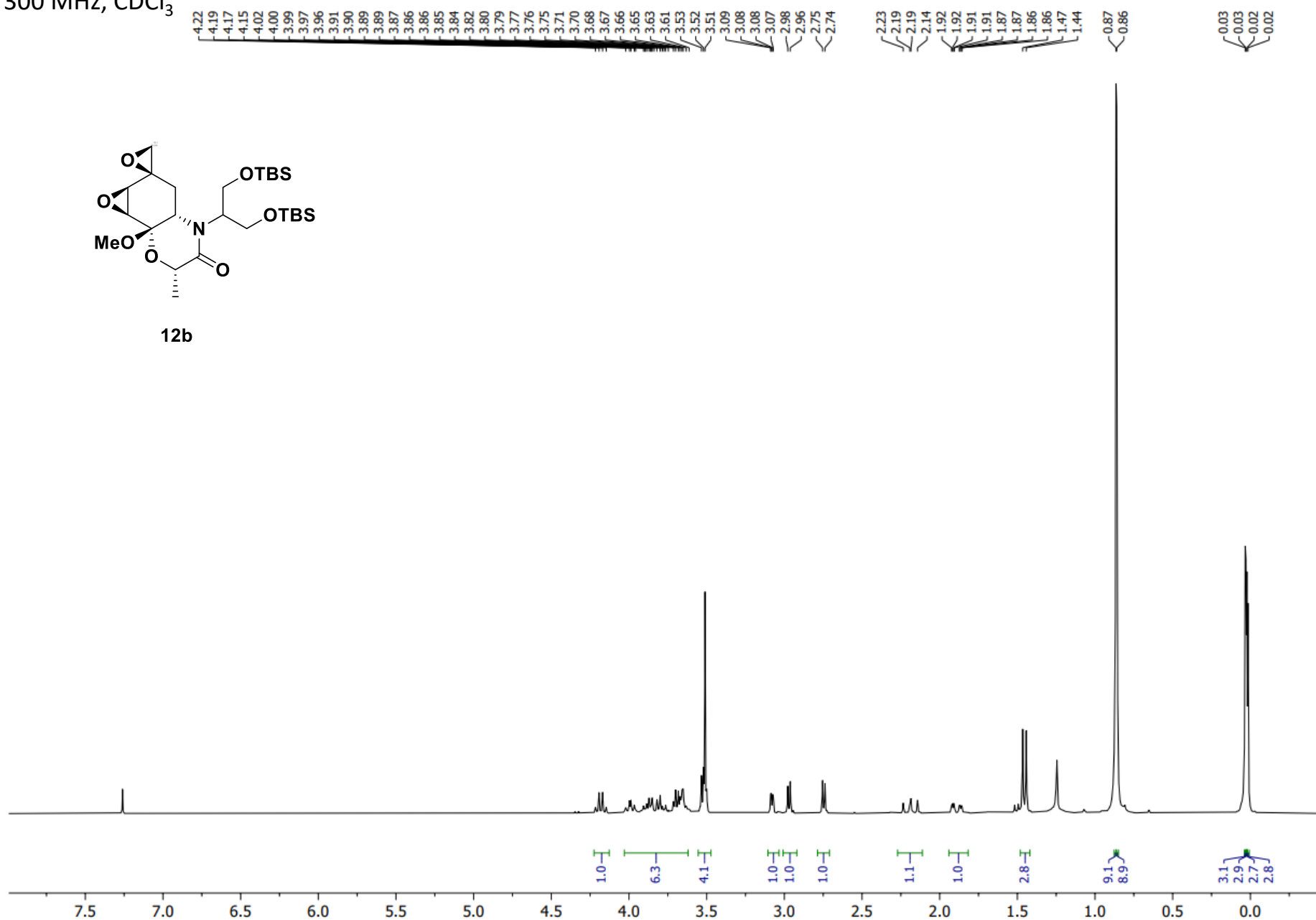
300 MHz, CDCl₃



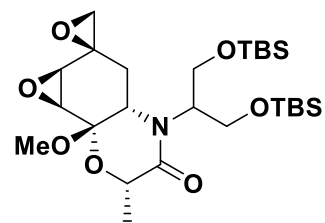
300 MHz, CDCl₃



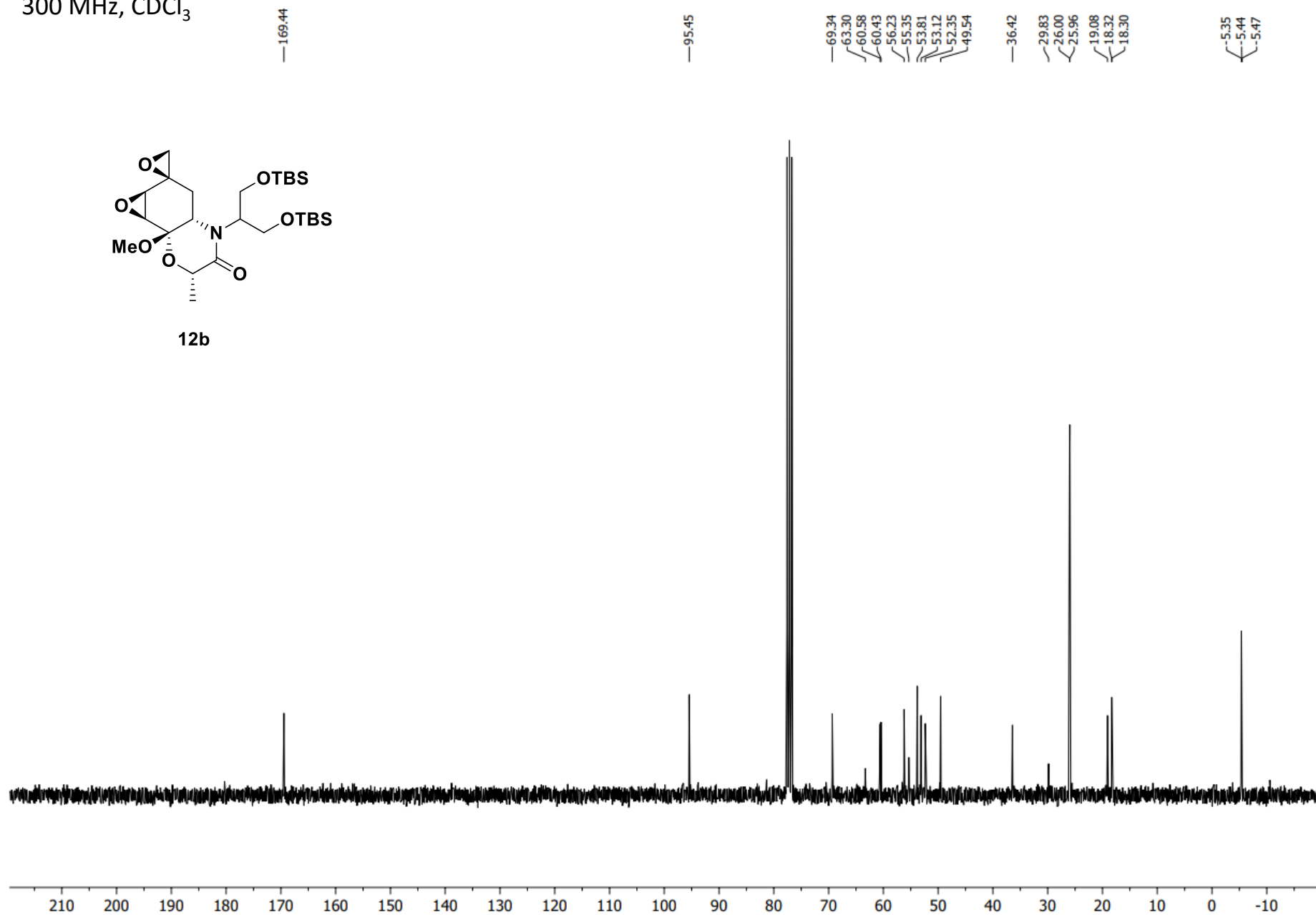
12b



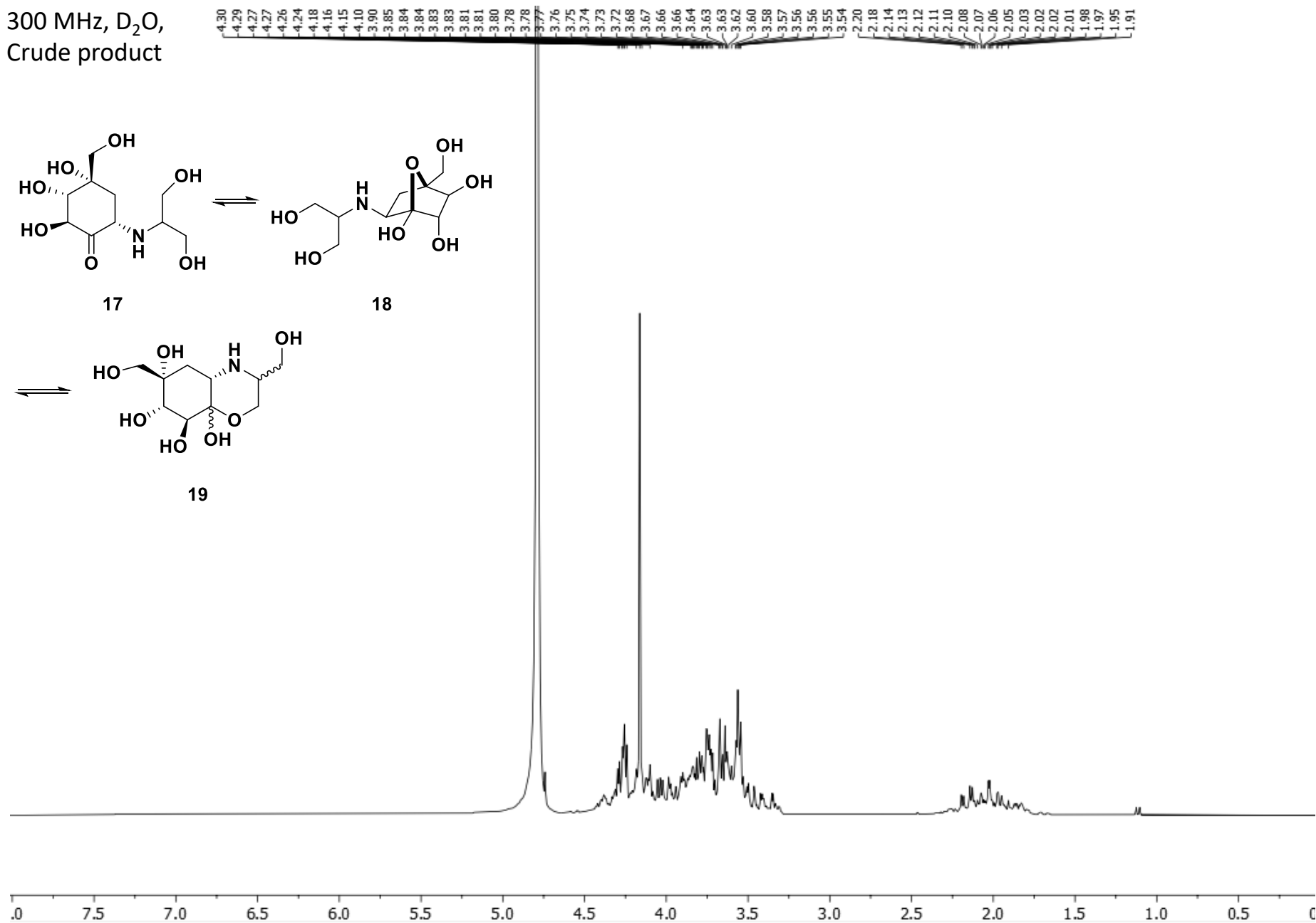
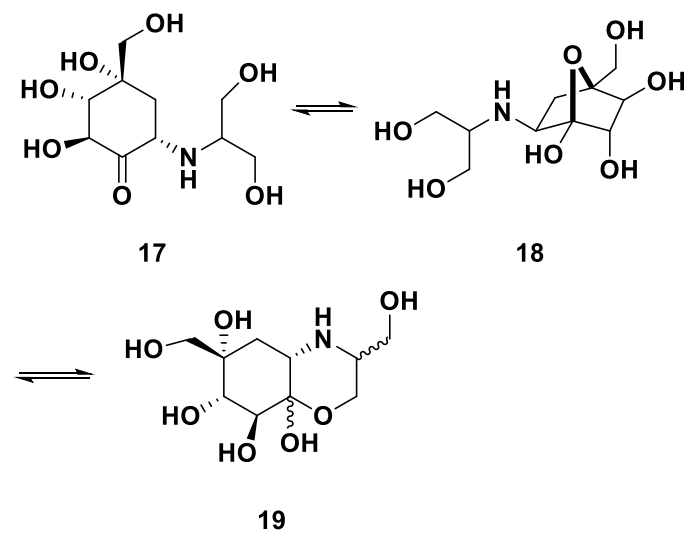
300 MHz, CDCl₃



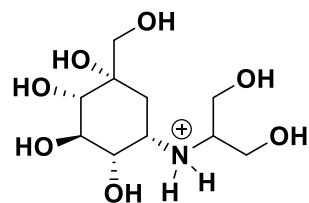
12b



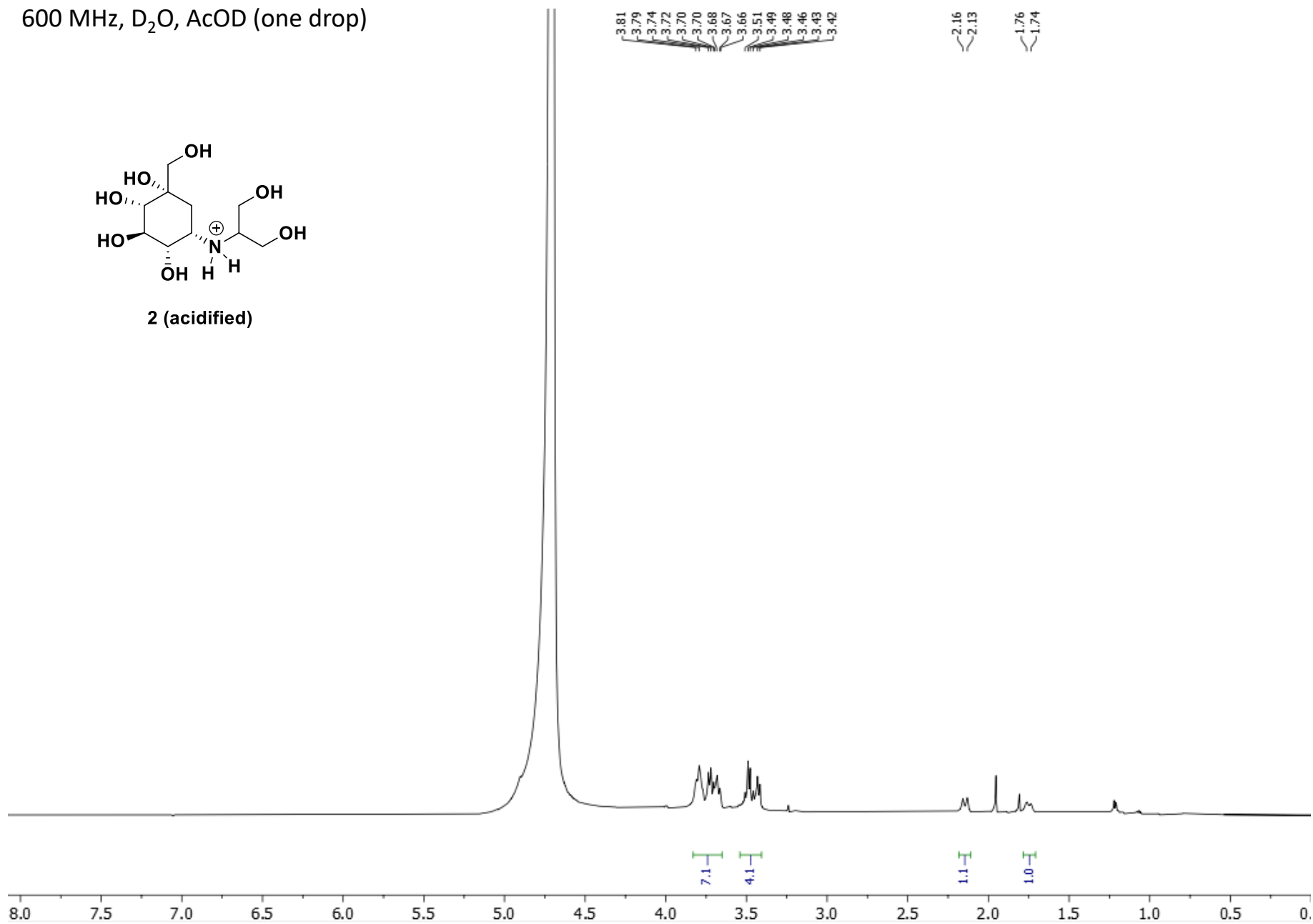
300 MHz, D₂O,
Crude product



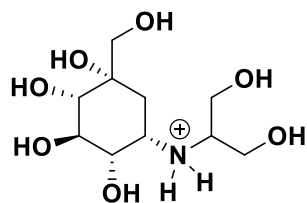
600 MHz, D₂O, AcOD (one drop)



2 (acidified)

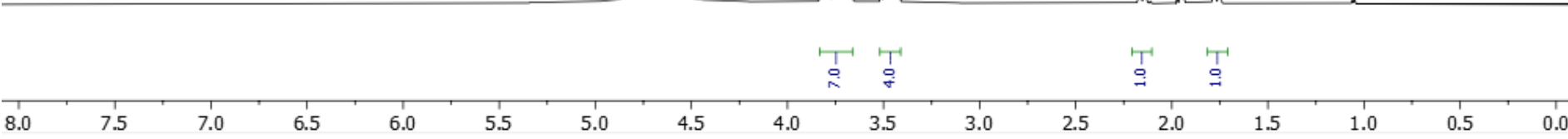


600 MHz, D₂O, AcOD (one drop)



commercial voglibose
(acidified)

3.83 3.82 3.82 3.81 3.80 3.79 3.79 3.78 3.78 3.76 3.75 3.74 3.73 3.72 3.71 3.70 3.69 3.69 3.67 3.67 3.66 3.51 3.51 3.49 3.49 3.48 3.48 3.47 3.46 3.46 3.45 3.45 3.44 3.43 3.42 3.42 2.17 2.17 2.16 2.14 2.14 2.14 2.14 1.78 1.78 1.77 1.76 1.75 1.75



ANNEXE B
Informations supplémentaires

Supporting information

One-Pot Enantioselective Cyclopropanation Process from Inactivated Aldehydes Mediated by Organocatalysis

Camille Rocq and 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

- I. General Information
- II. Experimental procedures and characterization
- III. References
- IV. NMR Spectra
- V. SFC Data

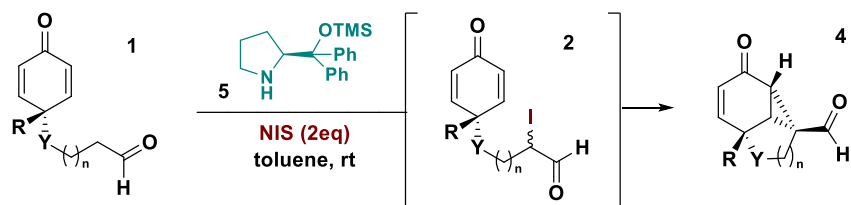
I. General Information

Reaction methods: unless otherwise stated, non-aqueous reactions were performed in dried glassware under positive argon pressure. Reaction vessels were equipped with a magnetic stirrer bar. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred via syringe or cannula through rubber septa using standard techniques. Solids were either added under an inert gas flow or dissolved in an appropriate solvent before being treated as liquids. Solvents used in reactions were dried using an LC Technical SP-1 solvent purification system. Solvents used for extraction and purification by flash column chromatography were used as received. Flash column chromatography was performed using the indicated solvent system (v/v%) and CLS ZEOPrep HYD 40–63 μm silica gel. Reactions performed at ambient temperature were conducted without heating or cooling, at an ambient temperature typically of 23 °C, depending on weather conditions (ca. 18–28 °C). 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 temperature 40–60 °C). Reactions were monitored by thin-layer chromatography.

Characterization: TLC plates were visualised using UV fluorescence quenching (with a source of either 254 or 360 nm) followed by staining with either Hannessian's stain or KMnO_4 stain and heating. Optical rotation was measured using a Jasco P-1010 automatic polarimeter with the Na-D line (589 nm), with the concentration (c) of the solution expressed in g/100 mL at room temperature. ^1H NMR (300 MHz), ^{13}C NMR (75 MHz) and ^{19}F NMR (282 MHz) nuclear magnetic resonance spectra were determined on a Bruker Ultrashield spectrometer at room temperature. Chemical shifts for ^1H NMR are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (δ) as the internal standard, with coupling constants expressed in hertz (Hz). The following abbreviations are used to indicate spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet and m = multiplet. Chemical shifts for ^{13}C NMR are reported in ppm relative to the centre of a triplet at 77.16 ppm for deuteriochloroform. Some spectra include minor impurities of water, solvent and grease, which do not affect the assignments. Accurate mass measurements were performed on a LC-TOF 6224 instrument from Agilent technologies with electrospray ionization. Aliquots of 0.1 μL were injected into the mass spectrometer using a 0.5 mL/min flow of 50% methanol/ 50% water mixture. The capillary voltage was set at 3000 V and mass spectra were acquired from 100 to 3000 m/z. Protonated molecular ions $[\text{M}+\text{H}]^+$ were used for accurate mass calculation in positive mode. Enantiomeric excess values were determined by SFC using a WHELK-O1 column, eluting with CO_2 and EtOH (flow rate = 3 mL/min, λ = 210 nm).

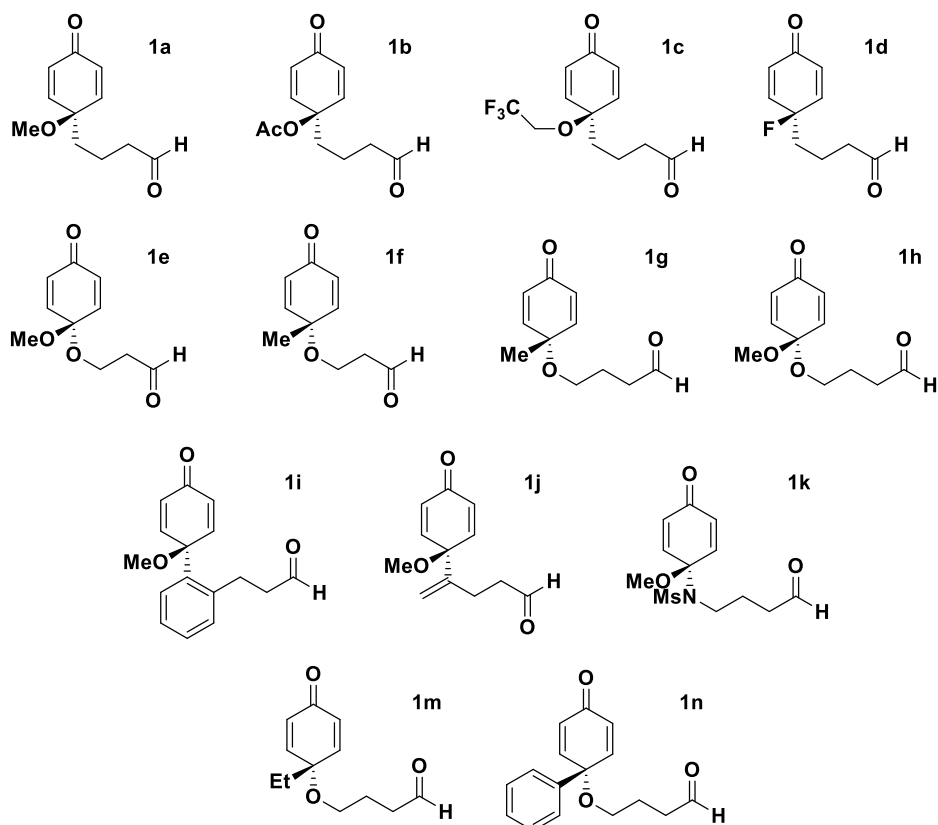
II. Experimental procedures and characterization

General procedure for organocatalytic enantioselective cyclopropanation



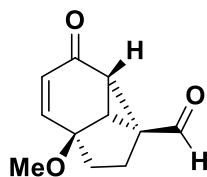
To a solution of aldehyde **1** (1 equiv.) in dry toluene (0.05 M) under argon, were added subsequently N-iodosuccinimide (2equiv.) and organocatalyst (**S**)-**5** (20 mol%) at room temperature. The resulting mixture was stirred between 8 hours and 5 days (monitored by NMR analysis). Once complete, an aqueous saturated ammonium chloride was added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel chromatography to obtain product **4**.

Structures of dienone precursors (1a – 1n)



All dienone precursors are prepared according to procedures described by Gaunt¹ and Rovis².

(2a*S*,2a¹*S*,2b*S*,5a*S*)-5a-methoxy-3-oxo-1,2,2a¹,2b,3,5a-hexahydro-2aH-cyclopropa[cd]indene-2a-carbaldehyde (**+**)-**4a**:



Starting from dienone **1a** (20 mg, 0.103 mmol), the reaction was stirred overnight. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 70:30) afforded cyclopropane **4a** as a colorless oil (15 mg, 76% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.88 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (dd, *J* = 12.3, 5.5 Hz, 1H), 1.35 (ddd, *J* = 14.3, 12.3, 5.8 Hz, 1H).

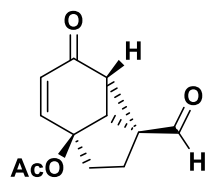
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.2, 191.1, 151.3, 130.6, 82.3, 54.9, 49.6, 49.0, 40.6, 36.9, 18.7.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t*_R (major) = 6.5 min, *t*_R (minor) = 8.2 min, 99% ee.

[α]_D²¹ = +54.8 (*c* 0.13, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₁H₁₂O₃ (M+H)⁺: 193.0859; found: 193.0861.

(2a*S*,2a¹*S*,2b*S*,5a*S*)-2a-formyl-3-oxo-1,2,2a¹,2b,3-hexahydro-5aH-cyclopropa[cd]inden-5a-yl acetate (**+**)-**4b**:



Starting from dienone **1b** (28 mg, 0.126 mmol), the reaction was stirred for 8 hours. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 70:30) afforded cyclopropane **4b** as a colorless oil (19 mg, 69% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 2.86 – 2.58 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.34 (ddd, *J* = 14.4, 12.5, 5.4 Hz, 1H).

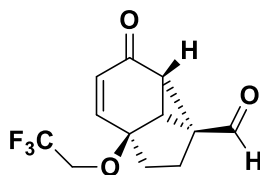
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.8, 190.5, 170.3, 149.5, 127.3, 80.6, 49.7, 48.4, 42.6, 35.9, 21.2, 17.9.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t*_R (major) = 7.1 min, *t*_R (minor) = 9.1 min, >99% ee.

[α]_D²¹ = +100.9 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₂H₁₂O₄ (M+H)⁺: 243.0628; found: 243.0621.

(2a*S*,2a'*S*,2b*S*,5a*S*)-3-oxo-5a-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,2,2a¹,2b,3,5a-hexahydro-2aH-cyclopropa[cd]indene-2a-carbaldehyde (**+**)-**4c**:



Starting from dienone **1c** (20 mg, 0.076 mmol), the reaction was stirred for 10 hours. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded cyclopropane **4c** as a colorless oil (15 mg, 76% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 2.81 – 2.58 (m, 3H), 2.03 (ddd, *J* = 12.2, 6.1, 1.3 Hz, 1H), 1.46 – 1.29 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 195.8, 190.1, 148.7, 131.3, 123.4 (q, *J* = 277.6 Hz), 83.0, 65.3 (q, *J* = 35.1 Hz), 49.5, 49.0, 40.6, 36.6, 18.8.

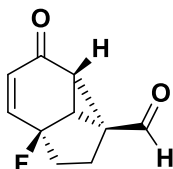
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -74.28 (t, *J* = 8.4 Hz).

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/MeOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t_R* (major) = 4.0 min, *t_R* (minor) = 5.1 min, 93% ee.

[α]_D²¹ = +22.5 (c 1.0, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₂H₁₁F₃O₃ (M+H)⁺: 261.0733; found: 261.0740.

(2a*R*,2a'*S*,2b*S*,5a*S*)-5a-fluoro-3-oxo-1,2,2a¹,2b,3,5a-hexahydro-2aH-cyclopropa[cd]indene-2a-carbaldehyde (**-**)-**4d**:



Starting from dienone **1d** (20 mg, 0.110 mmol), the reaction was stirred for 2 days. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded cyclopropane **4d** as a colorless oil (13 mg, 66% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 6.89 (td, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 10.3, 1.1 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 13.2, 8.6, 1.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.61 (m, 3H), 2.17 (dd, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.38 – 1.19 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 190.3, 146.9 (d, *J* = 31.9 Hz), 128.8, 95.3 (d, *J* = 189.5 Hz), 49.4, 48.4 (d, *J* = 24.2 Hz), 41.7 (d, *J* = 34.6 Hz), 35.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 18.2 (d, *J* = 8.7 Hz).

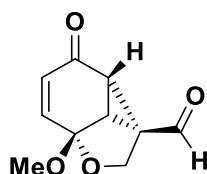
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -139.24 – 158.98 (m)

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t_R* (major) = 3.5 min, *t_R* (minor) = 4.1 min, 90% ee.

[α]_D²¹ = -16.5 (c 0.17, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₀H₉FO₂ (M+H)⁺: 181.0659; found: 181.0660.

(2aR,2a¹S,2bS,5aR)-5a-methoxy-3-oxo-2a¹,2b,3,5a-tetrahydrocyclopropa[cd]benzofuran-2a(2H)-carbaldehyde (-)-**4e**:



Starting from dienone **1e** (20 mg, 0.102 mmol), the reaction was stirred for 4 days. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 75:25) afforded cyclopropane **4e** as a colorless oil (11 mg, 56% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 10.3, 1.1 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 10.7, 0.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 8.2, 1.3, 0.7 Hz, 1H).

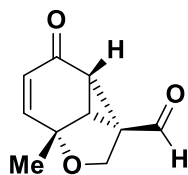
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.4, 190.3, 143.6, 129.0, 102.7, 61.6, 53.3, 50.4, 38.3, 36.3.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; t_R (major) = 2.7 min, t_R (minor) = 3.1 min, >99% ee.

[α]_D²¹ = -14.9 (c 0.4, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₆H₁₄O₃ (M+H)⁺: 255.1016; found: 255.1021.

(2aS,2a¹S,2bS,5aR)-5a-methyl-3-oxo-2a¹,2b,3,5a-tetrahydrocyclopropa[cd]benzofuran-2a(2H)-carbaldehyde (-)-**4f**:



Starting from dienone **1f** (20 mg, 0.111 mmol), the reaction was stirred for 3 days. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded cyclopropane **4f** as a colorless oil (13 mg, 66% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 10.2, 0.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H).

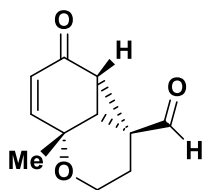
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.1, 190.7, 145.3, 128.9, 76.9, 62.8, 55.6, 43.3, 38.9, 25.1.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; t_R (major) = 2.9 min, t_R (minor) = 3.2 min, 99% ee.

[α]_D²¹ = -46.9 (c 0.9, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₀H₁₀O₃ (M+H)⁺: 179.0703; found: 179.0693.

(3a*S*,3a¹*S*,3b*S*,6a*R*)-6a-methyl-4-oxo-2,3,3a¹,3b,4,6a-hexahydro-3aH-cyclopropa[de]chromene-3a-carbaldehyde (**+**)-**4g**:



Starting from dienone **1g** (15 mg, 0.077 mmol), the reaction was stirred for 5 days. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded cyclopropane **4g** as a colorless oil (7 mg, 47% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 6.41 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.39 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.64 – 1.49 (m, 1H).

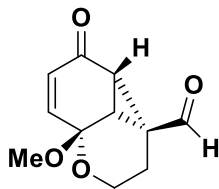
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.3, 191.6, 151.6, 129.7, 65.4, 58.8, 35.5, 30.2, 29.4, 27.4, 14.5.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/MeOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t_R* (minor) = 4.6 min, *t_R* (major) = 5.7 min, 97% ee.

[α]_D²¹ = +20.3 (c 0.4, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₁H₁₂O₃ (M+H)⁺: 193.0859; found: 193.0859.

(3a*R*,3a¹*S*,3b*S*,6a*R*)-6a-methoxy-4-oxo-2,3,3a¹,3b,4,6a-hexahydro-3aH-cyclopropa[de]chromene-3a-carbaldehyde (**-**)-**4h**:



Starting from dienone **1h** (20 mg, 0.095 mmol), the reaction was stirred overnight. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 75:25) afforded cyclopropane **4h** as a colorless oil (8 mg, 41% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.65 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 1.62 – 1.47 (m, 1H).

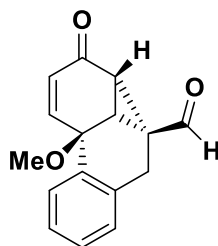
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.5, 190.9, 146.4, 129.8, 91.6, 61.5, 49.6, 37.2, 28.9, 24.8, 16.0.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t_R* (major) = 3.5 min, *t_R* (minor) = 5.0 min, >99% ee.

[α]_D²¹ = -12.4 (c 0.15, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₁H₁₂O₄ (M+H)⁺: 209.0808; found: 209.0815.

(3a*S*,3a'*S*,3b*S*,8b*S*)-8b-methoxy-3-oxo-3a,3a',4,8b-tetrahydrocyclopropa[*jk*]phenanthrene-3b(3*H*)-carbaldehyde (-)-**4i**:



Starting from dienone **2i** (50 mg, 0.195 mmol), the reaction was stirred for 3 days. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10) afforded cyclopropane **4i** as a colorless oil (20 mg, 41% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.17 (m, 3H), 6.28 – 6.03 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2.72 (d, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H).

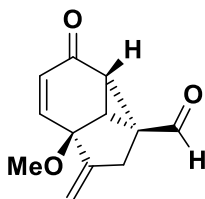
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.5, 190.9, 147.2, 137.3, 136.5, 129.1, 128.6, 128.1, 128.0, 124.4, 72.3, 52.4, 40.2, 32.7, 32.2, 22.8.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t*_R (major) = 5.4 min, *t*_R (minor) = 6.4 min, 95% ee.

[α]_D²¹ = -229.7 (c 0.95, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₆H₁₄O₃ (M+H)⁺: 255.1016; found: 255.1020.

(2a*S*,2a'*S*,2b*S*,5a*S*)-5a-methoxy-1-methylene-3-oxo-1,2,2a',2b,3,5a-hexahydro-2aH-cyclopropa[*cd*]indene-2a-carbaldehyde (-)-**4j**:



Starting from dienone **1j** (20 mg, 0.097 mmol), the reaction was stirred overnight. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 75:25) afforded cyclopropane **4j** as a colorless oil (10 mg, 51% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.43 – 3.29 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 2.19 (dt, *J* = 17.7, 2.7 Hz, 1H).

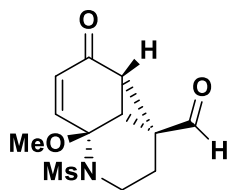
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.8, 190.6, 155.4, 151.00, 128.1, 108.7, 81.6, 53.7, 45.4, 38.9, 35.3, 25.8.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t*_R (major) = 5.5 min, *t*_R (minor) = 6.7 min, >99% ee.

[α]_D²¹ = -228.7 (c 0.35, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₂H₁₂O₃ (M+H)⁺: 205.0859; found: 205.0851.

(3a*S*,3a¹*S*,3b*S*,6a*S*)-6a-methoxy-1-(methylsulfonyl)-4-oxo-2,3,3a¹,3b,4,6a-hexahydrocyclopropa[de]quinoline-3a(1H)-carbaldehyde (-)-**4k**:



Starting from dienone **1k** (20 mg, 0.070 mmol), the reaction was stirred for 2 days. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 80:20 to 50:50) afforded cyclopropane **4k** as a colorless oil (11 mg, 55% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 – 3.24 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (dt, *J* = 15.2, 3.9 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 1.67 – 1.50 (m, 1H).

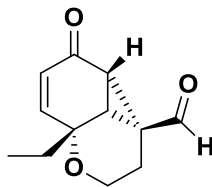
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.8, 189.5, 149.3, 130.5, 84.0, 51.9, 45.0, 44.4, 38.0, 30.7, 28.8, 16.8.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/MeOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t*_R (major) = 9.5 min, *t*_R (minor) = 11.3 min, >99% ee.

[α]_D²¹ = -58.2 (c 0.3, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₂H₁₅NO₅S (M+H)⁺: 286.0744; found: 286.0745.

(3a*S*,3a¹*S*,3b*S*,6a*R*)-6a-ethyl-4-oxo-2,3,3a¹,3b,4,6a-hexahydro-3aH-cyclopropa[de]chromene-3a-carbaldehyde (+)-**4m**:



Starting from dienone **1m** (30 mg, 0.144 mmol), the reaction was stirred for overnight. An aqueous saturated ammonium chloride was then added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 70:30) to produce iodinated intermediate **2m** (19 mg, 0.057 mmol). It was dissolved in dry toluene (0.1 M) under argon and organocatalyst (**S**)-**5** (20 mol%) was added at room temperature. The resulting mixture was stirred for 3 days (monitored by NMR analysis). Once complete, an aqueous saturated ammonium chloride was added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10) afforded cyclopropane **4m** as a colorless oil (6 mg, 51% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 6.42 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 3.85 – 3.54 (m, 2H), 2.73 (ddd, *J* = 15.4, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 1.86 (qd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 1.62 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

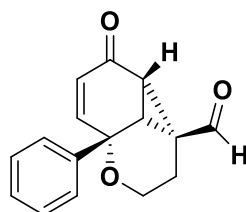
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.4, 191.9, 151.4, 131.0, 68.5, 59.0, 34.8, 31.1, 30.3, 26.1, 14.8, 7.3.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; t_R (major) = 5.0 min, t_R (minor) = 6.1 min, 95% ee.

[α]_D²¹ = +58.0 (*c* 0.12, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): m/z Calc. for C₁₂H₁₄O₃ (M+H)⁺: 207.1016; found: 207.1017.

(3a*S*,3a¹*S*,3b*S*,6a*R*)-4-oxo-6a-phenyl-2,3,3a¹,3b,4,6a-hexahydro-3aH-cyclopropa[de]chromene-3a-carbaldehyde (**+**)-**4n**:



Starting from dienone **1n** (19 mg, 0.074 mmol), the reaction was stirred for 3 days. An aqueous saturated ammonium chloride was then added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 75:25) to produce iodinated intermediate **2n** (10 mg, 0.026 mmol). It was dissolved in dry toluene (0.1 M) under argon and organocatalyst (**S**)-**5** (20 mol%) was added at room temperature. The resulting mixture was stirred for 4 days (monitored by NMR analysis). Once complete, an aqueous saturated ammonium chloride was added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10) afforded cyclopropane **4n** as a colorless oil (4 mg, 61% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.59 – 7.29 (m, 5H), 6.53 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 4.04 – 3.80 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 1.74 (dt, *J* = 15.6, 7.9 Hz, 1H).

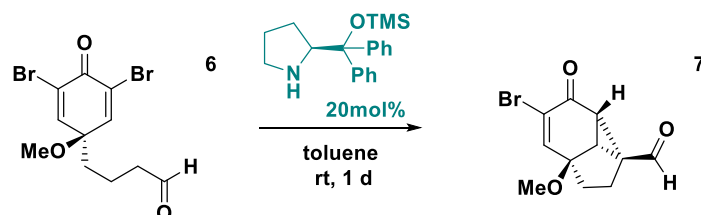
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.8, 191.5, 151.2, 144.1, 129.0, 128.9, 128.4, 125.0, 69.2, 59.51, 35.6, 30.0, 28.9, 14.5.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; t_R (major) = 8.3 min, t_R (minor) = 11.1 min, 97% ee.

[α]_D²¹ = +91.6 (*c* 0.1, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): m/z Calc. for C₁₆H₁₄O₃ (M+H)⁺: 255.1016; found: 255.1021.

Bromo-dienone cyclopropanation procedure



To a solution of bromo-dienone **6** (25 mg, 0.071 mmol) in dry toluene (0.05 M) under argon, organocatalyst **(S)-5** (20 mol%) was added at room temperature. The resulting mixture was stirred overnight (monitored by NMR analysis). Once complete, an aqueous saturated ammonium chloride was added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded cyclopropane **7** as a colorless oil (14 mg, 74% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 14.6, 8.7 Hz, 1H), 2.56 (td, *J* = 12.4, 8.8 Hz, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.39 (ddd, *J* = 14.6, 12.4, 5.7 Hz, 1H).

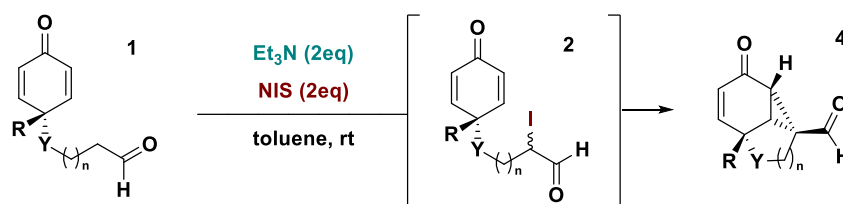
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.6, 184.0, 152.0, 123.9, 84.8, 77.6, 77.2, 76.8, 55.3, 49.9, 49.1, 41.4, 37.1, 19.1.

SFC: WHELK-O1 column (CO₂/EtOH, 95:5), flow rate 3 ml/min, λ = 210 nm; *t_R* (minor) = 6.3 min, *t_R* (major) = 7.9 min, 5% ee.

[α]_D²¹ = +11.22 (*c* 0.9, CH₂Cl₂).

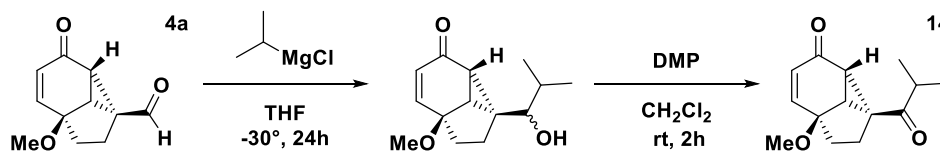
HRMS (ESI): *m/z* Calc. for C₁₁H₁₁BrO₃ (M+H)⁺: 270.9964; found: 270.9964.

General procedure for racemic cyclopropanation



To a solution of aldehyde **1** (1 equiv.) in dry toluene (0.05 M) under argon, were added subsequently N-iodosuccinimide (2equiv.) and triethylamine (2equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred overnight (monitored by NMR analysis). Once complete, an aqueous saturated ammonium chloride was added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel chromatography to obtain racemic product **4**.

From cyclopropane **4a** to ketone **14**



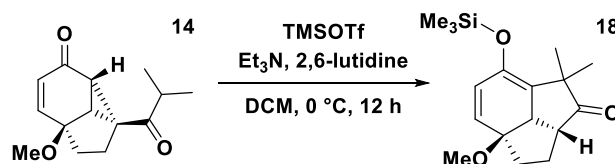
To a solution of cyclopropane **4a** (1 equiv.) in dry THF under argon, was added isopropylmagnesium chloride (2equiv.) at -30° . After 24 hours, an aqueous saturated ammonium chloride was added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in dry CH_2Cl_2 under argon. DMP was added and the mixture was stirred for 2h. The mixture was then filtrated under a short pad of silica and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel flash chromatography (*n*-Hex/EtOAc, 80:20) afforded ketone **14** as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.66 – 2.45 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.60 – 1.42 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 210.4, 192.3, 151.6, 130.9, 82.1, 77.6, 77.2, 76.7, 54.9, 49.1, 47.3, 42.1, 39.2, 36.5, 21.6, 19.0, 18.7.

HRMS (ESI): m/z Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 235.1329; found: 235.1319.

Vinylcyclopropane rearrangement procedure



To a solution of ketone **14** (1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (0.1 M) under argon, were added subsequently Et_3N (2 equiv.), lutidine (2 equiv.) and TMSOTf (2 equiv.) at 0° . After 24 hours, water was added, followed by EtOAc. The organic layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel chromatography (95:5 *n*-Hex/EtOAc) to afford product **18** (20% yield, 44% brsm).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (dd, $J = 10.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.04 (ddd, $J = 11.7, 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.34 – 2.02 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.79 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 – 0.83 (m, 1H), 0.21 (s, 9H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 223.9, 140.7, 131.4, 126.8, 122.3, 88.6, 51.4, 50.9, 50.1, 46.5, 35.1, 29.28, 24.0, 21.7, 1.0.

HRMS (ESI): m/z Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 307.1724; found: 307.1731.

III. References

1. N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara and M. J. Gaunt, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 404.
2. Q. Liu and T. Rovis, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 2552.

IV. NMR Spectra

300 MHz, CDCl₃

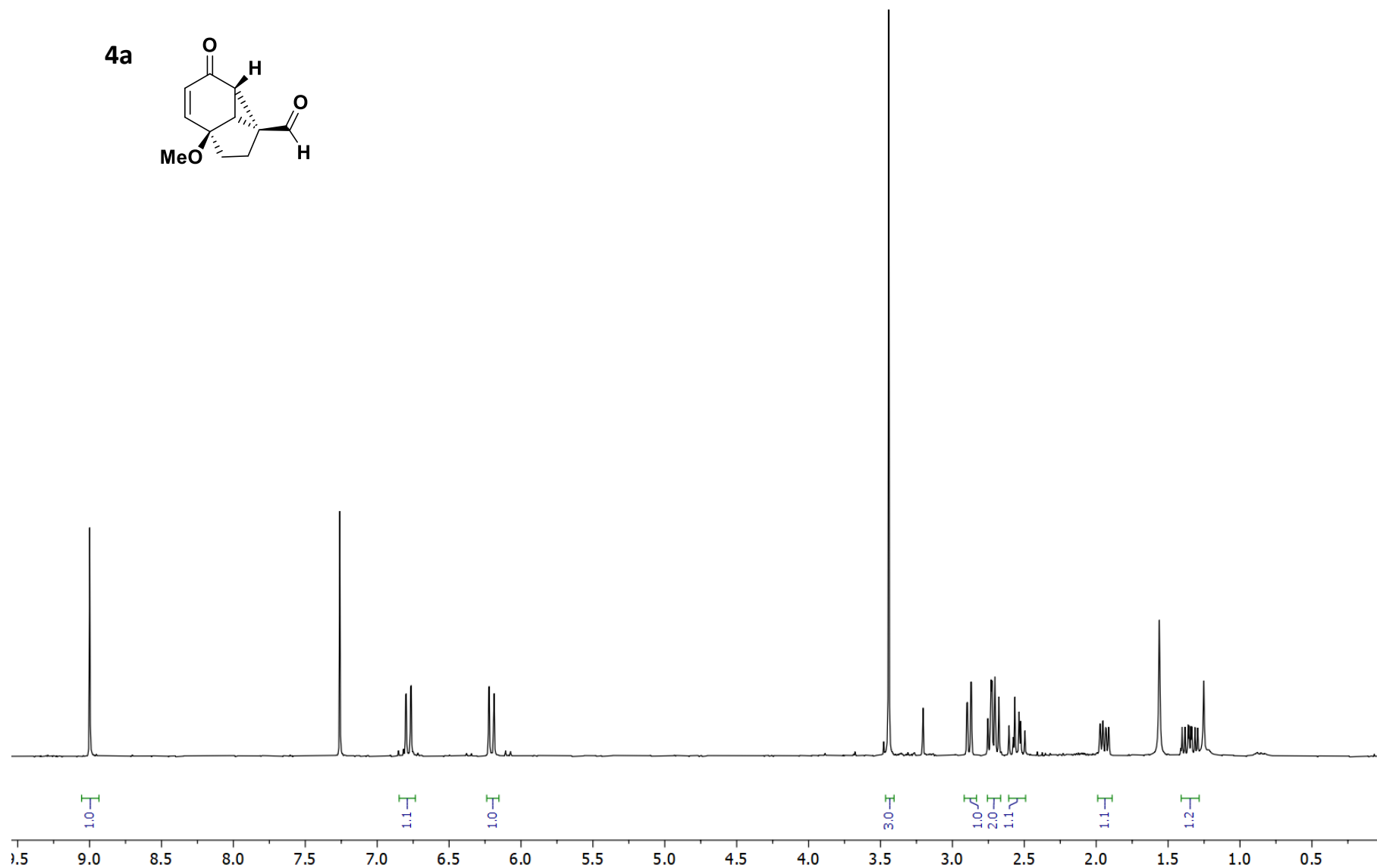
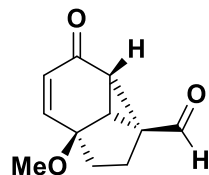
— 9.00

6.80
6.80
6.77
6.76

6.22
6.22
6.19
6.19

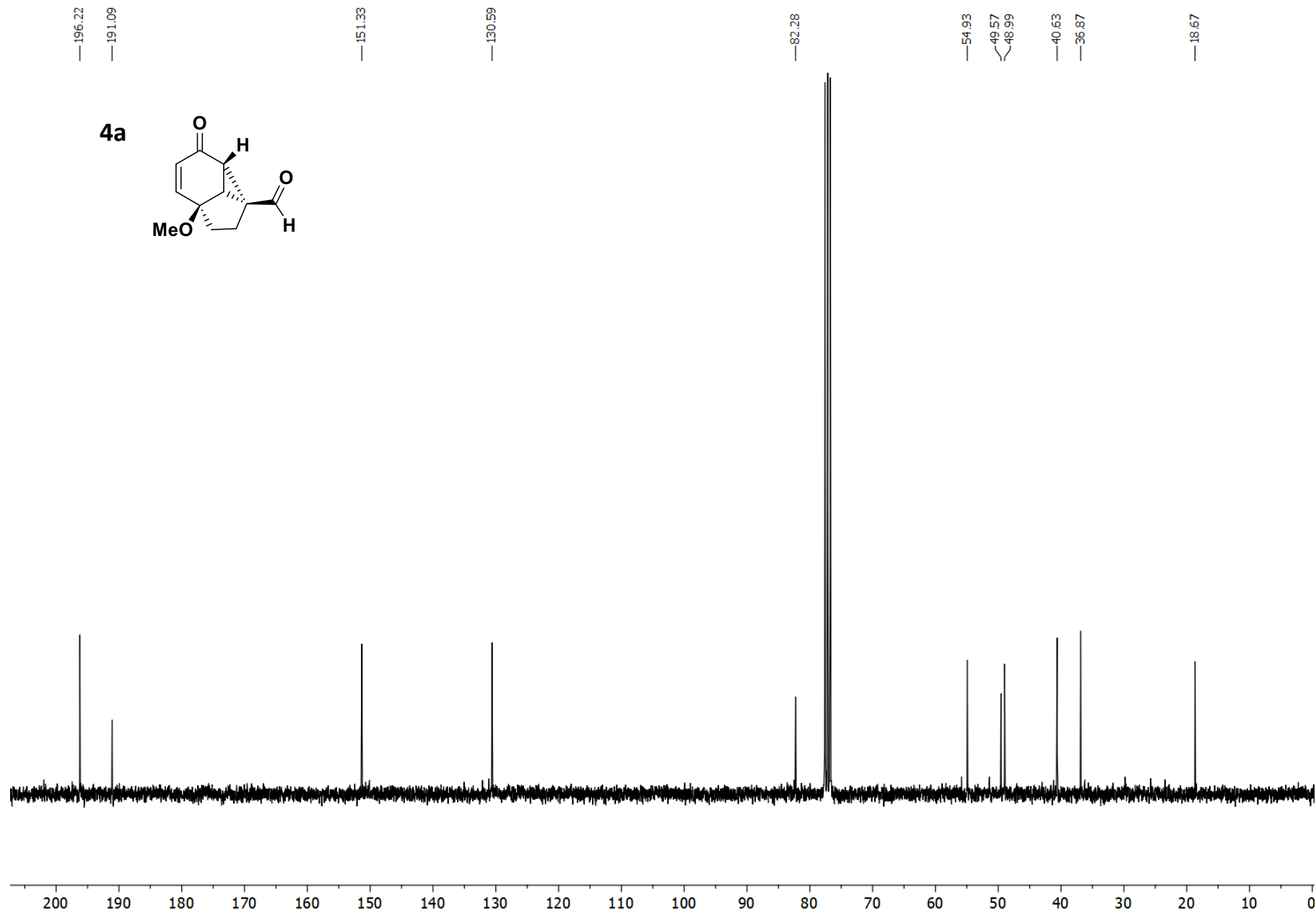
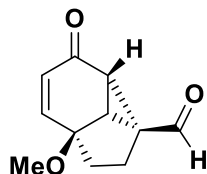
3.44
2.90
2.90
2.87
2.87
2.75
2.74
2.73
2.72
2.71
2.70
2.70
2.68
2.61
2.58
2.57
2.54
2.53
2.52
2.50
1.97
1.97
1.96
1.95
1.93
1.93
1.91
1.40
1.38
1.36
1.35
1.34
1.34
1.31
1.29
1.29

4a



75 MHz, CDCl₃

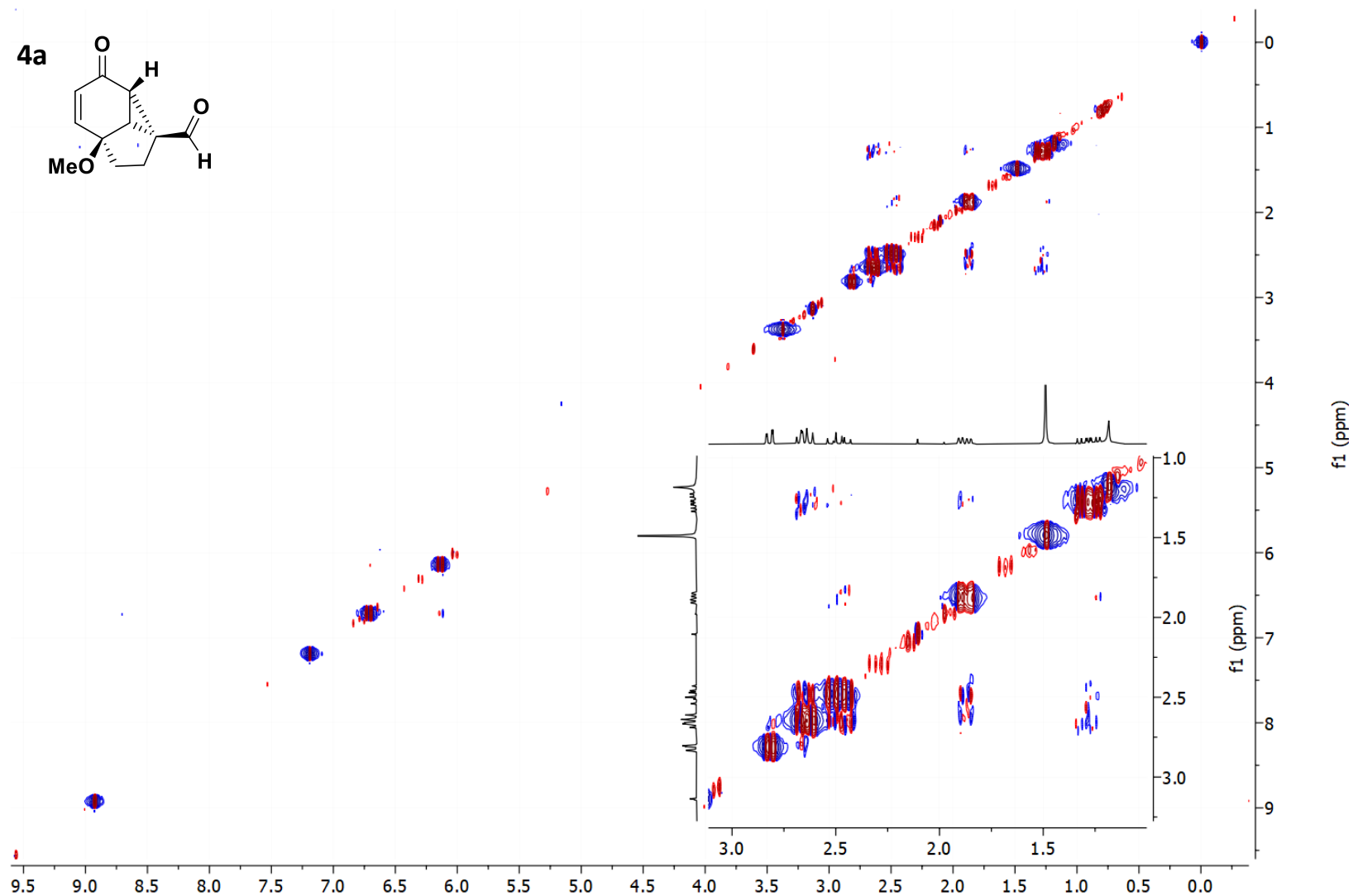
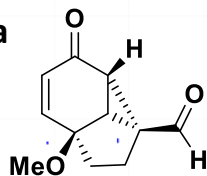
4a



300 MHz, CDCl₃



4a



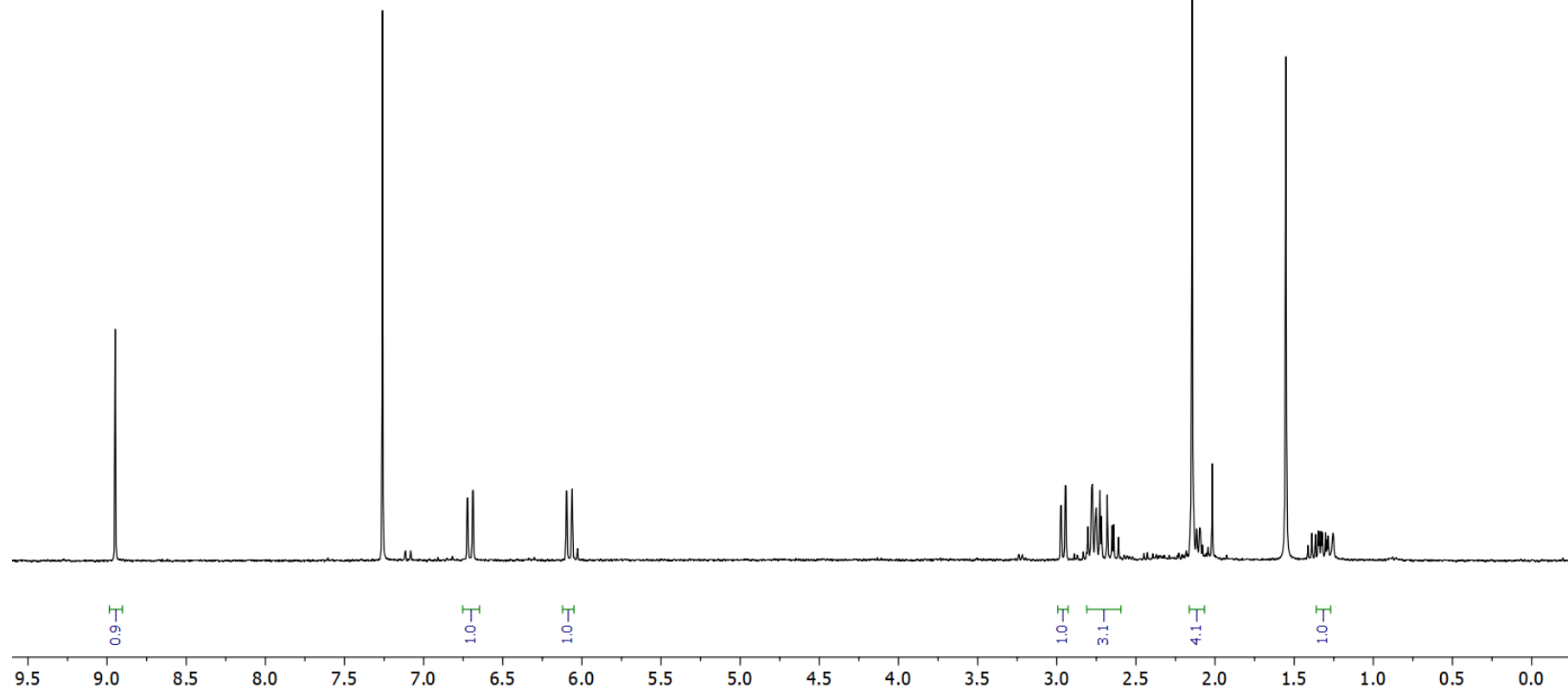
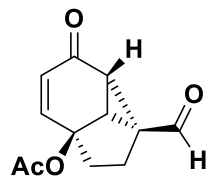
300 MHz, CDCl₃

8.95

6.73
6.72
6.69
6.69
6.10
6.09
6.06
6.06

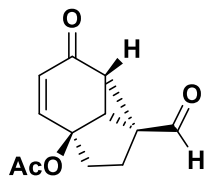
2.98
2.97
2.95
2.94
2.80
2.78
2.77
2.76
2.75
2.73
2.72
2.68
2.65
2.64
2.61
2.14
2.12
2.10
1.41
1.39
1.37
1.35
1.34
1.33
1.32
1.30
1.29
1.28

4b



75 MHz, CDCl₃

4b



— 195.76
— 190.52

— 170.31

— 149.49

— 127.30

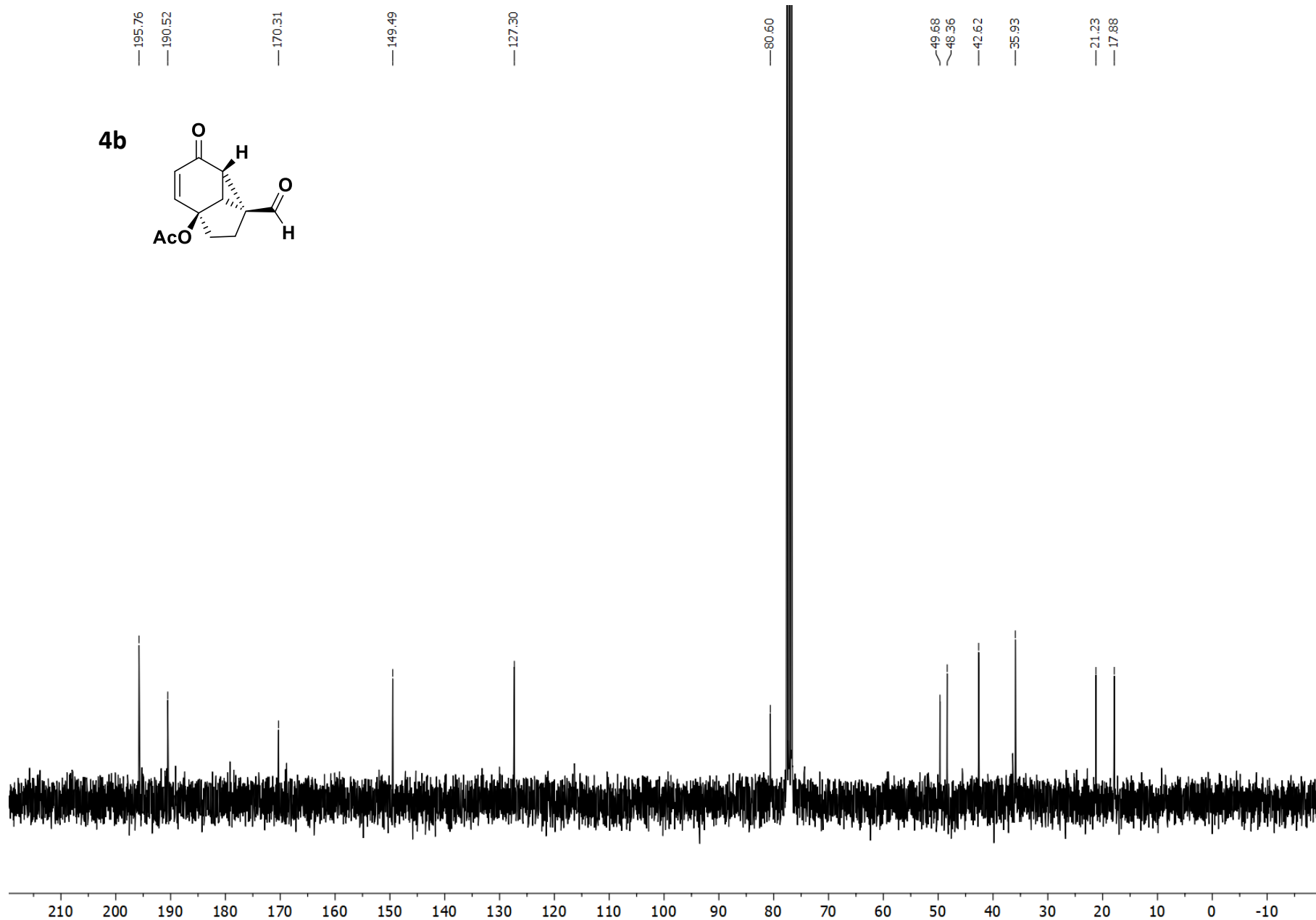
— 80.60

— 49.68
— 48.36

— 42.62

— 35.93

— 21.23
— 17.88

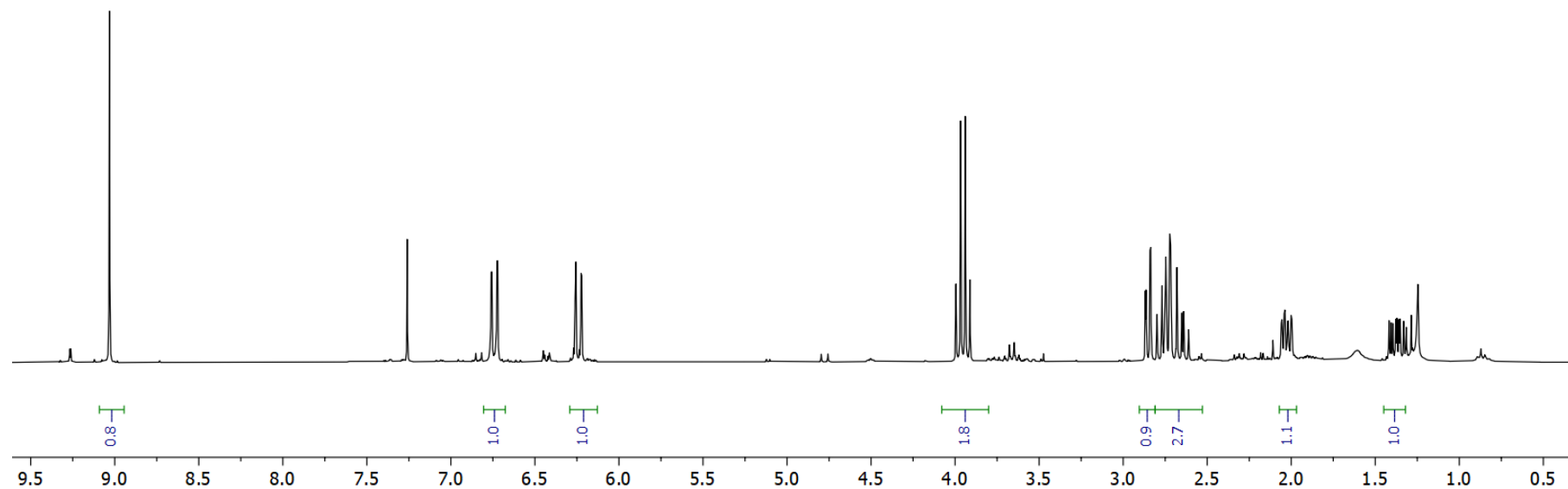
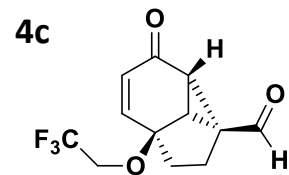


300 MHz, CDCl₃

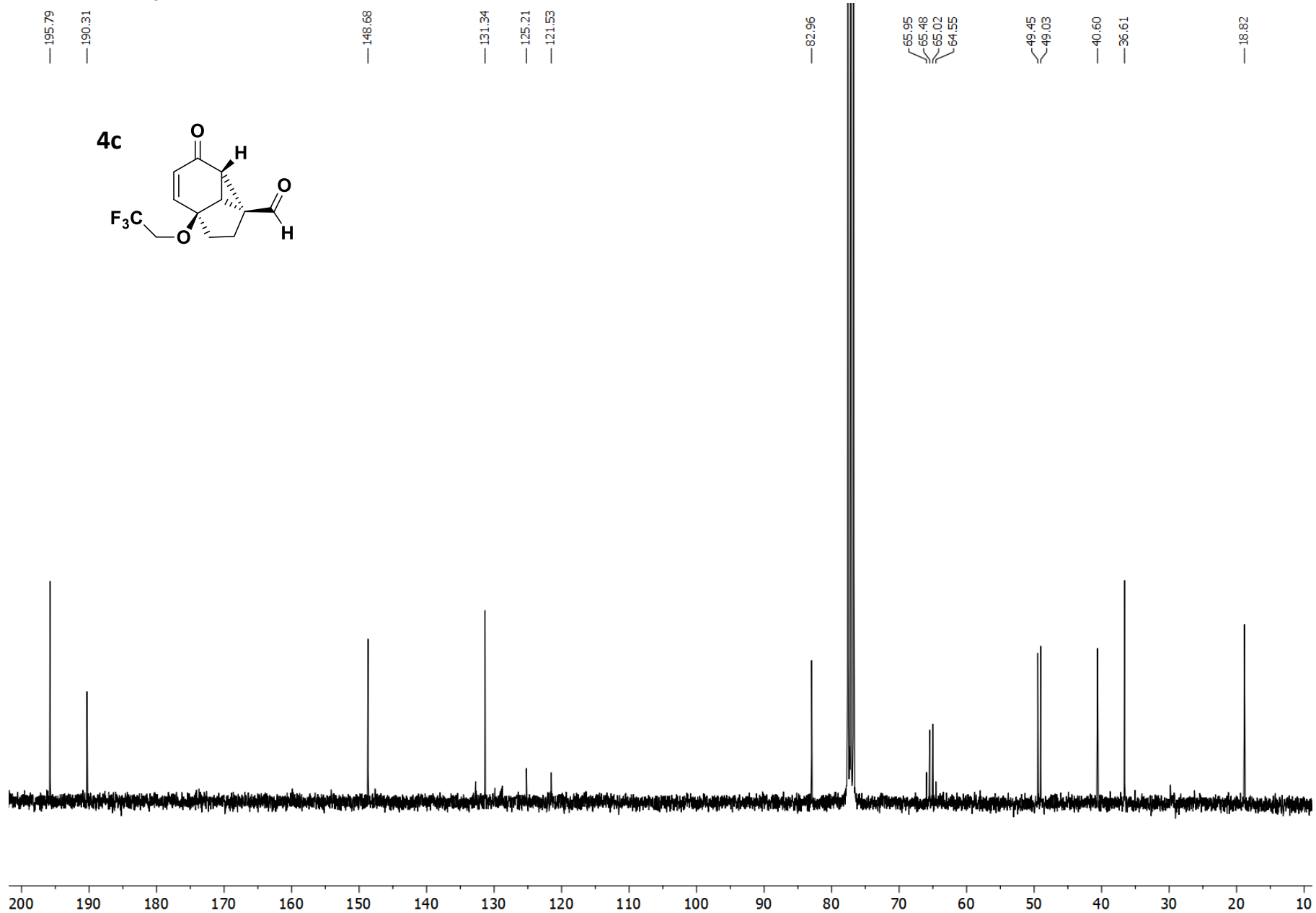
—9.03

6.76
6.76
6.73
6.72
6.26
6.26
6.23
6.22

3.99
3.97
3.94
3.91
2.87
2.86
2.84
2.84
2.80
2.77
2.75
2.75
2.74
2.72
2.72
2.68
2.65
2.64
2.61
2.06
2.06
2.04
2.04
2.02
2.02
2.02
2.00
2.00
1.42
1.41
1.40
1.38
1.37
1.36
1.35
1.33
1.32

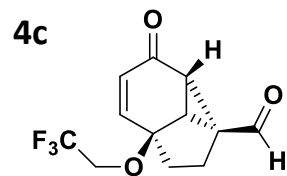


75 MHz, CDCl₃



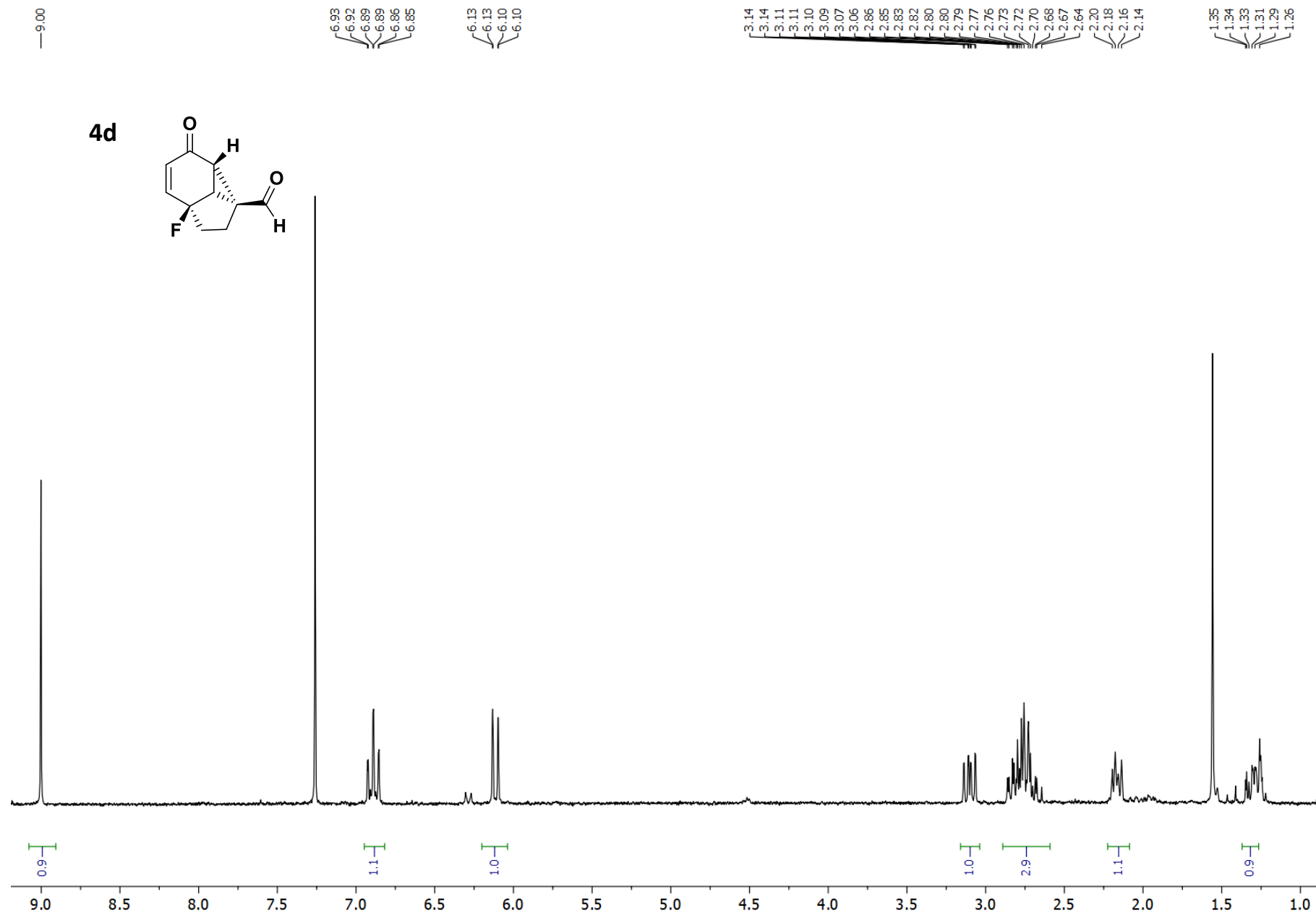
282 MHz, CDCl₃

{-74.25
-74.28
-74.31}



0 0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -19

300 MHz, CDCl₃



75 MHz, CDCl₃

— 195.30
— 190.25

147.19
146.76

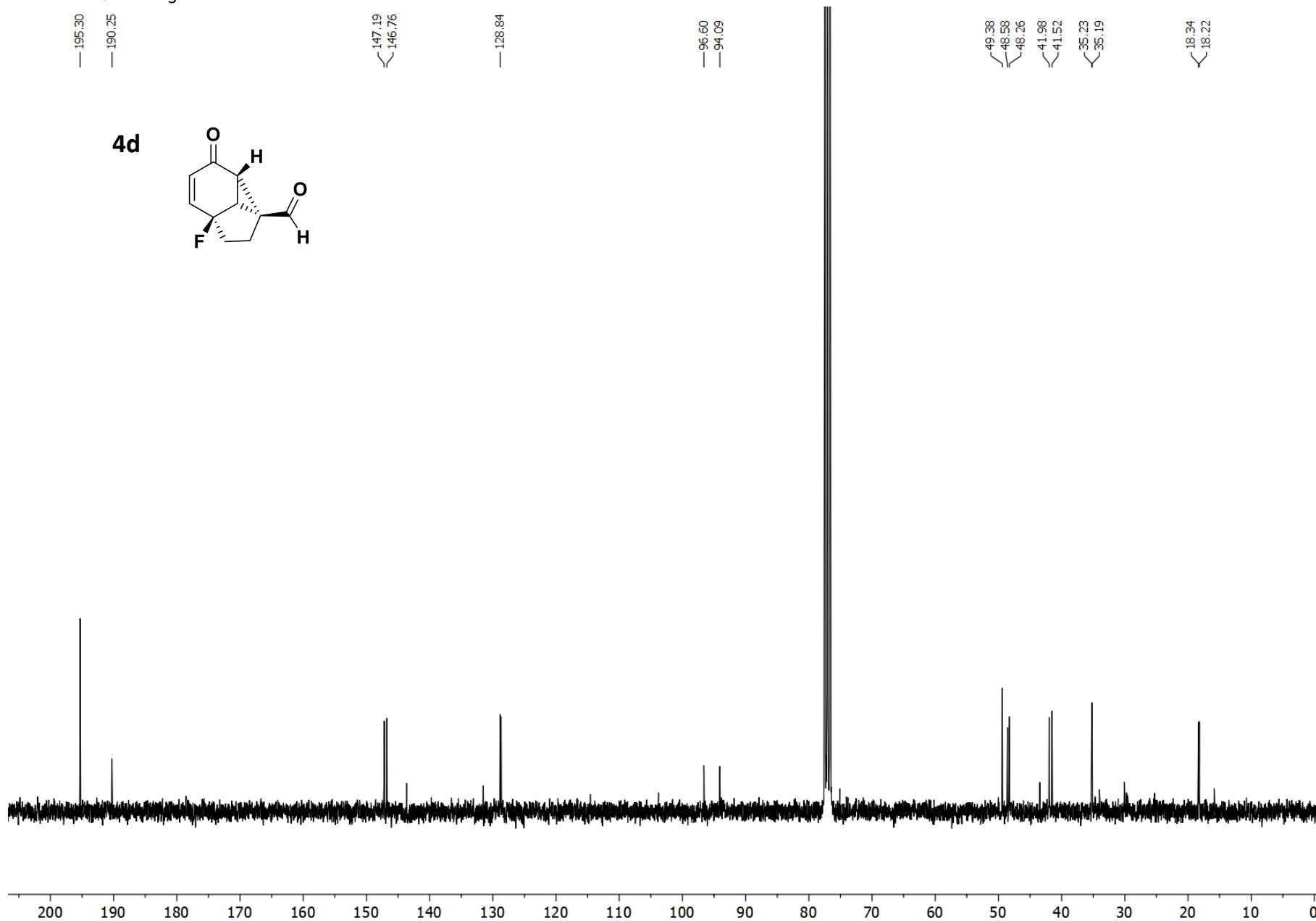
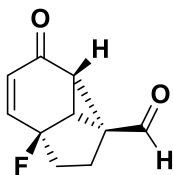
— 128.84

— 96.60
— 94.09

49.38
48.58
48.26
41.98
41.52
35.23
35.19

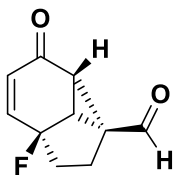
18.34
18.22

4d

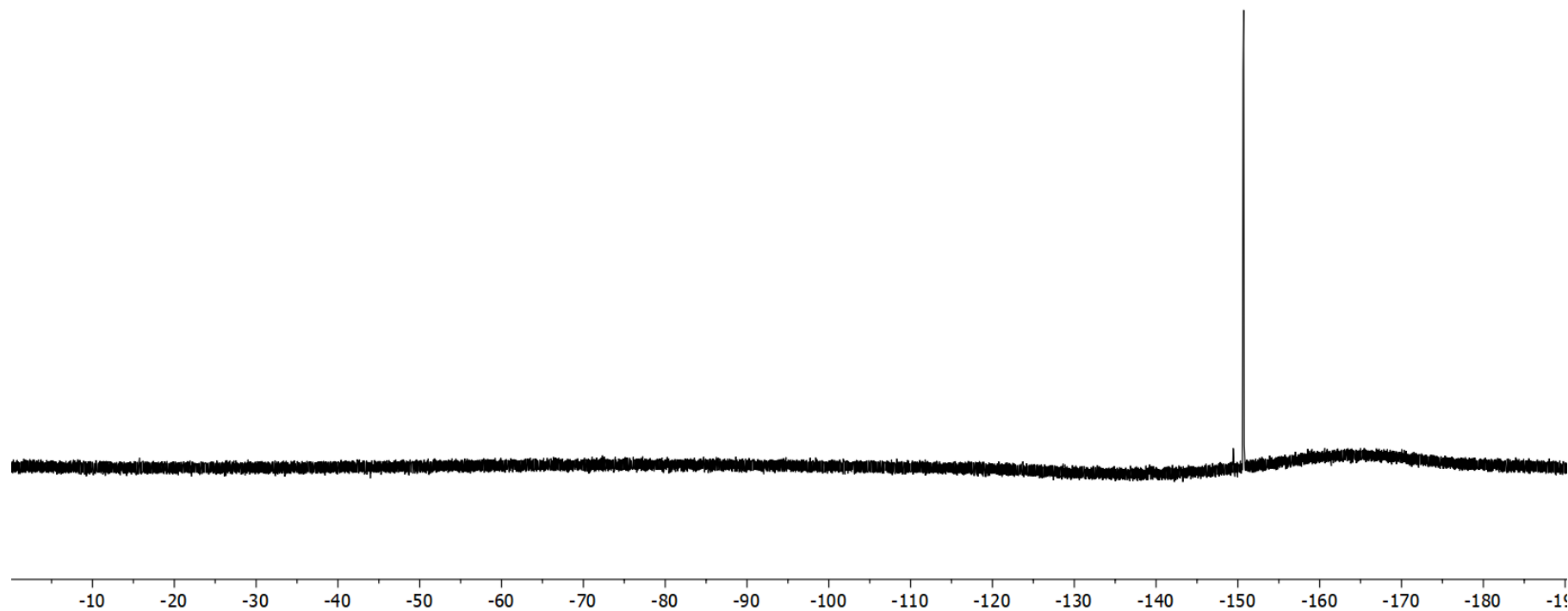


282 MHz, CDCl₃

4d



149.44
150.60
150.62
150.63
150.64
150.65
150.66
150.67
150.68
150.69
150.70
150.71
150.72
150.73
150.75



300 MHz, CDCl₃

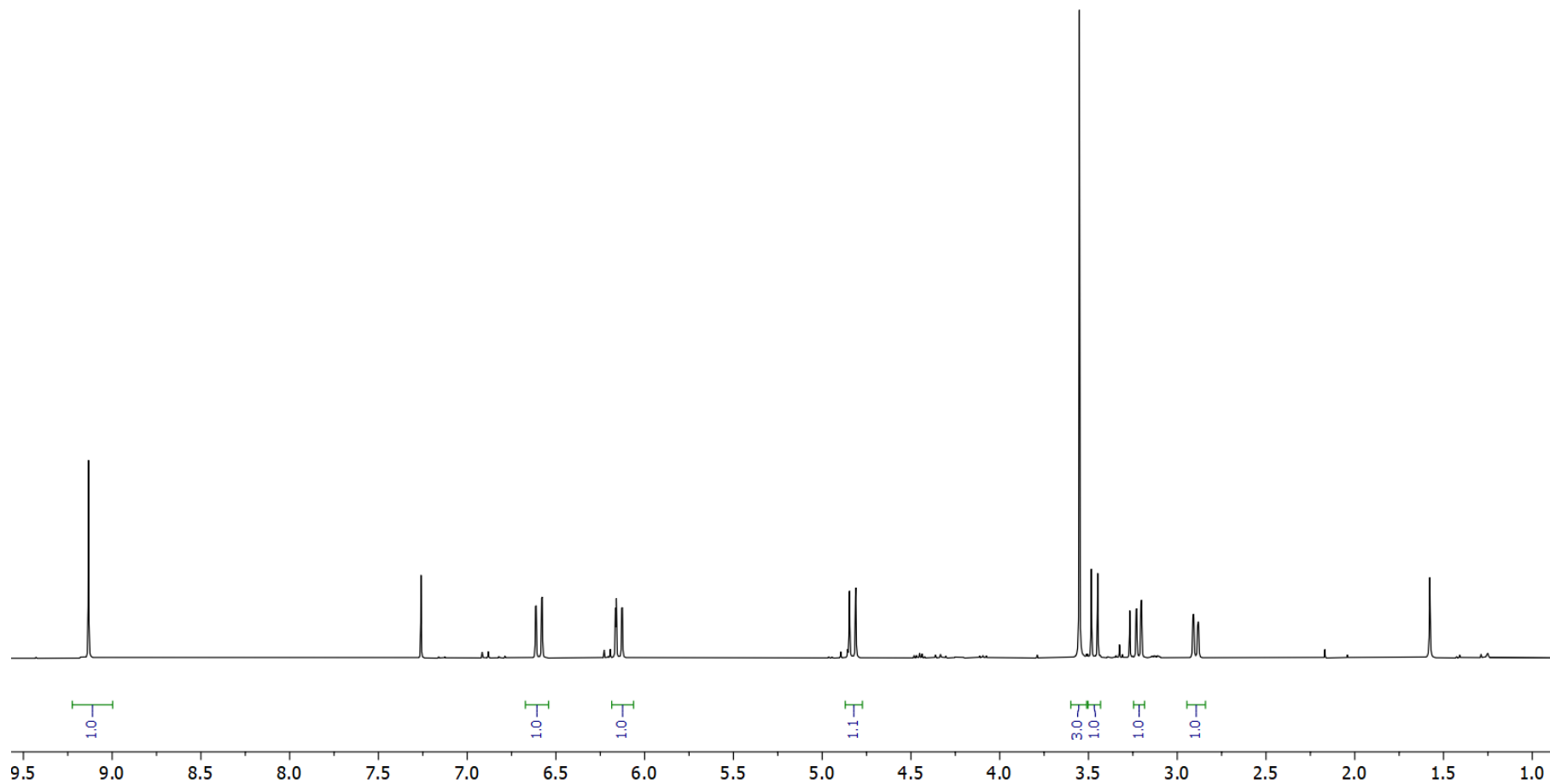
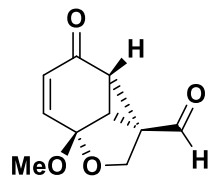
—9.13

6.61
6.61
6.58
6.58
6.16
6.16
6.13
6.13

4.85
4.85
4.81
4.81

3.55
3.54
3.48
3.45
3.27
3.23
3.23
3.20
3.20
2.91
2.91
2.91
2.89
2.88
2.88
2.88

4e



75 MHz, CDCl₃

— 193.44
— 190.37

— 143.63

— 129.01

— 102.70

— 61.63

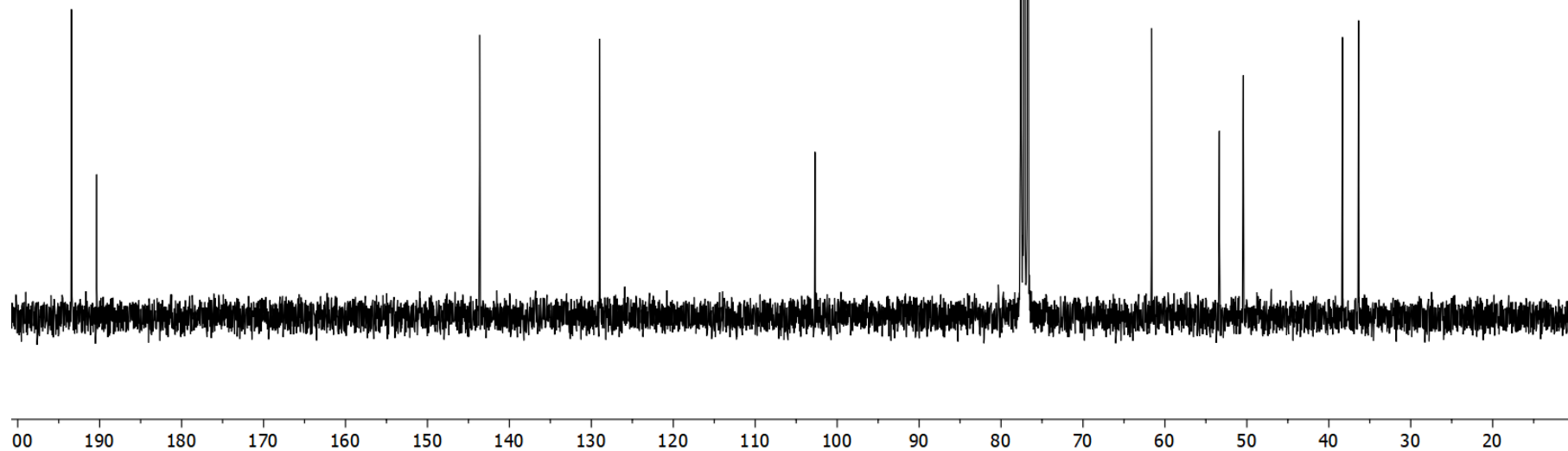
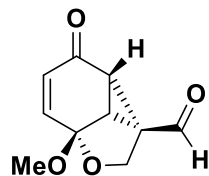
— 53.36

— 50.43

— 38.33

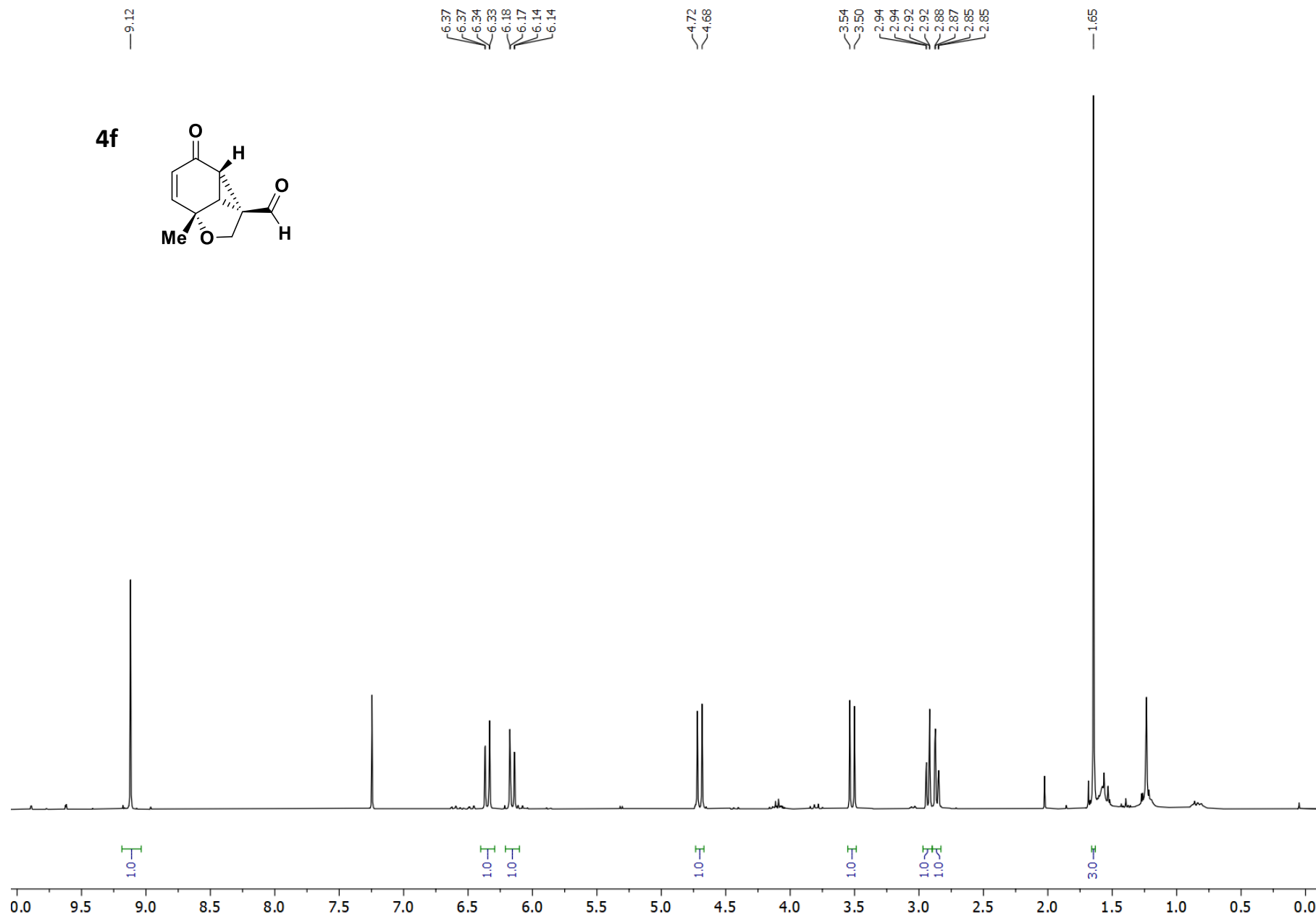
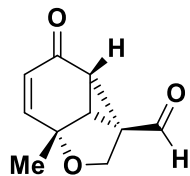
— 36.37

4e



300 MHz, CDCl₃

4f



75 MHz, CDCl₃

— 194.14
— 190.69

— 145.34

— 128.85

— 76.96

— 62.82

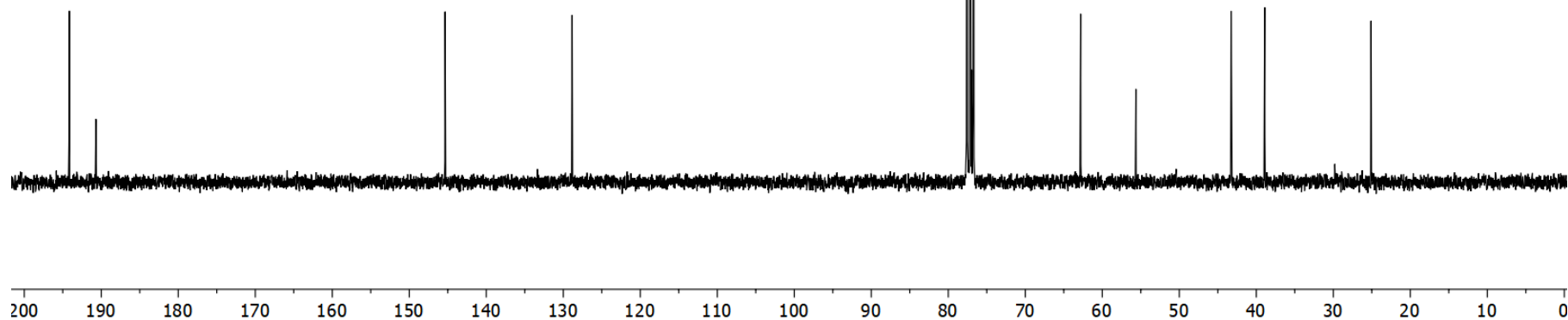
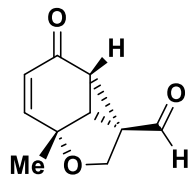
— 55.64

— 43.27

— 38.90

— 25.10

4f



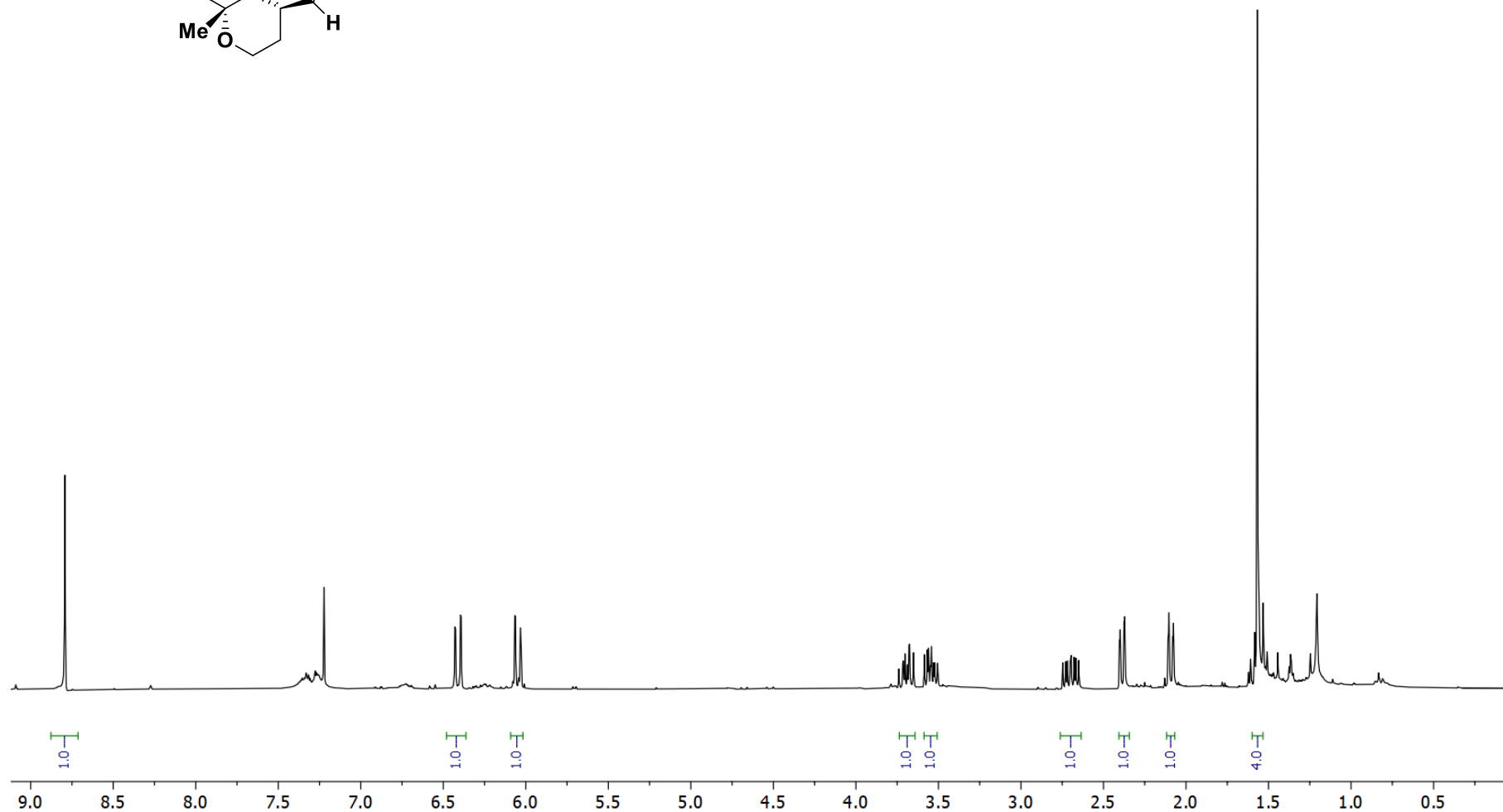
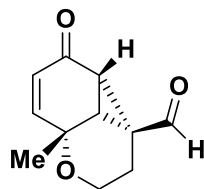
300 MHz, CDCl₃

—8.79

6.43
6.43
6.40
6.39
6.07
6.03
6.03

3.74
3.72
3.71
3.70
3.69
3.68
3.67
3.65
3.58
3.57
3.56
3.55
3.54
3.53
3.52
3.51
2.75
2.73
2.72
2.70
2.70
2.68
2.67
2.65
2.40
2.40
2.38
2.37
2.11
2.10
2.08
2.08
1.58
1.57
1.56
1.53
1.51

4g



75 MHz, CDCl₃

— 197.32

— 191.59

— 151.56

— 129.66

— 65.36

— 58.80

— 35.06

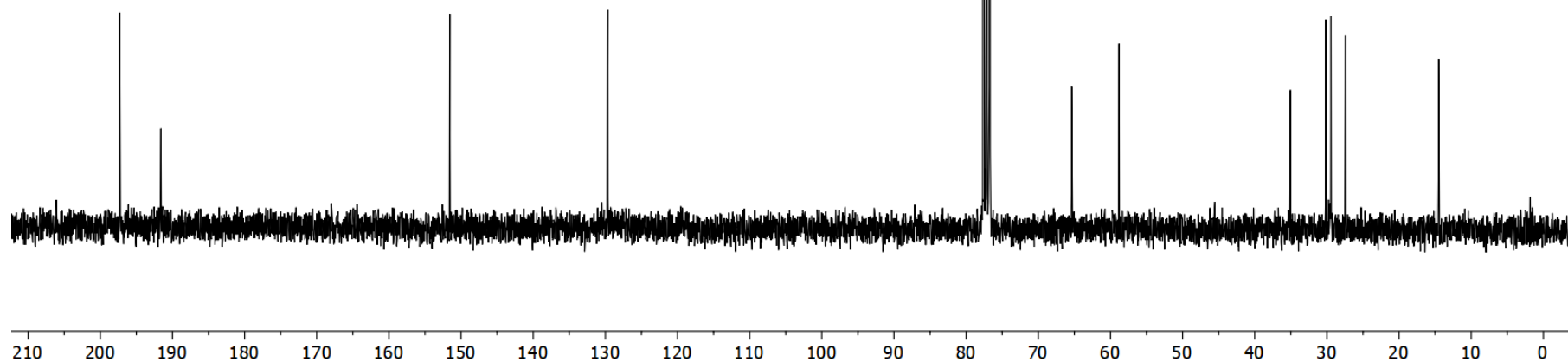
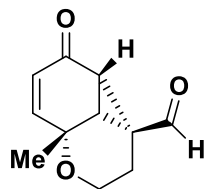
— 30.16

— 29.43

— 27.43

— 14.50

4g



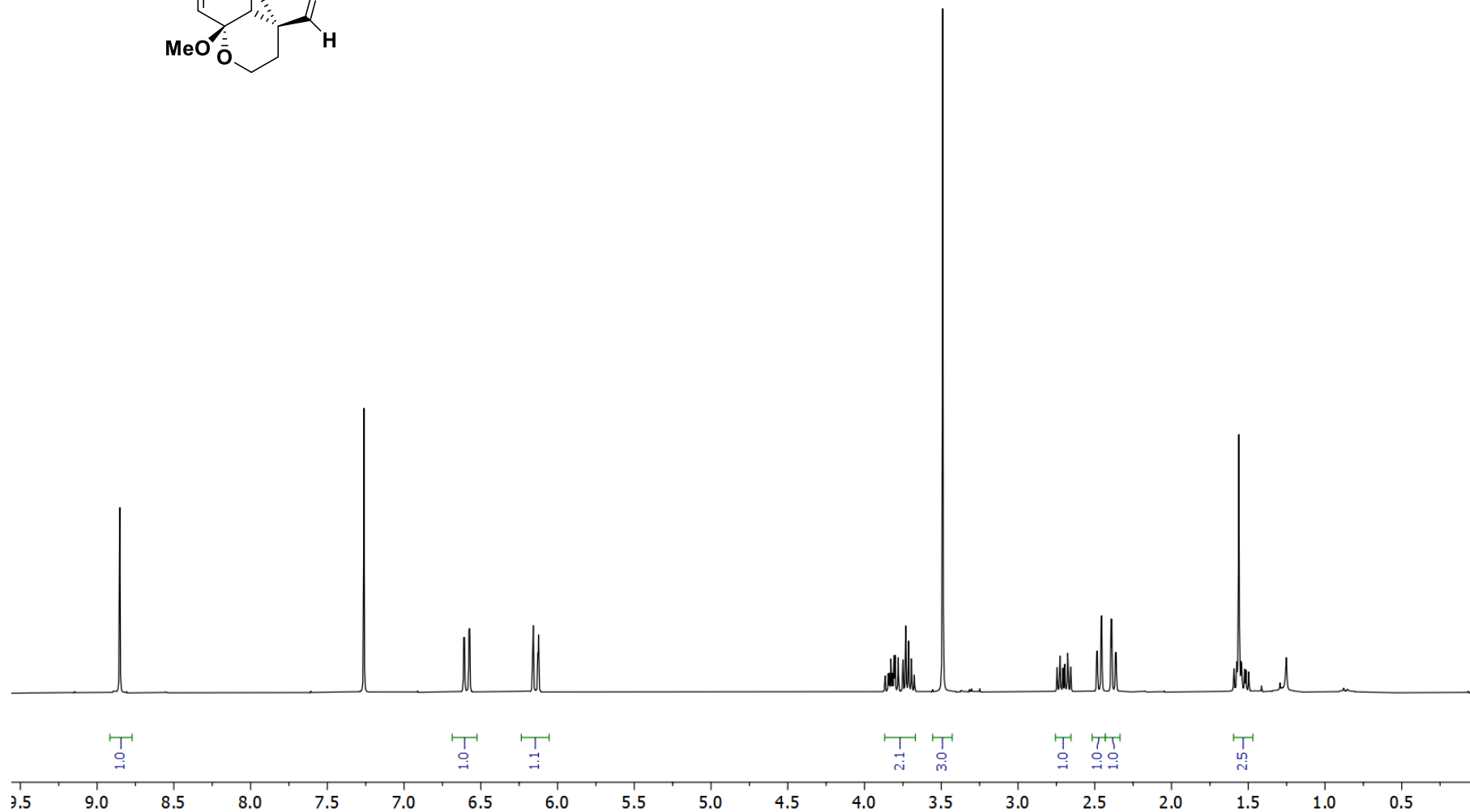
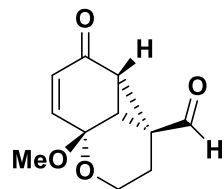
300 MHz, CDCl₃

— 8.85

6.61
6.61
6.58
6.57
6.16
6.16
6.13
6.12

3.87
3.85
3.84
3.83
3.82
3.81
3.80
3.78
3.75
3.73
3.71
3.69
3.68
3.49
2.75
2.73
2.73
2.71
2.69
2.68
2.67
2.66
2.49
2.48
2.46
2.45
2.39
2.39
2.37
2.36
1.59
1.57
1.56
1.55
1.54
1.52
1.52
1.50

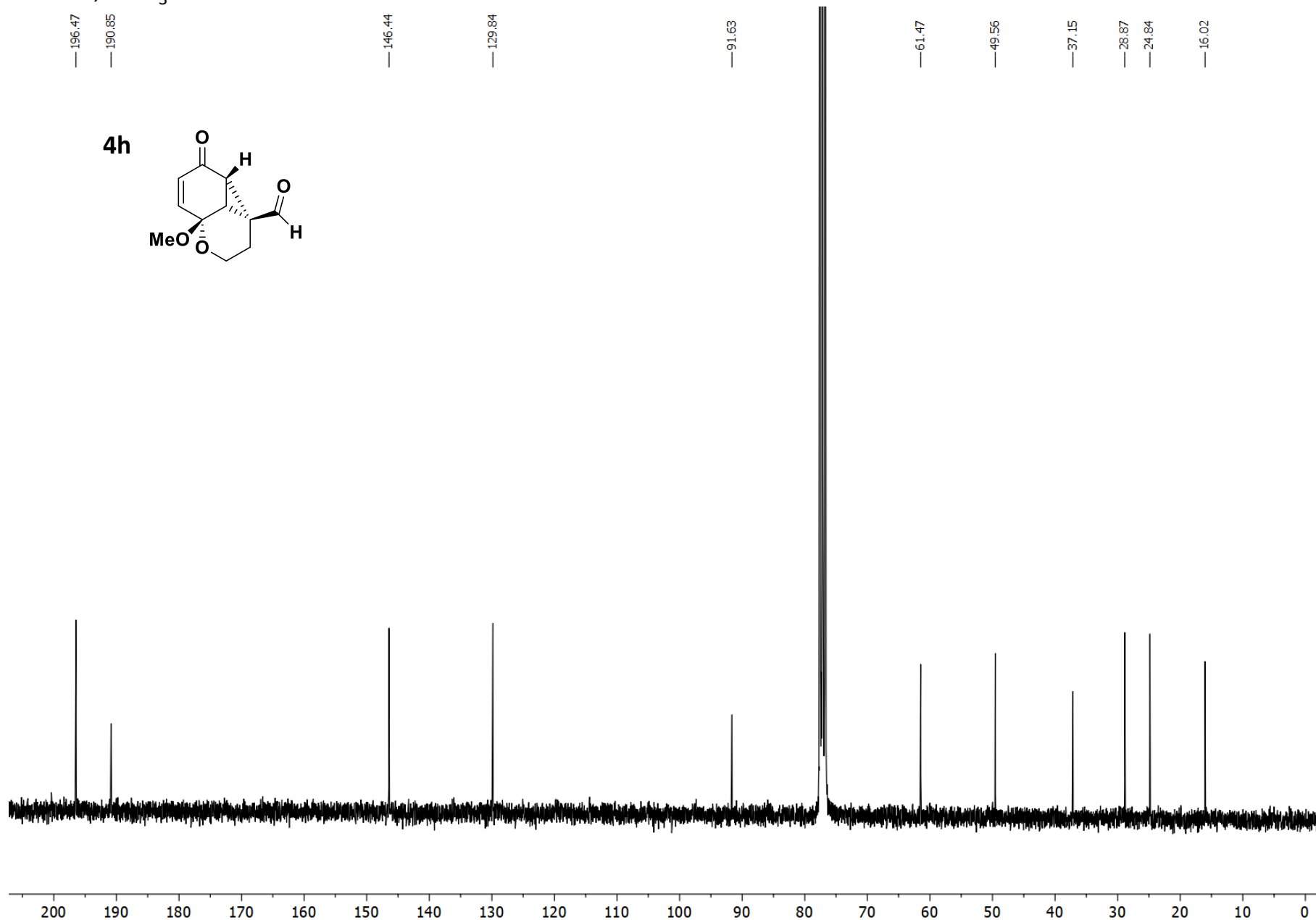
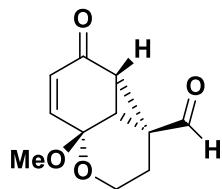
4h



75 MHz, CDCl₃

— 196.47 — 190.85 — 146.44 — 129.84 — 91.63 — 61.47 — 49.56 — 37.15 — 28.87 — 24.84 — 16.02

4h

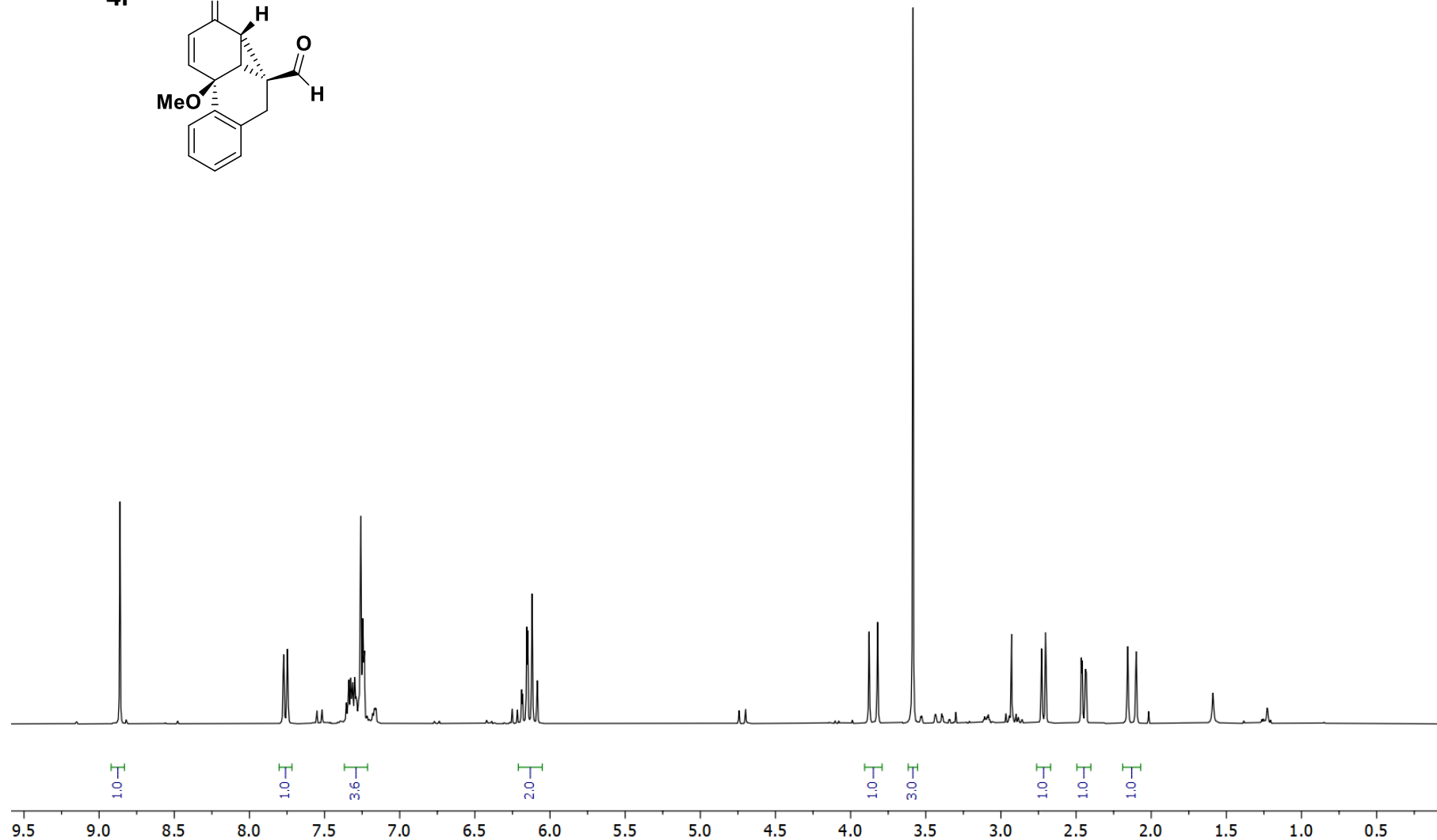
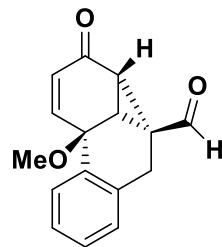


300 MHz, CDCl₃

8.86
7.77
7.75
7.34
7.33
7.33
7.32
7.31
7.30
7.30
7.26
7.26
7.26
7.25
7.25
7.24
7.24
7.24
7.23
6.19
6.19
6.18
6.18
6.16
6.15
6.15
6.15
6.12
6.12
6.12
6.09
6.09
6.08

3.88
3.82
3.59
3.58
2.73
2.73
2.73
2.71
2.70
2.70
2.46
2.46
2.44
2.43
2.16
2.10

4i



75 MHz, CDCl₃

— 196.49

— 190.85

— 147.21

— 137.34
— 136.54

— 129.13
— 128.58
— 128.14
— 127.96
— 124.36

— 72.34

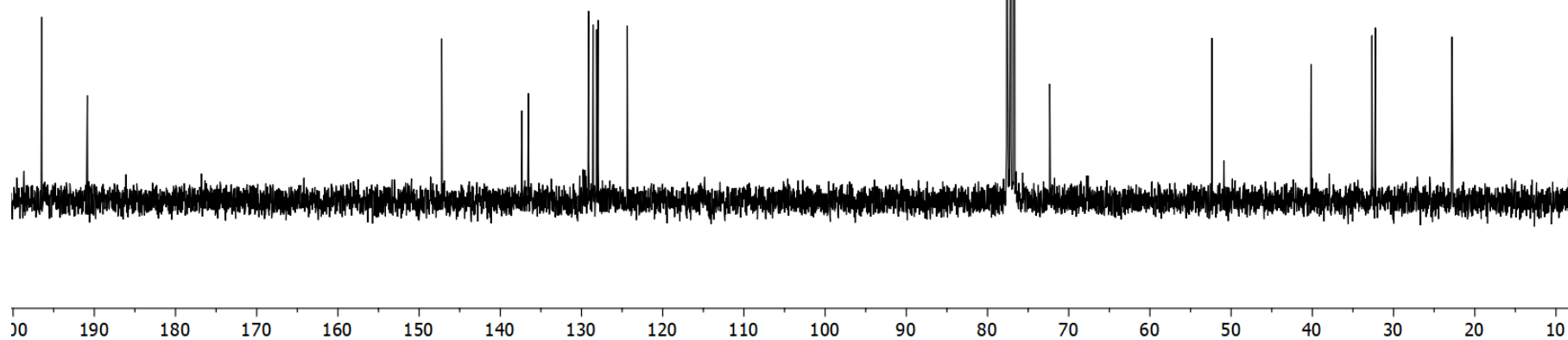
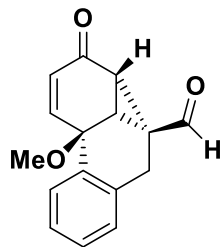
— 52.37

— 40.16

— 32.66
— 32.24

— 22.80

4i



300 MHz, CDCl₃

— 9.00

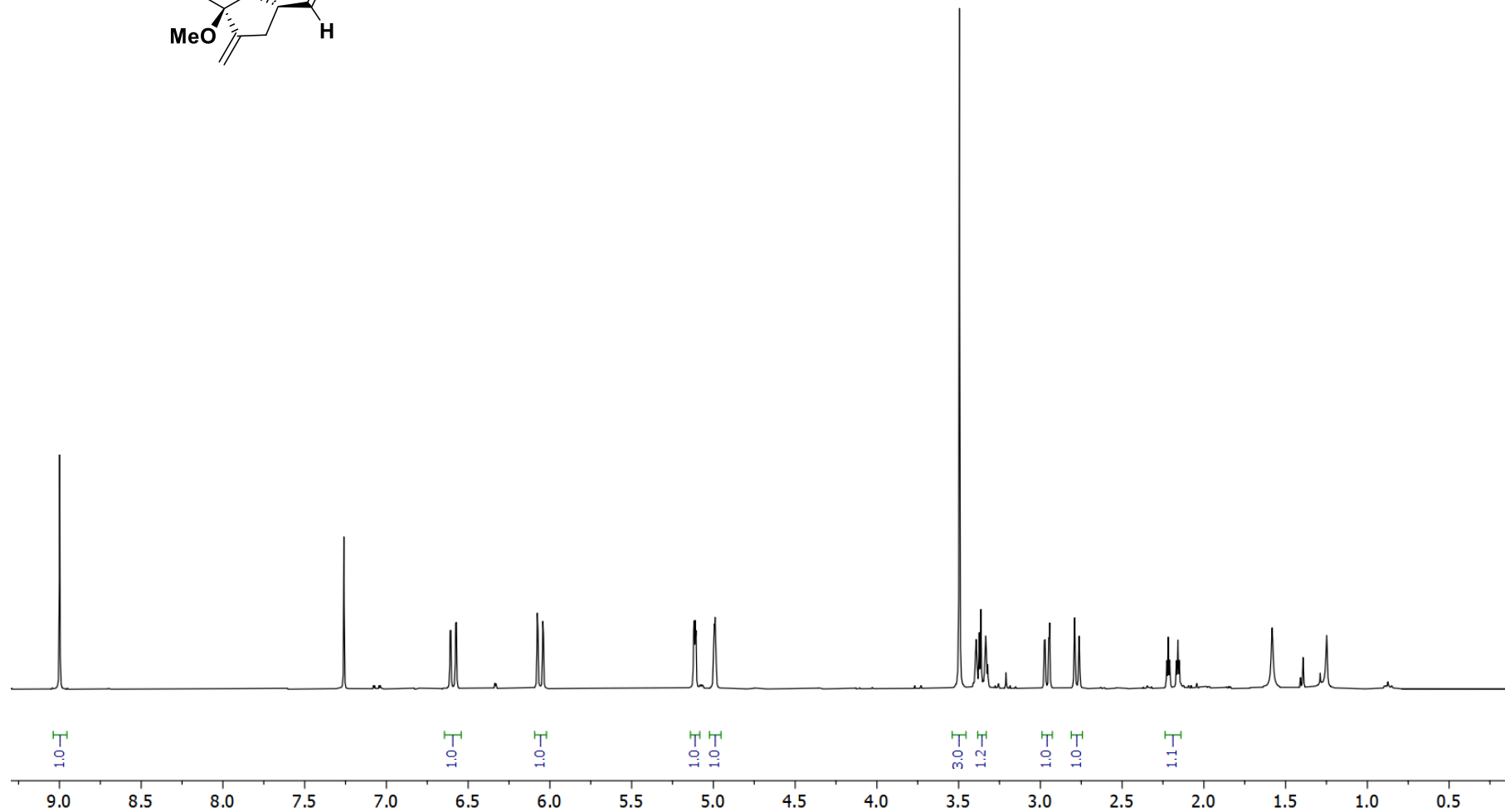
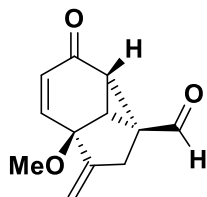
6.61
6.61
6.58
6.57

6.08
6.07
6.04
6.04

5.12
5.12
5.11
5.11
5.00
4.99
4.99

3.50
3.40
3.39
3.39
3.37
3.36
3.34
3.33
3.33
3.32
3.21
2.98
2.97
2.95
2.94
2.79
2.79
2.79
2.77
2.76
2.76
2.23
2.22
2.21
2.17
2.16
2.15

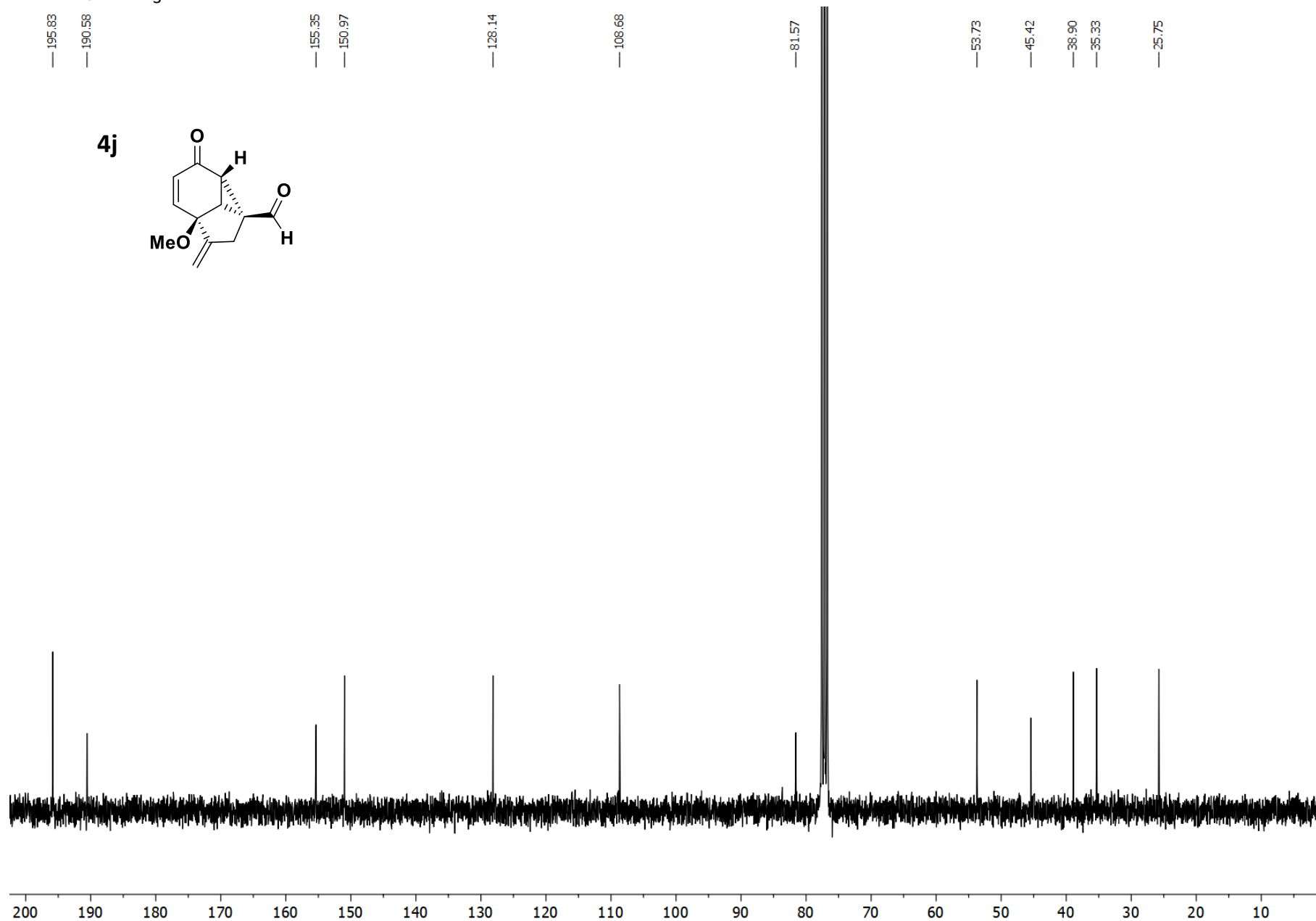
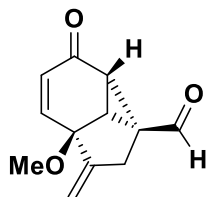
4j



75 MHz, CDCl₃

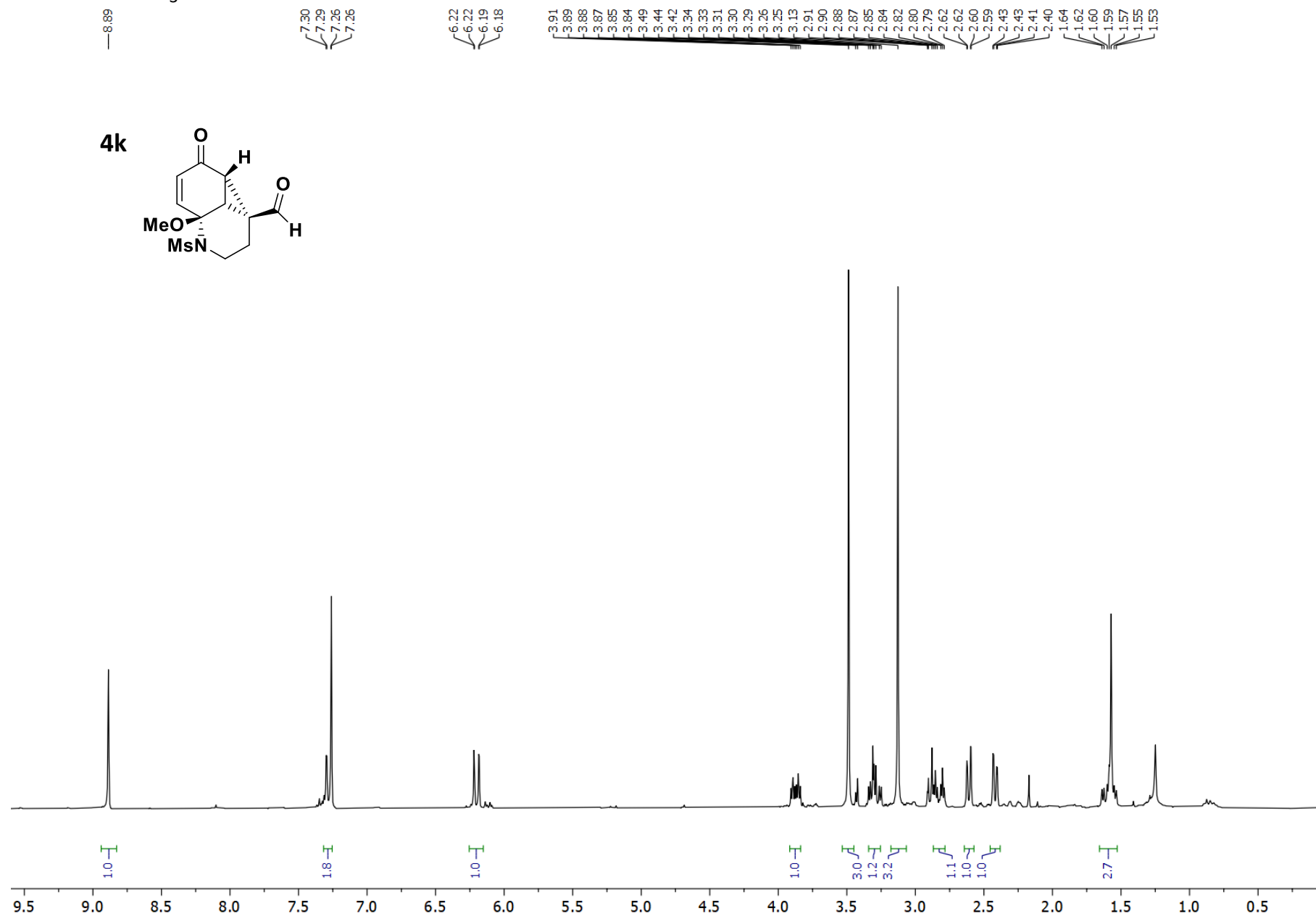
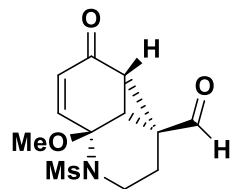
— 195.83 — 190.58 — 155.35 — 150.97 — 128.14 — 108.68 — 81.57 — 53.73 — 45.42 — 38.90 — 35.33 — 25.75

4j



300 MHz, CDCl₃

4k



75 MHz, CDCl₃

— 195.75

— 189.45

— 149.29

— 130.46

— 83.99

— 51.88

— 44.96

— 44.35

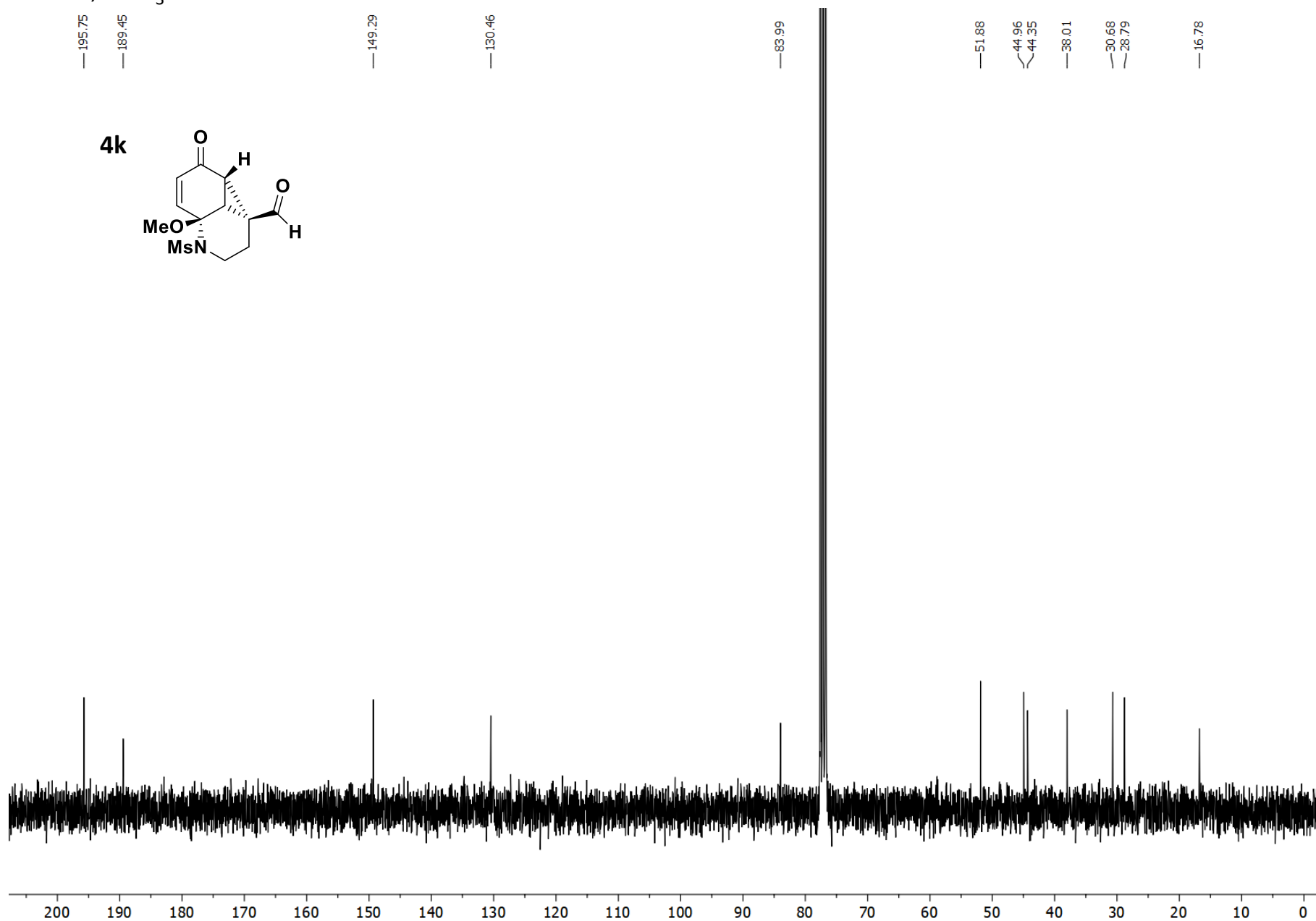
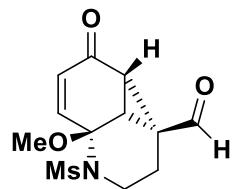
— 38.01

— 30.68

— 28.79

— 16.78

4k



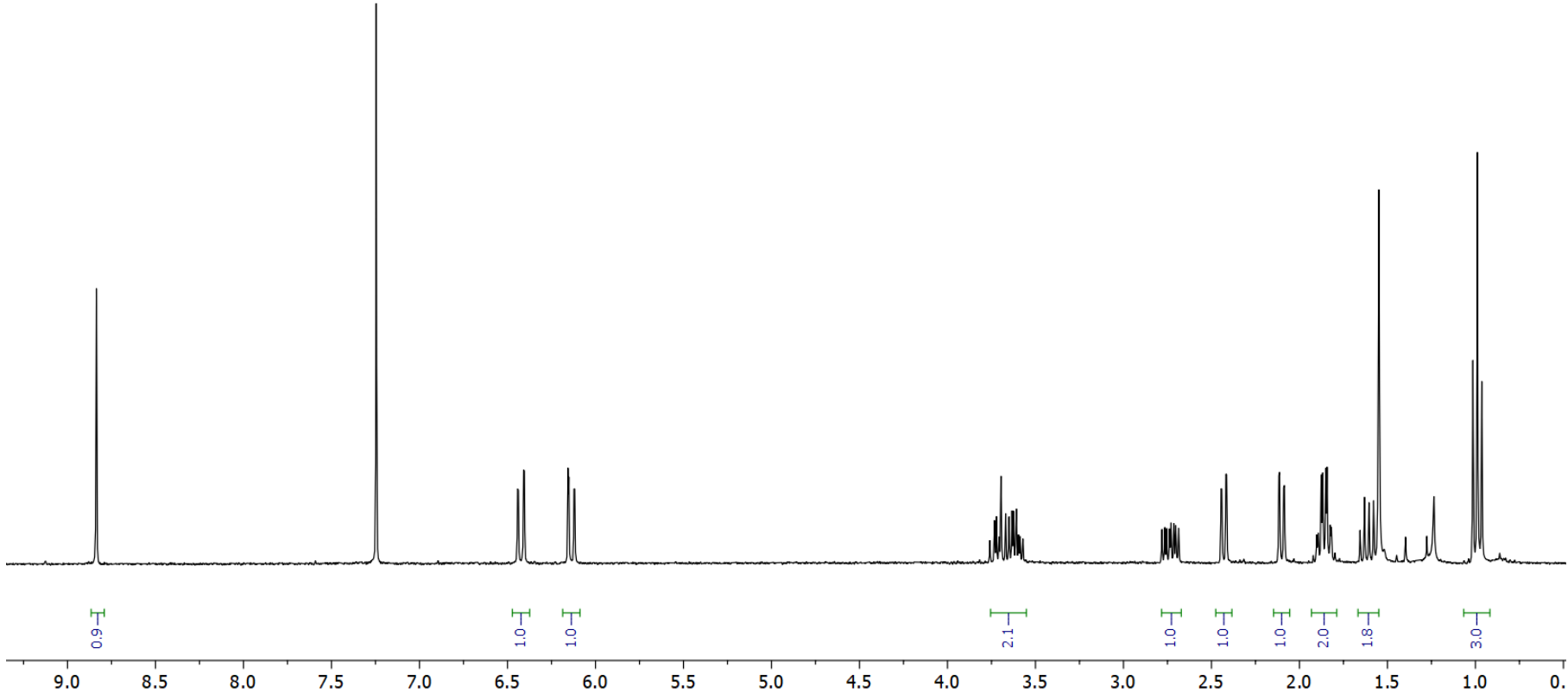
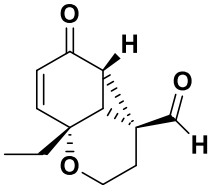
300 MHz, CDCl₃

— 8.84

6.44
6.44
6.41
6.40
6.16
6.15
6.12
6.12

3.76
3.73
3.72
3.71
3.70
3.67
3.65
3.63
3.62
3.61
3.61
3.60
3.59
3.57
2.78
2.76
2.75
2.74
2.73
2.71
2.70
2.69
2.45
2.44
2.42
2.41
2.12
2.11
2.09
1.88
1.87
1.85
1.84
1.82
1.63
1.60
1.58
1.55
1.01
0.99

4m



75 MHz, CDCl₃

— 197.41

— 191.86

— 151.36

— 130.89

— 68.51

— 58.98

— 34.76

— 31.11

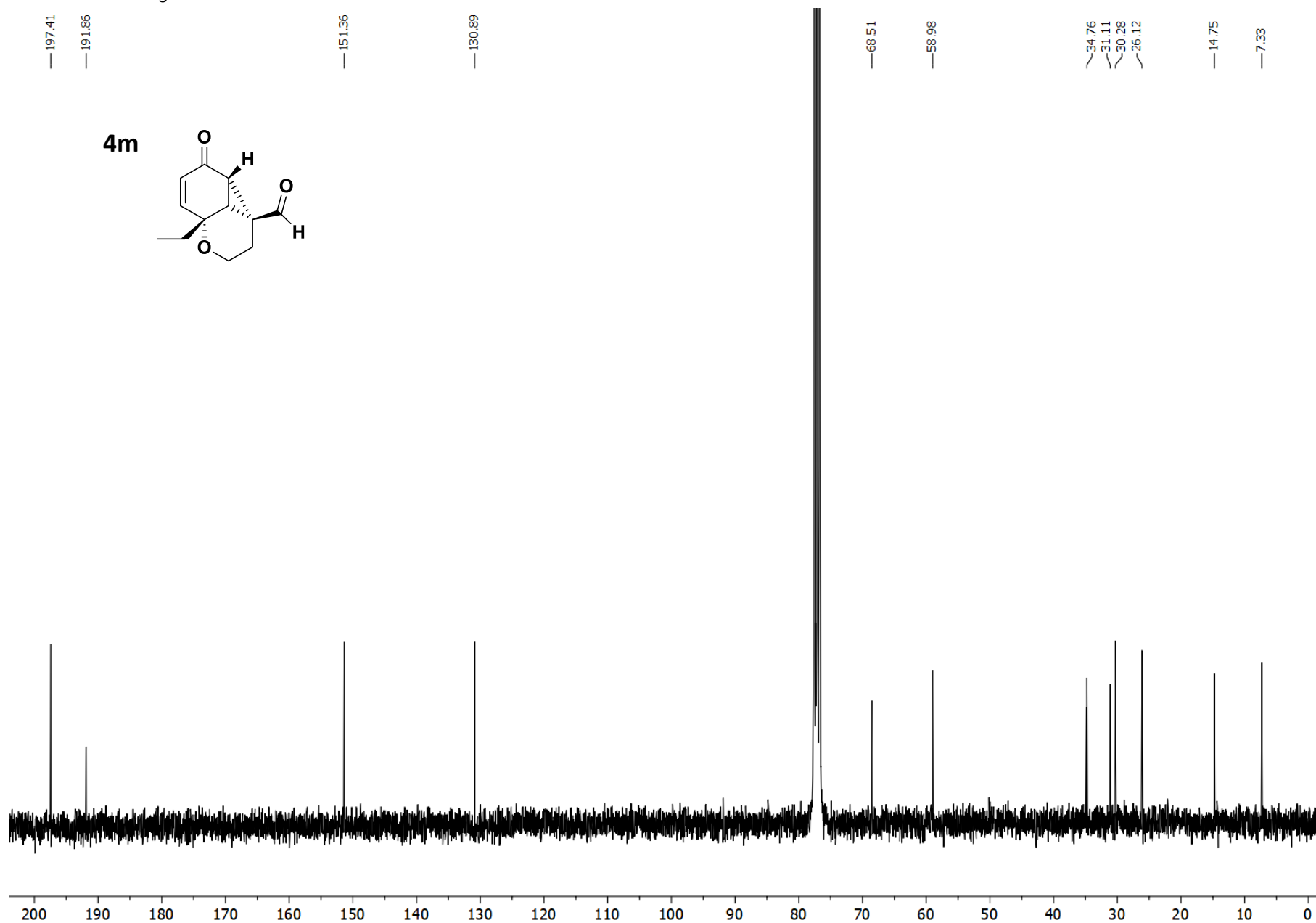
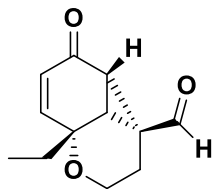
— 30.28

— 26.12

— 14.75

— 7.33

4m

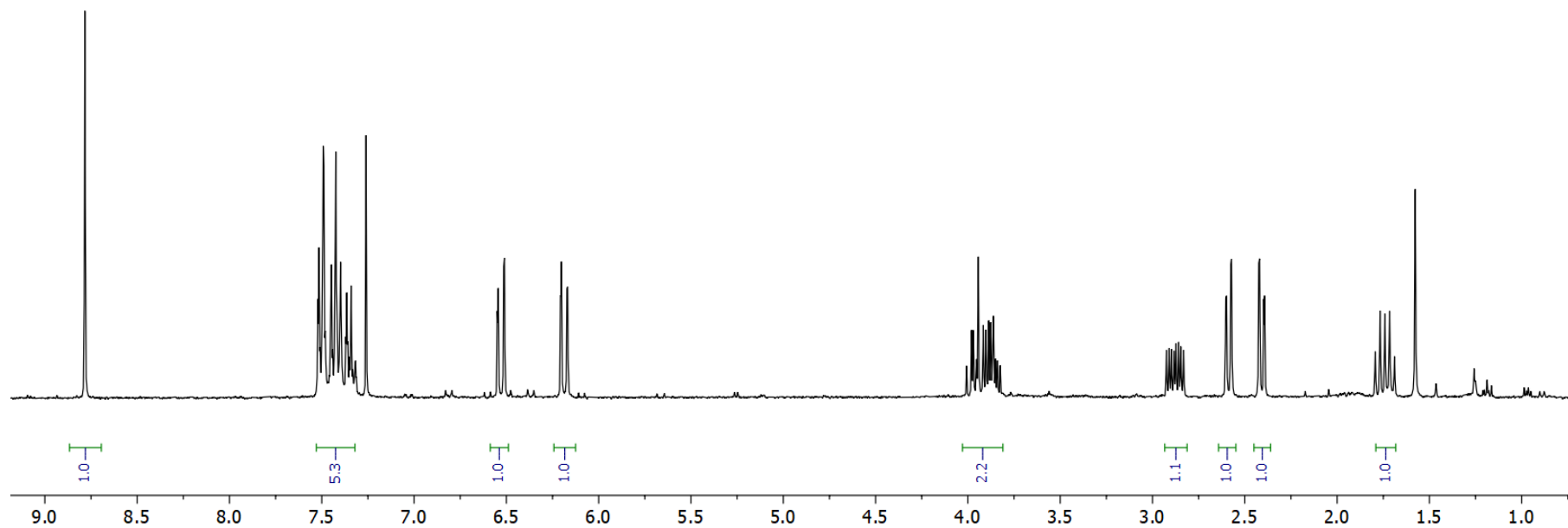
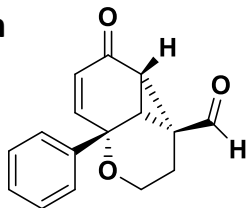


300 MHz, CDCl₃

8.78
7.52
7.51
7.50
7.49
7.48
7.45
7.44
7.43
7.43
7.42
7.42
7.40
7.40
7.39
7.37
7.36
7.36
7.35
7.34
7.34
7.33
7.32
6.55
6.54
6.51
6.51
6.51
6.20
6.17
6.17

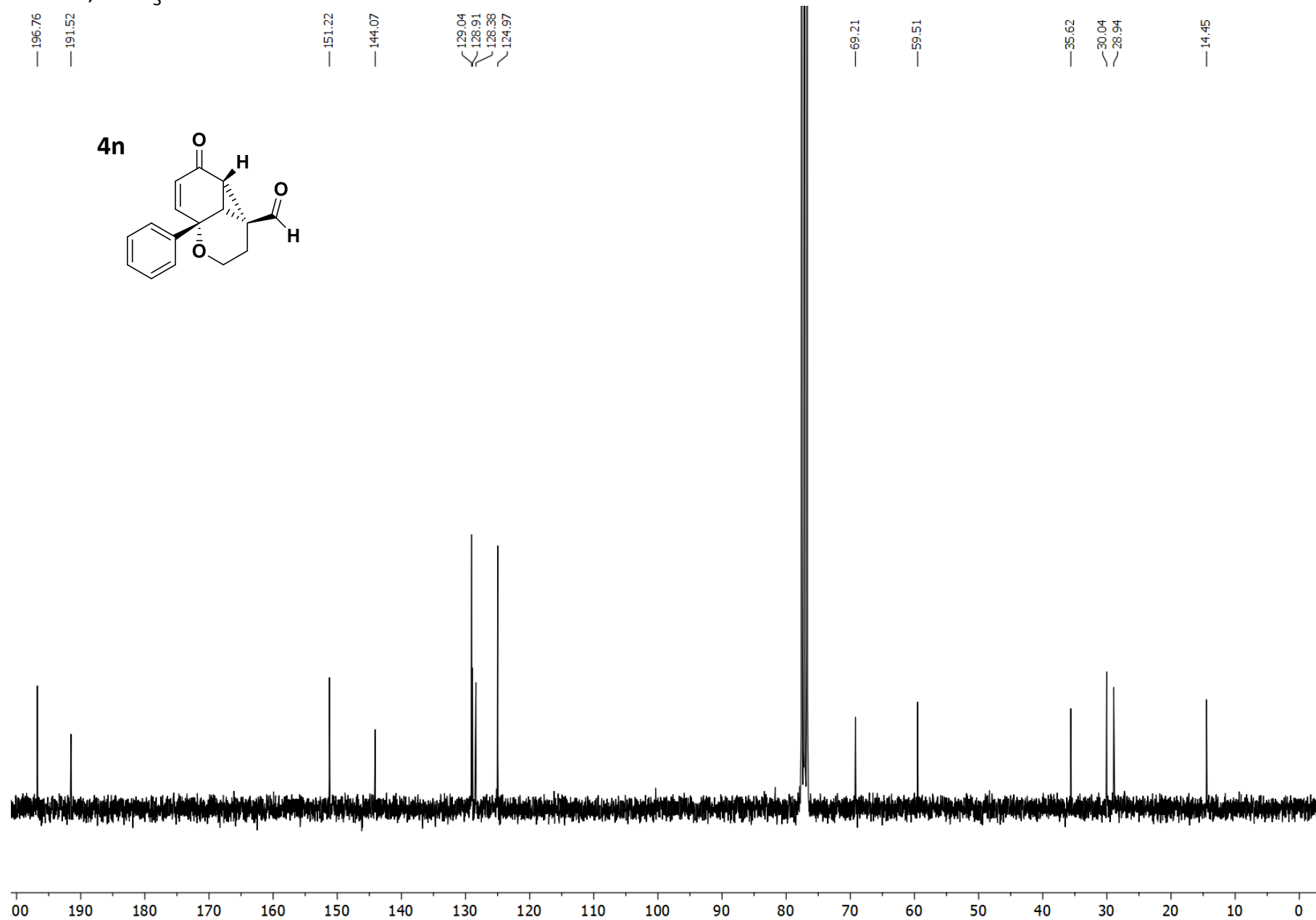
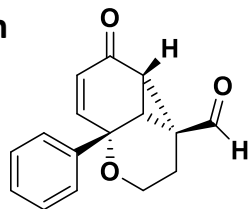
4.01
3.98
3.97
3.95
3.94
3.92
3.90
3.89
3.88
3.87
3.86
3.85
3.84
3.82
2.92
2.91
2.90
2.88
2.87
2.86
2.85
2.83
2.60
2.60
2.58
2.57
2.42
2.42
2.40
2.39
1.79
1.77
1.74
1.72
1.69

4n



75 MHz, CDCl₃

4n

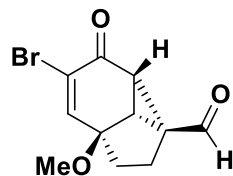


300 MHz, CDCl₃

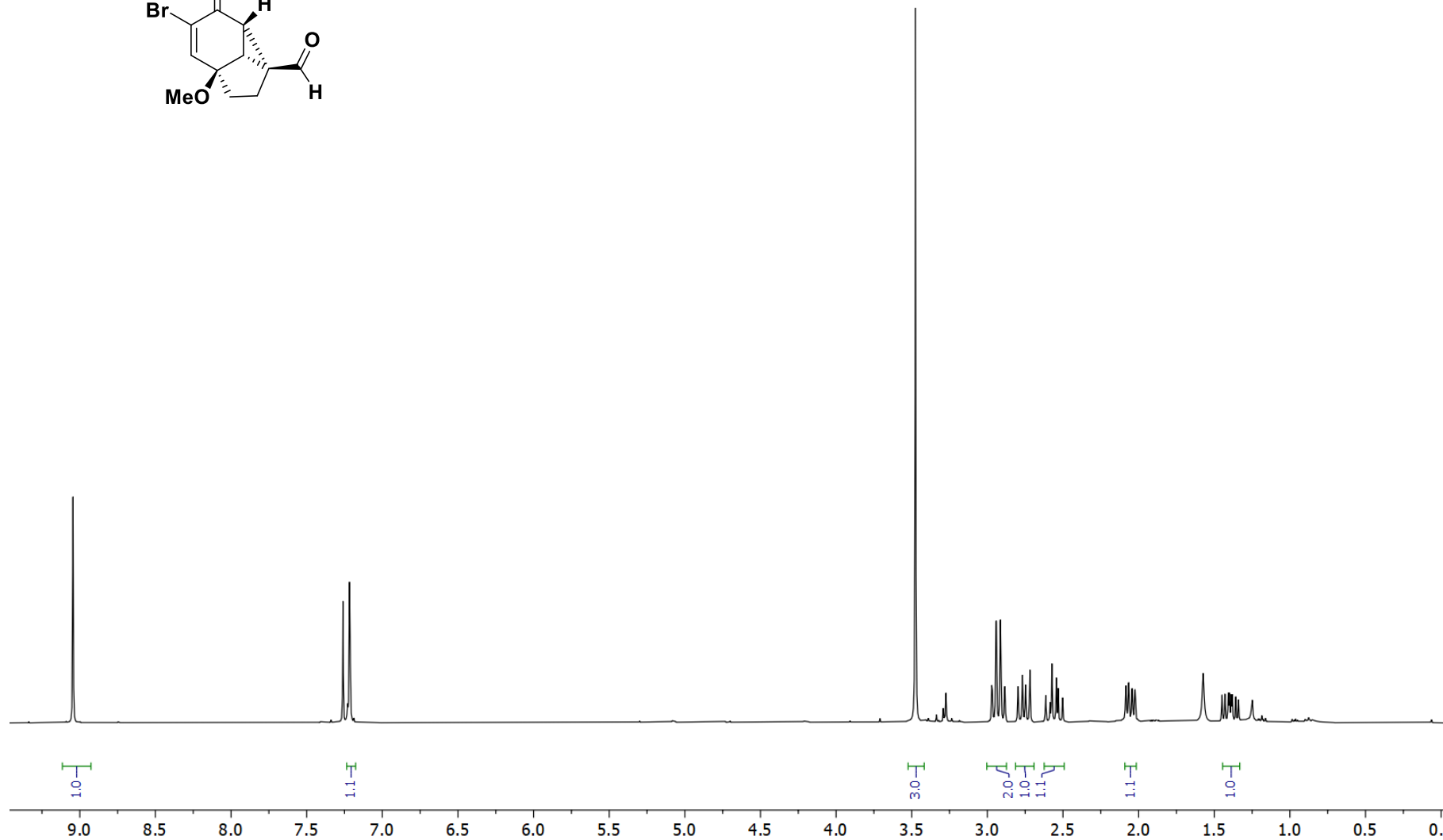
— 9.04

7.22
7.21

7



3.48
2.97
2.97
2.94
2.94
2.91
2.91
2.89
2.88
2.80
2.77
2.75
2.72
2.61
2.59
2.57
2.54
2.53
2.50
2.09
2.08
2.07
2.04
2.04
2.02
1.45
1.43
1.41
1.40
1.39
1.38
1.36
1.34



75 MHz, CDCl₃

— 195.63

— 184.01

— 152.03

— 123.88

— 84.78

77.58

77.16

76.74

— 55.33

49.86

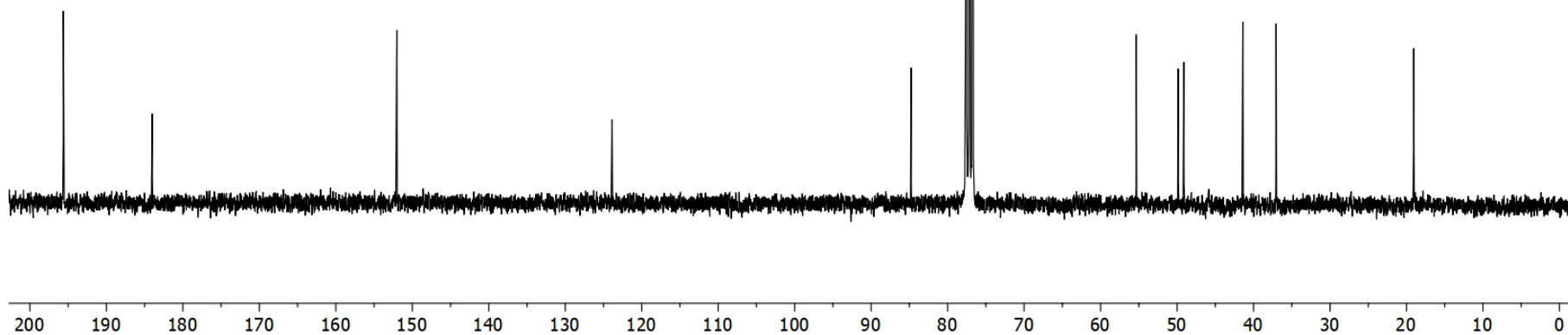
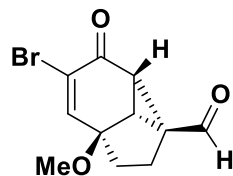
49.12

— 41.40

— 37.05

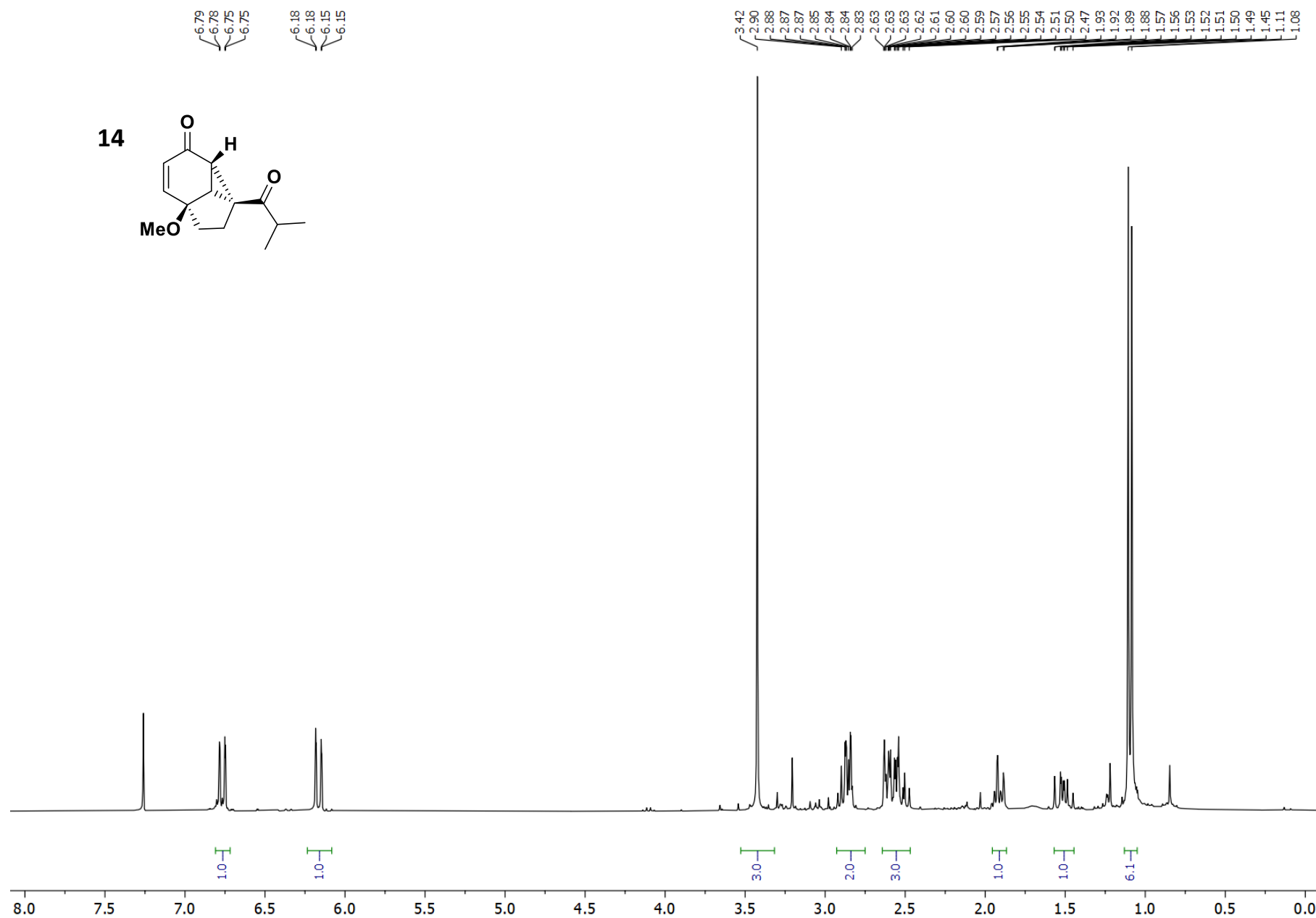
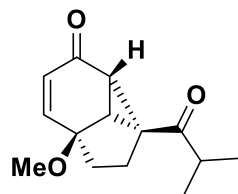
— 19.05

7



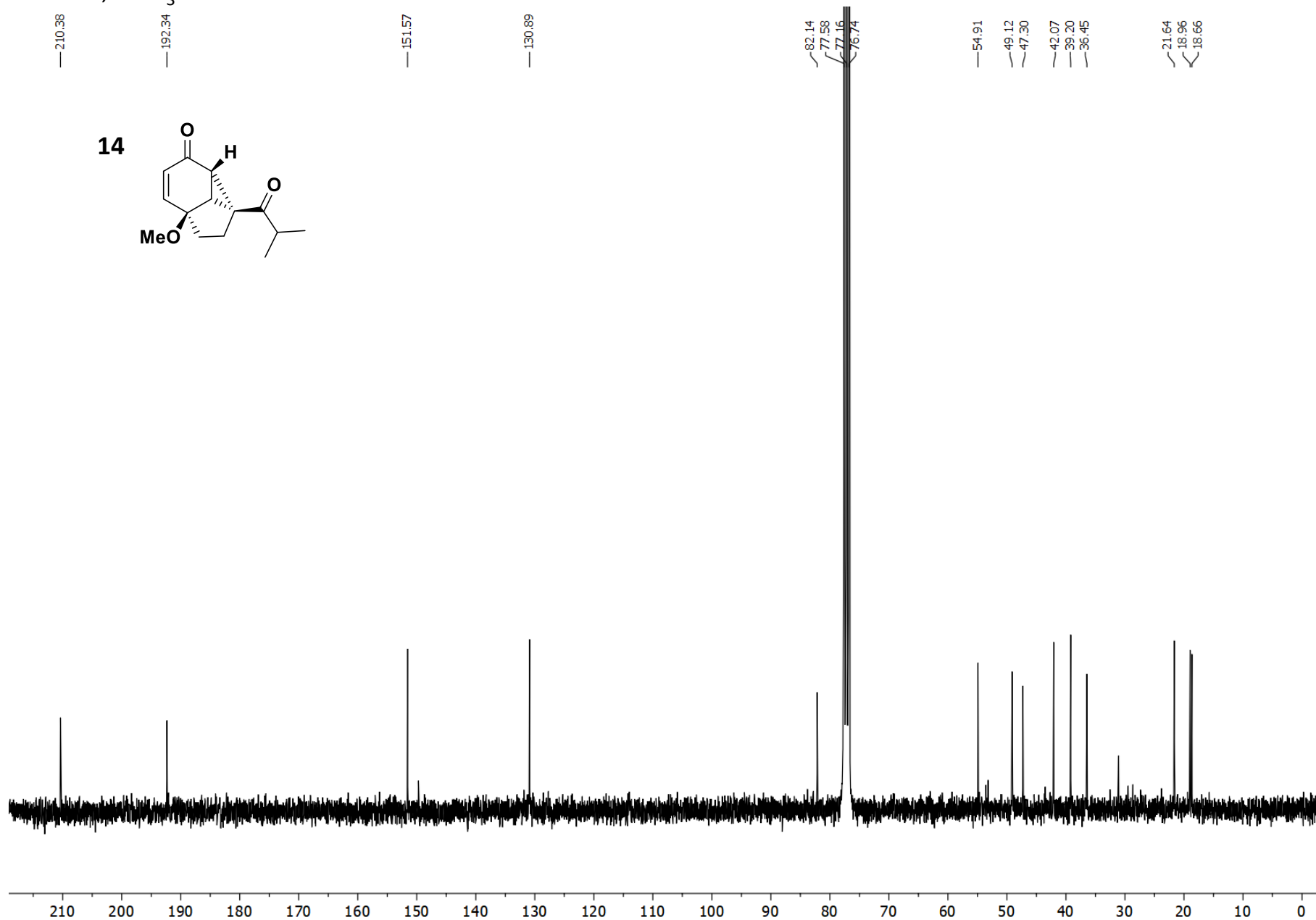
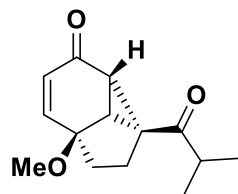
300 MHz, CDCl₃

14



300 MHz, CDCl₃

14

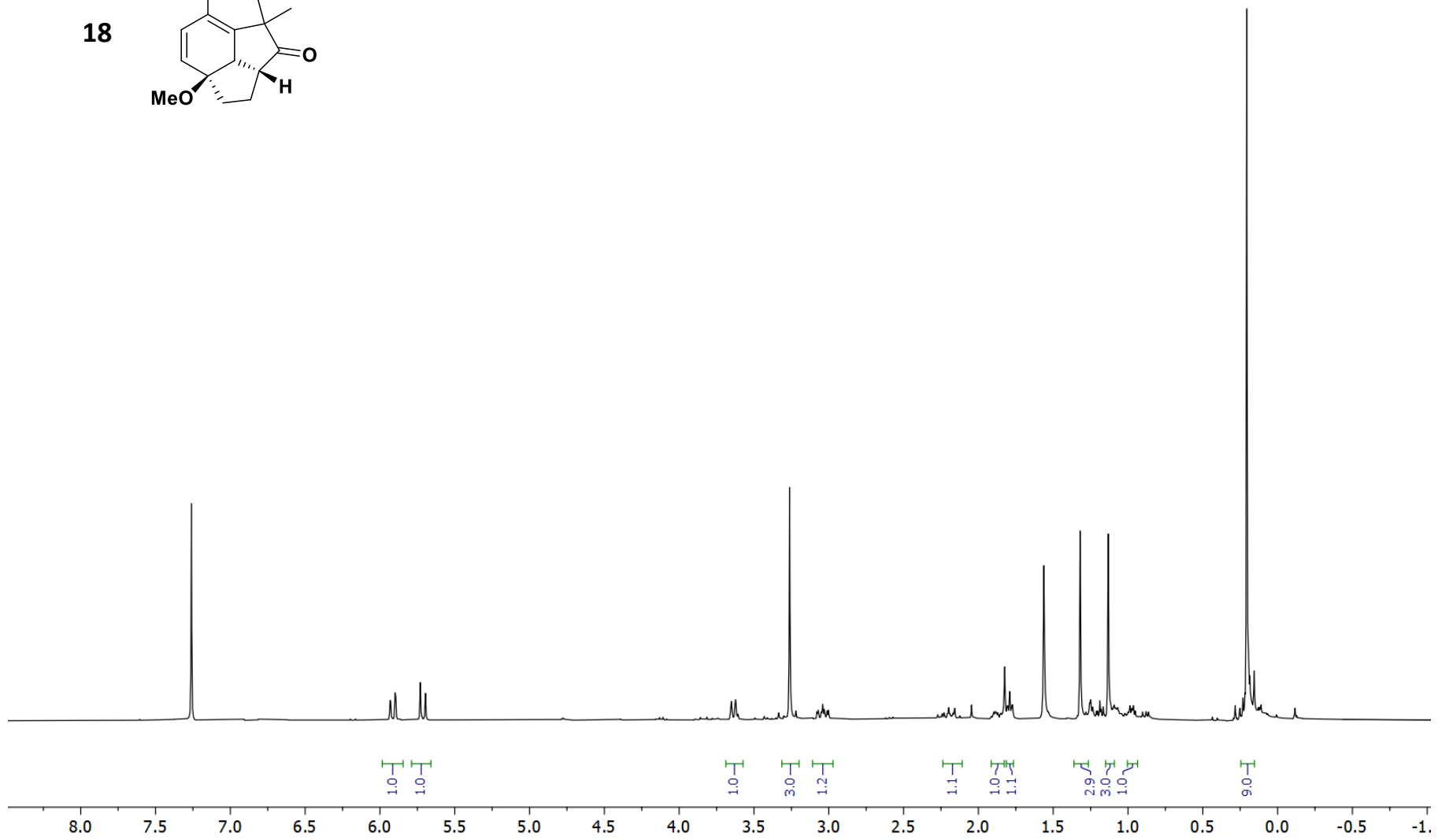
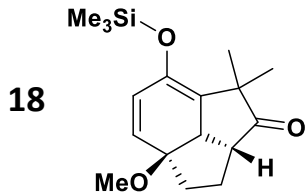


300 MHz, CDCl₃

5.93
5.93
5.90
5.89
5.73
5.70

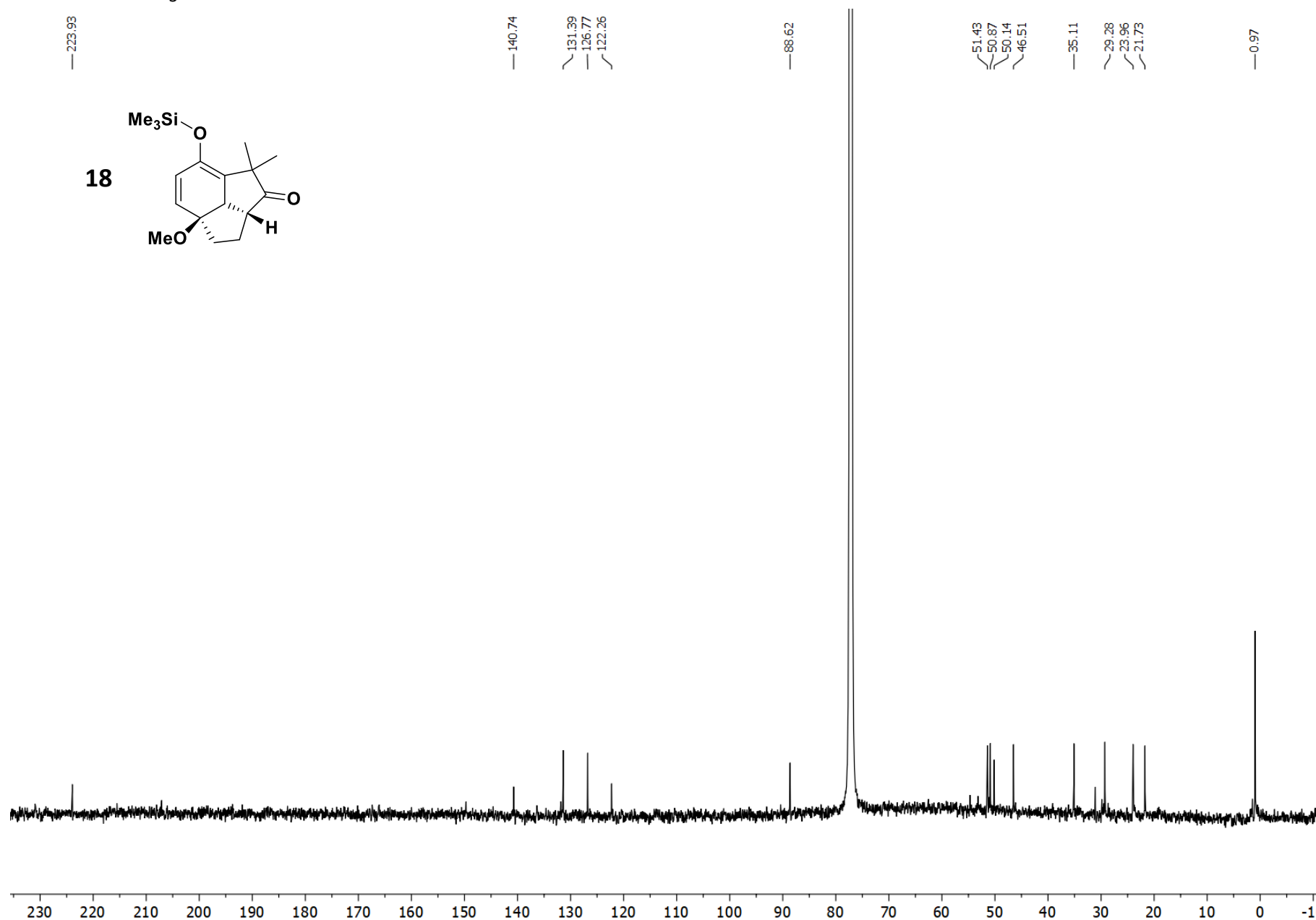
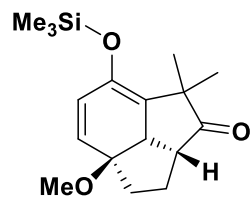
3.65
3.62
3.26
3.08
3.07
3.05
3.04
3.03
3.01
3.00

2.24
2.23
2.21
2.20
2.17
2.16
1.90
1.89
1.88
1.87
1.85
1.81
1.80
1.79
1.77
1.32
1.26
1.25
1.24
1.21
1.20
1.19
1.18
1.13
1.00
0.99
0.97
0.96
0.95
0.90
0.88
0.86
0.71



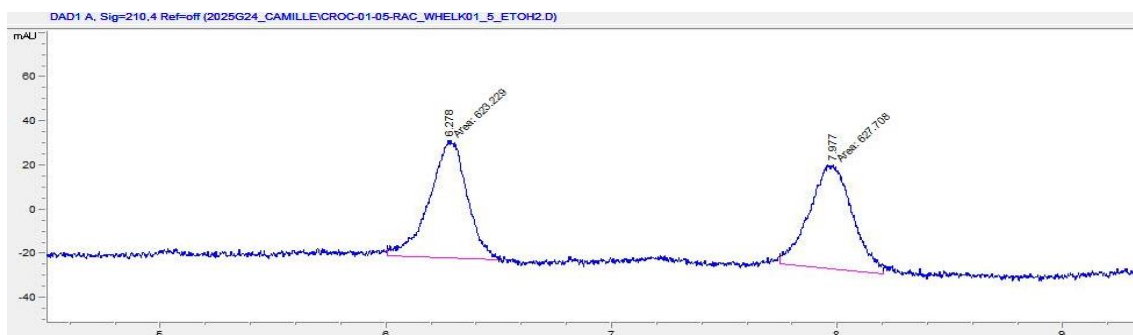
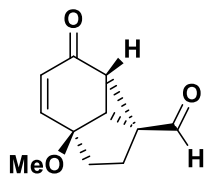
150 MHz, CDCl₃

18

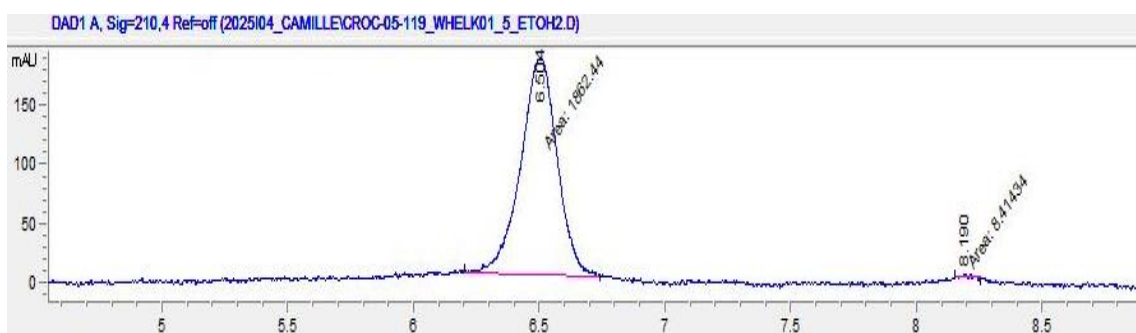


V. SFC Data

4a

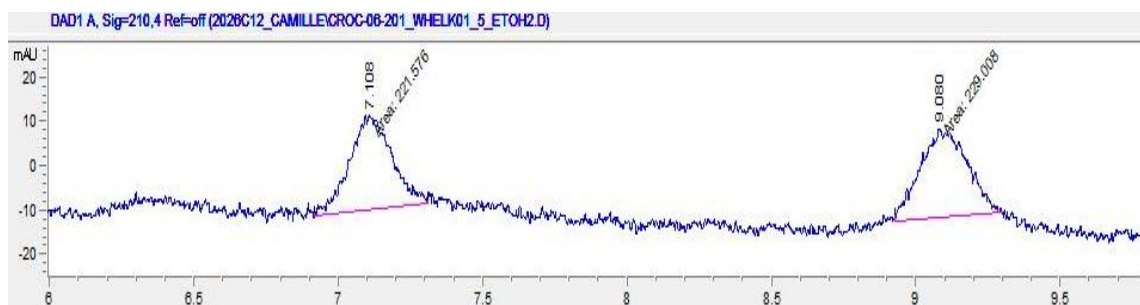
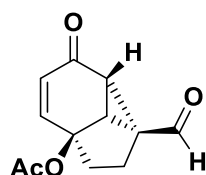


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.278	MM	0.1939	623.22888	53.56251	49.8210
2	7.977	MM	0.2210	627.70813	47.34914	50.1790

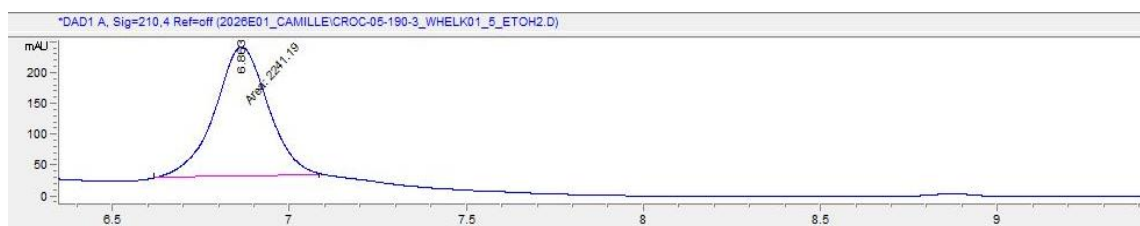


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.504	MM	0.1690	1862.43933	183.69395	99.5502
2	8.190	MM	0.0391	8.41434	3.58861	0.4498

4b

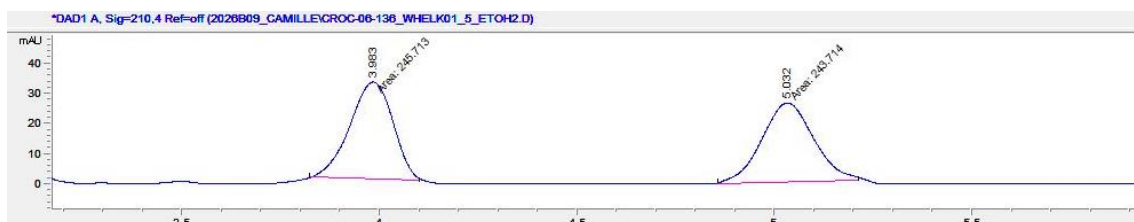
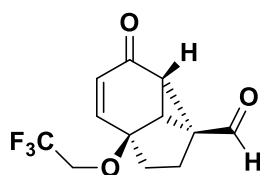


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.108	MM	0.1733	221.57628	21.30997	49.1753
2	9.080	MM	0.1892	229.00830	20.17492	50.8247

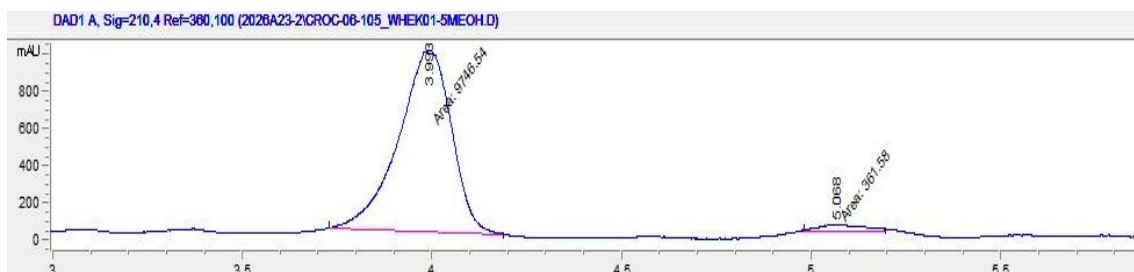


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.863	MM	0.1769	2241.18677	211.20183	100.0000

4c

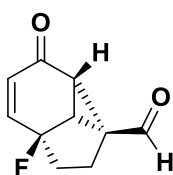


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.983	MM	0.1269	245.71318	32.25959	50.2043
2	5.032	MM	0.1538	243.71353	26.40890	49.7957

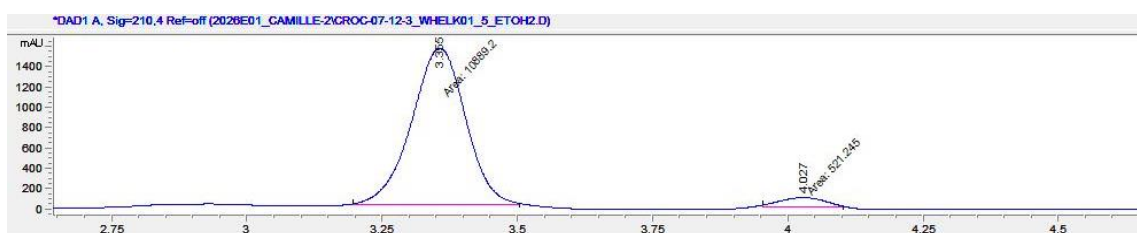


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.993	MM	0.1649	9746.53613	985.09729	96.4229
2	5.068	MM	0.1524	361.57983	39.53909	3.5771

4d

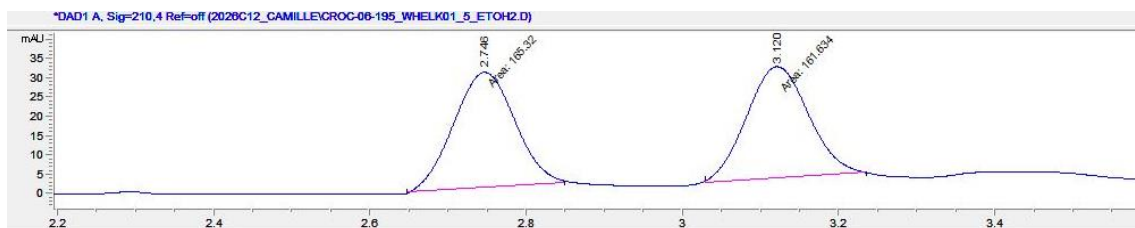
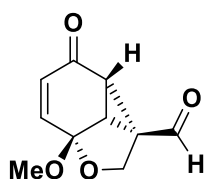


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.479	MM	0.0902	474.69595	87.67290	49.9095
2	4.152	MM	0.0963	476.41663	82.48325	50.0905

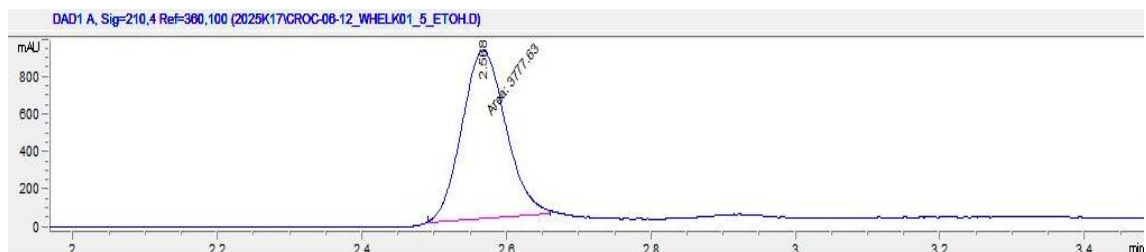


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.355	MM	0.1167	1.08892e4	1554.89746	95.4319
2	4.027	MM	0.0950	521.24524	91.43199	4.5681

4e

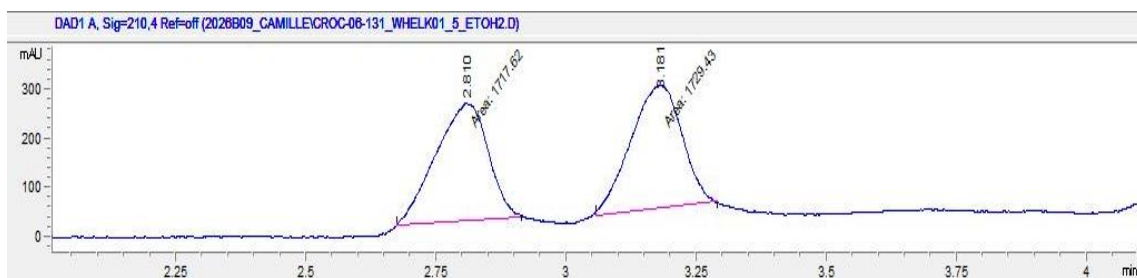
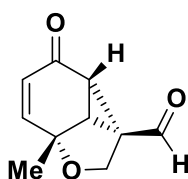


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.746	MM	0.0914	165.32037	30.15174	50.5638
2	3.120	MM	0.0923	161.63367	29.18751	49.4362

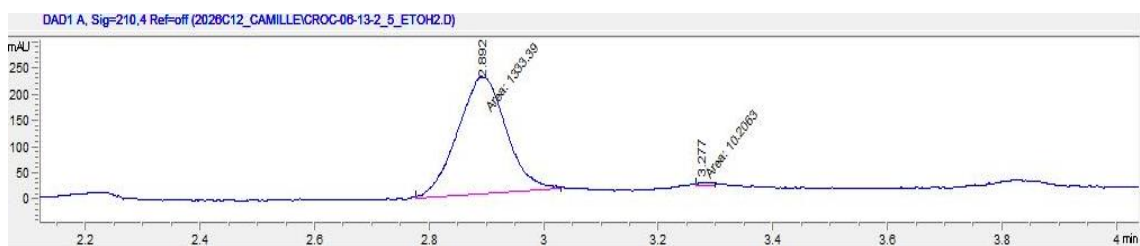


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.568	MM	0.0700	3777.62793	899.01526	100.0000

4f

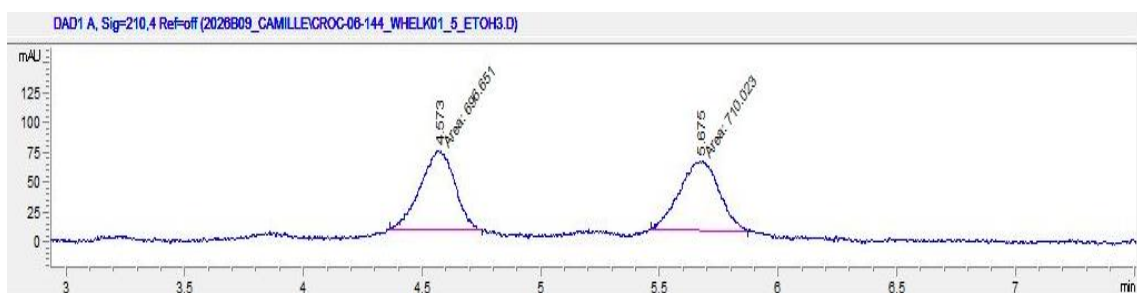
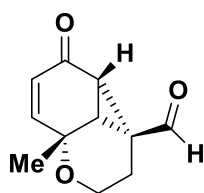


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.810	MM	0.1185	1717.62158	241.54477	49.8288
2	3.181	MM	0.1143	1729.42566	252.27144	50.1712

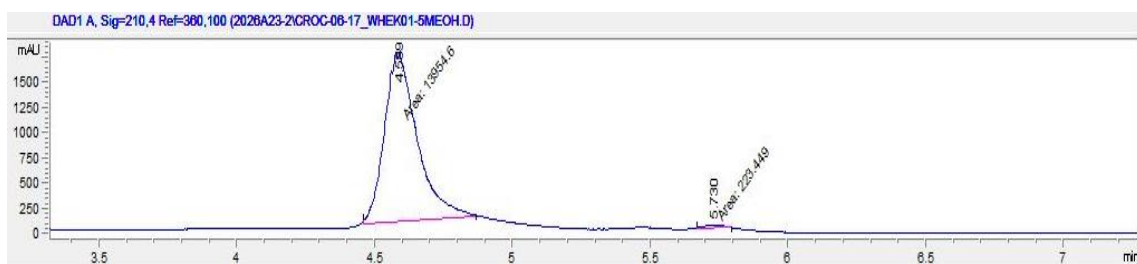


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.892	MM	0.0990	1333.38916	224.57745	99.2404
2	3.277	MM	0.0268	10.20633	6.34251	0.7596

4g

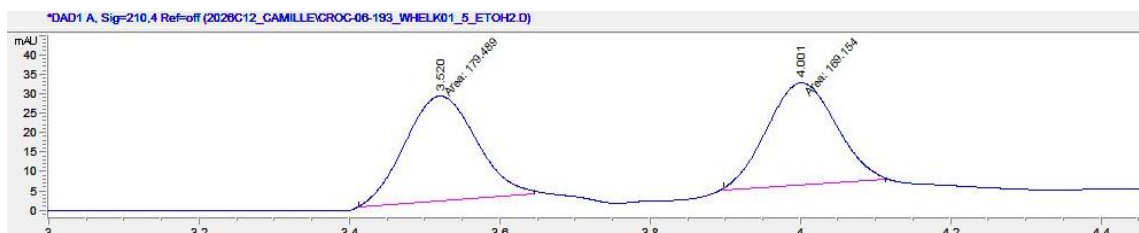
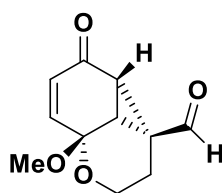


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.573	MM	0.1730	696.65051	67.13091	49.5247
2	5.675	MM	0.2010	710.02289	58.86599	50.4753

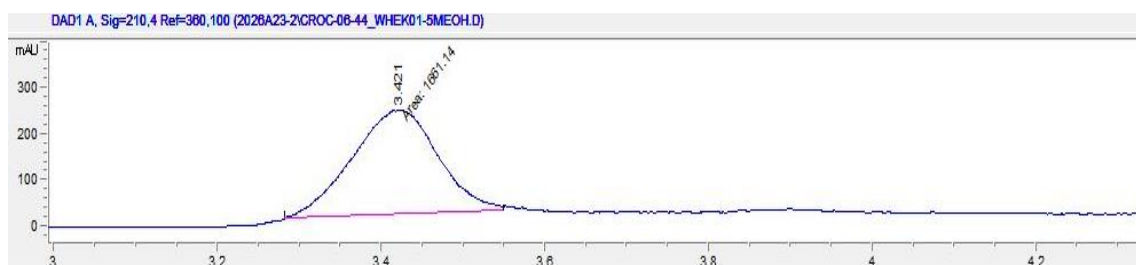


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.589	MM	0.1366	1.39546e4	1702.69104	98.4240
2	5.730	MM	0.0901	223.44878	41.34848	1.5760

4h

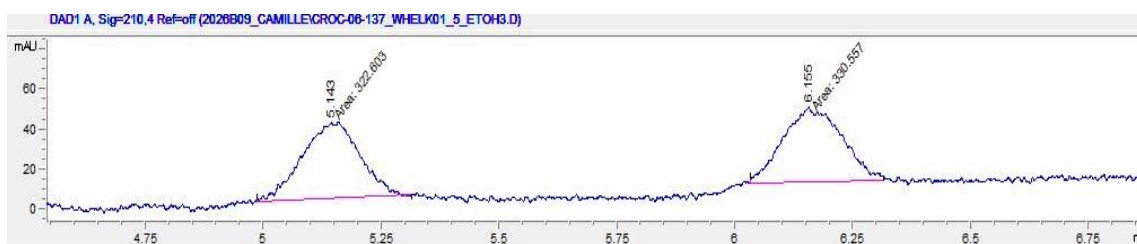
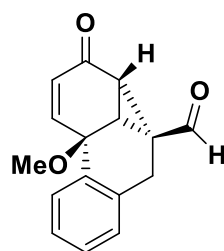


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.520	MM	0.1101	179.48927	27.16604	51.4822
2	4.001	MM	0.1066	169.15430	26.45795	48.5178

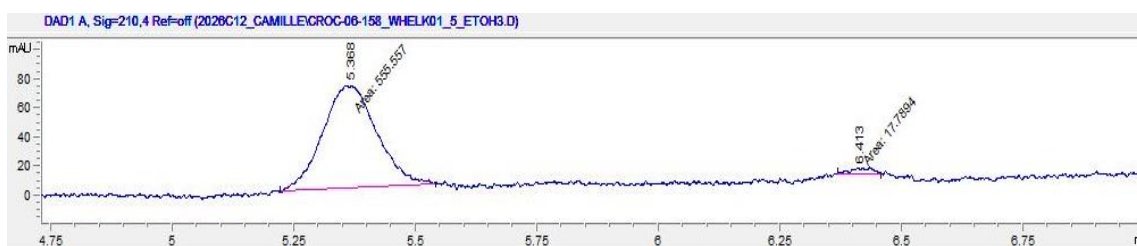


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.421	MM	0.1230	1661.13525	225.10950	100.0000

4i

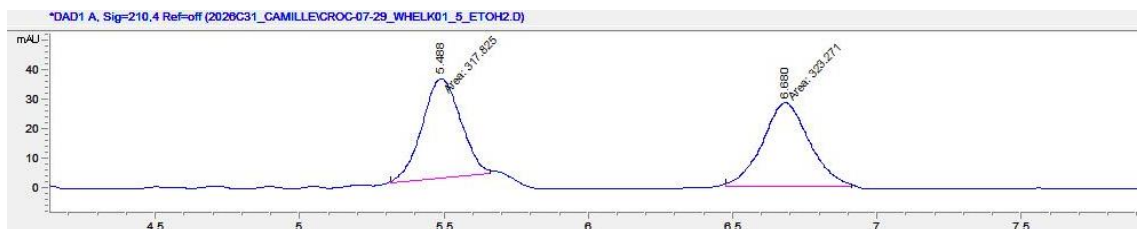
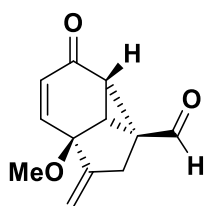


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.143	MM	0.1428	322.60297	37.65620	49.3911
2	6.155	MM	0.1457	330.55746	37.80771	50.6089

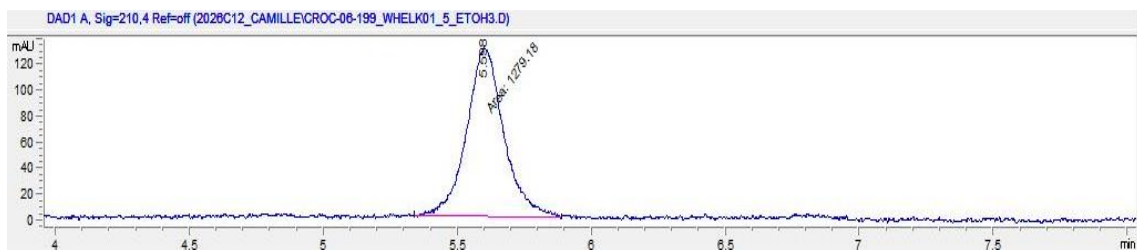


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.368	MM	0.1304	555.55688	71.00947	96.8973
2	6.413	MM	0.0578	17.78943	4.77731	3.1027

4j

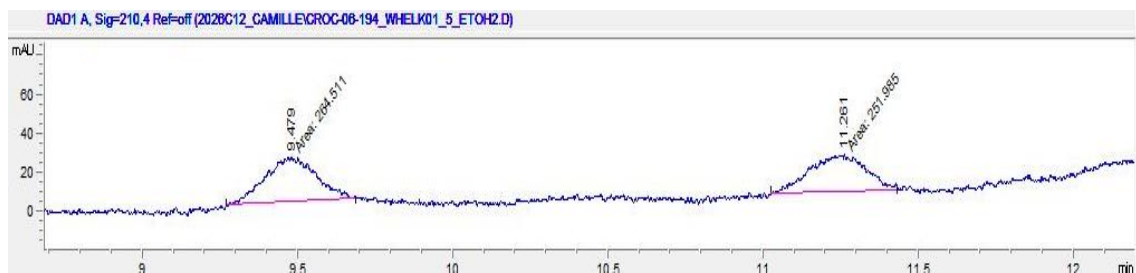
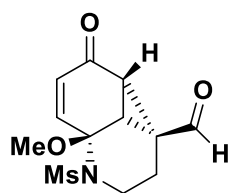


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.488	MM	0.1560	317.82529	33.95380	49.5753
2	6.680	MM	0.1895	323.27106	28.43896	50.4247

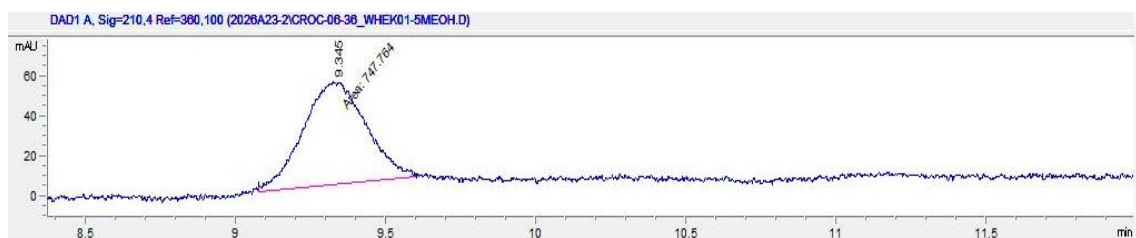


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.598	MM	0.1629	1279.17725	130.86551	100.0000

4k

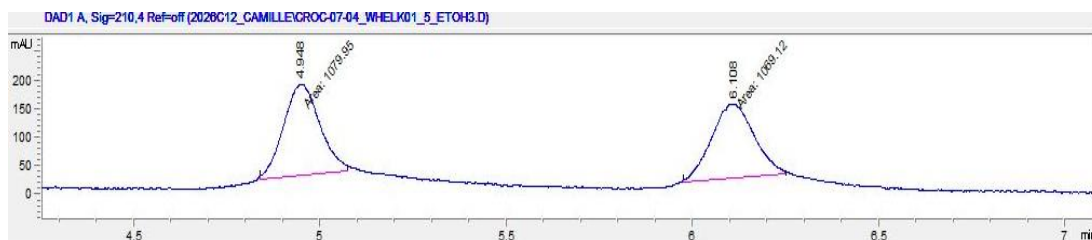
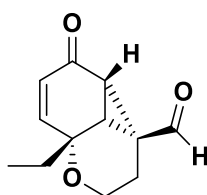


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.479	MM	0.1926	264.51114	22.88813	51.2126
2	11.261	MM	0.2176	251.98503	19.30073	48.7874

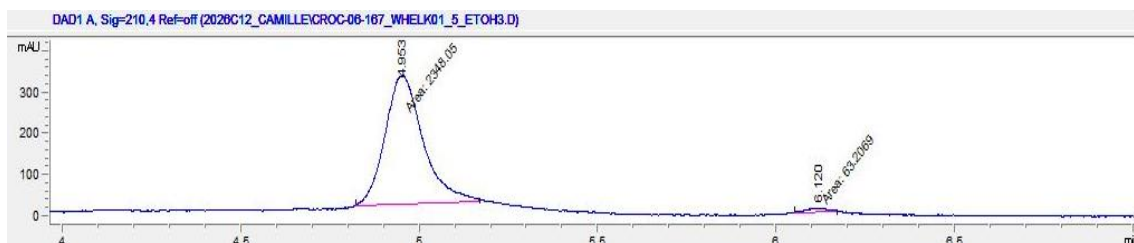


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.345	MM	0.2438	747.76410	51.10913	100.0000

4m

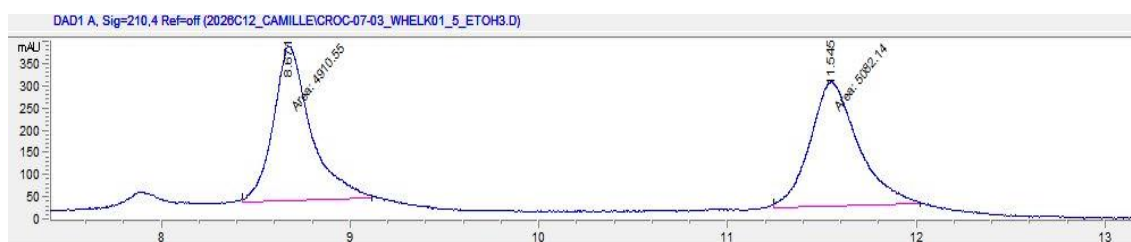
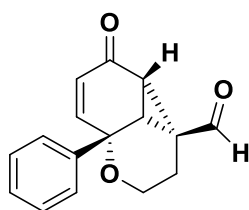


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.948	MM	0.1125	1079.95032	159.99591	50.2520
2	6.108	MM	0.1344	1069.12109	132.54465	49.7480

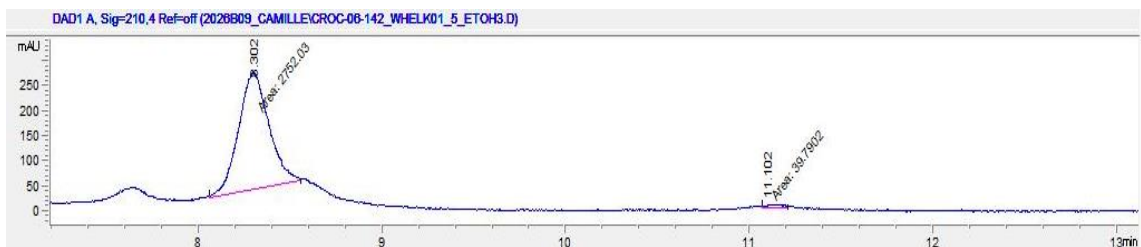


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.953	MM	0.1248	2348.05078	313.45291	97.3787
2	6.120	MM	0.0824	63.20691	12.78045	2.6213

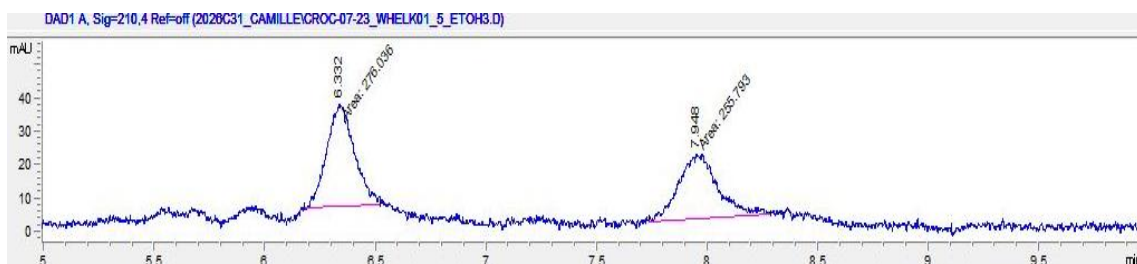
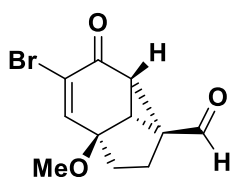
4n



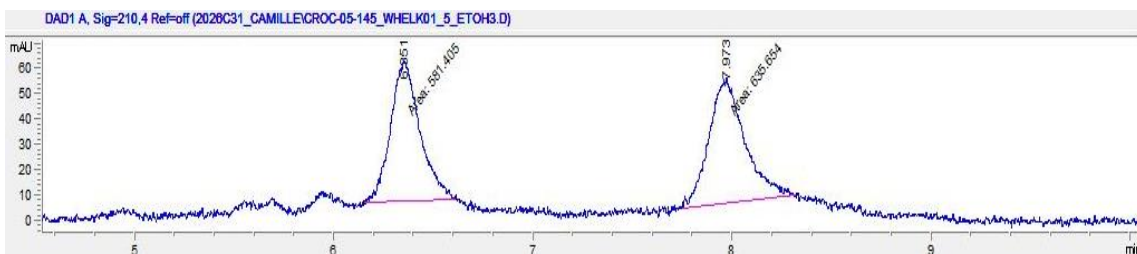
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.671	MM	0.2325	4910.55176	351.97272	49.0758
2	11.545	MM	0.2976	5082.13525	284.64313	50.7906



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.302	MM	0.1944	2752.02759	235.89568	98.5748
2	11.102	MM	0.0935	39.79016	7.09435	1.4252



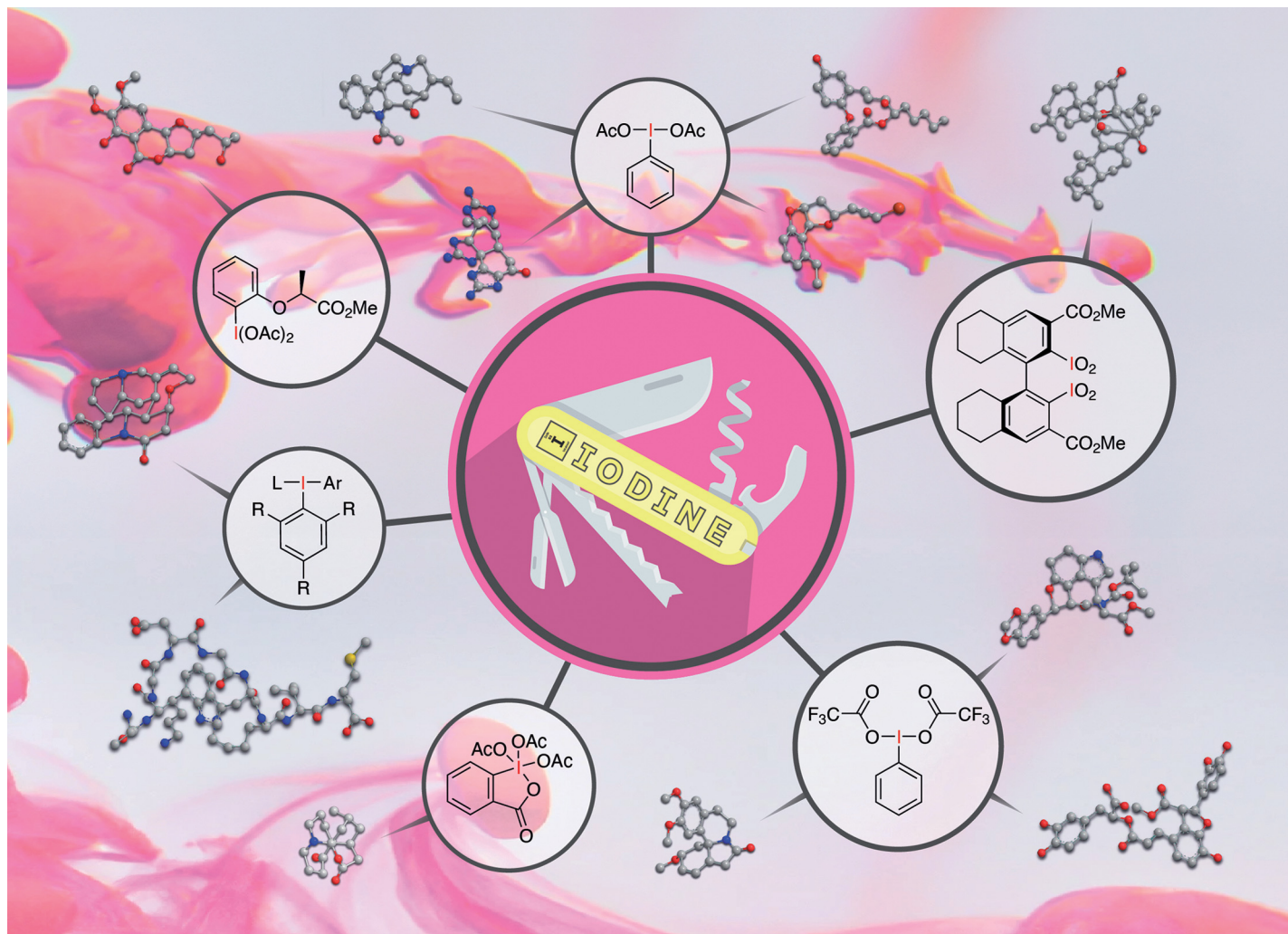
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.332	MM	0.1483	276.03586	31.02280	51.9031
2	7.948	MM	0.2135	255.79294	19.97233	48.0969



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.351	MM	0.1735	581.40460	55.86452	47.7713
2	7.973	MM	0.2135	635.65350	49.62439	52.2287

ANNEXE C

Iodanes as multi-tools for the total synthesis of complex natural products

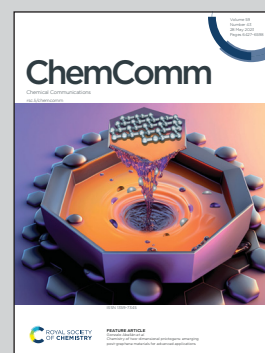


Showcasing a feature article from Professor Canesi's laboratory, University of Quebec in Montreal, Quebec, Canada.

Iodanes as multi-tools for the total synthesis of complex natural products

Hypervalent iodines are versatile and environmentally friendly reagents widely used in total synthesis for the formation of complex natural products. They can easily generate complexity from simple substrates and are now essential reagents in the toolbox of synthetic chemists.

As featured in:



See Sylvain Canesi *et al.*,
Chem. Commun., 2023, **59**, 6495.

FEATURE ARTICLE



Cite this: *Chem. Commun.*, 2023, 59, 6495

Received 31st March 2023,
Accepted 28th April 2023

DOI: 10.1039/d3cc01603j

rsc.li/chemcomm

Iodanes as multi-tools for the total synthesis of complex natural products

Camille Rocq,[†] Maxime Denis[†] and Sylvain Canesi *

Hypervalent iodine reagents are among the most fascinating reagents described in the last 30 years since they allow a plethora of different transformations and are environmentally friendly compounds that avoid the use of toxic heavy metals in most cases. Hence, their versatility has been widely used in multi-step syntheses for the formation of complex structures. In particular, the use of iodanes can easily generate complexity from simple substrates, leading to polyfunctionalized systems that allow the rapid formation of natural products or related intricate architectures. In this review, we describe a plethora of recent routes and strategies to produce complex natural products based on several key steps mediated by hypervalent iodines that help in building the desired molecule framework, highlighting the numerous advantages of these key reactants yet not hiding their possible limitations.

1. Introduction

The total synthesis of natural products has always intrigued the scientific community and raised the curiosity of chemists.¹ Indeed, beyond just reproducing compounds synthesized by Mother Nature, this difficult challenge, which requires demanding efforts as well as a vast knowledge of the many reactions filling the toolbox of chemists, has made it possible

not only to train many chemists but also to discover several new reactions and compounds of pharmaceutical interest. Undoubtedly, this exercise has led to many scientific discoveries. Among the many reagents that fill the arsenal of synthetic chemists, no one can deny the importance of hypervalent iodine reagents,² which allow many transformations under conditions that are mild for the environment and low in toxicity. Indeed, the great diversity of these reagents as oxidants or electrophiles allows transformations such as oxidation, rearrangement, fragmentation, arylation, cyclization, *etc.* In 2011, Silva Jr and Olofsson³ published a review on the use of hypervalent iodine reagents for the total synthesis of natural products. A few years later, Kita,⁴ Quideau,⁵ and their coworkers

Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Center-Ville, Montréal, H3C 3P8, Québec, Canada. E-mail: canesi.sylvain@uqam.ca

[†] These authors contributed equally.



Camille Rocq

Camille Rocq studied Organic Chemistry at Université de Bordeaux in France. In 2022, she received her master's degree majoring in organic chemistry and polymer chemistry. Her graduate work focused on total syntheses of natural products and their biological activities in the group of Prof. P. Toullec and under the supervision of Dr P. A. Peixoto. In 2023, Camille began her doctoral studies in the group of Prof. S. Canesi at Université de

Québec à Montréal, working on total syntheses of natural bioactive molecules using hypervalent iodine chemistry to functionalize sophisticated structures.



Maxime Denis

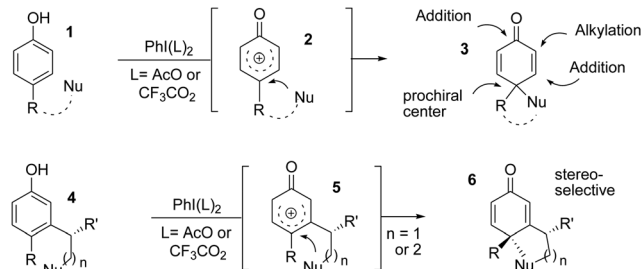
Maxime Denis obtained his bachelor's degree in chemistry from the Université de Bordeaux in France in 2019. He then continued his studies by obtaining his master's degree in total synthesis in 2022 under the supervision of Prof. S. Canesi at Université du Québec à Montréal (UQAM), working on advanced strychnos intermediate synthesis and alkaloid total synthesis. Following his master's degree, he continued his research as a

PhD student; once again under the direction of S. Canesi. His current research is directed toward the use of hypervalent iodine reagent in the alkaloid total synthesis.

highlighted noteworthy applications in book chapters. Recently, two articles covering key transformations mediated by iodanes in total syntheses were published. First, a general review by Sarlah and coworkers depicts dearomative logic in total synthesis,⁶ including reactions mediated by iodanes. Second, Wang focused on the use of iodane(III) in some total syntheses.⁷ The current review describes recent synthetic approaches and strategies used by research groups in the field to produce complex architectures present in natural molecules *via* the use of hypervalent iodine reagents. We highlight the formation of carbon–nitrogen, carbon–carbon, and carbon–oxygen bonds involved in aromatic dearomatizations, cycloadditions, rearrangements, fragmentations, C–H activations, and diverse oxidative processes as well as stereoselective approaches mediated by chiral and achiral iodanes to demonstrate their efficiency in producing complex natural products.

2. Oxidative phenol dearomatization in synthesis

One of the most widely used synthetic processes involves hypervalent iodine as the oxidative dearomatizing reagent. Indeed, by nucleophilic capture, a reactive electrophilic species mediated by iodane is trapped to produce a prochiral dienone.⁸ Undoubtedly, Professor Kita's group in Japan has set benchmarks for phenol dearomatizations.⁹ They reported the first approach for the formation of C–O bonds, which was later widely extended to various nucleophiles. They have demonstrated that the use of perfluorinated alcohols,¹⁰ such as trifluoroethanol (TFE) and hexafluoroisopropanol (HFIP), are key solvents for such transformations and have enabled the development of valuable new applications. These important solvents are polar and strong hydrogen-bond donors; in addition, they are able to stabilize ionic species. Therefore, they are the best solvents to promote the oxidative dearomatization of phenols for two reasons. First, they stabilize the electrophilic species generated



Scheme 1 Examples of oxidative activation reactions mediated by iodanes.

during the oxidative process. Second, they are dissociative solvents enabling activation of the hypervalent iodine reagent by ligand dissociation. This oxidative activation mediated by iodane is sometimes referred to as “aromatic umpolung” activation¹¹ and has provided a host of possibilities for transforming the simple aromatic compound **1** or **4** into useful polyfunctionalized species **3** or **6**, respectively, which can be readily used as an advanced intermediate for the synthesis of complex structures. Indeed, the polarity inversion of functional groups, introduced by Corey and Seebach,¹² is a useful approach to extend the synthetic possibilities. The application of this strategy to electron-rich phenols involves inverting the normal reactivity of the aromatic electrophilic substitution process and offers a plethora of opportunities, Scheme 1.

The dissociative pathway highlighted in Scheme 1 is not the only pathway proposed to explain the reactivity observed; however, it is the one most likely to occur in the presence of protic solvents. Alternatively, an associative pathway and a ligand exchange pathway followed by a reductive elimination^{13a} are two alternative avenues that explain certain transformations. Recently, a radical-chain pathway has been proposed as a mechanism for the dearomatizing hydroxylation of phenols.^{13b} This mechanistic debate has aroused the interest of experts in the field, Scheme 2.

2.1. C–N bond formation

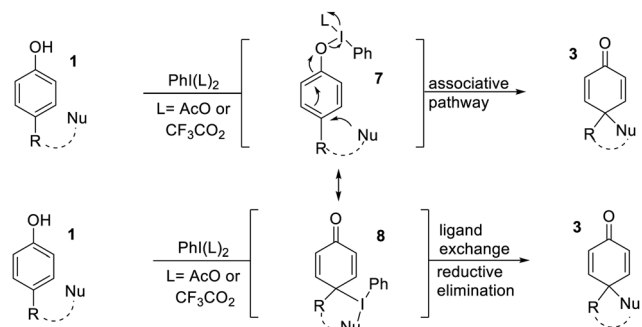
Phenol oxidative dearomatization is a powerful process capable of transforming a stable aromatic compound into a reactive prochiral dienone core, which is then used as a key functionalized



Sylvain Canesi

Sylvain Canesi was born in Corsica and obtained his BSc level in chemistry at the University of Corsica. Subsequently, he moved to Lyon to obtain an advanced degree from the “Ecole Supérieure de Chimie, Physique et Electronique de Lyon” and went on to become a graduate student in the group of Professor Ciufolini. There, he did the synthesis of (–)-cylindricine and obtained his PhD degree. After postdoctoral studies in the group

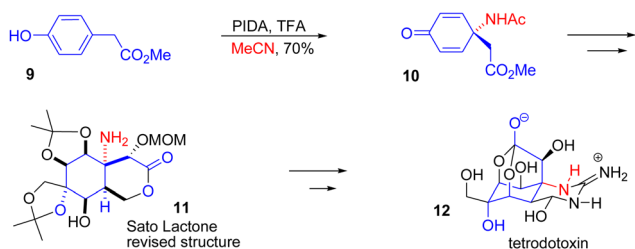
of Professor Deslongchamps in Sherbrooke, where he worked on the synthesis of a paclitaxel macrocyclic model, he accepted, in 2006, a faculty position at Université du Québec à Montréal.



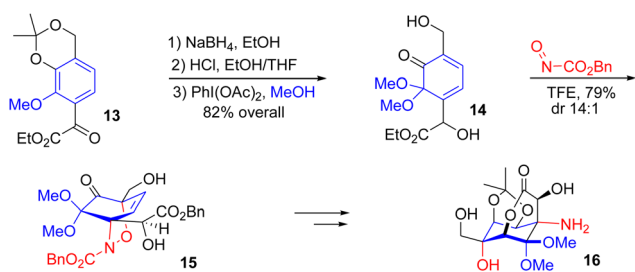
Scheme 2 Associative pathway and ligand exchange followed by reductive elimination.

intermediate. As demonstrated in Scheme 1, during the umpolung activation, a highly electrophilic species is generated and then captured by different nucleophiles present in the medium. The C–N bond is one of the most difficult bonds to produce since amines are readily oxidized by oxidizing agents such as hypervalent iodines. Therefore, nucleophilic amino derivatives must be used to solve this issue. Prof. Ciufolini *et al.* have demonstrated that either oxazoline,¹⁴ sulfonamide,¹⁵ or nitrile¹⁶ is a relevant nucleophilic functionality that can enable the formation of the desired C–N bond in the presence of hexafluoroisopropanol or trifluoroacetic acid as the solvent. In the last few years, this group has accomplished elegant syntheses of natural products with such strategies. In 2015, Ciufolini and coworkers published a formal synthesis of tetrodotoxin 12, a complex neurotoxin.¹⁷ The oxidative amidification of inexpensive phenol 9 was used as a key step and was achieved at an early stage. This process occurred in the presence of trifluoroacetic acid and phenyliodine(III) diacetate (PIDA), leading to dienone 10 in 70% yield. Acetonitrile was used as the solvent and nucleophile *via* an oxidative Ritter-type reaction. The key dienone 10 was further elaborated into a known intermediate named Sato lactone 11.¹⁸ The structure of this lactone was slightly revised by an X-ray diffractometric study, Scheme 3.

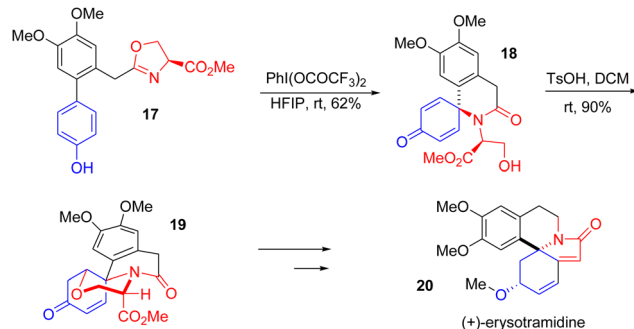
As an alternative for the construction of the complex main core of tetrodotoxin, in 2021, Johnson and coworkers¹⁹ proposed an elegant approach based on a Kita oxidative dearomatization process⁹ leading to dienone 14 followed by an acyl nitroso Diels–Alder cycloaddition to generate functionalized species 15 with a good diastereoselectivity. Further elaborations enabled the formation of an advanced intermediate of tetrodotoxin 16, Scheme 4.



Scheme 3 Formal synthesis of tetrodotoxin with oxidative amidification of phenol as the key step.



Scheme 4 Synthesis of an advanced intermediate of tetrodotoxin *via* an oxidative dearomatization process followed by an acyl nitroso Diels–Alder cycloaddition.

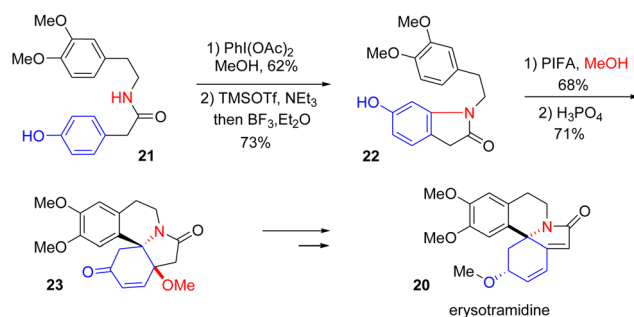


Scheme 5 Asymmetric synthesis of (+)-erysotramidine from chiral phenolic oxazoline as the nitrogen-based nucleophile.

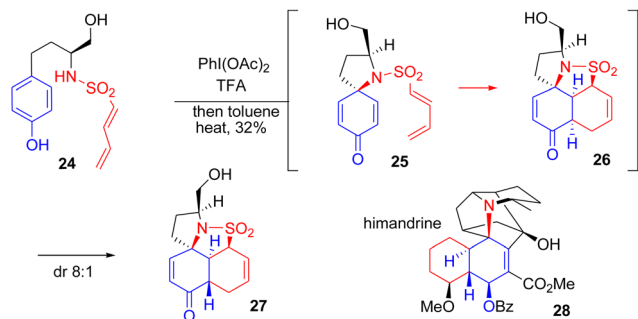
Again, in 2015, Ciufolini and coworkers achieved an asymmetric synthesis of (+)-erysotramidine²⁰ from chiral phenolic oxazoline 17 as the nitrogen-based nucleophile. The umpolung activation was mediated by phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) in the presence of HFIP, leading to the formation of key intermediate 18 in 62% yield. Further treatment under acidic conditions promoted a selective oxa-Michael addition in 90% yield and enabled blocking one side of the dienone for asymmetric purposes. In two steps from phenol 17, they elaborated the advanced tetracyclic system 19, which was then transformed into (+)-erysotramidine, Scheme 5.

As an alternative to the oxidative amidification of phenol to generate the key spiranic core of erysotramidine, in 2014, we published a synthesis using two key steps performed by iodanes.²¹ The target C–N bond was produced by a Pictet–Spengler cyclization in tandem with a Kita oxidative dearomatization process.⁹ First, oxindole 22 was produced through a dearomatization–Michael–rearomatization cascade mediated by PIDA from phenol 21. Second, treatment of 22 with PIFA and then phosphoric acid led to the formation of the target tetracyclic system 23. This intermediate was then transformed into erysotramidine, Scheme 6.

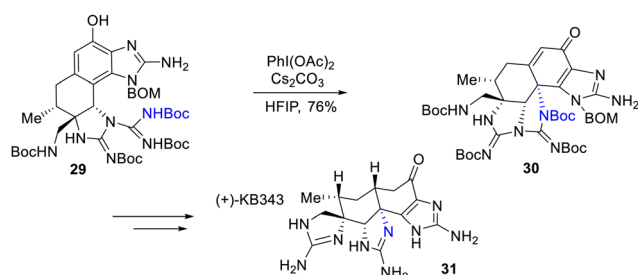
Ciufolini's group has demonstrated that sulfonamides are excellent precursors for the oxidative amidification of phenols and applied this strategy for total synthesis.^{22a} In 2010, they published a stereoselective approach to produce a himandrine-type core.^{22b} Their approach started from *N*-protected homotyrosinol derivative 24 containing a sulfonamide-diene as the



Scheme 6 Synthesis of erysotramidine *via* a Pictet–Spengler cyclization in tandem with an oxidative dearomatization.



Scheme 7 Synthesis of the himandrine core **27** via oxidative amidification of the sulfonamide precursor **24**.



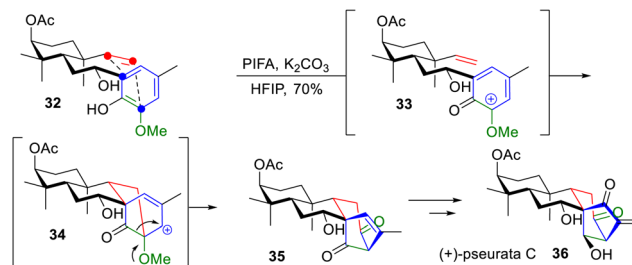
Scheme 8 Synthesis of (+)-KB343 via oxidative dearomatization from a biguanide derivative as the nitrogen-based nucleophile.

key functionality. Subsequent oxidation mediated by PIDA followed by a Diels–Alder reaction in tandem led to tetracyclic system **26**. During this process, the thermodynamic compound **27** was obtained through enol isomerization mediated by trifluoroacetic acid in 32% overall yield, Scheme 7.

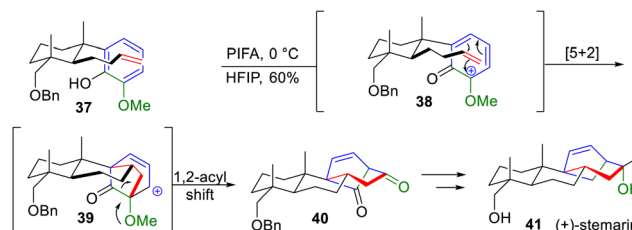
In 2023, Baran and coworkers developed a new concise total synthesis of complex guanidinium toxin (+)-KB343.²³ An advanced PIDA mediated diastereoselective dearomatization process was realized during this synthesis and *N*-Boc-protected biguanide **29** was used as internal nucleophile to allow the formation of the desired C–N bond. This approach led to the intermediate **30** in 76% yield and only two steps away from natural product **31**, Scheme 8.

2.2. C–C bond formation

Another bond that is difficult to produce is the C–C bond, especially for the construction of quaternary carbon centers. However, carbon-based nucleophiles are generally more stable than amino groups in the presence of oxidizing agents such as iodanes. It should be noted that impressive sequence cascades are sometimes observed with such transformations, enabling the formation of several C–C bonds in one step. Some of these sequences are illustrated in this review. Furthermore, most of these transformations have been performed enantioselectively. In 2017, Ding *et al.* achieved the total synthesis of (+)-pseurata C²⁴ based on an oxidative [5+2] cycloaddition followed by a semi-pinacol rearrangement mediated by PIFA in 70% yield. This step enabled instant redesign of the phenol moiety **32** into



Scheme 9 Total synthesis of (+)-pseurata C via an oxidative [5+2] cycloaddition followed by a semi-pinacol rearrangement.

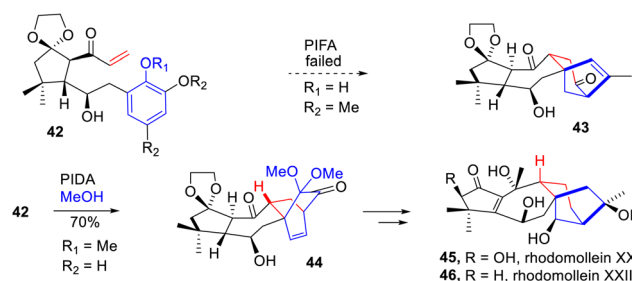


Scheme 10 Total synthesis of (+)-stearin via an oxidative [5+2] cycloaddition followed by a semi-pinacol rearrangement.

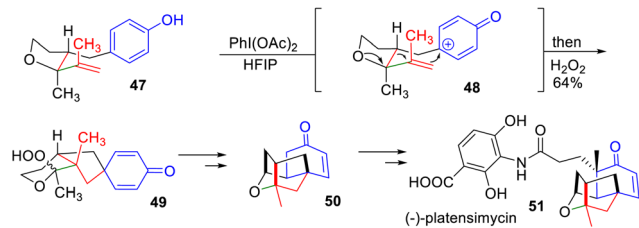
a complex polycyclic architecture **35** that is present in various ent-kaurenoids,²⁵ Scheme 9.

In 2020, Ding *et al.* applied their [5+2] cycloaddition and 1,2-acyl migration cascade for the synthesis of (+)-stearin.²⁶ The oxidation of phenol **37** with PIFA in HFIP led to the formation of the key tetracyclic system **40** through the proposed cascade in 60% yield. *Via* this procedure, the main core of these natural products was efficiently produced and then transformed into their target, Scheme 10.

In 2019, Ding's group tried to apply their strategy for the synthesis of rhodomolleins.²⁷ Unfortunately, the [5+2] cycloaddition failed with electron-poor alkene **42** as the cyclo-adduct. Alternatively, a Kita oxidative dearomatization⁹ in tandem with a Diels–Alder reaction mediated by PIDA in methanol led to the polycyclic structure **44** in 70% yield. The ring contraction was promoted with a Beckwith–Dowd rearrangement. Further transformations led to the syntheses of rhodomolleins XX and XXII, Scheme 11. It should be noted that similar approaches which



Scheme 11 Syntheses of rhodomolleins via oxidative dearomatization in tandem with a Diels–Alder reaction.



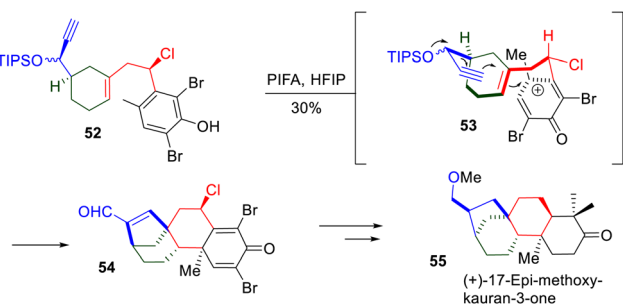
Scheme 12 Formal synthesis of (–)-platensimycin via an oxidative Prins–pinacol process.

allow the remarkable syntheses of complex structures are reported in the literature by Qin and coworkers.²⁸

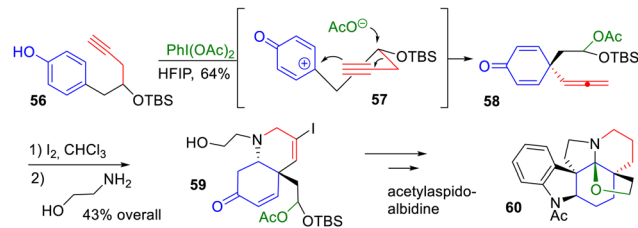
In 2011, our group published a study on the oxidative Prins–pinacol process²⁹ and its application in the formal synthesis of (–)-platensimycin. Our approach was based on the oxidation of cyclo-ether **47** mediated by PIDA to produce dienone **49** in 64% yield. We assume that the umpolung activation led to the formation of phenoxonium species **48**, which triggered a ring contraction and a ring elongation in tandem through a Prins–pinacol-type process, leading to the formation of an oxonium species that was then trapped with the subsequent addition of hydrogen peroxide. Tricycle **49** was then transformed into cage compound **50** using further reactions such as Schreiber fragmentation,³⁰ Scheme 12.

In 2016, we proposed a synthesis of (+)-17-epi-methoxy-kauran-3-one mediated by an oxidative polycyclization–Prins–pinacol cascade.³¹ PIFA triggered an umpolung activation, leading to species **53**, which was intercepted by the π -bonds present on the lateral chain, thus initiating polycyclization concluded by a pinacol process. The main core of several kaurans **54** with their correct configurations was obtained in 30% yield. Several quaternary carbon centers and contiguous stereocenters were produced in one step. The stereoselectivity was controlled by the benzylic stereocenter. Further elaboration led to the formation of the kauran derivative **55**, Scheme 13.

In 2012, acetylaspidobaldine³² was synthesized by an oxidative 1,3-alkyne shift process mediated by PIDA from phenol **56** in 64% yield. The reaction occurred through potent half-chair transition state **57**, enabling a 1,3-alkyne shift and the formation of a quaternary carbon center. During the transformation, fragmentation occurred to generate an oxonium stabilized by the presence of HFIP and trapped by the acetate



Scheme 13 Synthesis of (+)-17-epi-methoxy-kauran-3-one mediated by an oxidative polycyclization–Prins–pinacol cascade.



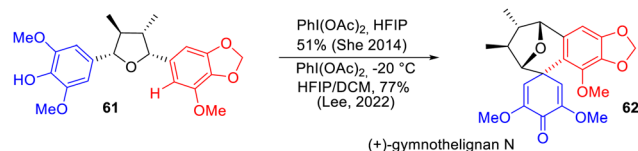
Scheme 14 Synthesis of acetylaspidobaldine via an oxidative 1,3-alkyne shift process.

ion released from the hypervalent iodine reagent. This mixed acetal **58** was stable and used as a protecting group for the end of the synthesis. The fact that the key oxidative step was achieved at an early stage demonstrated the robustness of this method for further applications in total synthesis, Scheme 14.

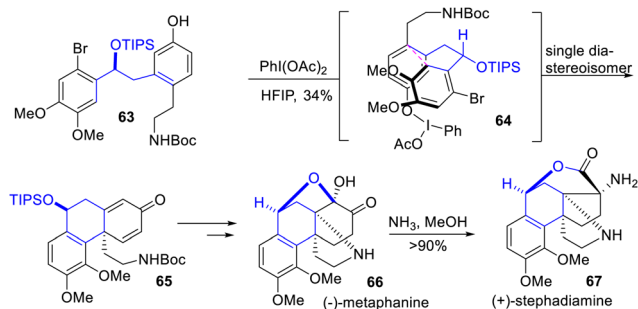
Another synthetic approach developed to produce C–C bonds through an oxidative dearomative process is the Friedel–Crafts variant³³ inspired by the pioneer work of Szántay and coworkers.^{33a} Several reports describing the synthesis of natural products based on this strategy have been published recently. In 2014 and 2022, the two groups of She and Lee reported a bioinspired synthesis of (+)-gymnothelignan N³⁴ mediated by PIDA in HFIP. Their key oxidative step occurred in a good yield (70–97%) to produce a mixture of regioisomers with a selectivity of 2.6–3.9 : 1 in favor of the natural product **62** from an attack at the *ortho* position of the methoxy group, Scheme 15.

In 2021, Nagasawa *et al.* reported a synthesis of (–)-metaphanine, which was transformed into (+)-stephadiamine³⁵ by a bioinspired aza-benzilic acid rearrangement. The oxidative dearomatization process^{33b} was mediated by PIDA in HFIP and produced key species **65** in 34% yield and excellent diastereoselectivity. The stereoselectivity was explained by the formation of transition state **64**. During the transformation, a quaternary carbon center was produced *via* an intramolecular Friedel–Crafts-type process, Scheme 16.

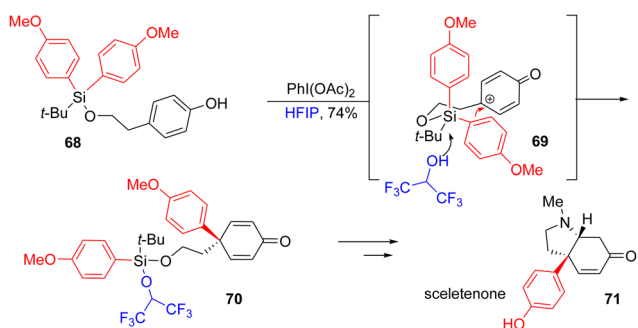
Most of these Friedel–Crafts-type processes produce intramolecular reactions; thus, they require that at least one bicyclic aromatic system is present in the target molecule. To produce a natural product that does not contain a bicyclic aromatic segment, in 2012, we proposed an arylative dearomatization process that was mediated by an oxidative *ipso*-rearrangement and applied it in the synthesis of sceletenone.³⁶ A modified silicon ether-protecting group served both as an activating group and as a linker to deliver an aryl moiety in a transient intramolecular pathway to afford intermediate **69**. Dienone **70**,



Scheme 15 Synthesis of (+)-gymnothelignan N via an oxidative dearomative process with a Friedel–Crafts variant.



Scheme 16 Synthesis of (+)-stephadiamine via an oxidative Friedel-Crafts process.



Scheme 17 Synthesis of scelerone via an arylative dearomatization process mediated by an oxidative ipso-rearrangement.

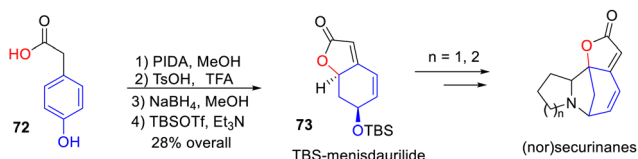
containing a quaternary carbon center connected to an aryl group, was obtained in 74% yield, Scheme 17.

2.3. Miscellaneous process

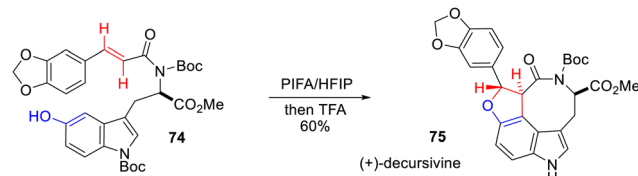
In 2019, Peixoto, Quideau *et al.* published total syntheses of twelve natural molecules belonging to the Securinega alkaloid family,³⁷ and all of them were obtained from the key intermediate menisdaurilide 73. This intermediate was obtained through a multi-step sequence performed in a single day that was based on a Kita oxidative phenol dearomatization⁹ in the presence of PIDA, followed by an intramolecular 1,4-oxa-Michael cyclization under acidic conditions, Scheme 18.

3. Oxidative [3+2] cycloadditions

Among the many synthetic possibilities allowed by hypervalent iodine reagents, formal cycloaddition reactions have been observed and applied for the total synthesis of natural products.



Scheme 18 Syntheses of Securinega alkaloids via an oxidative phenol dearomatization followed by an intramolecular 1,4-oxa-Michael cyclization.



Scheme 19 Synthesis of (+)-decursivine³⁸ mediated by an oxidative intramolecular [3+2] cycloaddition process.

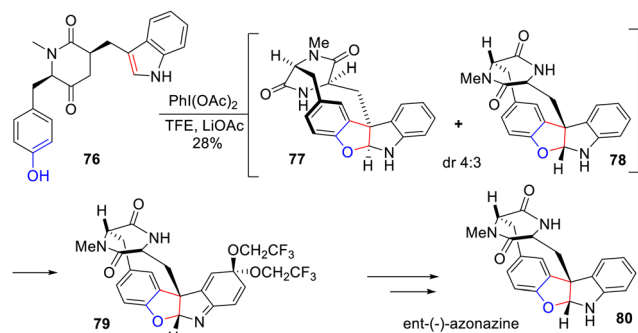
As a recent example, in 2011, Li and coworkers described a synthesis of (+)-decursivine^{38a} mediated by an intramolecular [3+2] cycloaddition process inspired by the pioneering work of Swenton.^{38b} The reaction was triggered by PIFA and HFIP to produce the main pentacyclic system of their target by the formation of an eight-membered ring in 60% yield, Scheme 19.

In 2013, Yao and coworkers published a synthesis of unnatural (–)-azonazine³⁹ using an oxidative cycloaddition process. This study allowed changing the absolute configuration of the natural product. The key step was mediated by PIDA in the presence of TFE and led to a 3:4 mixture of the two stereoisomers in 28% yield. First, an intramolecular [3+2] cycloaddition led to the formation of 78, which was spontaneously transformed into compound 79 by over-oxidation of aniline. This compound was further transformed into unnatural (–)-azonazine, Scheme 20.

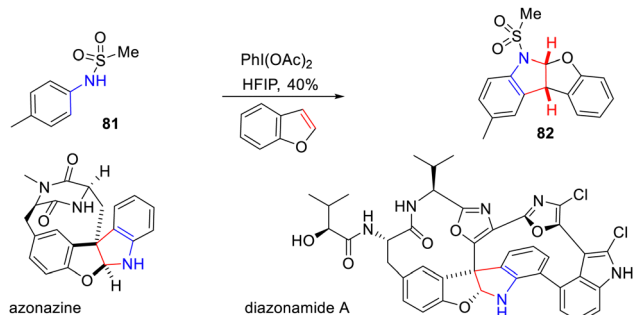
In 2017, we published an intermolecular oxidative [3+2] cycloaddition⁴⁰ between aniline sulfonamide and benzofuran to afford the main tetracyclic system of azonazine and diazoamide A. This reaction occurred in the presence of HFIP and PIDA, leading to the formation of 82 in 40% yield, Scheme 21.

In 2008, we proposed an oxidative cycloaddition reaction between furan and phenol 83 for the synthesis of panacene.⁴¹ This process was mediated by PIDA in the presence of furan and TFE, producing the main tricyclic core of panacene 86 in 44% yield. This system was then transformed into the natural product in a few steps, Scheme 22.

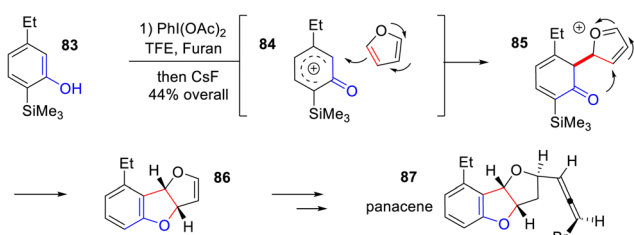
In 2019, Jia and coworkers described an intermolecular [3+2] cycloaddition process between indole 88 and phenol 89 for the rapid synthesis of phalarine.⁴² This transformation was mediated by PIDA in HFIP to afford the key pentacyclic core 90



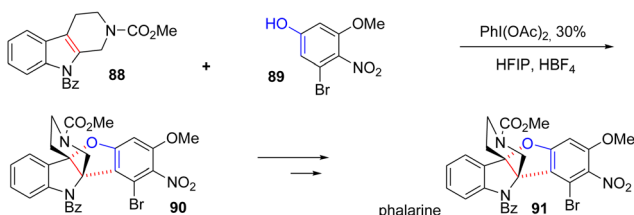
Scheme 20 Synthesis of unnatural (–)-azonazine via an oxidative cycloaddition process.



Scheme 21 Synthesis of azonazine and diazonamide A main core via an intermolecular oxidative [3+2] cycloaddition.



Scheme 22 Synthesis of panacene via an intermolecular oxidative [3+2] cycloaddition reaction.



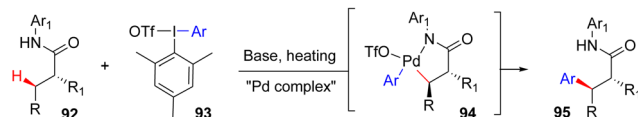
Scheme 23 Synthesis of phalarine via an intermolecular [3+2] cycloaddition process.

in 30% yield. This compound was further transformed into the natural product phalarine, Scheme 23.

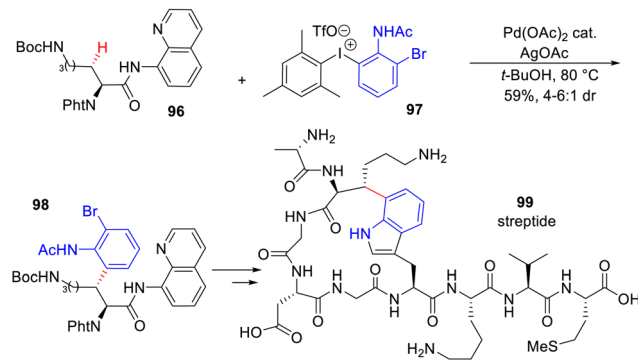
4. Arylation reactions

4.1. Arylations mediated by diaryliodoniums

C–H activations⁴³ are considered as methods of the future and have aroused a lot of interest by researchers because these processes no longer require prefunctionalization and allow the direct substitution of a C–H bond. In particular, there is strong interest in selective C–C bond formation from sp^3 C–H bonds. Of course, these methods are currently limited, especially with complex substrates in which it is difficult to be selective, but significant progress has been made recently. This direct method for the rapid functionalization will continue to attract scientific interest. In this regard, diaryliodonium salts have been shown to be good coupling partners⁴⁴ in the presence of transition metals such as palladium as demonstrated by Sanford,^{44c} Scheme 24.



Scheme 24 Selective C–C bond formation from sp^3 C–H bonds using diaryliodonium salts in the presence of palladium.

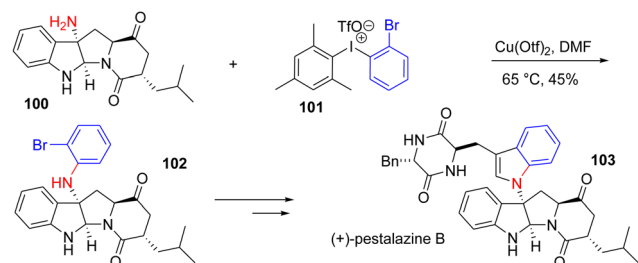


Scheme 25 Synthesis of streptide via a C–H activation reaction.

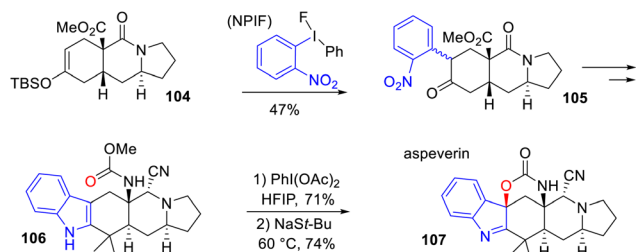
In 2019, Boger and coworkers described a synthesis of streptide, and this study allowed assigning the stereochemical configuration of this molecule.⁴⁵ A noteworthy application of a C–H activation reaction mediated by diaryliodonium salt **97** in the presence of palladium enabled stereoselective installation of a functionalized aryl group at the β -position of the amide carbonyl in 59% yield. Subsequent elaborations yielded macrocyclic streptide, Scheme 25.

In 2015, diaryliodonium salt **101** was used to produce the N–H-arylated product **102**. Liao, Deng, and coworkers applied this process for the total synthesis of (+)-pestalazine B.⁴⁶ The N-arylation reaction^{47a} occurred in the presence of copper triflate to afford **102** in 45% yield. This compound was further transformed into (+)-pestalazine B, Scheme 26.

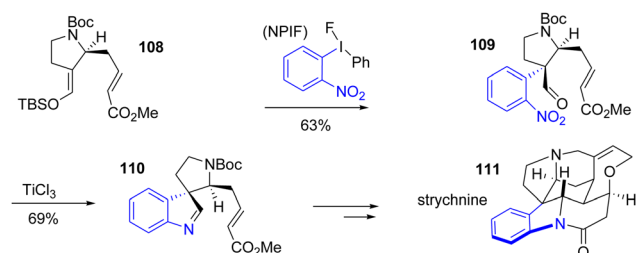
One remarkable feature of these diaryliodonium salts⁴⁷ is their ability to enable arylation on an aliphatic segment. Such a transformation is not easy to produce, but it has great potential in total synthesis. Since Rawal and coworkers demonstrated that an enol ether can be arylated with such reagents to produce indole precursors,⁴⁸ similar strategies have been reported in the literature. In 2014, Levinson described a synthesis of aspeverin based on this strategy.⁴⁹ Treatment of enol



Scheme 26 Synthesis of (+)-pestalazine B via N-arylation.



Scheme 27 α -Arylation mediated by a diaryliodonium salt for the synthesis of aspeverin and the indole dearomatization process.



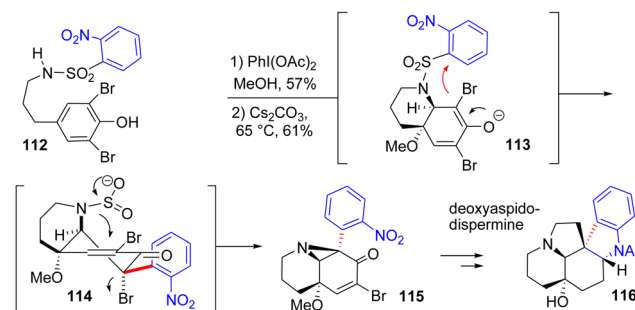
Scheme 28 Synthesis of strychnine *via* α -arylation mediated by a diaryliodonium salt.

ether **104** with (*o*-nitrophenyl)phenyliodonium fluoride (NPIF) led to the formation of **105**, which was further transformed into indole **106** by hydrogenation. Interestingly, an indole dearomatization process mediated by PIDA produced the C–O bond of aspeverin in 71% yield. Two strategic key steps were performed by iodonanes, Scheme 27.

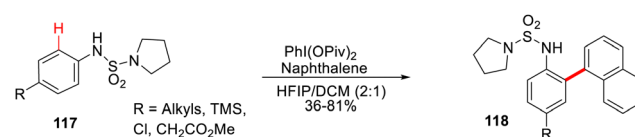
In 2017, Chen and coworkers applied this strategy for a concise synthesis of strychnine.⁵⁰ From enol **108**, they installed the nitroaryl segment stereoselectively with NPIF in 63% yield. Reduction with TiCl_3 led to the formation of imine **110** in 69% yield, and this intermediate was later transformed into strychnine, Scheme 28.

4.2. Miscellaneous C-arylations

As an alternative for this α -arylation process to produce the indole core present in such alkaloids, we developed a method⁵¹ in tandem with a phenol dearomatization reaction that enables the *ortho*-nitro-aryl subunit to be transferred from a nosyl protecting group. This strategy using a functional protecting group approach^{52a} is an alternative to the protecting group-free method. Indeed, the nosyl group that serves as a protecting group during the phenol dearomatization process is subsequently used as the indole precursor and transferred to the substrate at the time of deprotection by an aza-Michael–Smiles ring-closure cascade.^{52b} In 2022, the first application of this process in tandem with the use of a key Kita dearomative iodane oxidation⁹ enabled the synthesis of deoxyaspidodispermine.^{52c} Phenol **112** was transformed in two steps into functionalized polycyclic aziridine **115** as a key intermediate for the synthesis of deoxyaspidodispermine. Undoubtedly, hypervalent iodine chemistry opens up several novel synthetic possibilities in tandem with other processes. This approach



Scheme 29 Synthesis of deoxyaspidodispermine mediated by an aza-Michael–Smiles ring-closure cascade.



Scheme 30 Direct cross-coupling of unactivated aromatic subunits with aromatic sulfamides.

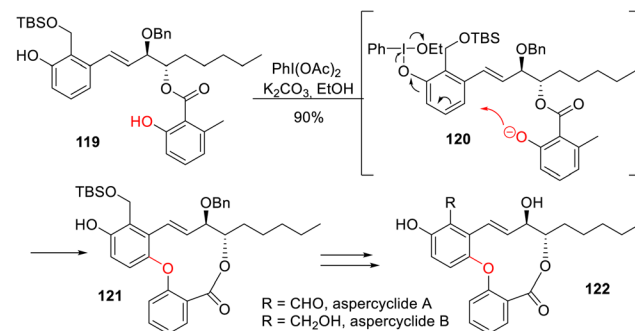
inspired the synthesis of alkaloids by other scientists,⁵³ Scheme 29.

In 2013, we developed a method⁵⁴ enabling direct cross coupling of unactivated aromatic subunits such as naphthalene with aromatic sulfamides **117** mediated by $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$. This approach can be considered as an alternative for C–H activation transformation, Scheme 30.

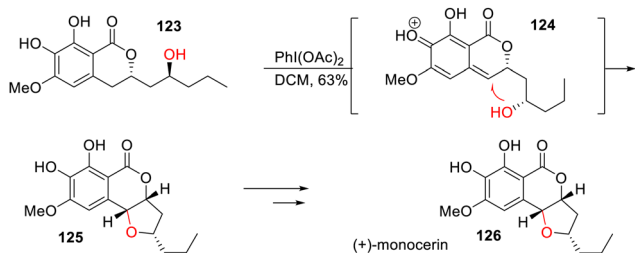
4.3. O-Arylation and related process

In 2012, Sato *et al.* proposed the total syntheses of aspercyclide A and B *via* oxidative diaryl ether formation⁵⁵ mediated by PIDA. A proposed mechanism explained this chemo- and regio-selective reaction performed by $\text{PhI}(\text{OEt})_2$, which acted as an appropriately mild two-electron oxidizing reagent to selectively oxidize the more electron-rich phenol unit. This efficient process led to the formation of the 11-membered unsaturated lactone in excellent yield, Scheme 31.

Another transformation that can be considered as a “formal” C–H functionalization involves a methide quinone species.



Scheme 31 Syntheses of aspercyclide A and B *via* oxidative diaryl ether formation.

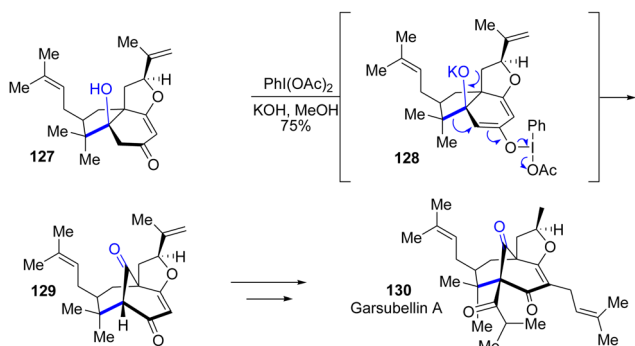


Scheme 32 Synthesis of (+)-monocerin via an oxidative cyclo-etherification process.

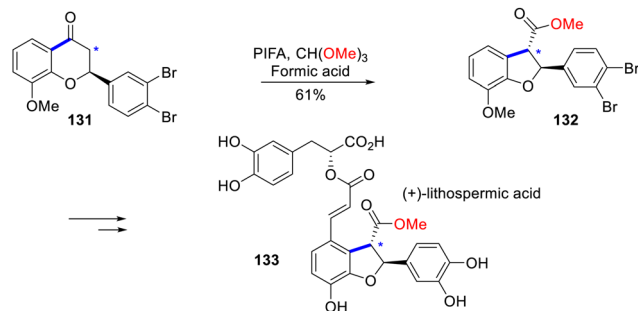
In 2013, She and coworkers published a synthesis of (+)-monocerin.⁵⁶ Their key step involved an oxidative cyclo-etherification process mediated by PIDA through methide quinone species **124** followed by a 1,6-addition reaction, leading to compound **125** in 63% yield, and this intermediate was transformed into (+)-monocerin, Scheme 32.

5. Miscellaneous processes

Hypervalent iodine reagents are not only oxidizing agents but also polycharged electrophilic reagents seeking to return to their ground state or lower oxidation state by gaining two electrons. Therefore, these reagents can bind to a nucleophilic site and transform it into an electrophilic site; hence, the notion of umpolung is associated with them. Not surprisingly, these reagents make it possible to extend known reactions in cationic mode, such as rearrangements, fragmentations, and cascades.⁵⁷ Most of all, these rearrangements can be stereoselective, with induction carried out on the substrate or the iodonium itself.⁵⁸ These remarkable properties enable dramatic transformations that have been used for the synthesis of natural products, some of which are highlighted in this review. In 2020, a total synthesis of garsubellin A^{59a} was produced by Maimone and coworkers. Through an oxidative ring contraction of the 5,6-fused bicycle similar to a Favorski rearrangement,^{59b} bicyclo[3.3.1]nonane was obtained. Despite the presence of the additional rigidifying THF ring, treatment with PIDA under basic conditions cleanly afforded compound **129** in 75% yield, Scheme 33.



Scheme 33 Synthesis of garsubellin A via an oxidative ring contraction of the 5,6-fused bicycle.



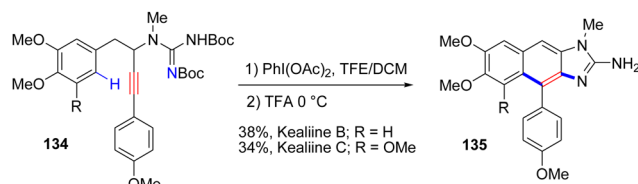
Scheme 34 Synthesis of (+)-lithospermic acid via a ring contraction process.

Through a ring contraction process mediated by PIFA, the total synthesis of (+)-lithospermic acid was accomplished in 2012 by Ghosh and coworkers.^{60a} First, previously known conditions did not provide sufficient yields of expected dihydrobenzofuran **132**. However, subsequent optimization mediated by PIFA, formic acid, and trimethyl orthoformate^{60b} resulted in the desired ring contraction product **132** in 61% yield, and this intermediate was transformed into (+)-lithospermic acid, Scheme 34.

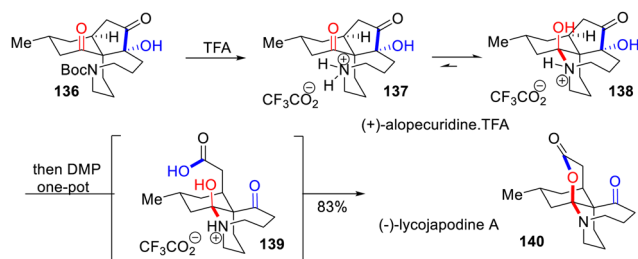
In 2017, Van der Eycken and coworkers reported total syntheses of Kealiinine B and C were produced through hypervalent iodine cascade cyclization of propargylguanidines.⁶¹ This oxidative PIDA-mediated reaction resulted in two types of ring-fused main cores according to the substitution pattern of the aromatic rings and allowed the formation of natural products **135** in a concise way, Scheme 35.

A total synthesis of (–)-lycojapodine A⁶² was accomplished in 2013 by Lei and coworkers. The strategy was based on a one-pot biomimetic transformation from *N*-Boc-alopecuridine **136**. Treatment with trifluoroacetic acid led to tetracyclic system **138**, and a one-pot addition of Dess–Martin reagent⁶³ promoted oxidative cleavage of the α -ketol into keto acid **139** and then lactonization to produce (–)-lycojapodine A in 83% yield, Scheme 36.

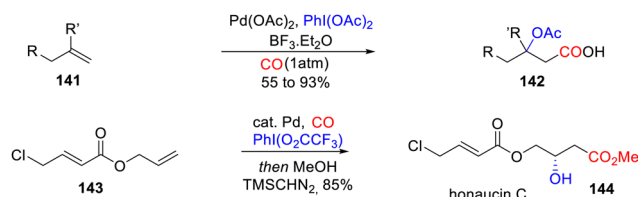
In 2016, Liu and coworkers exposed a new cooperative strategy for a selective intermolecular oxycarbonylation reaction of internal and terminal alkenes using a combination of hypervalent iodines and a palladium catalyst. The alkene activation produced by the hypervalent iodine allowed nucleophilic addition of the palladium on an iodonium species, which led to β -oxycarbonylic acids **142**. This combination was used to produce ($\pm$)-honaucin C **144**, a subsequent enzymatic resolution enabled the isolation of the natural product (+)-honaucin C,⁶⁴ Scheme 37.



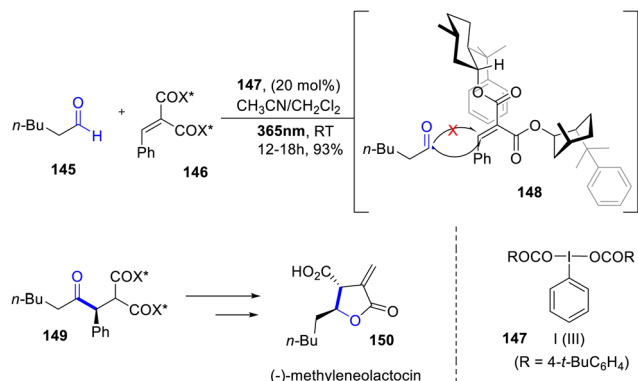
Scheme 35 Syntheses of Kealiinine B and C via hypervalent iodine cascade cyclization of propargylguanidines.



Scheme 36 Synthesis of (–)-lycojapodine A via a one-pot biomimetic transformation using the Dess–Martin reagent to promote oxidative cleavage.



Scheme 37 Syntheses of β -oxycarboxylic acids and honaucin C via a selective intermolecular oxycarbonylation reaction of internal and terminal alkenes.



Scheme 38 Synthesis of (–)-methyleneolactocin via photolytic radical hydroacylation.

In 2016, Maruoka and coworkers reported the first example of stereocontrolled chiral ketone synthesis⁶⁵ by photolytic radical hydroacylation of electron-deficient olefins with aliphatic aldehydes. Using hypervalent iodine(III) reagents and UV-light irradiation, a carboxyl radical was obtained and diastereoselective addition on the olefin containing a chiral auxiliary permitted the formation of chiral ketones **149** with a good ratio between the yield and diastereoselectivity. This approach was used for the synthesis of (–)-methyleneolactocin, Scheme 38.

6. Asymmetric processes

Asymmetric synthesis using hypervalent iodine reagents is one area that needs improvement. Significant progress has been made recently, which is likely due to two possibilities. The first and most important is the use of a chiral hypervalent iodine reagent as well

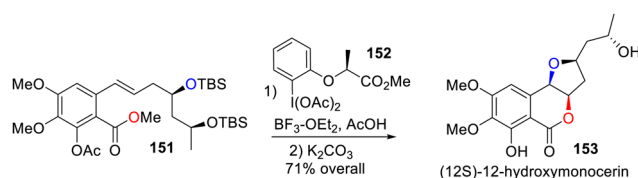
as its use in a catalytic or stoichiometric amount. In 2008, Kita and Dohi demonstrated that a chiral iodane can be used effectively as an organocatalyst⁶⁶ in the presence of *meta*-chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA) as the co-oxidant. This new important breakthrough allowed rapid progress thereafter for the development of asymmetric methods using hypervalent iodines. The second approach uses prochiral dienone structures to enable subsequent desymmetrization either using a chiral catalyst or by the installation of a stereocenter on the substrate lateral chain serving as a chiral auxiliary. Therefore, asymmetric syntheses were published following these approaches.

6.1. Chiral hypervalent iodines

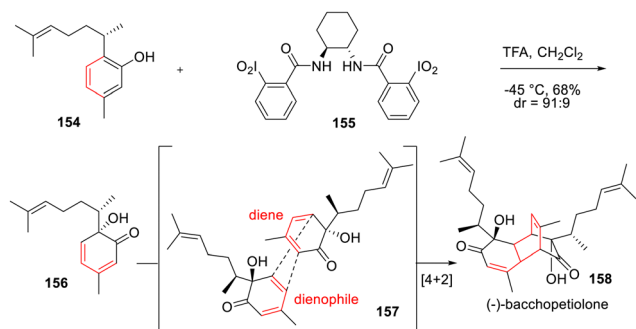
In 2013, Fujita and coworkers, a pioneer group in the development of asymmetric iodine reagents,⁶⁷ described a stereoselective synthesis of (12*S*)-12-hydroxymonocerin.⁶⁸ Using their asymmetric iodane **152** in the presence of an alkene, a stereoselective double oxy-cyclization led to the formation of natural product **153** in good yield. They also demonstrated that this process could be performed with a catalytic amount of iodane in the presence of *m*-CPBA; however, under such conditions, the yield was lower than with a stoichiometric amount, Scheme 39.

One powerful strategy enabling the rapid formation of natural products is based on a tandem oxidative phenol dearomatization/Diels–Alder reaction. In some cases, bispericyclic dimerizations of *ortho*-quinols rapidly led to impressive architectures. Indeed, bicyclo[2.2.2]octenone skeletons are formed from [4+2] cyclodimerization of that type of intermediate, leading to many applications, especially for the synthesis of natural compounds with complex structures. Moreover, with the development of chiral iodanes, it is now possible to promote asymmetric versions. For example, Quideau and coworkers have developed several noteworthy chiral iodanes. In 2016, this group reported an interesting approach for this process. Using chiral cyclohexyl-based bis(λ^5 -iodane) **155**, they achieved the total synthesis of (–)-bacchopetiolone⁶⁹ **158** from phenol **154**. After stereocontrolled dearomatization, two molecules interacted together by a [4+2] reaction, and cyclodimer **158** was obtained diastereoselectively in 68% yield, Scheme 40.

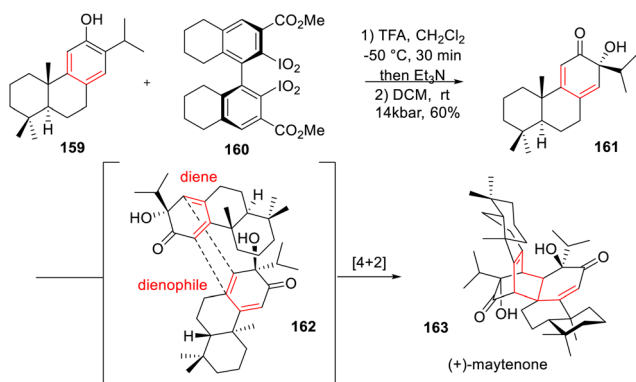
A few years later, the same group proposed a novel total synthesis using that cascade. Surprisingly, the final compound (+)-maytenone⁷⁰ was obtained in only six steps even though it possesses a very sophisticated structure. Once again, *ortho*-quinol **161** was generated in the presence of chiral iodane **160**, and then [4+2] cyclodimerization took place spontaneously to



Scheme 39 Stereoselective synthesis of (12*S*)-12-hydroxymonocerin using a Fujita asymmetric iodine reagent.



Scheme 40 Synthesis of (–)-bacchopetiolone using chiral cyclohexyl-based bis(λ^5 -iodane).



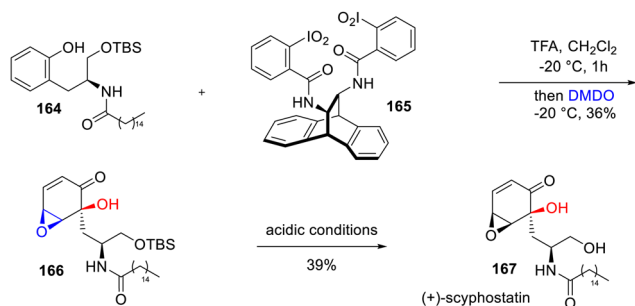
Scheme 41 Synthesis of (+)-maytenone using Quideau chiral iodane followed by a [4+2] cyclodimerization reaction.

obtain the desired cyclodimer **163**. The cyclohexa-2,4-dienone core of *ortho*-quinol promoted the Diels–Alder cycloaddition in a dimerization process, and the back-to-back approach of monomers favored the *endo*-transition state. In this approach, an axially chiral biphenylic bisiodyl reagent permitted the generation of (+)-maytenone in 60% yield, Scheme 41.

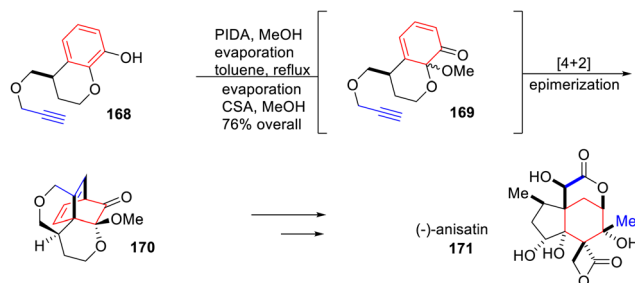
In 2017, the Quideau group reported the preparation of scyphostatin analogs.⁷¹ The key asymmetric step was promoted using chiral hypervalent iodine **165** in a hydroxylative phenol dearomatization/epoxidation process. From *ortho*-substituted phenol **164** and in the presence of a chiral salen-type bis(λ^5 -iodane) reagent, stereocontrolled *ortho*-quinols were generated and then epoxidized to obtain epoxy-cyclohexenone **166** in 36% yield. Here, the homemade chiral λ^5 -iodane allowed regio- and diastereoselective dimethyldioxirane (DMDO)-mediated epoxidation. A final step of deprotection permitted the formation of (+)-scyphostatin, Scheme 42.

6.2. Diastereoselective syntheses

Diels–Alder cycloadditions triggered by the Kita oxidative dearomatization of phenols⁹ in the presence of hypervalent iodine allows chemists to obtain sophisticated structures. Indeed, the dearomatization/cycloaddition sequence has led to numerous applications in the syntheses of complex natural products. In 2012, Fukuyama *et al.* proposed a stereoselective total



Scheme 42 Synthesis of (+)-scyphostatin using chiral hypervalent iodine in a hydroxylative phenol dearomatization/epoxidation process.



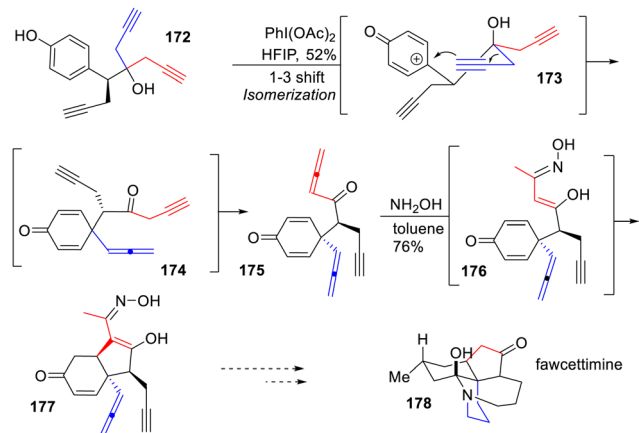
Scheme 43 Synthesis of (–)-anisatin via an oxidative dearomatization-intramolecular Diels–Alder strategy.

synthesis of (–)-anisatin⁷² through an oxidative dearomatization-intramolecular Diels–Alder strategy for the rapid construction of the [2.2.2]bicyclic motif. Treatment of phenol **168** with PIDA in methanol permitted the generation of a mixture of *ortho*-quinol **169**, which once it was heated, underwent a [4+2] cycloaddition reaction. After epimerization under acidic conditions, a quaternary stereogenic center was controlled and tetracyclic core **170** was obtained in 76% yield. The first benzylic stereocenter induced the diastereoselectivity observed during the cycloaddition. This key compound was transformed into (–)-anisatin, Scheme 43.

Compounds with a similar architecture to that of anisatin belong to the lycopodium alkaloid family.⁷³ Several congeners of this class of molecules are known in the literature, *e.g.*, fawcettimine. In 2015, we proposed a stereoselective route to their main bicyclic system⁷⁴ based on an oxidative 1,3-alkyl shift followed by a stereoselective poly-Michael addition in a cascade mediated by amines. Phenol **172** was converted upon treatment with PIDA to dienone **175** in 52% yield, and the subsequent addition of hydroxylamine led to the formation of bicyclic system **177** in 76% yield, Scheme 44.

6.3. Asymmetric syntheses assisted by a chiral auxiliary

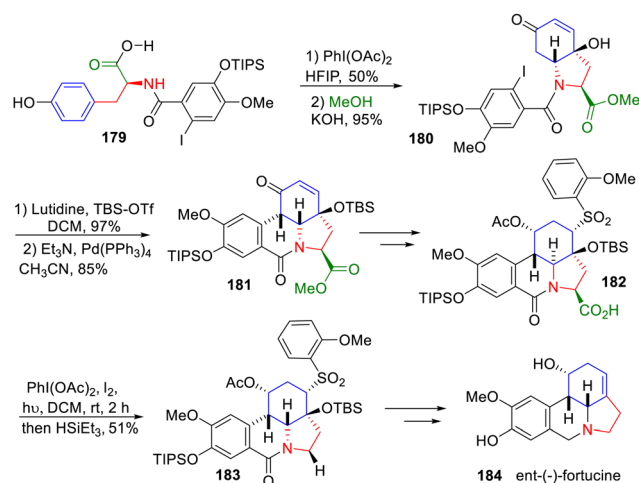
Although chiral iodanes are attractive reagents to perform asymmetric syntheses, improvements are still needed and exciting organocatalysts are expected to be developed in the future. Another possibility is to introduce a chiral stereocenter on a lateral chain to induce diastereoselectivity on the prochiral dienone subunit. The initial stereocenter can be removed and



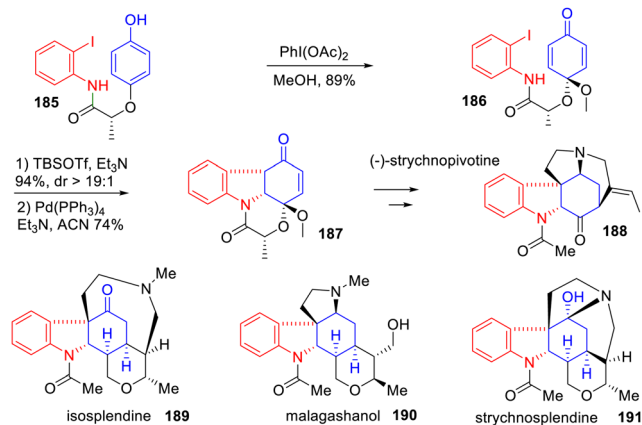
Scheme 44 Stereoselective synthesis of the main bicyclic system of fawcettimine via an oxidative 1,3-alkyl shift.

serve as a chiral auxiliary. Under such conditions, inexpensive hypervalent iodine reagents can be used. In 2014, we proposed an asymmetric synthesis of (–)-fortucine,⁷⁵ and two key strategic steps involved hypervalent iodine reagents. First, starting with a tyrosine derivative and using an oxidative lactonization-trans-esterification strategy developed by Wipf,⁷⁶ the bicyclic compound **180** was produced with an excellent stereoselectivity that was guided by the chiral center of the tyrosine. Second, the carboxylic acid of compound **182**, which previously controlled the stereoselectivity, was removed by an oxidative decarboxylation process developed by Suarez.⁷⁷ This method involved the combination of PIDA and iodine followed by the addition of triethylsilane to produce compound **183**. This synthesis has enabled the absolute configuration of fortucine to be reassigned, Scheme 45.

A similar strategy *via* removal of the chiral auxiliary was also developed. In 2016, we proposed the enantioselective synthesis of (–)-strychnopivotine,⁷⁸ which led to a common strategy for the synthesis of some strychnine alkaloid main cores.⁷⁹



Scheme 45 Asymmetric synthesis of (–)-fortucine using two key strategic steps involving hypervalent iodine reagents.



Scheme 46 Asymmetric synthesis of some strychnine alkaloid main cores.

Prochiral dienone **186** was easily produced from phenol **185**, which included a lactate moiety as a chiral auxiliary, through an umpolung aromatic activation induced by PIDA.⁹ Furthermore, the key intermediate **187** was obtained *via* a diastereoselective aza-Michael-enol-ether process followed by a Heck-type coupling, leading to (–)-strychnopivotine **188** as well as the main core of several other alkaloids like isosplendine **189**, malagashanol **190**, and strychnosplendine **191**, Scheme 46. We used a similar strategy to produce the main core of isostrychnine in 2015.⁸⁰

7. Conclusions

In summary, we report an overview of various recent strategies using hypervalent iodine reagents for the total synthesis of complex natural molecules. Several methodologies involved in the key steps have been listed. This review is mainly complementary to the various reviews in the literature on this topic. It should be mentioned that since their discovery, hypervalent iodine reagents have proven to be valuable synthetic tools that are nontoxic, eco-friendly, and allow a multitude of interesting chemical transformations. Undoubtedly, they are now essential reagents in the toolbox of synthetic chemists, and they will continue to enable the development of many complex natural products in the near future.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

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.

Notes and references

- 1 P. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 4751.
- 2 (a) V. V. Zhdankin and P. J. Stang, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 5299; (b) A. Yoshimura and V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 3328.
- 3 L. F. Silva Jr and B. Olofsson, *Nat. Prod. Rep.*, 2011, **28**, 1722.
- 4 T. Dohi and Y. Kita, *Top. Curr. Chem.*, 2016, **373**, 1.
- 5 S. Quideau, L. Pouységou, P. A. Peixoto and D. Defieux, *Top. Curr. Chem.*, 2016, **373**, 25.
- 6 C. J. Huck, Y. D. Boyko and D. Sarlah, *Nat. Prod. Rep.*, 2022, **39**, 2231.
- 7 Z. Wang, *New J. Chem.*, 2021, **45**, 509.
- 8 S. P. Roche and J. A. Porco Jr, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 4068.
- 9 (a) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta and Y. Kita, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3927; (b) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer and Y. Kita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 3787; (c) T. Dohi and Y. Kita, *Chem. Commun.*, 2009, 2073; (d) T. Dohi, E. Mochizuki, D. Yamashita, K. Miyazaki and Y. Kita, *Heterocycles*, 2014, **88**, 245.
- 10 (a) Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai and S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 3684; (b) T. Dohi, M. Itob, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka and Y. Kita, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 10797; (c) T. Dohi, N. Yamaoka and Y. Kita, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 5775; (d) T. Dohi, M. Ito, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka and Y. Kita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 3334.
- 11 K. C. Guérard, C. Sabot, M. A. Beaulieu, M. A. Giroux and S. Canesi, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 5893.
- 12 (a) D. Seebach and E. J. Corey, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 231; (b) D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1979, **18**, 239.
- 13 (a) L. Pouységou, D. Deffieux and S. Quideau, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 2235; (b) K. Kraszewski, I. Tomczyk, A. Drabinska, K. Bienkowski, R. Solarska and M. Kalek, *Chem. Eur. J.*, 2020, **26**, 11584.
- 14 (a) N. A. Braun, M. A. Ciufolini, K. Peters and E.-M. Peters, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 4667; (b) M. Ousmer, N. A. Braun, C. Bavoux, M. Perrin and M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 7534.
- 15 (a) S. Canesi, P. Belmont, D. Bouchu, L. Rousset and M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 5193; (b) S. Canesi, D. Bouchu and M. A. Ciufolini, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 4336.
- 16 (a) S. Canesi, D. Bouchu and M. A. Ciufolini, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 175; (b) H. Liang and M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4299.
- 17 (a) S. Xu and M. A. Ciufolini, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2424; (b) J. Chau, S. Xu and M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 11901; (c) B. A. Mendelsohn and M. A. Ciufolini, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4736.
- 18 K. Sato, S. Akai, N. Sugita, T. Ohsawa, T. Kogure, H. Shoji and J. Yoshimura, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7496.
- 19 J. G. Robins and J. S. Johnson, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 559.
- 20 M. Paladino, J. Zaifman and M. A. Ciufolini, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 3422.
- 21 C. L'Homme, M. A. Menard and S. Canesi, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 8481.
- 22 (a) S. Canesi, D. Bouchu and M. A. Ciufolini, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 4336; (b) H. Liang and M. A. Ciufolini, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1761.
- 23 C. Bi, Yu Wang, Chi He and Phil S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 7753.
- 24 C. He, J. Hu, Y. Wu and H. Ding, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 6098.
- 25 J. Gao, P. Rao, K. Xu, S. Wang, Y. Wu, C. He and H. Ding, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 4592.
- 26 J. Hu, Z. Jia, K. Xu and H. Ding, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 1426.
- 27 K. Yu, Z.-N. Yang, C.-H. Liu, S.-G. Wu, X. Hong, X.-L. Zhao and H. Ding, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 8556.
- 28 (a) J. Gong, H. Chen, X.-Y. Liu, Z.-X. Wang, W. Nie and Y. Qin, *Nat. Commun.*, 2016, **7**, 12183; (b) J. Ji, J. Chen, S. Qin, W. Li, J. Zhao, G. Li, H. Song, X.-Y. Liu and Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 3903.
- 29 (a) M. A. Beaulieu, C. Sabot, N. Achache, K. C. Guérard and S. Canesi, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 11224; (b) M. A. Beaulieu, K. C. Guérard, C. Sabot, G. Maertens and S. Canesi, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 9460.
- 30 S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 6163.
- 31 (a) S. Desjardins, G. Maertens and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4928; (b) G. Maertens, S. Desjardins and S. Canesi, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 6744.
- 32 K. C. Guérard, A. Guérinot, C. Bouchard-Aubin, N. A. Ménard, M. Lepage, M. Beaulieu and S. Canesi, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 2121.
- 33 (a) C. Szantay, G. Blasko, M. Barczai-Beke, P. Pechy and G. Dornyei, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 3509; (b) Y. Kita, M. Arisawa, M. Gyoten, M. Nakajima, R. Hamada, H. Tohma and T. Takada, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 6625; (c) for an intermolecular avenue see: K. C. Guérard, C. Sabot, L. Racicot and S. Canesi, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 2039.
- 34 (a) H. Li, Y. Zhang, X. Xie, H. Ma, C. Zhao, G. Zhao and X. She, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4440; (b) H. Choi, J. Choi, J. Han and K. Lee, *J. Org. Chem.*, 2022, **87**, 4316.
- 35 (a) M. Odagi, T. Matoba, K. Hosoya and K. Nagasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 2699; (b) M. Odagi, Y. Yamamoto and K. Nagasawa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 2229; (c) M. Odagi, T. Matoba and K. Nagasawa, *J. Org. Chem.*, 2022, **87**, 1065.
- 36 G. Jacquemot and S. Canesi, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 7588.
- 37 K. Antien, A. Lacambra, F. P. Cossio, S. Massip, D. Deffieux, L. Pouységou, P. A. Peixoto and S. Quideau, *Chem. Eur. J.*, 2019, **25**, 11574.
- 38 (a) D. Sun, Q. Zhao and C. Li, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 5302; (b) S. Wang, B. D. Gates and J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1979.
- 39 J.-C. Zhao, S.-M. Yu, Y. Liu and Z.-J. Yao, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4300.
- 40 E. Deruer and S. Canesi, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 3736.
- 41 C. Sabot, D. Berard and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4629.
- 42 L. Li, K. Yuan, Q. Jia and Y. Jia, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 6074.
- 43 T. Rogge, N. Kaplaneris and N. Chatani, *et al.*, *Nat. Rev. Methods Primers*, 2021, **1**, 43.
- 44 (a) O. Daugulis and V. G. Zaitsev, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4046; (b) B. V. S. Reddy, L. R. Reddy and E. J. Corey, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3391; (c) N. R. Deprez and M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 11234; (d) F. Pan, P.-X. Shen, L.-S. Zhang, X. Wang and Z.-J. Shi, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4758.
- 45 N. A. Isley, Y. Endo, Z.-C. Wu, B. C. Covington, L. B. Bushin, M. R. Seyedsayamdost and D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 17361.
- 46 Q. Li, T. Xia, L. Yao, H. Deng and X. Liao, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 3599.
- 47 (a) F. M. Beringer, A. Brierley, M. Drexler, E. M. Gindler and C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2708; (b) E. A. Merritt and Berit Olofsson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 9052.
- 48 S. A. Kozmin, T. Iwama, Y. Huang and V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 4628.
- 49 A. M. Levinson, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4904.
- 50 G. S. Lee, G. Namkoong, J. Park and D. Y.-K. Chen, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 16189.
- 51 K. Signo, E. Deruer, S. Coulibali and S. Canesi, *Heterocycles*, 2021, **103**, 1023.
- 52 (a) S. Coulibali, T. Godou and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 4348; (b) S. Coulibali, E. Deruer, E. Godin and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 1188; (c) K. Signo and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 4939.
- 53 B. Horst, D. S. Verdoorn, S. Hennig, G. Van der Heijden and E. Ruijter, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2022, **61**, e20221059.
- 54 (a) G. Jacquemot, M.-A. Ménard, C. L'Homme and S. Canesi, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 1287; (b) A. Jean, J. Cantat, D. Berard, D. Bouchu and S. Canesi, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2553.
- 55 T. Yoshino, I. Sato and M. Hirama, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 4290.
- 56 B. Fang, X. Xie, C. Zhao, P. Jing, H. Li, Z. Wang, J. Gu and X. She, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 6338.
- 57 (a) G. Maertens and S. Canesi, *Top. Curr. Chem.*, 2016, **373**, 223; (b) B. Zhang, X. Li, B. Guo and Y. Du, *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 14119.
- 58 (a) M. Fujita, M. Wakita and T. Sugimura, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 3983; (b) M. Brown, R. Kumar, J. Rehbein and T. Wirth, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 4030.
- 59 (a) X. Shen, C. P. Ting, G. Xu and T. J. Maimone, *Nat. Commun.*, 2020, **11**, 508; (b) S. J. Daum, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 4725.
- 60 (a) A. K. Ghosh, X. Cheng and B. Zhou, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5046; (b) O. Prakash and M. P. Tanwar, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1995, **68**, 1168.
- 61 G. Tian, P. Fedoseev and E. V. Van der Eycken, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 5224.
- 62 H. Li, X. Wang, B. Hong and X. Lei, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 800.
- 63 D. B. Dess and J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 4155.
- 64 M. Li, F. Yu, X. Qi, P. Chen and G. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 13843.
- 65 S. Selvakumar, R. Sakamoto and K. Maruoka, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 6552.

- 66 (a) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. Caemmerer and Y. Kita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 3787; (b) T. Dohi and Y. Kita, *Chem. Commun.*, 2009, 2073.
- 67 M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka and T. Sugimura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 7068.
- 68 M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki and T. Sugimura, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 17717.
- 69 R. Coffinier, M. El Assal, P. A. Peixoto, C. Bosset, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouysegu and S. Quideau, *Org. Lett.*, 2016, **18**(5), 1120.
- 70 P. A. Peixoto, M. El Assal, I. Chataigner, F. Castet, A. Cornu, R. Coffinier, C. Bosset, D. Deffieux, L. Pouységu and S. Quideau, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2021, **60**, 14967.
- 71 M. El Assal, P. A. Peixoto, R. Coffinier, T. Garnier, D. Deffieux, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouysegu and S. Quideau, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 11816.
- 72 A. Ogura, K. Yamada, S. Yokoshima and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, 2012, **14**(6), 1632.
- 73 X. Ma and D. R. Gang, *Nat. Prod. Rep.*, 2004, **21**, 752.
- 74 K. C. Guérard, V. Hamel, A. Guérinot, C. Bouchard-Aubin and S. Canesi, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 18068.
- 75 M. A. Beaulieu, X. Ottenwaelde and S. Canesi, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 7581.
- 76 P. Wipf, Y. Kim and D. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 11106.
- 77 A. Boto, R. Hernandez and E. Suarez, *J. Org. Chem.*, 2000, **64**, 4930.
- 78 G. Maertens and S. Canesi, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 7090.
- 79 G. Maertens, E. Deruer, M. Denis and S. Canesi, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 6098.
- 80 G. Jacquemot, G. Maertens and S. Canesi, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 7713.