



Développement de nouveaux réactifs iodés hypervalents chiraux hélicéniques. Synthèse collective stéréodivergente d'alcaloïdes de Securinega.

Kevin Antien

► To cite this version:

Kevin Antien. Développement de nouveaux réactifs iodés hypervalents chiraux hélicéniques. Synthèse collective stéréodivergente d'alcaloïdes de Securinega.. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0349 . tel-02426193

HAL Id: tel-02426193

<https://theses.hal.science/tel-02426193>

Submitted on 2 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **M. Kevin ANTIEN**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Développement de nouveaux réactifs iodés hypervalents chiraux hélicéniques

Synthèse collective stéréodivergente d'alcaloïdes de *Securinega*

Sous la direction du Professeur Stéphane QUIDEAU

Soutenance le 7 décembre 2018

Membres du jury :

Mme Jeanne CRASSOUS	Docteur, CNRS-UMR 6266, Rennes	Rapporteur
M. François-Hugues PORÉE	Docteur, CNRS-UMR 8638, Paris	Rapporteur
M. Xavier FRANCK	Docteur, CNRS-UMR 6014, Rouen	Examineur
M. Philippe Alexandre PEIXOTO	Docteur, CNRS-UMR 5255, Bordeaux	Examineur
M. Stéphane QUIDEAU	Professeur, CNRS-UMR 5255, Bordeaux	Directeur de thèse
Mme Corine MATHONIÈRE	Professeur, CNRS-UMR 5026, Bordeaux	Présidente du jury

Institut des Sciences Moléculaires (ISM – UMR 5255)

Bâtiment A12, Université de Bordeaux, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence, France.

Titre : Développement de nouveaux réactifs iodés hypervalents chiraux hélicéniques
Synthèse collective stéréodivergente d'alcaloïdes de *Securinega*

Résumé : La chimie des composés iodés hypervalents, ou organoiodanes, suscite un engouement croissant de la part de la communauté scientifique depuis maintenant près de 30 ans. Les efforts de recherche sont de nos jours orientés de manière prépondérante vers des applications en synthèse asymétrique, principalement au travers de l'utilisation d'architectures organoiodées chirales. À ce jour, seules les chiralités centrales et axiales sont exploitées dans l'élaboration de tels objets. L'emploi d'iodanes achiraux (*i.e.* en synthèse asymétrique) en présence d'additifs chiraux a par ailleurs été largement négligé par la communauté. La chiralité hélicoïdale est incarnée en chimie organique par les hélicènes. Ces composés polyaromatiques sont des objets fascinants de par leurs propriétés structurales, électroniques et chiroptiques hors du commun. Ils sont le centre d'une attention considérable dans de nombreux domaines de recherches allant de la catalyse asymétrique à l'élaboration de diodes électroluminescentes organiques. Jamais la chiralité hélicoïdale n'a été exploitée en chimie de l'iode hypervalent. Ces travaux de thèse traitent en premier lieu de l'élaboration d'une méthodologie asymétrique de désaromatisation oxygénante de phénols faisant usage d'un iodane- λ^3 achiral en présence d'un agent de transfert de phase issu des alcaloïdes du Quinquina. Dans une seconde partie de ces travaux est abordée la synthèse asymétrique d'un nouvel iodoarène hélicénique et ses premières applications dans des réactions de désaromatisation oxygénante de phénols. Cet ouvrage traite également dans un troisième chapitre d'une synthèse totale, collective et stéréodivergente de 12 alcaloïdes de *Securinega*. Il s'agit d'une classe métabolites secondaires retrouvés dans de multiples plantes des genres *Securinega* (*Flueggea*), *Phyllanthus*, *Margaritaria* et *Breynia* de la famille Phyllanthaceae. Depuis près d'un demi-siècle, la biogénèse de ces molécules naturelles demeure partiellement incomprise. La synthèse développée dans ce travail a pour vocation d'améliorer la compréhension du mécanisme biosynthétique à l'origine de ces substances. Il a ainsi été établi qu'une étape clé de condensation aldolique pourrait permettre d'expliquer la stéréodivergence observée dans la nature.

Title : Development of new chiral helicenic hypervalent iodine reagents
Stereodivergent collective synthesis of *Securinega* alkaloids

Abstract : Hypervalent iodine chemistry has been arousing the interest of the scientific community for the last 30 years. Research efforts are now mainly directed towards applications in asymmetric synthesis, notably through the use of chiral organoiodine scaffolds. To this end, solely central and axial chiralities have been exploited to construct such objects. The use of achiral iodanes (*i.e.* hypervalent organoiodine compounds) in asymmetric synthesis has been largely neglected by the community. Helical chirality in organic synthesis is mainly found in polyaromatic compounds known as helicenes. These molecules exhibit fascinating structural, electronic and chiroptical properties. They are the center of considerable attention across many fields of research, spanning from asymmetric catalysis to organic light-emitting diodes. Helical chirality has never been exploited in the field of hypervalent iodine chemistry. In the first part of this doctoral work, a methodology for the asymmetric oxygenative dearomatization of phenols by an achiral λ^3 -iodane in the presence of a *Cinchona*-alkaloid-based phase transfer agent was developed. The second part of this manuscript details the synthesis of a new helicenic organoiodine compound and its application to oxygenative phenol dearomatization reactions. In the last chapter of this doctoral dissertation is described the total, collective and stereodivergent synthesis of 12 *Securinega* alkaloids. These natural products are commonly found in plants belonging to the genera *Securinega* (*Flueggea*), *Phyllanthus*, *Margaritaria* and *Breynia* of the Phyllanthaceae family. Even after little less than half a century of research, the real biogenetic pathway used by nature to construct these molecules is still only partly understood. The chemical synthesis developed in this doctoral work provides a better understanding of the biosynthetic mechanism. It was established in the course of this work that a key aldol condensation step could shed light upon the stereodivergence observed in nature.

Remerciements

Je tiens en tout premier lieu à remercier le Professeur Stéphane Quideau, mon directeur de thèse, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire d'abord à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB) à Pessac, puis à l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM) à Talence. Je le remercie également pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ces trois années de thèse.

Je tiens tout particulièrement à remercier le Docteur Philippe A. Peixoto, mon encadrant au quotidien, à l'origine des trois projets de recherche qui ont constitué mon travail de thèse. Je lui suis infiniment reconnaissant pour m'avoir formé à la paillasse, pour sa disponibilité en toutes circonstances ainsi que pour ses précieux conseils scientifiques. Je le remercie par ailleurs pour m'avoir permis de participer trois années d'affilée au Symposium Francophone de Synthèse Totale (6, 7 et 8^{ème} éditions).

Je souhaite exprimer mes remerciements au Docteur Jeanne Crassous et au Docteur François-Hugues Porée pour avoir accepté de juger mon travail en qualité de rapporteurs, ainsi qu'au Docteur Xavier Franck et au Professeur Corine Mathonière pour avoir accepté de prendre part à mon jury d'examen.

Je tiens à exprimer ma gratitude à tous les gens formidables qui peuplent les plateaux techniques pour leur aide et leur contribution à ces travaux. Je pense notamment à Cybille et Yannick pour la RMN (CESAMO) ; à Claire, Patricia (CESAMO) et Loïc (IECB) pour la spectrométrie de masse. Je pense également à Stéphane et Brice (IECB) pour toutes les structures aux rayons X de ce mémoire. Merci également à Laëtitia (IECB) de m'avoir formé au Dichroïsme Circulaire. Merci à tous les autres membres du CESAMO et du plateau technique de l'IECB.

Mes remerciements vont également à tous les autres membres de notre équipe de recherche, actuels et anciens, permanents et éphémères !

- Les anciens doctorants : Simon (4+4, ou alors 12+12 !!), Antoinette Richiette (Un peu d'eau qui tourne sur le côté de la paillasse !), ATOR (Le manip il marche pas), Tien (TIène !), Mourad (bim bam boum).
- Les permanents : Laurent (d'une efficacité légendaire pour repérer la virgule manquante !), Denis (merci pour le modèle moléculaire !)
- Les anciens : Rémi (« tant qu'on est encore dans les couches », je comprends pourquoi maintenant !), Rich (Just chillin' !)
- Mes derniers contemporains : Jonc (Je suis sûr que tu te souviendras tout particulièrement du téléviseur cathodique...), Babybel Cornu (Le buffle, biscornu, la photo du postérieur de Martine 1, et j'en passe !)

Merci à tous nos stagiaires : Martine 1 (L'unique !), Martine 2, Martine 3 [...], Jean Yves (Un pitch au BDP !!), Jack (Si, si je t'assure que je t'aimais bien !) et toutes celles et ceux dont j'ai oublié le prénom !

Je remercie finalement ma femme, ma fille et toute ma famille pour m'avoir accompagné durant ces trois années.

Sommaire

Remerciements	2
Abréviations	7
Introduction générale	9
Chapitre 1. Nouvelle méthodologie en spirolactonisation asymétrique de phénols médiée à l'iode hypervalent	12
I. Analyse bibliographique	12
I.1 La chimie de l'iode hypervalent	12
I.1.a L'atome d'iode : Historique et généralités	12
I.1.b Iode et liaison hypervalente	12
I.1.c Les iodanes- λ^3 et λ^5 : structure, géométrie	15
I.1.d Réactivité des iodanes	17
I.1.d.i <i>Échange de ligands</i>	18
I.1.d.ii <i>Élimination réductrice et couplage de ligands</i>	20
I.2 Chimie des iodanes et stéréosélectivité	24
I.2.a Réactions médiées par l'iode hypervalent	24
I.2.b Stéréocontrôle par le substrat, l'additif, le réactif.	24
I.3 La spirolactonisation asymétrique de Kita	27
I.3.a Historique de la réaction	27
I.3.b Approches asymétriques	29
I.4 Les alcaloïdes du Quinquina	33
I.5 Objectifs	34
II. Développement méthodologique pour la spirolactonisation asymétrique de naphthols de Kita	35
II.1 Description de l'approche	35
II.2 Résultats préliminaires et optimisation	36
II.3 Optimisation de la méthodologie	38
II.3.a Criblage des catalyseurs	38
II.3.b Synthèse des 1-naphthols & criblage des substrats	42
II.4 Discussion mécanistique	45
II.5 Application à la synthèse de l'arnottine II	46

Chapitre 2. Synthèse d'un nouvel organoiodane hélicénique	49
I. Analyse bibliographique	49
I.1 Définition générale et introduction à la chimie des hélicènes	49
I.2 Synthèses racémiques	53
I.2.a Photocyclisation oxydante de dérivés stilbénoides	55
I.2.b Cycloisomérisation $[2\pi + 2\pi + 2\pi]$ d'alcyne	60
I.2.c Diels-Alder	63
I.2.d Autres méthodologies	65
I.3 Synthèses asymétriques et obtention d'hélices optiquement pures	66
I.3.a Stéréocontrôle par le substrat	66
I.3.a.i Chiralité centrale vers hélicoïdale	67
I.3.a.ii Chiralité axiale vers hélicoïdale	74
I.3.a.iii Chiralité hélicoïdale vers hélicoïdale	76
I.3.b Stéréocontrôle par le réactif	77
I.3.c Résolution de mélanges racémiques	79
I.4 Applications et champs de recherche	81
I.4.a Catalyse asymétrique et reconnaissance moléculaire	81
I.4.b Machines moléculaires et chimie supramoléculaire	85
I.4.c Matériaux organiques (opto)électroniques et lumière polarisée circulaire	88
I.4.d Nouveaux matériaux et polymères	90
I.5 Objectifs	91
II. Synthèse d'une structure [5]hélicène bis-iodée	92
II.1 Description de la cible et analyse rétrosynthétique	92
II.2 Tentatives d'accès au motif [5]hélicène	93
II.2.a Voie monostilbénoides	93
II.2.b Voie bis-stilbénoides	99
II.2.b.i Étude semi-empirique préalable	99
II.2.b.ii Synthèse des macrocycles stilbénoides et tentatives de photocyclisation	101
III. Synthèse d'un squelette [7]hélicène bis-iodé	107
III.1 Approche via des précurseurs stilbénoides bis-amides	108
III.2 Approche via des précurseurs stilbénoides bis-éthérés	110
III.2.a Accès au précurseur bis-stilbénoides macrocyclique	110
III.2.b Synthèse d'un [7]hélicénophane	114
III.3 Modifications structurales des [7]hélicénophanes	119

III.3.a	Déprotection de la copule chirale	119
III.3.b	Installation des iodes	122
IV.	Applications à la chimie de l'iode hypervalent	126
IV.1	Applications stœchiométriques	126
IV.1.a	Tentatives d'oxydation stœchiométriques	126
IV.1.b	Application à la réaction domino de désaromatisation hydroxylante / cycloaddition [4+2] du carvacrol	127
IV.2	Applications catalytiques	129
IV.2.a	Spirolactonisation de naphthols	129
Chapitre 3.	Synthèse collective asymétrique d'alcaloïdes de <i>Securinega</i>	133
I.	Analyse bibliographique	133
I.1	Description et généralités	133
I.2	Activités biologiques	139
I.3	Biosynthèse	142
I.4	Synthèses totales des alcaloïdes de <i>Securinega</i>	147
I.4.a	Synthèses racémiques	147
I.4.b	Synthèses asymétriques	151
I.5	Proposition d'une biogénèse aldolique et objectifs	162
II.	Synthèse totale divergente et asymétrique de 12 alcaloïdes de <i>Securinega</i>	164
II.1	Analyse rétrosynthétique	164
II.2	Synthèse du ménisdaurilide	165
II.2.a	Synthèse racémique	165
II.2.b	Tentatives de désymétrisation	167
II.2.c	Résolution par HPLC semi-préparative	169
II.3	Synthèse totale des néonorsécurinanes & néosécurinanes	171
II.3.a	Synthèse asymétrique des néonorsécurinanes	171
II.3.b	Synthèse asymétrique des néosécurinanes	176
II.3.b.i	Synthèses de la (+)-viroisine A et de la (+)-viroisine B	176
II.3.b.ii	Synthèses du (-)-sécurinol A et du (-)-épisécurinol A	180
II.4	Réarrangements et accès aux norsécurinanes & sécurinanes	185
Conclusion générale et perspectives		187
Chapitre 4. Experimental section		191
Références		338

Abréviations

$[\alpha]_D^{T(^{\circ}C)}$	Pouvoir rotatoire spécifique	EDCI	hydrochlorure de N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthylcarbodiimide
Ac	Acétyle	ee	Excès énantiomérique
acac	Acétoacétate	equiv.	Équivalents molaires
Ad	Adamantyle	ex.	Exemple
AIBN	Azobisisobutyronitrile	ESI	Ionisation par électrospray
AM1	« Austin Model 1 »	Et	Ethyle
Aq.	Aqueux(se)	φ	Angle de torsion
Ar	Aryle	FTIR	Infrarouge à transformée de Fourier
Bu	Butyle	HFIP	Hexafluoroisopropanol
BTI	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzene	HMBC	« Heteronuclear Multiple Bond Correlation »
°C	Dégré(s) Celsius	HMDS	Hexaméthylidisilazane
18-C-6	Ether 18-couronne-6	HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
CAS	Chemical Abstracts Service	HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
cat.	Catalytique	HSQC	« Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy »
CC	Concentration cytotoxique 50%	$h\nu$	Irradiation lumineuse
CCM	Chromatographie sur couche mince	IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
CD	Dichroïsme circulaire	Imid.	Imidazole
cod	1,5-cyclooctadiène	<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -propyle
COSY	Spectroscopie de corrélation	<i>J</i>	Constante de couplage (Hz)
Cp	Cyclopentadiényle	K	Dégré(s) Kelvin
CTP	Catalyseur par transfert de phase	k_B	Constante de Boltzmann
dba	Dibenzylidèneacétone	k_{rac}	Constante de racémisation
δ	Déplacement chimique	DL₅₀	Dose létale 50%
ΔG	Energie de Gibbs	M	mol/L
ΔH	Enthalpie	%mol	Pourcent molaire
ΔS	Entropie	Me	Méthyle
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	Mes	Mésityle
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide	Ms	Mésyle
DCE	1,2-dichloroéthane	<i>m</i>-CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	NBS	N-bromosuccinimide
DFT	« Density Functionnal Theory »	N.D	Non déterminé(e)
DIB	(Diacétoxyiodo)benzène	Nf	Nonaflyle
DIEA	N,N-diisopropyléthylamine	NIS	N-iodosuccinimide
Dip	3,5-diisopropylphényle	NMO	N-méthylmorpholine N-oxyde
DMA	Diméthylacétamide	Nu	Nucléophile
DMAP	Diméthylaminopyridine	<i>p</i>	Pas d'hélice (intérieur <i>int</i> , moyen <i>mid</i> , extérieur <i>ext</i>)
DMDO	Diméthylidioxirane	Ph	Phényle
DME	Diméthoxyéthane	Piv	Pivaloyl
DMF	Diméthylformamide	PM6	« Parameterization Method 6 »
DMP	Périodinane de Dess-Martin	PPA	Acide polyphosphorique
DMSO	Diméthylsulfoxyde	Py	Pyridine
D.O.	Dégré d'oxydation		
dppf	diphenylphosphinoferrocène		
dppp	diphenylphosphinopropane		
<i>dr</i>	Ratio diastéréoisomérique		
EC₅₀	Concentration efficace 50%		

2-Py	2-Pyridyle
quant.	Quantitatif
R	Constante des gaz parfaits
rac.	Racémique
RCM	Métathèse cyclisante
Rdt	Rendement chimique isolé
RHF	« Restricted Hatree-Fock »
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
SNC	Système nerveux central
T	Température
t.a.	Température ambiante
t-Am	<i>tertio</i> -amyle
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBS	Terbutyldiméthylsilyle
t-Bu	<i>tertio</i> -butyle
TCA	Acide trichloroacétique
TCE	Trichloroéthylène
TCICA	Acide trichloroisocyanurique
Tf	Triflyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMG	Tétraméthylguanidine
Tol	<i>para</i> -Tolyle
Ts	Tosyle
UHF	« Unrestricted Hatree-Fock »
UV	Ultra-violet

Introduction générale

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont l'aboutissement de trois années de recherche effectuées entre octobre 2015 et septembre 2018 au sein de l'équipe de recherche « Synthèse et Activité de Substances Naturelles » (SASN) dirigée par le Professeur Stéphane Quideau. L'équipe SASN fait partie du groupe de recherche « Synthèse Organique et Substances Naturelles » (ORGA), situé à l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM, Université de Bordeaux – CNRS UMR 5255) à Talence (France). Ces travaux ont été financés par une allocation de recherche MENRT et traitent de l'élaboration de nouveaux réactifs organoiodés hypervalents à chiralité hélicoïdale ainsi que de la synthèse totale collective et stéréodivergente de 12 alcaloïdes de *Securinega*.

Le premier chapitre du manuscrit sera consacré à l'état de l'art de la chimie de l'iode hypervalent, traitant notamment de la réactivité des iodanes ainsi que de leur utilisation en synthèse asymétrique. La discussion sera recentrée sur la réaction de spirolactonisation asymétrique de Kita et sur le développement d'une nouvelle méthodologie biphasique faisant appel à un iodane- λ^3 achiral et à un agent de transfert de phase issu des alcaloïdes du Quinquina.

Dans le second chapitre de cet ouvrage sera exposé l'état de l'art de la synthèse hélicénique, orienté tout particulièrement vers les méthodes de la bibliographie permettant d'accéder à des édifices hélicoïdaux optiquement purs. Le discours sera ensuite tourné vers les travaux autour de la synthèse d'un nouveau composé organoiodé C₂-symétrique heptahélicénique et de son application en chimie de l'iode hypervalent, et notamment en spirolactonisation de naphthols.

Le troisième chapitre sera dédié à la chimie des alcaloïdes de *Securinega*. Leurs sources naturelles et leurs activités biologiques y seront abordées. La biosynthèse de ces molécules constituera la pierre angulaire de la discussion, qui sera orientée principalement vers les différentes synthèses totales existantes de ces substances naturelles. En vue d'argumenter en faveur d'une nouvelle hypothèse biogénétique proposée dans ce manuscrit, une synthèse totale stéréodivergente de 12 alcaloïdes de *Securinega* sera également décrite dans ce chapitre.

Finalement, le quatrième et dernier chapitre regroupera les protocoles opératoires et les données de caractérisation expérimentales des composés synthétisés au cours de ces travaux.

Ces travaux ont fait l'objet des communications scientifiques suivantes :

Publications :

« *Asymmetric dearomative spirolactonization of naphthols using λ^3 -iodanes under chiral phase-transfer catalysis.* » K. Antien, G. Viault, L. Pouységu, P. A. Peixoto, S. Quideau, *Tetrahedron* **2017**, 73, 3684–3690.

« *Synthesis of [7]helicene enantiomers and exploratory study of their conversion into helically chiral iodoarenes and iodanes.* » K. Antien, L. Pouységu, D. Deffieux, S. Massip, P. A. Peixoto, S. Quideau. Manuscrit accepté pour publication dans *Chemistry – A European Journal* (doi : 10.1002/chem.201805761).

« *Bioinspired total synthesis of 12 Securinega alkaloids - structural reassignments of (+)-virosine B and (–)-episecurinol A* » K. Antien, A. Lacambra, F. P. Cossío, S. Massip, D. Deffieux, L. Pouységu, P. A. Peixoto, S. Quideau. Manuscrit en préparation.

Communication orale :

« *Collective total synthesis of Securinega alkaloids via a divergent synthetic route.* »

Journée Scientifique de l'Institut des Sciences Moléculaires, 12 juillet 2018, Talence (France).

Prix de la meilleure communication orale.

K. Antien, A. Lacambra, F. P. Cossío, S. Massip, D. Deffieux, L. Pouységu, P. A. Peixoto, S. Quideau

Communications par voie d'affiches :

« *Collective total synthesis of Securinega alkaloids via a divergent synthetic route.* »

8^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale, 17 – 18 mai 2018, Bordeaux (France).

Prix « Poupon » du meilleur poster.

K. Antien, A. Lacambra, F. P. Cossío, S. Massip, D. Deffieux, L. Pouységu, P. A. Peixoto, S. Quideau.

« *Collective total synthesis of Securinega alkaloids via a divergent synthetic route.* »

Journée Scientifique de l'Institut des Sciences Moléculaires, 4 juillet 2017, Talence (France)

Prix du meilleur poster.

K. Antien, A. Lacambra, F. P. Cossío, S. Massip, D. Deffieux, L. Pouységu, P. A. Peixoto, S. Quideau.

« *Collective total synthesis of Securinega alkaloids via a divergent synthetic route.* »

7^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale, 1^{er} – 2 juin 2017, Orsay (France).

K. Antien, A. Lacambra, F. P. Cossío, S. Massip, D. Deffieux, L. Pouységu, P. A. Peixoto, S. Quideau.

« *Collective total synthesis of Securinega alkaloids via a divergent synthetic route.* »

19^{ème} Journée de l'École Doctorale des Sciences Chimiques, 5 mai 2017, Talence (France).

K. Antien, A. Lacambra, F. P. Cossío, S. Massip, D. Deffieux, L. Pouységu, P. A. Peixoto, S. Quideau.

« *Cinchona alkaloid-based quaternary ammonium salts as chiral phase-transfer catalysts in Kita's oxidative spirolactonization and their application to the total synthesis of arnottin II.* »

6^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale, 31 mai – 1^{er} juin 2016, Rennes (France).

K. Antien, G. Viault, L. Pouységu, P. A. Peixoto, S. Quideau.

Chapitre 1. Nouvelle méthodologie en spirolactonisation asymétrique de phénols médiée à l'iode hypervalent

I. Analyse bibliographique

I.1 La chimie de l'iode hypervalent

I.1.a L'atome d'iode : Historique et généralités

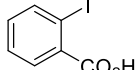
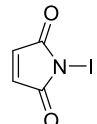
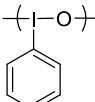
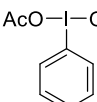
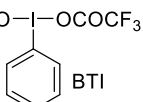
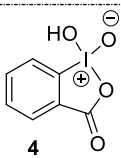
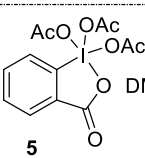
C'est en 1811 que l'industriel français Bernard Courtois isole pour la première fois de manière fortuite l'iode moléculaire I_2 après un traitement à l'acide sulfurique de sels de sodium et potassium issus de cendres d'algues marines. Des vapeurs violettes se dégagent de la réaction et condensent sous forme de cristaux sombres et luisants.^[1,2] Pour ce nouvel élément chimique, Joseph Louis Gay-Lussac propose en 1814 l'appellation d'iode, du grec *iodes*, signifiant violet.^[2] Aujourd'hui, l'iode moléculaire est produit à échelle industrielle principalement par réduction des iodates de calcium tels que la lautarite $Ca(IO_3)_2$, la brüggenite $Ca(IO_3)_2 \cdot H_2O$ et la dietzélite $Ca_2(IO_3)_2CrO_4$, contenus à l'état de traces dans les gisements de nitrates de sodium du désert du nord chilien. Il est également produit dans des proportions comparables à l'échelle mondiale, et principalement au Japon, par oxydation de l'iode (-I) contenu dans les saumures des gisements de gaz naturel et de pétrole.

L'iode est l'élément chimique au numéro atomique 53, il est le plus lourd des halogènes isotopiquement stables avec une masse atomique de 126,90 g/mol. Bien que l'isotope ^{127}I soit le seul présent dans la nature, il existe au total 41 variétés isotopiques de l'iode dont 22 sont artificielles, et 14 sont des radionucléides. L'iode présente une configuration électronique $[Kr] 4d^{10} 5s^2 5p^5$ et une électronégativité de 2,66 sur l'échelle de Pauling pour un rayon atomique de 1.40 Å. Ces propriétés en font un halogène mou et tout particulièrement polarisable, lui permettant d'exister à de multiples degrés d'oxydation (-I, 0, +I, +III, +V, +VII).

I.1.b Iode et liaison hypervalente

De par sa capacité à exister à des états d'oxydation différents, l'atome d'iode peut être monovalent (D.O. = -I, 0, +I) et respecter la règle de l'octet,^[3] mais peut également exister à l'état trivalent, pentavalent ou même heptavalent (D.O. = +III, + V, + VII) (Tableau 1). Les molécules organoiodées excédant la valence prévue par la règle de l'octet sont qualifiées d'hypervalentes, et sont communément dénommées *iodanes*.^[4] L'indice $-λ^n$ renseigne quant à la valence réelle du centre hypervalent (*i.e.* $n = 3$ quand l'iode est trivalent ; $n = 5$ quand l'iode est pentavalent ; $n = 7$ quand l'iode est heptavalent).

Tableau 1 – Différents degrés d'oxydation de l'atome d'iode et exemples

D.O.	Dénomination	Exemple(s)
-I	Iodure	NaI  
0	–	I ₂
+I	–	NaOI  IBr IOAc
+III	Iodane-λ ³	   1 2 3
+V	Iodane-λ ⁵	PhIO ₂   4 5
+VII	Iodane-λ ⁷	NaIO ₄ IF ₇ H ₅ IO ₆

La liaison hypervalente est décrite comme une interaction linéaire à 4 électrons répartis sur 3 centres (3c-4e).^[5,6] Dans le cas des iodanes-λ³ de formule RIL₂, où R est un ligand carboné et L sont des ligands hétéroatomiques (pas nécessairement identiques), seule une orbitale 5p de l'atome d'iode participe aux recouvrements avec les orbitales appropriées des deux ligands L pour former le système linéaire L-I-L (Figure 1). La liaison hypervalente est hautement polarisable, plus longue et plus faible qu'une liaison covalente classique, ce qui lui confère une réactivité tout à fait particulière et proche de celle de certains métaux de transitions.

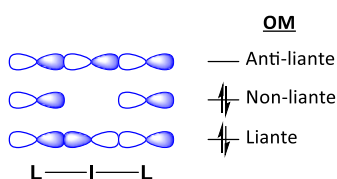


Figure 1 – La liaison hypervalente (3c-4e)

J. C. Martin, Arduengo et Kochi introduisent en 1980 une notation pour la description de molécules hypervalentes [N-X-L], où N renvoi au nombre d'électrons de valence de l'atome central X quand L renvoi au nombre de ligands.^[7] Six géométries de composés iodés hypervalents résultent de cette classification et sont représentées ci-dessous, (Figure 2). Elles sont regroupées en 3 familles, les iodanes-λ³, -λ⁵, et -λ⁷.

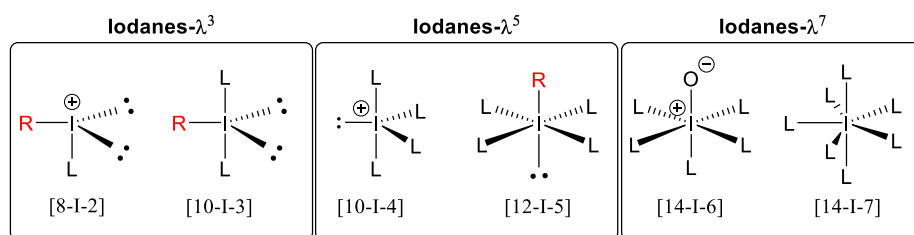


Figure 2 – Géométrie des iodanes- λ^3 , - λ^5 , et - λ^7

Les iodanes- λ^3 , également dénommés *iodosyles*, présentent une géométrie de type bipyramidale trigonale [10-I-3] (*e.g.* le [bis(trifluorométhylacétoxy)iodo]benzène BTI (**3**), voir Tableau 1). Le ligand carboné ainsi que les deux doublets électroniques non liants occupent les positions basales de la structure, tandis que les hétéro-ligands L, occupent les positions apicales (Figure 2). Avec un angle approchant les 90° entre positions basales et apicales, la structure décrit une forme en T, où les trois centres L–I–L sont alignés. La géométrie [8-I-2] est également attribuable à des iodanes- λ^3 tels que des sels d'iodoniums ou encore l'iodosylbenzène (**1**) (Figure 2). En effet, les sels d'iodoniums $R_2I^+ X^-$ sont généralement considérés comme des paires ioniques en solution, adoptant donc une géométrie tétraédrique de nature non-hypervalente. Nonobstant, la grande majorité des clichés aux rayons X publiés dans la littérature mettent en évidence des structures adoptant des géométries [10-I-3] où le contre ion se situe dans la sphère de coordination de l'iode.^[4] Quant à l'iodosylbenzène (**1**), sa structure est considérée comme polymérique et par conséquent répond également à une géométrie [10-I-3] (*vide supra*, Tableau 1).

Les iodanes- λ^5 , dénommés *iodyles*, sont les composés organiques à base d'iode pentavalent et présentent une géométrie de type bipyramidale à base carré [12-I-5] (*e.g.* le Périodinane de Dess-Martin (DMP, **5**), voir Tableau 1) (Figure 2). Les ligands non-carbonés occupent ici les quatre positions basales, tandis que le ligand carboné ainsi que le doublet non liant occupent les positions apicales. Les géométries [12-I-4] répondent également à l'appellation d'iodane- λ^5 .

Les iodanes- λ^7 , bien qu'aucune structure organique à base d'iode - λ^7 n'ait été à ce jour mise en évidence, regroupent les géométries [14-I-6] et [14-I-7]. Les composés inorganiques tels que l'heptafluorure d'iode IF_7 ou l'acide périodique H_5IO_6 peuvent tomber sous cette dénomination.

I.1.c Les iodanes- λ^3 et λ^5 : structure, géométrie

Le chimiste allemand Willgerodt réalise en 1886 la synthèse du tout premier composé iodé hypervalent PhICl_2 , un iodane- λ^3 .^[8] Ce n'est cependant qu'à partir des années 1960 que cette chimie éveillera l'intérêt de la communauté scientifique, avec un réel engouement depuis le début des années 2000. De multiples iodanes sont de nos jours disponibles commercialement à un faible coût (Figure 3). Parmi les composés trivalents les plus communs sont retrouvés le réactif de Koser **6**, diacétoxyiodobenzène (DIB) **2**, le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (BTI) **3**, ou encore le réactif de Togni **7**. Les composés pentavalents comme le Périodinane de Dess-Martin (DMP) **5** et l'acide 2-iodoxybenzoïque **4** sont également disponibles dans des gammes de prix très raisonnables. Ce dernier présente par ailleurs un caractère explosif prononcé, et est pour cela également commercialisé en formulation stabilisée sous le nom de SIBX.^[9]

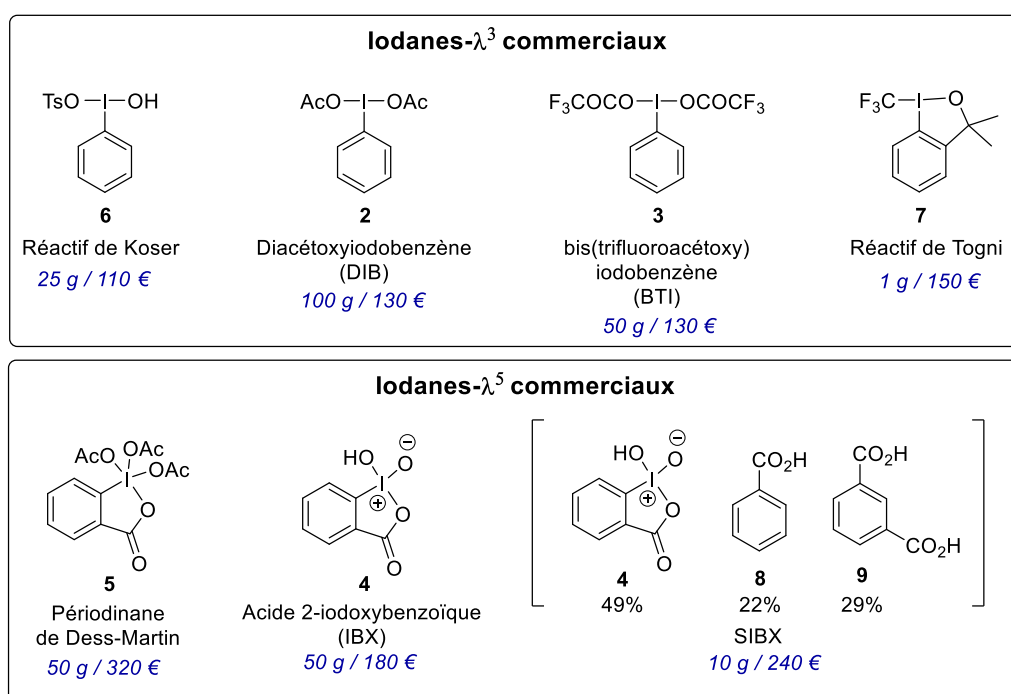


Figure 3 – Exemples d'iodanes commerciaux et gammes de prix.

La géométrie bipyramidale à base trigonale des iodanes- λ^3 est confirmée par diffraction des rayons X. Force est de constater que malgré de fortes contraintes conformationnelles, la nature ne s'éloigne que peu du modèle de bipyramide parfaite [10-I-3]. Les ellipsoïdes d'agitation thermique (*i.e.* représentations ORTEP) du réactif de Togni **7**^[10] et du composé **10**^[11] (dérivé du DIB récemment synthétisé par Wirth) sont représentés en Figure 4 (*NB* : les longueurs de liaisons, angles de liaisons, angles de torsion sont également indiqués). Dans les deux cas, il est possible de constater que les ligands les plus électroattracteurs sont localisés sur les positions apicales de la structure (*i.e.* aux extrémités de la structure en T), stabilisant ainsi la liaison [3c,4e].

Dans le cas du composé **7**, la liaison I-CF₃ apparaît légèrement plus longue que la liaison I-O (2.27 Å vs 2.12 Å). Cela se traduit chimiquement par une plus grande labilité du groupement CF₃, favorisant ainsi son transfert vers les substrats. D'un point de vue angulaire, la liaison hypervalente est *quasi*-linéaire (190.2°) avec un angle légèrement refermé (78.7°) par rapport au T parfait pour le groupement CF₃. Une légère torsion de 11-13° intervient également autour de l'axe I-Ar.

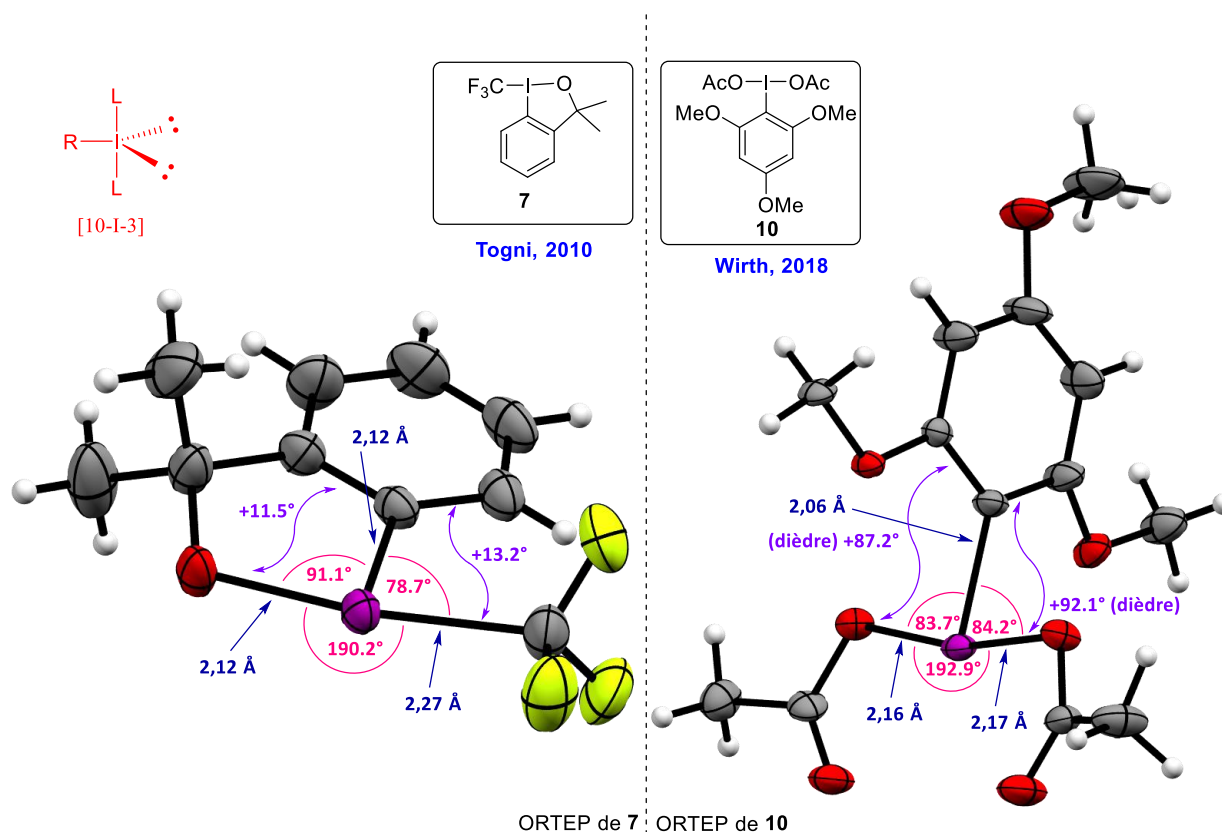


Figure 4 – ORTEPs de deux iodanes- λ^3 : **7** et **10**.

Dans le cas de la molécule **10** de Wirth, la structure est *quasi*-parfaitement C_s-symétrique (l'écart à la symétrie est imputé aux déformations dans le champ cristallin). Les liaisons I-O sont identiques avec une mesure de 2.16 Å. La liaison I-Ar est également légèrement plus courte que celle observée dans le cas du réactif de Togni (ici 2.06 Å vs 2.12 Å). Un repliement des ligands vers le système aromatique est également constaté avec un écart angulaire de 6° par rapport aux angles droits théoriques. En conséquence, la linéarité de la liaison hypervalente est légèrement modifiée (192.9°). La différence fondamentale avec l'iodane de Togni **7** se trouve dans la torsion autour de l'axe I-Ar. En effet, l'axe hypervalent est ici perpendiculaire au plan du cycle (*i.e.* angles de torsions à ~90°).

L'élucidation de la géométrie des iodanes pentavalents (*i.e.* λ^5) a également été rendue possible par la diffraction des rayons X. Le cliché cristallographique du Périodinane de Dess-Martin (**5**) est représenté en Figure 5.^[12] Comme dans le modèle parfait de bipyramide à base carrée [12-I-5], les deux liaisons hypervalentes (3c-4e) placent les ligands oxygénés sur les positions équatoriales, et le groupement aryle en position apicale. Toutes les distances interatomiques I-X (X=O,C) sont sensiblement identiques (2,07–2,11 Å). Tout comme pour l'iodane- λ^3 **10**, une légère inclinaison de $\sim 10^\circ$ des acétates vers le plan de groupement aryle est observée. Finalement, il est possible d'observer que les deux axes hypervalents sont perpendiculaires ($89-90^\circ$). La structure cristalline fait par ailleurs apparaître une interaction additionnelle entre le centre iodé et l'oxygène du carbonyle d'un des acétates d'une molécule adjacente de DMP à une distance de 3,26 Å.

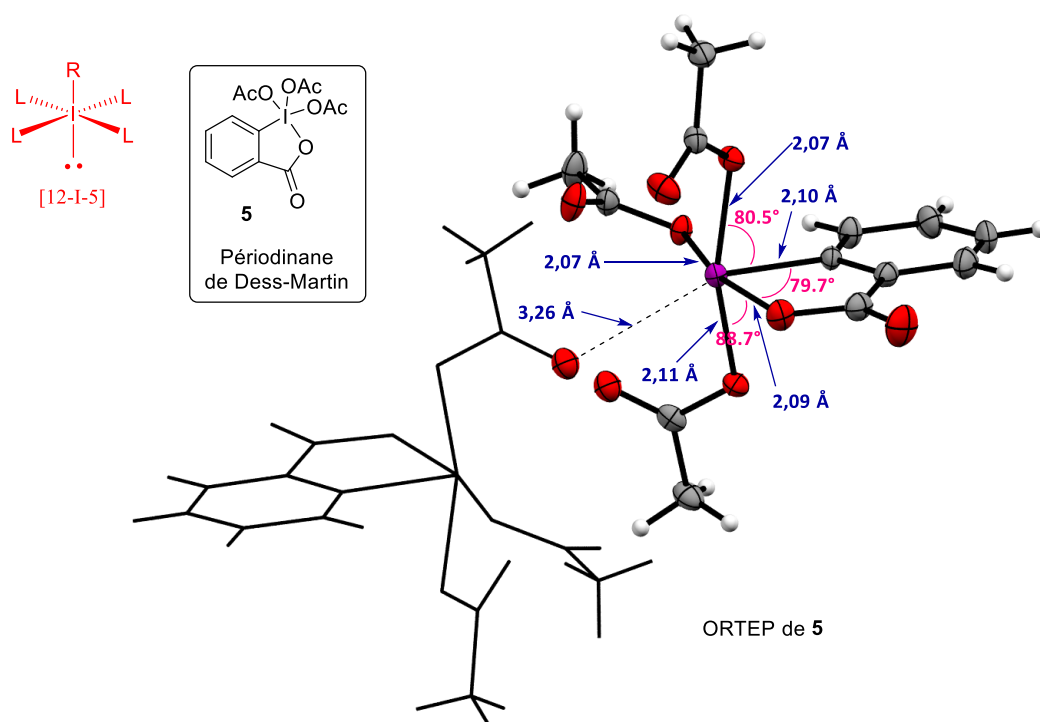


Figure 5 – ORTEP du périodinane de Dess-Martin **5**.

I.1.d Réactivité des iodanes

La polarisabilité de la liaison hypervalente ainsi que sa relative faiblesse en comparaison à la liaison covalente, soulignés au paragraphe I.1.b, confèrent au centre iodé un caractère électrophile particulièrement marqué. La configuration du champ de ligands autour de l'atome d'iode ne demeure pas absolue et les iodanes sont ainsi prompts à réagir avec des nucléophiles, donnant ainsi lieu à des échanges et des couplages de ligands, non sans rappeler la chimie des métaux de transition.

I.1.d.i Échange de ligands

Le champ de ligand de l'atome d'iode peut être perturbé par l'entrée d'un nucléophile présent dans le milieu réactionnel sur le centre hypervalent, conjointement au départ d'un ligand de l'iode. Il existe deux possibilités mécanistiques pouvant régir cet échange (Figure 6) :^[13]

- Selon un mécanisme dit « dissociatif », un ligand **L** peut spontanément quitter l'atome d'iode dans ArIL_2 [10-I-3] pour générer un intermédiaire iodonium $\text{ArIL}^{(+)}$ [8-I-2], sujet par la suite à l'attaque d'un nucléophile **Nu** pour donner naissance à une nouvelle espèce ArILNu [10-I-3].
- Selon un mécanisme dit « associatif », un nucléophile **Nu** peut attaquer l'atome d'iode électro-déficient dans le plan défini par la région hypervalente pour former un adduit transitoire de type $\text{ArIL}_2\text{Nu}^{(-)}$ [12-I-4]. Cet intermédiaire peut alors évoluer spontanément par isomérisation pour faire passer le nouveau ligand **Nu** en position apicale et amener l'un des deux ligands **L** en position basale. Le départ de ce dernier conduit alors à l'espèce ArILNu [10-I-3].

La voie associative est privilégiée de par un coût énergétique moindre pour générer l'iodate intermédiaire $\text{ArIL}_2\text{Nu}^{(-)}$. En effet, contrairement à la voie dissociative, il n'y a pas apparition de nouvelles charges au cours du mécanisme réactionnel.

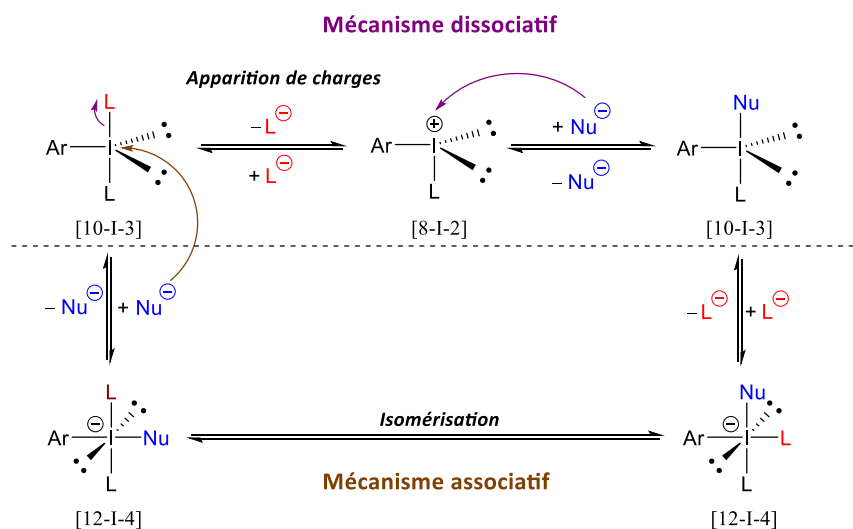


Figure 6 – Echange de ligand : mécanisme dissociatif *versus* associatif

Dans un mécanisme associatif, l'entrée du nucléophile sur le centre iodé est gouvernée par l'existence d'une densité électronique positive dans l'axe de la liaison $\sigma_{\text{I-C}}$ et dans le plan défini par la région hypervalente. C'est la nature même de l'interaction [3c-4e] qui donne naissance à cette région de l'espace électro-déficiente dénommée trou- σ .^[14] Ceci est illustré par le travail

calculatoire de Lüthi et de ses collaborateurs sur le réactif de Togni **7** (Figure 7). Un tel argument peut également être avancé pour expliquer l'interaction intermoléculaire sur le centre hypervalent du DMP (**5**) souligné au paragraphe I.1.c (Figure 5).

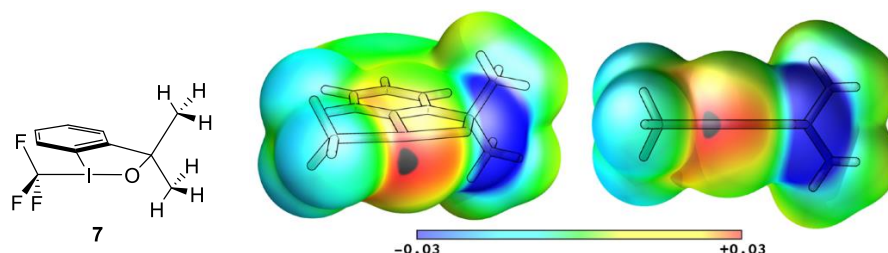


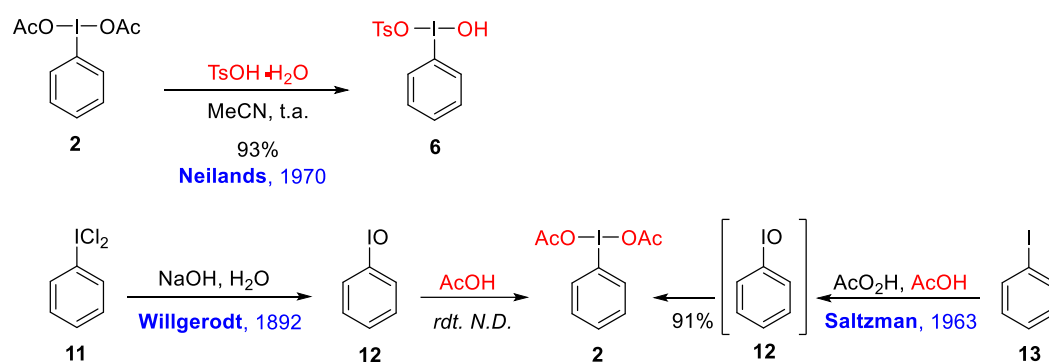
Figure 7 – Potentiel Electrostatique Moléculaire de **7** calculé par DFT.

Les échanges de ligands sont fréquents et triviaux dans le domaine de la synthèse des organoiodanes. La dérivatisation de composés commerciaux tels que le DIB (**2**) ou le BTI (**3**) est aisée, et l'oxydation d'iodures d'aryles suivie d'un échange de ligands *in situ* est également largement plébiscitée. Quelques exemples sélectionnés de synthèses d'iodanes achiraux et chiraux par échange de ligand sont représentés au Schéma 2.

Neiland rapporte en 1970 la synthèse du composé **6**,^[15] qui portera plus tard le nom de « réactif de Koser »,^[16] par traitement du DIB (**2**) en présence d'acide tosylique dans l'acétonitrile avec 93% de rendement, échangeant ainsi les acétates par deux ligands distincts (*i.e.* -OTs & -OH). Willgerodt décrit la première synthèse du DIB (**2**) en 1892 par saponification de PhICl₂ (**11**) pour générer l'iodosylbenzène **12**.^[17] Par simple dissolution de ce dernier dans l'acide acétique glacial suivie d'une évaporation lente du solvant, il isole des cristaux du DIB (**2**) (*NB* : aucun rendement n'est donné). L'échange de ligand survient vraisemblablement avec le solvant. Saltzman propose en 1963 une synthèse efficace (*i.e.* du DIB (**2**)) par simple oxydation de l'iodobenzène (**13**) à l'acide peracétique dans l'acide acétique pour donner l'iodane désiré avec 91% de rendement.^[18]

La synthèse d'iodanes chiraux *via* un échange de ligands est illustrée en deuxième partie du Schéma 2 par le travail de Wirth en 2001 et Ishihara en 2010. Wirth a recours au perborate de sodium pour oxyder les iodoarènes chiraux **14**, pour ensuite traiter l'iodosoarène intermédiaire **15** avec l'hydrate de l'acide tosylique pour générer les analogues chiraux du réactif de Koser **16** avec des rendements chimiques de 60–93%.^[19,20] Mise en évidence par diffraction des rayons X, l'interaction hypervalente fait intervenir l'oxygène du groupement méthoxy porté par le centre stéréogène en *ortho* de l'iode, comme indiqué en pointillés sur le schéma 2.^[19] Ishihara utilise quant à lui le Selectfluor® pour oxyder le composé **17** et générer un (difluoroiodo)arène chiral intermédiaire **18**, converti à son tour dans l'acide acétique *via* un double échange de ligands avec le solvant pour donner le composé **19** avec 90% de rendement.

Iodanes achiraux:



Iodanes chiraux:

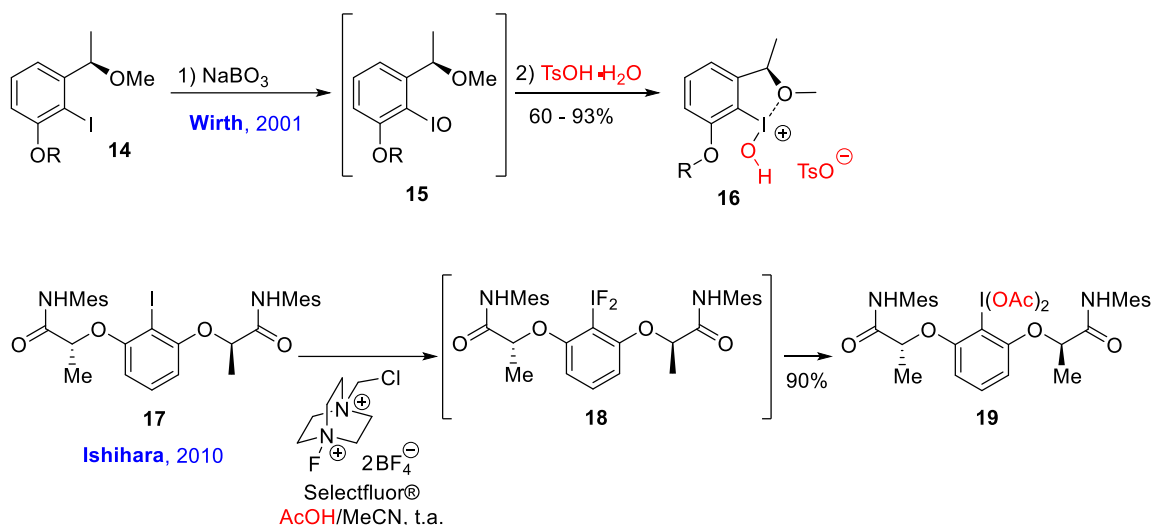


Schéma 1 – Exemples de synthèse d'iodanes par échange de ligands

I.1.d.ii Élimination réductrice et couplage de ligands

L'élimination réductrice est définie en chimie organométallique comme une étape élémentaire dans laquelle un centre métallique pourvu d'un haut degré d'oxydation voit celui-ci diminuer de deux unités, de manière concomitante à la formation d'une liaison σ entre deux ligands qui quittent alors la sphère de coordination du métal, et ce dans un mécanisme le plus souvent concerté.^[21] La chimie de l'iode hypervalent définit quant à elle l'élimination réductrice comme la réduction d'un centre iodé $-\lambda^3$ (*i.e.* en iode monovalent) ou $-\lambda^5$ (*i.e.* en iode trivalent) résultant du départ de deux ligands de la sphère de coordination de l'halogène, souvent accompagné de la formation d'une nouvelle liaison σ entre les deux espèces partantes. Ce phénomène est gouverné par le caractère nucléofuge remarquable du groupe aryliodonio, supérieur à celui du groupe triflate par un facteur 10^6 .^[22] À ce propos, Ochiai lui attribue en 2003 l'appellation d'« hypernucléophile ».^[23]

Plusieurs voies d'élimination réductrice sont identifiées à ce jour :

· L'élimination réductrice α

Il s'agit d'une réaction qui a lieu en présence d'une base. Dans le cas de sels d'arylcényliodonium **20**, la base vient déprotoner en α de l'iode pour générer l'ylure d'iodonium intermédiaire **21**, qui à son tour fragmente avec le départ de l'iodure d'aryle et la formation d'une espèce carbénique **22** (Schéma 2). Ochiai montre en 1988 qu'il est possible de piéger le carbène formé par C-H insertion en générant notamment les composés **24** et **26** à partir des sels d'aryliodoniums **23** et **25** avec de bons rendements chimiques.^[24]

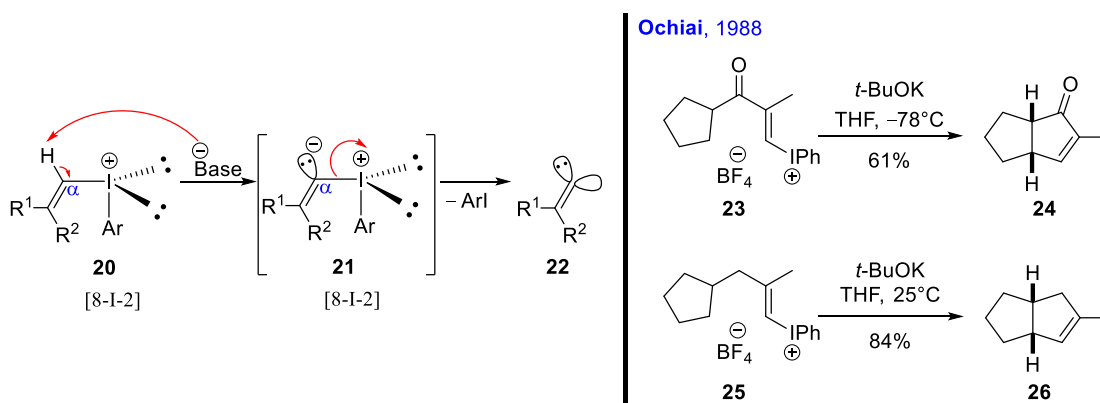


Schéma 2 – Mécanisme de l'élimination réductrice α et exemple d'application par Ochiai.

· L'élimination réductrice β

Cette réaction permet quant à elle la formation de doubles liaisons C=C, C=O ou C=N (Schéma 3). De manière concertée, l'élimination d'un proton en β de l'iode conduit au départ d'un iodure d'aryle à partir d'une espèce $-\lambda^3$ de type **27**, ou d'un iodane- λ^3 à partir d'une espèce $-\lambda^5$ telle que **28**. L'oxydation d'alcools au Périodinanane de Dess-Martin (**5**) fait intervenir l'intermédiaire **29** après échange d'un ligand acétate, qui subit une élimination réductrice β intramoléculaire conduisant à l'espèce trivalente **30** et au carbonyl attendu (Schéma 3).^[25]

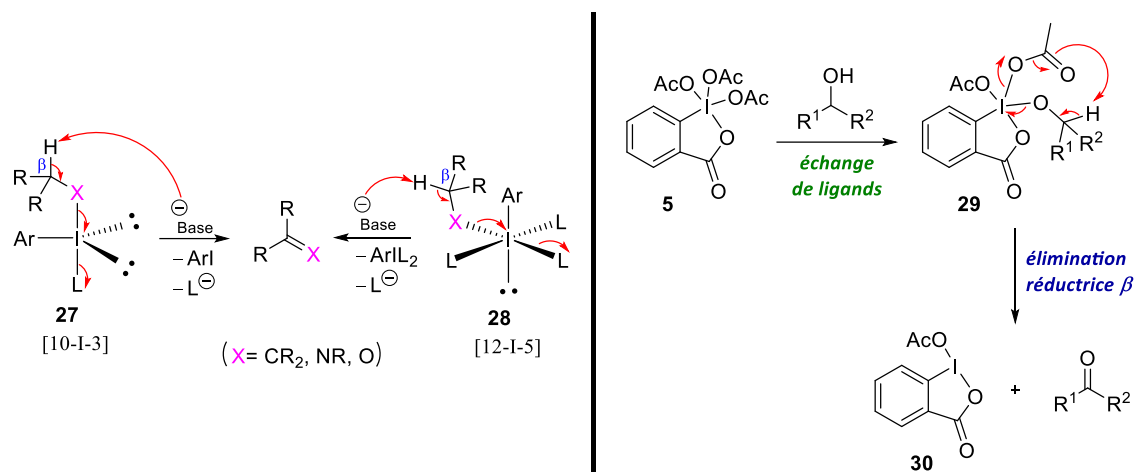


Schéma 3 – Mécanisme de l'élimination réductrice β et exemple de l'oxydation d'alcools au DMP (5).

L'élimination réductrice avec couplage de ligands

Il s'agit d'un phénomène considéré comme analogue à celui qui existe dans les complexes de métaux de transition, bien que certaines différences subsistent. Le mécanisme de couplage n'est à ce jour pas pleinement élucidé, et il est supputé qu'il réponde aux mêmes règles de symétrie orbitale que celles décrites par Woodward et Hoffmann,^[26] en analogie avec l'étude (orbitale) de la fragmentation de phosphoranes de type PR₅.^[27] Les couplages de ligands ne peuvent donc avoir lieu qu'entre entités situées dans le même plan (*i.e.* plan équatorial) ou sur le même axe (*i.e.* axe apical). Il est par conséquent interdit d'envisager un couplage entre un ligand équatorial et un ligand apical (Schéma 4). Le système peut cependant évoluer selon un réarrangement configurationnel appelé *pseudo*-rotation de Berry, intervertissant les ligands apicaux et équatoriaux.^[28] Cette réaction peut être exemplifiée par le travail pionnier de Beringer en 1965 sur l'alcynylation de β-dicétones (Schéma 4).^[29] L'auteur transfère un ligand alcynyle sur le substrat **31** grâce à l'iodane **32** avec un rendement chimique de 73%. Dans un registre plus moderne, Olofsson rapporte quant à elle en 2016 l'utilisation du vinylbenziodoxole **35** dans une réaction de transfert de ligand sur le nitroalcane **34** (Schéma 4).^[30] De manière inattendue, elle isole majoritairement le produit **37** avec jusqu'à 57% de rendement. L'auteur ne propose cependant pas de mécanisme réactionnel pour rationaliser cette observation.

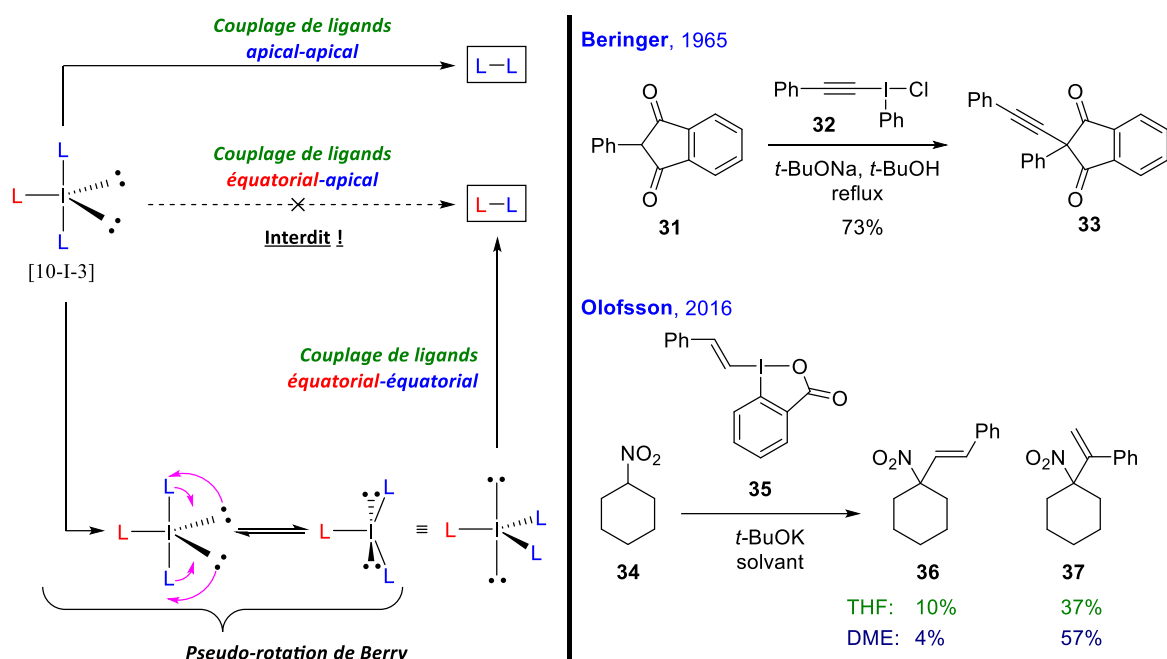


Schéma 4 – Couplage de ligands et pseudo-rotation de Berry. Exemples d'élimination réductrice par couplage de ligand.

La chimie des métaux de transition autorise les couplages allyliques et homoallyliques de par la capacité du métal à migrer sur le système π du ligand. Un complexe métallique à 16 électrons peut en effet accueillir dans sa sphère de coordination les deux électrons d'une liaison π , avec dès lors la possibilité pour le centre métallique de migrer par métallotropisme sur la chaîne carbonée insaturée (Schéma 5).^[21] De manière similaire, les couplages allyliques sont également permis en chimie de l'iode hypervalent *via* un phénomène pouvant être qualifié de tautomérie conduisant à la migration du centre iodé sur le système π du substrat.

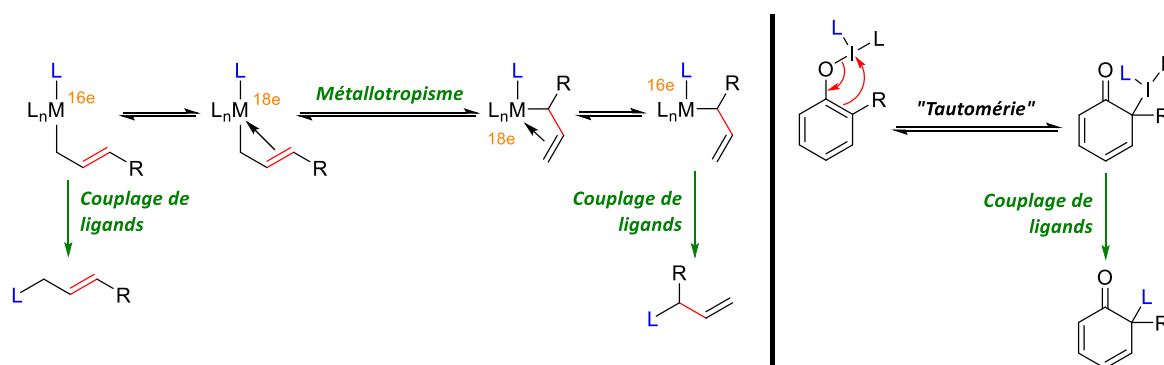


Schéma 5 – Couplage allylique de ligands.

I.2 Chimie des iodanes et stéréosélectivité

Les iodanes constituent une alternative viable économiquement et écologiquement à certains métaux lourds tels que le plomb, le thallium ou le chrome. En effet, ils sont capables de mimer la réactivité de complexes de ces éléments de transition, tout en présentant une toxicité faible pour l'homme et un impact limité sur l'environnement.

I.2.a Réactions médiées par l'iode hypervalent

Les réactifs iodés hypervalents sont de puissants outils d'oxydation en synthèse organique, capables de déshydrogéner des substrats et de transférer leurs ligands, avec la possibilité d'accomplir ces transformations de manière asymétrique. Quatre grandes réactions médiées par l'iode hypervalent ont donné lieu jusqu'à présent à de nombreuses applications en synthèse asymétrique^[4,31,32] : l' α -fonctionnalisation de cétones, la bis-fonctionnalisation d'alcènes, la désaromatisation oxydante de phénols ou encore la synthèse de sulfoxydes chiraux (Figure 8).

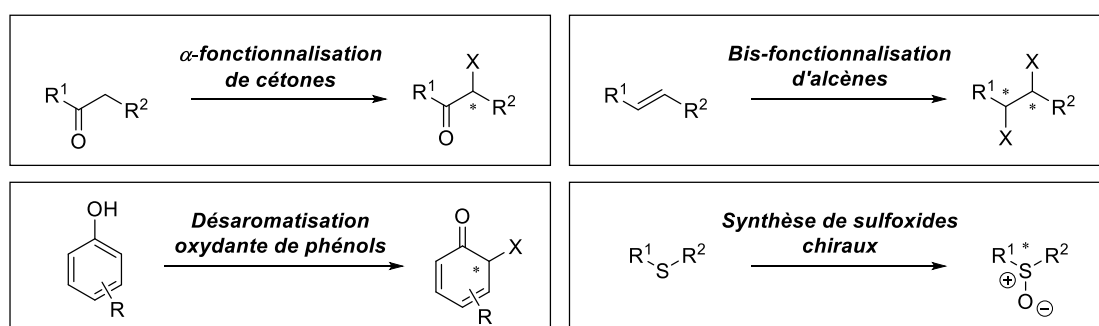


Figure 8 – Réactions en chimie de l'iode hypervalent aboutissant à la création d'un centre asymétrique.

I.2.b Stéréocontrôle par le substrat, l'additif, le réactif.

L'induction asymétrique en chimie organique fait intervenir de manière systématique un transfert de chiralité. Le point de divergence réside dans le rôle de l'espèce initialement porteuse de cette chiralité, qu'elle transférera dans l'étape stéréodiscriminante de la réaction chimique. On parle de stéréocontrôle par le substrat, l'additif, ou le réactif.

Un contrôle par le substrat implique qu'un élément de chiralité (*i.e.* un stéréocentre, axe de chiralité, hélicité) soit installé sur la structure de manière préalable. C'est le cas pour la spirocétalisation diastéréosélective du phénol **38** dans le trifluoroéthanol en présence de DIB (Schéma 6).^[33] La réaction procède *via* un double échange de ligand (*i.e.* intermoléculaire puis intramoléculaire), conduisant aux intermédiaires **40a/40b**, pour lesquels le groupement *tert*-butyle présent sur le spirocycle iodé se place préférentiellement en position équatoriale (**40b**),

favorisant ainsi la formation du spirocétal (S,S)-**41** avec un ratio diastéréoisomérique supérieur à 95:5.

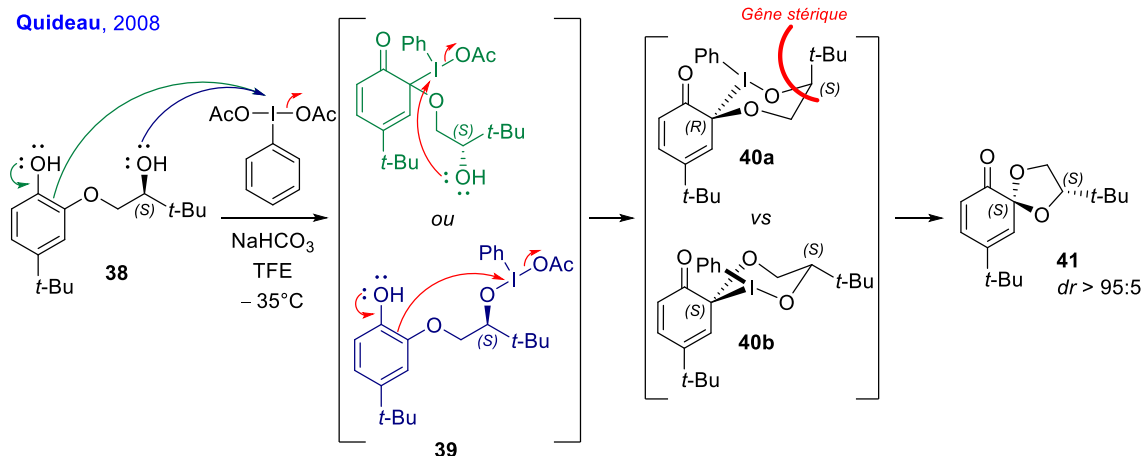


Schéma 6 – Spirocétalisation diastéréosélective de **38**

Le contrôle par l'additif est envisageable lorsqu'il est possible de favoriser un état de transition où l'additif intervient avec un comportement stéréodiscriminant vis-à-vis du substrat. Le travail de Waser et ses collaborateurs en 2013 fait appel à l'utilisation de l'ammonium chiral (S)-**44** dans la réaction d'alcynylation énantiosélective du β -cétoester **42**. L'additif, présent à hauteur de 3 %mol, joue le rôle de contre ion du carboxylate dans l'étape stéréodéterminante (*i.e.* intermédiaire **46**), pour générer stéréosélectivement le carbène **47** et conduire *in fine* après migration 1,2-sigmatropique à l'alcyne **45** avec de très bons rendements et des excès énantiomériques (*ee*) allant jusqu'à 79% (Schéma 7).^[34] Maruoka et ses collaborateurs atteignent l'année suivante jusqu'à 94% d'excès énantiomérique selon cette même approche.^[35]

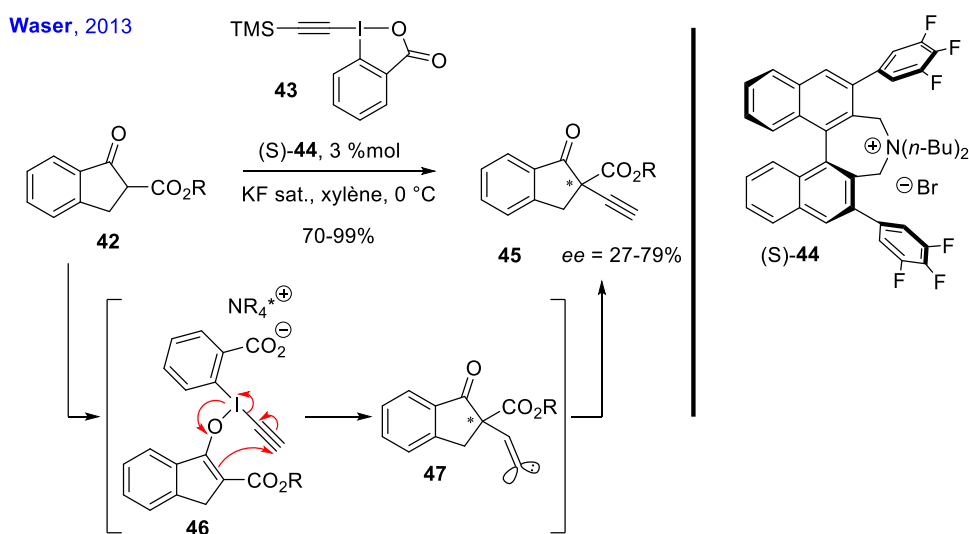


Schéma 7 – Transfert énantiosélectif d'alcyne *via* un additif chiral.

L'approche la plus largement utilisée demeure l'emploi d'espèces iodées hypervalentes chirales pour des applications stœchiométriques, et d'iodoarènes chiraux et oxydables *in situ* pour des applications catalytiques. La Figure 9 rassemble une sélection non-exhaustive de composés où l'atome d'iode est installé sur un squelette carboné chiral.^[32,36] Y sont figurés les meilleurs résultats d'induction de chiralité réalisés par ces objets (*i.e.* *ee* ou *dr*), ainsi que les réactions chimiques concernées.

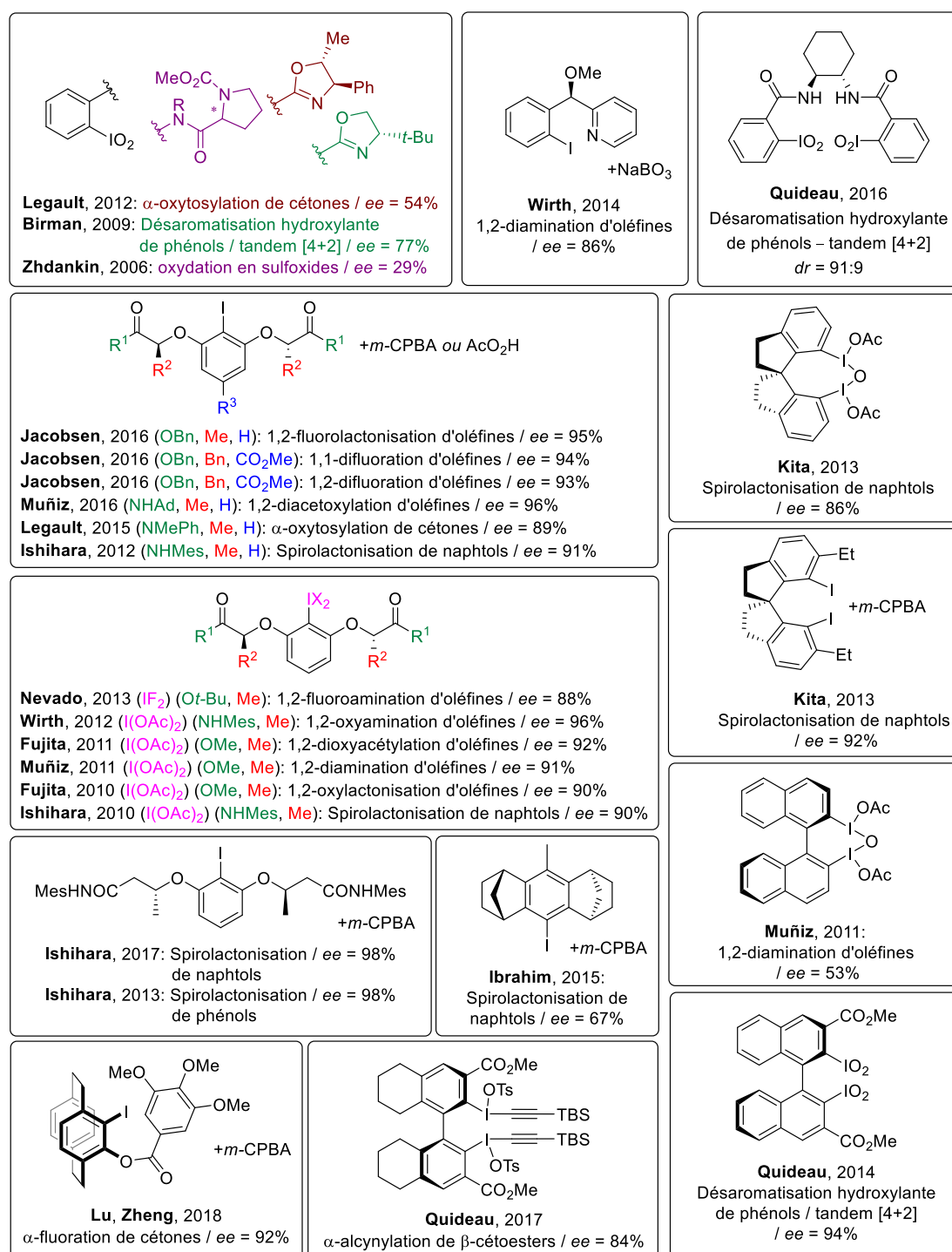


Figure 9 – Sélection d'iodanes chiraux et inductions asymétriques.

Comme il est possible de le constater en Figure 9, deux types de chiralité sont principalement exploités par la chimie des iodanes : la chiralité centrale, et la chiralité axiale. Il ressort également un certain appétit de la part de la communauté des chimistes de l'iode hypervalent pour le motif bis-lactate, très souvent employé dans une grande variété de réactions, avec des inductions asymétriques souvent excellentes.^[32,36]

I.3 La spirolactonisation asymétrique de Kita

Par définition, la spirolactonisation oxydante des phénols est une réaction d'oxydation désaromatisante sur une molécule phénolique substituée d'un bras aliphatique porteur d'un acide carboxylique, conduisant à la formation d'une spirolactone. C'est l'une des nombreuses sous-classes de réactions appartenant à la grande famille des désaromatisations oxydantes de phénols. S. Quideau et ses collaborateurs dressent dans leur revue de 2016 un bilan complet et détaillé de ces transformations ainsi que de leurs applications dans le domaine de la synthèse de produits naturels.^[37]

I.3.a Historique de la réaction

Bien que les premiers exemples de spirolactonisation oxydante de phénols remontent à la fin des années 1950,^[38] il faut attendre 1987 pour que Tamura et ses collaborateurs (dont Yasuyuki Kita) montrent que cette réaction peut être mise en œuvre en faisant appel aux iodanes (*i.e.* au BTI (**3**)) (Schéma 8a).^[39] Ils illustrent cette transformation par la cyclisation des composés **48–51** avec des rendements de 59–86% dans l'acétonitrile. De manière intéressante, l'amide **51** cyclise par l'oxygène du carbonyle et les auteurs isolent la spirolactone **53** avec 69% de rendement. Le groupe de recherche de Kita publiera seulement 20 ans plus tard le premier exemple de spirolactamisation (Schéma 8b).^[40]

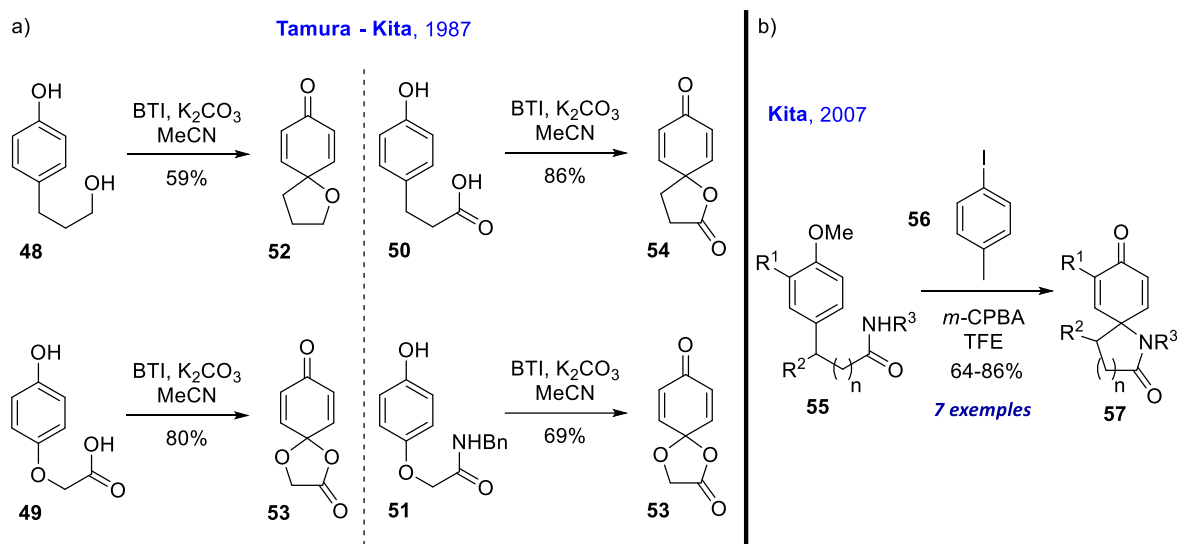


Schéma 8 – a) Premiers exemples de spirolactonisation. b) Premiers exemples de spirolactamisation.

Le mécanisme de la désaromatisation oxygénante de phénol communément accepté aujourd'hui est proposé en 1999 par Antus et Pelter.^[41] Dans cet exemple classique d'*umpolung*, deux voies mécanistiques sont possibles : une voie associative où l'élimination réductrice du centre iodé intervient de manière concertée avec l'entrée du nucléophile (*i.e.* la fonction acide carboxylique dans **59**) en *ortho* du phénol, et une voie dissociative où l'élimination réductrice se déroule préalablement, libérant un ion phénoxonium (**60**) qui subit alors l'attaque du carboxyle pour conduire au spirocycle **61** (Schéma 9).

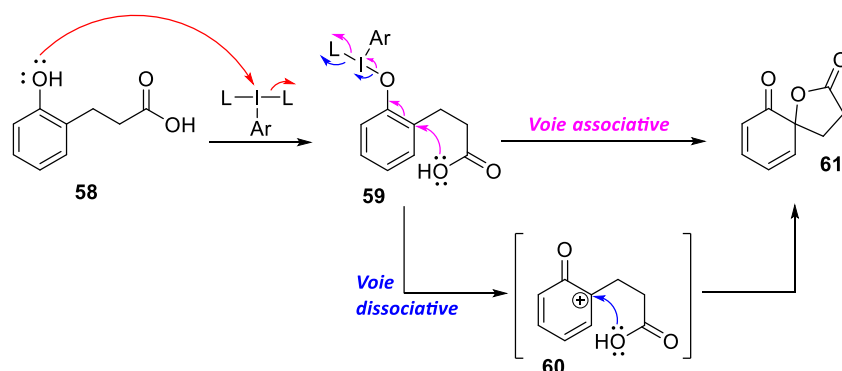


Schéma 9 – Voies mécanistiques de la spirolactonisation de phénols.

Historiquement, la méthodologie de Kita est rapidement employée en synthèse totale, et plus particulièrement en 1993 par les groupes de Wipf et McKillop qui publient avec quelques mois d'écart deux synthèses totales de l'aranorosine (**64**) (Schéma 10).^[42,43] La structure présente un spirolactol central, ce qui en fait une cible de choix. Wipf et ses collaborateurs construisent en amont de la synthèse cette partie de la molécule par la spirolactonisation en présence de DIB de

la tyrosine protégée **62** pour donner avec 35–40% de rendement l'intermédiaire **63**. Ils accèdent ensuite à la cible en 7 étapes de synthèse avec 9% de rendement. McKillop et ses collaborateurs optent quant à eux pour une cyclisation tardive de l'intermédiaire avancé **66** pour former le lactol **65** avec 39% de rendement. Ils génèrent finalement la molécule naturelle *via* une double réaction d'époxydation avec un rendement chimique de 55%.

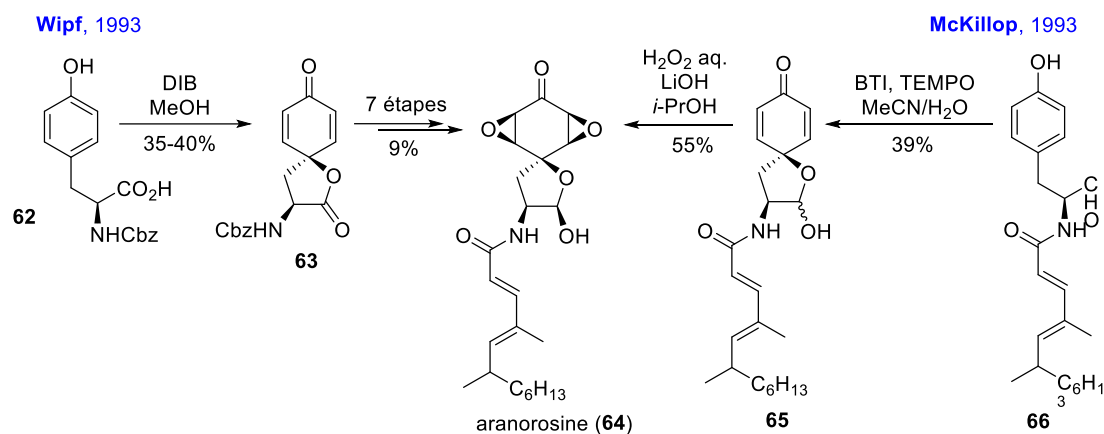


Schéma 10 – Synthèses totales de l'aranorosine **64** par Wipf et McKillop en 1993.

Beaucoup plus récemment, Lewis et ses collaborateurs réalisent en 2015 la synthèse de la spirolactone naturelle arnottine II (**69**) par saponification de son précurseur biosynthétique présumé l'arnottine I (**67**) et spirolactonisation de l'intermédiaire ouvert instable (**68**) en présence de BTI dans le HFIP avec un rendement modeste de 56% (Schéma 11).^[44]

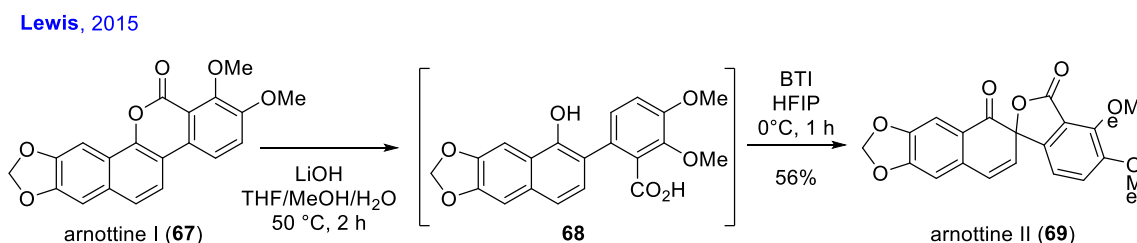


Schéma 11 – Synthèse totale de l'arnottine II **260** *via* une spirolactonisation de Kita.

I.3.b Approches asymétriques

Tout comme de nombreuses réactions de la chimie de l'iode hypervalent, la spirolactonisation de Kita fait l'objet d'une grande attention pour le développement de méthodologies asymétriques efficaces (Figure 10). Il ressort en premier constat que toutes les structures utilisées dans cette chimie sont C₂-symétriques. Le groupe de Kita au Japon est le premier en 2008 à aborder la question de l'induction de chiralité (*i.e.* pour la spirolactonisation de phénols) avec l'emploi d'iodanes spirobiindaniques, des édifices moléculaires à la frontière entre chiralité centrale et chiralité axiale. Le spirobiindane ponté μ -oxo (*i.e.* pont oxygéné entre

deux centres hypervalents) (R)-**72** donne de premiers résultats satisfaisants avec des excès énantiomériques culminant à 86% à -50 °C pour des naphthols **70** *para*-substitués par des groupements alkyle (*i.e.* -4-Et, -4-Cy, -4-Bn).^[40] L'installation des substituants en *ortho* de l'iode permet aux auteurs d'optimiser une approche catalytique *via* une oxydation *in situ* au *m*-CPBA. Le pré-catalyseur (R)-**75**, engagé à hauteur de 15 %mol à 0 °C, fournit les produits **71** avec une distribution d'*ee* homogène (80–92%) pour des substrats pourtant disparates (*i.e.* **70** monosubstitués sur l'un ou l'autre noyau aromatique par -Br, -Bn, -Ph, -OBn, -Me, -N₃). La rigidité du squelette biindanique et les inductions asymétriques qui en résultent inspirent les travaux d'Ibrahim en Irlande avec la conception du pré-catalyseur C₂-symétrique (-)-**77**, et son utilisation en spirolactonisation de naphthols avec des excès énantiomériques modestes (*i.e.* max. 67% *ee*).^[45] Kita opte en 2017 pour une structure présentant un axe de chiralité pur (*NB* : sans ambiguïté avec la chiralité centrale) avec le système binaphtyl (S)-**74**, induisant jusqu'à 78% *ee* pour 7 exemples rapportés (*i.e.* naphthols **70** monosubstitués -3-Ph, -4-Cl, -4-Et, -5-Br, -5-N₃, -5-OBn, -6-N₃). Ishihara et ses collaborateurs utilisent quant à eux avec succès des iodanes/iodoarènes présentant un motif bis-lactate, plus flexible et s'affranchissant donc d'un squelette carboné rigide, tels que **76**, **78** ou **79**.^[46,47] Ils s'inspirent pour cela des travaux antérieurs de Fujita.^[48] Leurs meilleurs résultats, en 2017, font état d'excès énantiomériques systématiquement supérieurs à 90% pour une gamme de substrats pourtant très contrastée de 1-naphthols **70** (-4-Cl, -4-Br, -4-Ph, -4-CO(*p*-BrC₆H₄), -3-CH₂OBn, -6-OMe, -5-NHTs) et de 2-naphthols (non représentés).^[47] Ces mêmes auteurs s'intéressent également en 2015 à l'emploi d'un contre ion chiral en analogie notamment au travail de Waser (*vide supra* Schéma 7),^[49] et emploient une technologie ayant déjà fait ses preuves en terme de TON catalytique (*i.e.* « *turn-over number* », le nombre de cycles réalisables par le catalyseur) au sein de leur groupe de recherche.^[50,51] L'iodure de l'ammonium chiral de Maruoka^[52] (R)-**73** est introduit en quantité catalytique en présence de peroxyde d'hydrogène pour générer *in situ* l'ion hypoiodite qui jouera le rôle d'agent désaromatisant. Ils accèdent ainsi avec de bons rendements chimiques aux spirolactones **71** avec des valeurs d'induction asymétrique jusqu'à *ee* = 92%.

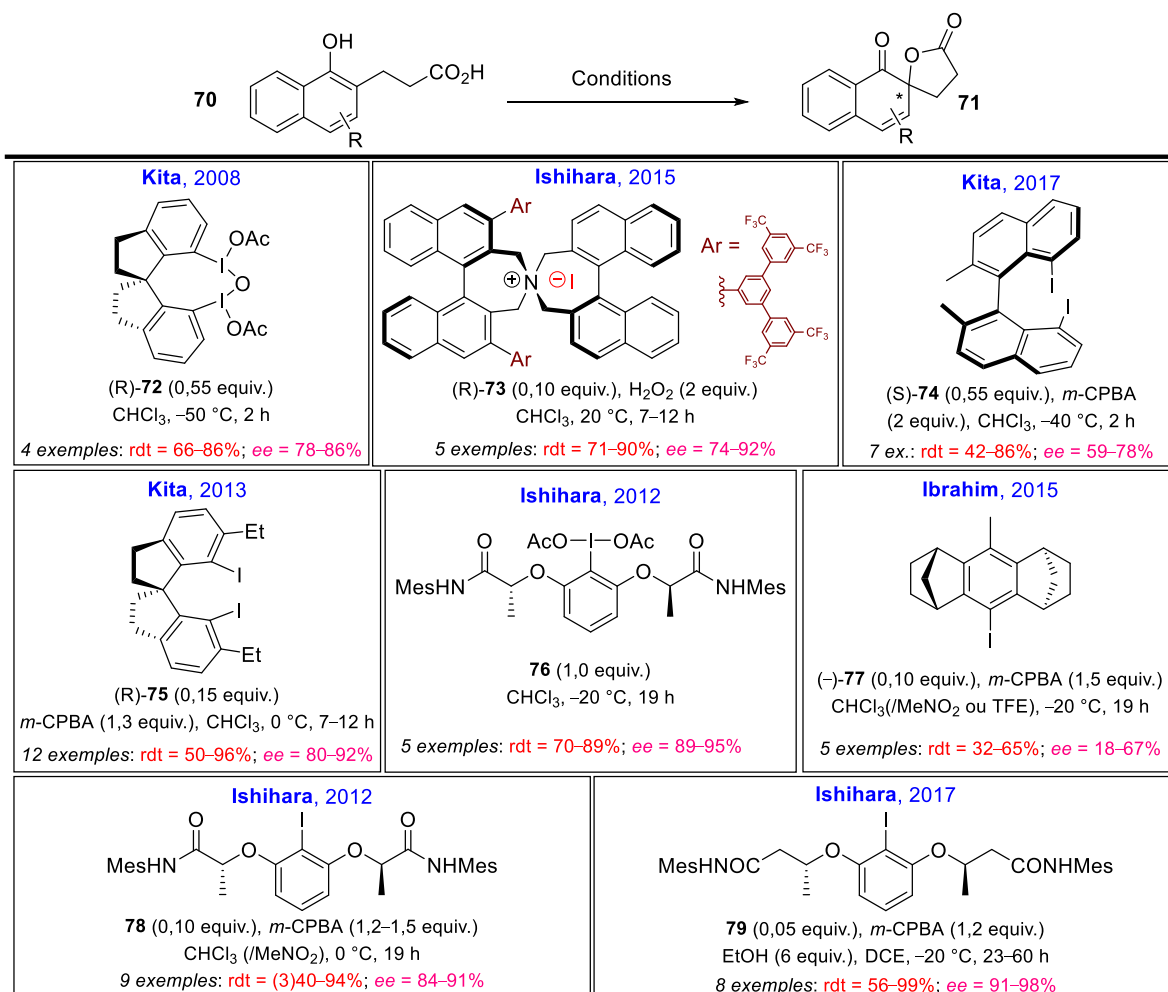


Figure 10 – Spirolactonisation asymétrique de naphthols

Dans les cas des espèces iodaniques issues des composés organoiodés **78** et **79**, Ishihara et ses collaborateurs ne rationalisent pas les énantiosélectivités observées. Ils proposent cependant que ces structures soient en réalité rigidifiées par la formation de liaisons hydrogènes entre les amides et les ligands de l'iode (Figure 11). Dans le cas des iodanes **80** (*i.e.* dérivés -λ³ de l'iodoarène **79**), la substitution du carbonyle par un groupement méthylène permet d'apporter plus de flexibilité à la structure, favorisant la formation des liaisons hydrogènes qui sont clairement observées à l'état solide (*i.e.* par diffraction des rayons X, voir ORTEP en Figure 11). Cette technologie se montre efficace en spirolactonisation de phénols avec des inductions asymétriques de 91-98% *ee*.^[53] Morifumi Fujita s'essaye à rationaliser le stéréocontrôle permis par ces structures et invoque le fait que la forme « hélicoïdale » qui résulte de la conformation des deux fragments lactamides bloque totalement l'accès aux deux faces *Si* de l'iodane (Figure 11).^[54]

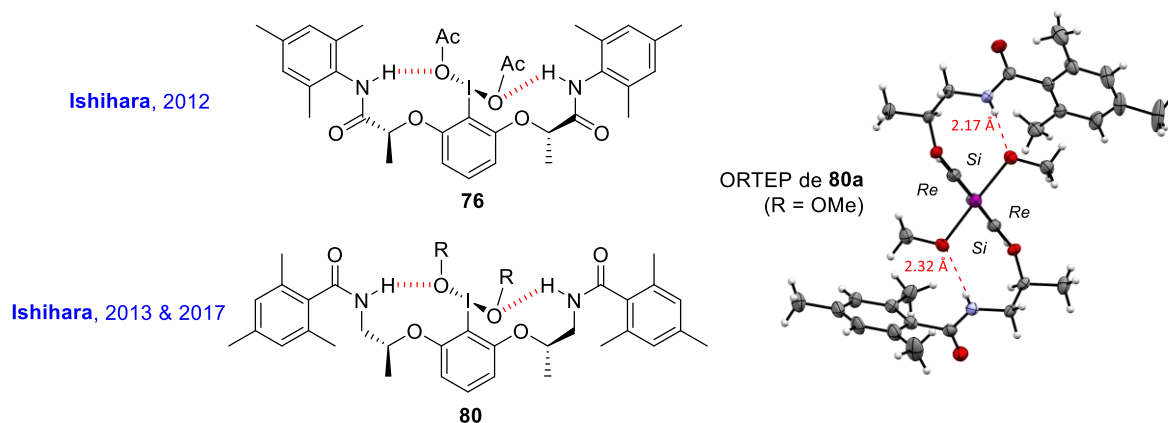


Figure 11 – Rigidification des structures par liaison hydrogène dans **76** et **80**.

Dans les cas des structures à chiralité *pseudo*-axiale **75** et **77** et axiale **74** d'Ibrahim et Kita, les auteurs expliquent l'induction asymétrique pour l'acide **70a** (Schéma 12). Ibrahim propose que le système naphtylique vienne se placer de telle sorte que les interactions stériques avec le pont éthylène soient minimisées (**ET1**), avec une attaque du nucléophile sur la face libre conduisant à la spirolactone (R)-**71a**. Kita propose quant à lui un état de transition *quasi* identique pour ses deux structures, où l'approche du substrat minimise les interactions stériques avec le fragment indanique (**ET2**) / naphtylique (**ET3**) situé dans le plan sécant. Dans les deux cas la cyclisation intervient sur la face *Re* du naphtol, conduisant à la spirolactone (R)-**71a**.

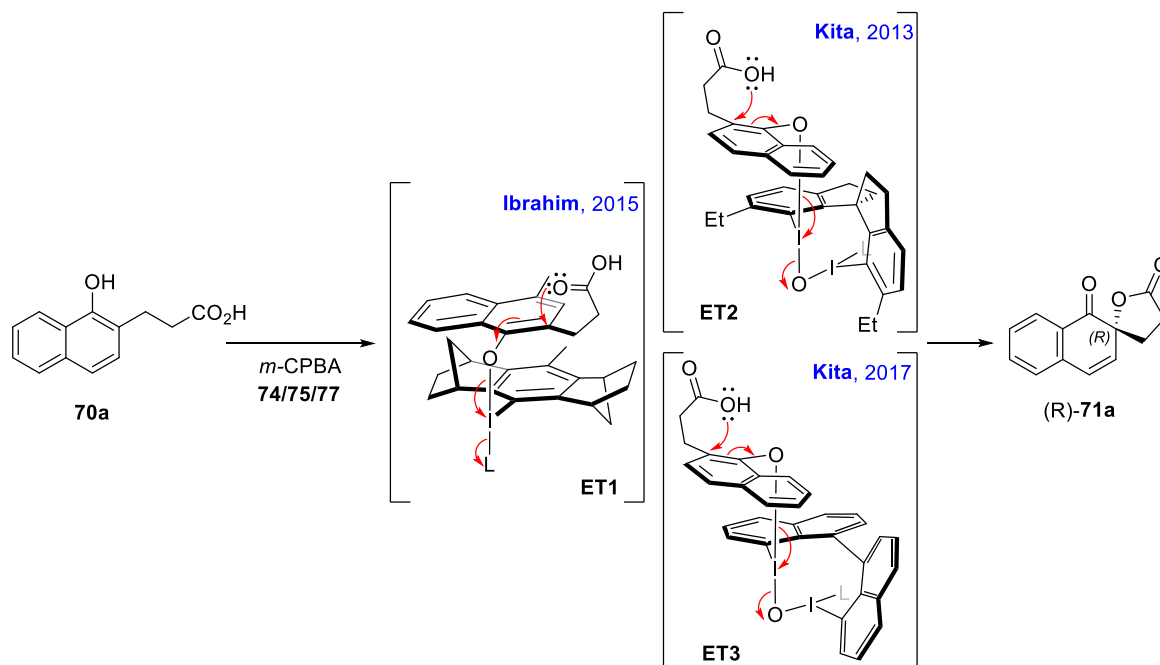


Schéma 12 – Rationalisation du stéréocontrôle pour les structures à squelette rigide.

I.4 Les alcaloïdes du Quinquina

Le Quinquina est un arbuste du genre *Cinchona* de la famille *Rubiaceae* originaire de la Cordillère des Andes au centre du Pérou et de la Bolivie, et découvert au 17^{ème} siècle par des missionnaires jésuites.^[55] Il est cultivé pendant l'époque coloniale sur les terres d'Asie et d'Afrique pour son écorce riche en alcaloïdes aux propriétés antipaludiques, antipyrétiques et tonifiantes. En 1939, près de 90% de la production mondiale provient de Java en Indonésie Néerlandaise. Avec les destructions des zones de plantation pendant la guerre et le développement d'antipaludiques de synthèse au milieu des années 1950, la culture du Quinquina s'est progressivement recentrée en Amérique du sud avec une production actuelle de 10 000 tonnes par an. L'écorce de cet arbre contient en effet jusqu'à 6,5% d'alcaloïdes totaux en masse sèche. On dénombre une trentaine d'alcaloïdes connus, avec quatre composés majoritaires présents à hauteur de près de 60% : la quinidine (**81**), la cinchonine (**82**), la cinchonidine (**83**) et la quinine (**84**) (Figure 12).

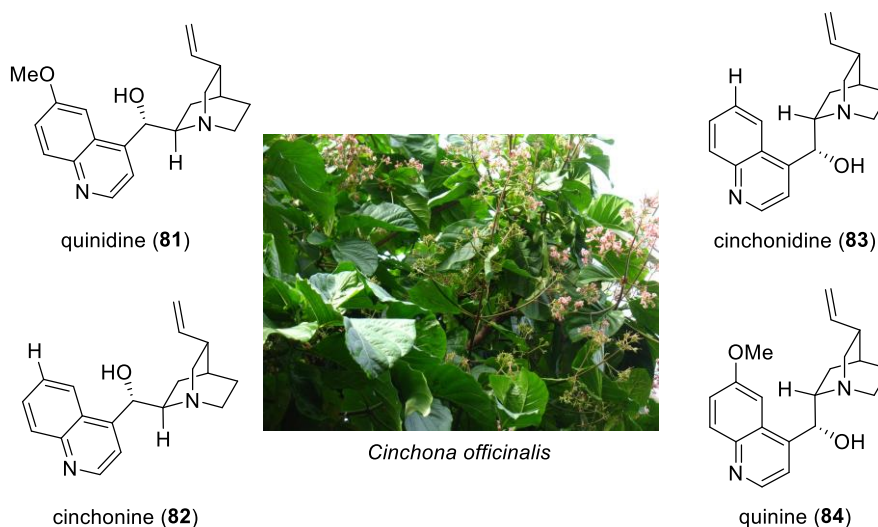


Figure 12 – Les quatre alcaloïdes majoritaires du Quinquina

Les alcaloïdes du Quinquina trouvent depuis maintenant 50 ans de nombreuses applications en synthèse organique asymétrique,^[56] notamment en tant que catalyseurs basiques chiraux (*e.g.* dans des réactions de type Michael, Baylis Hillman), ligands (*e.g.* dihydroxylation métallo-catalysée), ou encore catalyseurs par transfert de phase (*e.g.* α -fonctionnalisation de carbonyles, additions de Michael, époxydation d'énones). Du point de vue de la réactivité de ces structures, l'azote du bicyclic quinuclidine est 1000 fois plus basique que celui du noyau quinoléine. La quaternarisation sélective de cet azote est donc un moyen efficace pour accéder à des catalyseurs par transfert de phase conservant le caractère basique de la quinoléine. Ces structures sont également capables d'une assistance par liaison hydrogène au travers du groupement hydroxyle situé à mi-chemin entre les deux sites basiques. La richesse du noyau

quinoléine ajoute à cela la possibilité de former des complexes π avec des noyaux aromatiques pauvres.

1.5 Objectifs

La bibliographie fait état d'une large prépondérance d'un stéréocontrôle par le réactif en spirolactonisation de naphthols. Cela implique la construction par la synthèse organique d'édifices chiraux souvent complexes et onéreux. Seuls les travaux d'Ishihara et ses collaborateurs faisant appel à l'ammonium chiral de Maruoka tendent vers une approche de contrôle par l'additif, bien qu'il s'agisse en réalité du contre cation de l'oxydant lui-même (*NB* : La publication de leurs résultats intervient chronologiquement au même moment que le travail présenté dans ce manuscrit). Il convient également de mentionner les travaux de Maruoka, en 2014, qui parvient à construire indirectement le motif spirolactonique en utilisant son ammonium quaternaire chiral, *via* l'alcynylation asymétrique d'un β -cétoester (*ee* = 94%) suivie d'une étape de cyclisation électrophile.^[35]

C'est dans ce contexte que l'équipe du Pr. Stéphane Quideau s'est intéressé au développement d'une méthodologie de spirolactonisation en milieu biphasique faisant usage d'iodanes- λ^3 simples et commerciaux de type PhIL_2 , tels que le DIB (**2**) (*i.e.* $\text{PhI}(\text{OAc})_2$) ou le BTI (**3**) (*i.e.* $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$), en présence d'un catalyseur par transfert de phase biosourcé dérivé des alcaloïdes du Quinquina.

II. Développement méthodologique pour la spirolactonisation asymétrique de naphthols de Kita

II.1 Description de l'approche

L'élaboration d'une méthodologie de spirolactonisation en milieu biphasique impose la formation préalable d'un carboxylate de l'acide **70a** en présence d'une base minérale (*e.g.* carbonates et bicarbonates de sodium, de potassium, et de césium) dans le but de rendre le substrat hydrosoluble (**70a¹**) comme illustré en schéma 13. Dès lors, une métathèse d'ion peut avoir lieu avec un ammonium chiral issu de la quaternarisation d'un des quatre alcaloïdes majoritaires du Quinquina (*i.e.* quinidine (**81**), cinchonine (**82**), cinchonidine (**83**) ou quinine (**84**)), pour former la paire **70a²**. Un transfert de phase serait alors possible grâce au caractère organosoluble de l'ammonium. L'espèce phénolique se retrouve alors en présence d'un iodane- λ^3 et peut réagir sur le centre iodé par échange de ligand (**70a³**). Le carboxylate peut alors rentrer en *ortho* de la fonction phénolique, entraînant de manière concertée l'élimination réductrice du centre hypervalent pour conduire à la spirolactone **71a**. Cette spirocyclisation se produit sous l'influence de l'environnement chiral apporté par l'ammonium, impliquant la possibilité d'une discrimination diastéréofaciale.

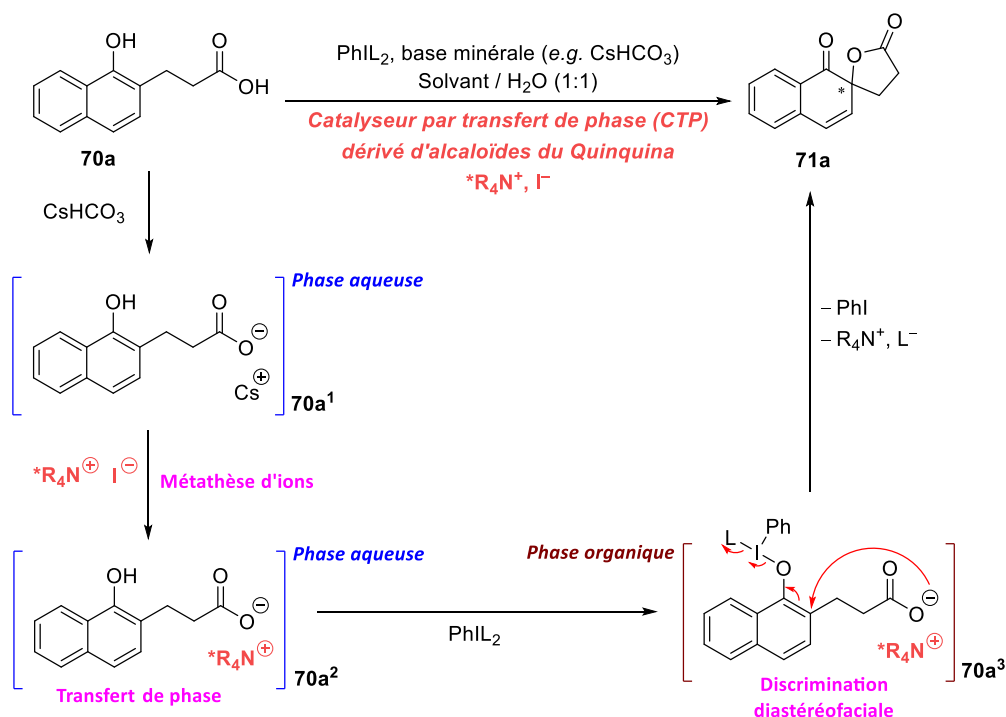


Schéma 13 – Spirolactonisation asymétrique et catalyse par transfert de phase

II.2 Résultats préliminaires et optimisation

C'est le substrat **70a** (*i.e.* le plus simple) qui est sélectionné pour la mise au point des conditions réactionnelles. Ce dernier est synthétisé à partir du 1-naphtol (**85a**) commercial par condensation avec l'acide acrylique en catalyse acide, suivie de la saponification de la lactone intermédiaire **86a**, pour finalement être isolé avec un rendement de 31% sur deux étapes (Figure 13).

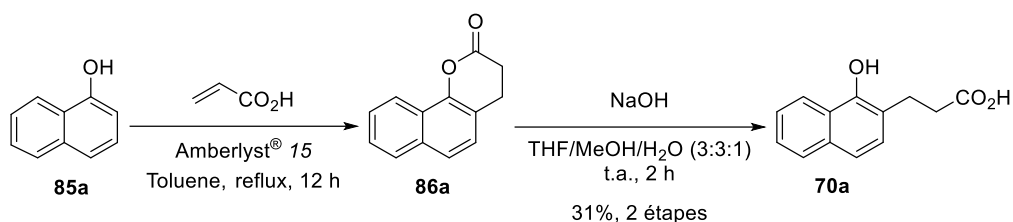
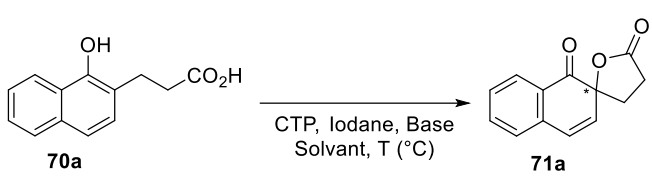


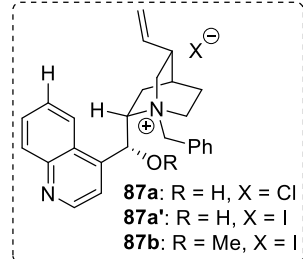
Figure 13 – Synthèse du naphthol **70a**

L'étude est initiée par la mise en réaction du naphthol **70a** dans le dichlorométhane à température ambiante avec 1,5 équivalents de DIB (*i.e.* $\text{PhI}(\text{OAc})_2$) en absence ainsi qu'en présence de 5 équivalents d'une base minérale (NaHCO_3) (Tableau 2, entrées 1 & 2). Dans les deux cas, la spirolactone racémique **71a** est isolée avec de faibles rendements chimiques de 28% et 31%, respectivement. Le passage de la réaction dans des conditions biphasiques dans des mélanges (1:1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ ou toluène/ H_2O , en présence de 1,2 équivalents du chlorure de cinchonidinium quaternaire commercial **87a**, n'améliorent en rien l'issue de la réaction (entrées 3, 4, 5). Conjointement aux faibles rendements, le composé spirolactonique est obtenu sans induction asymétrique aucune. Bien que ces résultats préliminaires soient décevants, le dichlorométhane est sélectionné pour la suite de cette étude dans des conditions biphasiques. En effet, les ammoniums quaternaires issus des alcaloïdes du Quinquina ne sont que faiblement solubles dans l'éther diéthylique et le toluène, avec en conséquence un impact délétère significatif sur les phénomènes de métathèse d'ion et de transfert de phase. L'examen d'un abaissement de la charge en bicarbonate de sodium de 5 à 1,2 équivalents amène à constater une chute drastique du rendement à 18% et la formation majoritaire de la lactone **86a** (entrée 6). Un tel résultat est peu surprenant du fait que l'excès de base est initialement pensé pour neutraliser l'acide acétique formé au cours de la réaction (*i.e.* échange de ligands sur le DIB & élimination réductrice), responsable de la re-lactonisation du substrat. La permutation du contre ion chlorure pour un iodure dans **87a'** révèle l'importance cruciale de ce paramètre, avec une amélioration significative sur rendement chimique à 63% (entrée 7).

Tableau 2 – Optimisation des conditions réactionnelles.



70a **71a**



87a: R = H, X = Cl
87a': R = H, X = I
87b: R = Me, X = I

Entrée	Solvant ^a	T (°C)	CTP (equiv.)	Iodane (equiv.)	Base	rdt ^b	er ^c
1	CH ₂ Cl ₂	20	–	DIB (1,5)	–	28%	–
2	CH ₂ Cl ₂	20	–	DIB (1,5)	NaHCO ₃ (5,0)	31%	–
3	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	20	87a (1,2)	DIB (1,5)	NaHCO ₃ (5,0)	28%	50:50
4	Et ₂ O/H ₂ O	20	87a (1,2)	DIB (1,5)	NaHCO ₃ (5,0)	31%	50:50
5	Toluène/H ₂ O	20	87a (1,2)	DIB (1,5)	NaHCO ₃ (5,0)	22%	50:50
6	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	20	87a (1,2)	DIB (1,5)	NaHCO ₃ (1,2)	18% ^d	50:50
7	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	20	87a' (1,2)	DIB (1,5)	NaHCO ₃ (5,0)	63%	51:49
8	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	20	87b (1,2)	DIB (1,5)	NaHCO ₃ (5,0)	65%	57:43
9	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	20	87b (1,2)	DIB (1,5)	KHCO ₃ (5,0)	69%	56:44
10	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	20	87b (1,2)	DIB (1,5)	CsHCO ₃ (5,0)	77%	56:44
11	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	0	87b (1,2)	BTI (1,1)	CsHCO ₃ (5,0)	93%	63:37
12	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	0	87b (0,3)	BTI (1,1)	CsHCO ₃ (5,0)	63%	56:44
13 ^e	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	0	87b (0,3)	BTI (1,1)	CsHCO ₃ (5,0)	61%	61:39

a) C = 0,02 M ; ratio Solvant:H₂O 1:1. b) rendement chimique isolé. c) mesuré par HPLC chirale analytique. d) la lactone **86a** est formée majoritairement. e) BTI additionné goutte à goutte en solution sur 1 h au pousse-seringue.

Le premier résultat encourageant est obtenu lorsque le groupement hydroxyle libre de l'agent de transfert de phase est méthylé dans **87b**. Un faible mais réel niveau d'énantiocontrôle est alors observé tout en n'altérant en rien le rendement (entrée 8). Cela met en évidence l'impact défavorable sur la réaction de l'alcool libre de l'ammonium dans **87a** et **87a'**. L'impact du contre-cation de la base minérale devient ensuite l'objet d'investigation. Le passage d'un cation sodium à potassium n'induit aucun changement, alors qu'une amélioration notable du rendement est observée avec le césium (entrées 9 et 10). Cela peut être expliqué par une métathèse d'ion favorisée par la formation d'une paire [Cs⁺, I⁻] plus stable. En effet ces deux ions partagent la même configuration électronique (*i.e.* [Kr] 4d¹⁰ 5s² 5p⁶) pour un nombre de protons similaires (*i.e.* 53 pour l'iode, 55 pour le césium) en faisant des espèces de mollesse équivalente et donc complémentaires selon la définition de Pearson (théorie HSAB).^[57] Afin de limiter une possible compétition avec une addition nucléophile des acétates issus du DIB, celui-ci est remplacé par le BTI (PhI(OCOCF₃)₂) dont les ligands présentent un caractère nucléophile beaucoup plus faible. De par le caractère électroattracteur plus prononcé des ligands trifluoroacétates, le déficit électronique sur le centre hypervalent du BTI est significativement plus important que pour son analogue. Cet organoiodane est en conséquence bien plus réactif que le DIB. Cela se traduit expérimentalement par un potentiel d'oxydation, directement corrélé à l'électrodéficiance de

l'iode, plus important pour le BTI que pour le DIB ($E^{BTI} = -0.56 \text{ eV}_{[vs Fc/Fc^+; MeCN]}$; $E^{DIB} = -1.32 \text{ eV}_{[vs Fc/Fc^+; MeCN]}$).^[58] En conséquence, la réaction est conduite avec seulement 1,1 équivalents de BTI et la température est ajustée à 0 °C, pour donner la spirolactone **71a** avec un très bon rendement de 93% et une amélioration nette de l'induction asymétrique à *ee* = 26% (entrée 11). Malheureusement, lorsque la charge en agent de transfert de phase **87b** est divisée par quatre (*i.e.* 30 %mol), le rendement et l'excès énantiomérique diminuent de façon manifeste (entrée 12). La cinétique de l'échange de ligand sur le BTI est vraisemblablement plus rapide que celle de la métathèse d'ion, entraînant une perte de l'énantioinduction. Le réactif hypervalent est donc introduit par une addition lente et régulière (*i.e.* utilisation d'un pousse-seringue), permettant de restaurer l'induction asymétrique observée avec une quantité stœchiométrique de **87b** (entrée 13) pour un rendement chimique raisonnable de 61%.

II.3 Optimisation de la méthodologie

Après la mise au point des conditions réactionnelles décrite au paragraphe précédent, il est nécessaire d'aborder l'optimisation de la méthodologie *via* un criblage de catalyseurs par transfert de phase et, en suivant, un criblage de substrats.

II.3.a Criblage des catalyseurs

La synthèse de tous les agents de transfert de phase suit la voie exposée au schéma 14. L'alcaloïde du Quinquina (*i.e.* quinidine (**81**), cinchonine (**82**), cinchonidine (**83**) ou quinine (**84**)) est quaternarisé en présence d'un halogénure benzylique au reflux du THF pour donner l'ammonium quinuclidique correspondant (*i.e.* quinidinium (**90**), cinchoninium (**89**), cinchonidinium (**87**) ou quininium (**88**)). Le composé est ensuite traité en présence d'un excès d'iodure de méthyle et de soude aqueuse dans le dichlorométhane pour générer l'iodure d'ammonium *O*-méthylé.

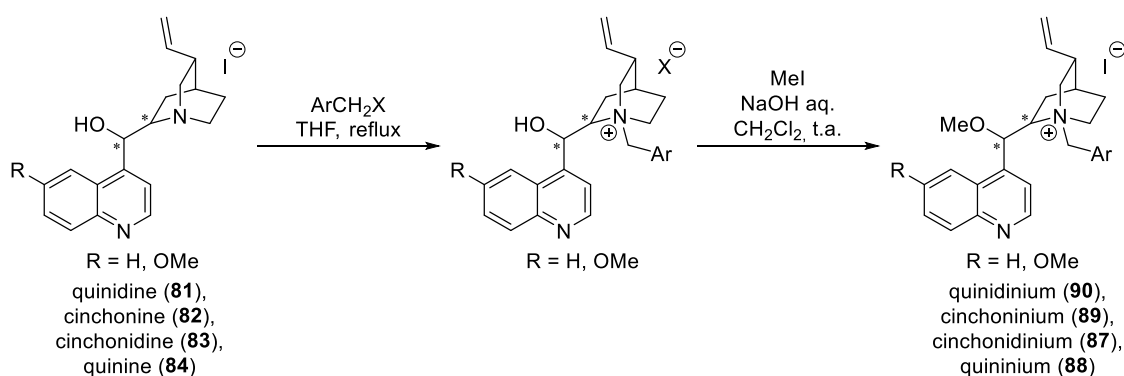


Schéma 14 – Synthèse des ammoniums quaternaires chiraux.

Une quaternarisation de l'azote quinoléinique est également possible par traitement en présence d'un halogénure benzylique du composé déjà quaternarisé sur le fragment quinuclidine à chaud dans le DMF (Schéma 15).

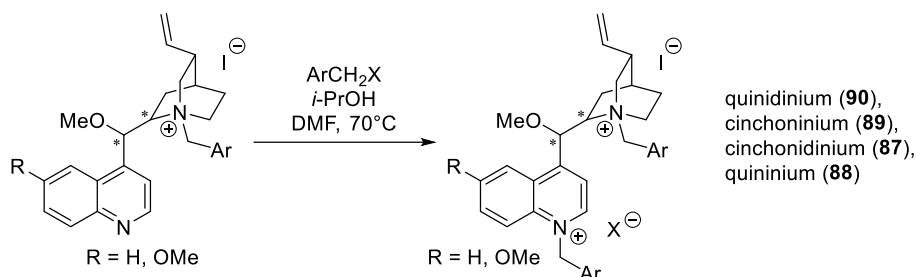


Schéma 15 – Synthèse des bis-ammoniums quaternaires chiraux.

Un total de 15 catalyseurs par transfert de phase (CTP) est ainsi synthétisé à partir des quatre alcaloïdes commerciaux. Ces ammoniums sont ensuite engagés dans la spirolactonisation de **70a** dans les conditions préalablement mises au point et les essais sont rassemblés dans le tableau annexé au Schéma 16. L'entrée 2 illustre une première modification structurale visant à introduire un groupement benzyle en substitution du méthyle sur la position oxygénée du cinchonidinium **87c**. Cette simple altération de la structure n'entraîne pas de changement dans l'issue de la réaction et ne sera en conséquence pas réitérée pour les autres catalyseurs. Une légère amélioration de l'induction asymétrique est observée lors de l'utilisation de l'analogue *O*-méthylé et *N*-benzylé à base de quinine **88a** (*i.e.* dérivé de **87a** méthoxylé en position 6 de la quinoléine) avec *ee* = 34% (entrée 4). Chaque alcaloïde de départ est alors dérivatisé sur l'azote de la quinuclidine avec un motif 9-anthracèneméthyl pour donner les composés **87d**, **88b**, **89** et **90a** (Schéma 16). Dans les cas des iodures d'ammonium **87d** et **88b** issus respectivement de la cinchonidine et de la quinine, aucun impact sur le stéréocontrôle n'est observé (entrées 3 et 5). De façon intéressante, le cinchoninium **89** et le quinidinium **90a** conduisent à une amélioration significative de l'induction asymétrique (respectivement 50% et 46% *ee*), et ce avec une inversion de l'énantiopréférence pour (*S*)-**71a** (entrées 8 et 9), alors que les ammoniums **87a-d** et **88a-c** favorisaient la formation l'énantiomère *R* (entrées 1-6). Ceci est cohérent avec le fait que ces structures soient qualifiées dans la littérature de *pseudo*-énantiomères (*i.e.* les couples **87/89** et **88/90**).^[56] Pour un niveau d'énantio-induction *quasi* identique à celui de **89**, le composé **90a** apporte également un gain de rendement chimique notable (73%) et est donc choisi pour continuer cette étude.

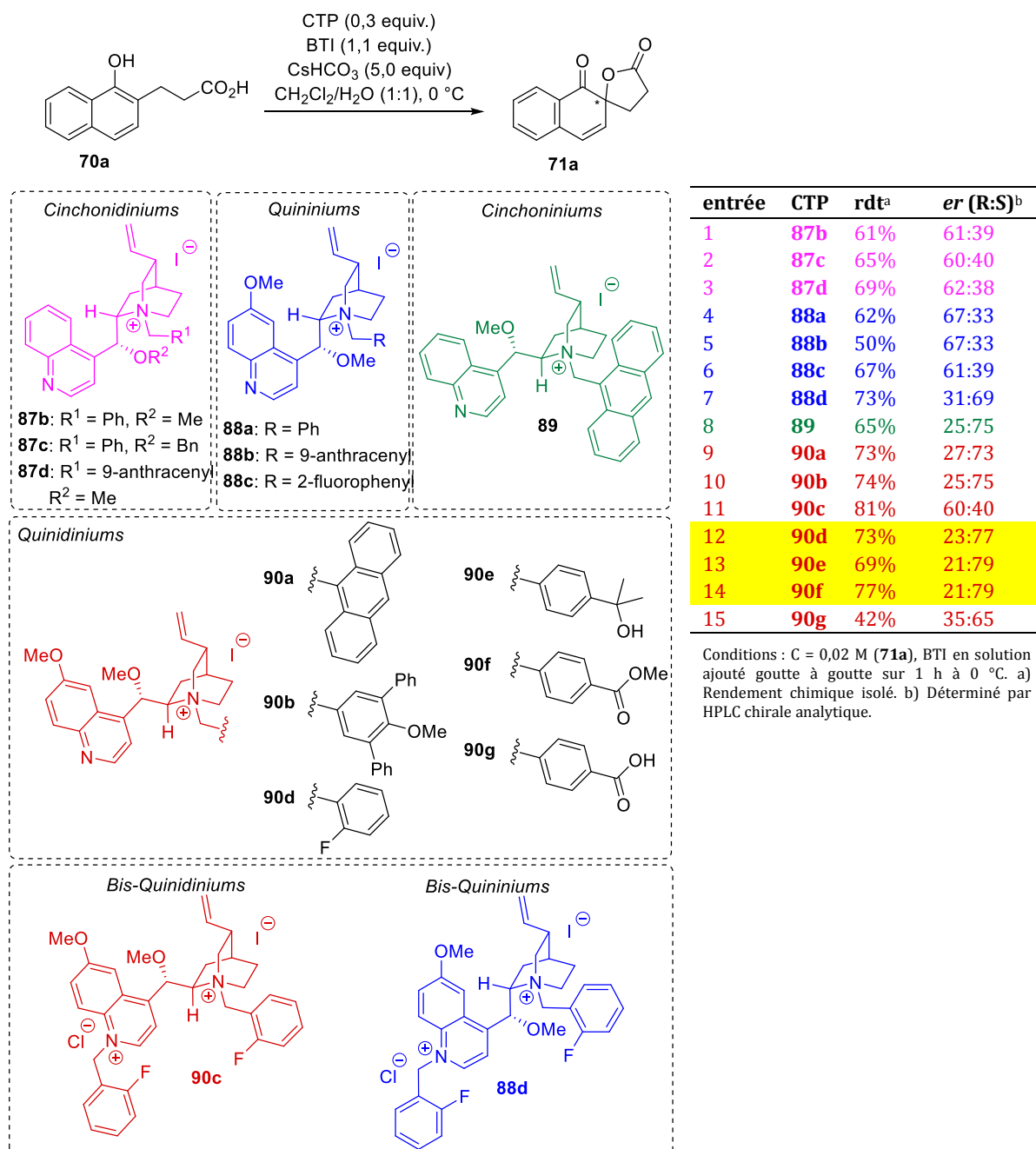


Schéma 16 – Criblage des catalyseurs par transfert de phase.

Lorsque le groupement 9-anthracèneméthyl de **90a** est remplacé par une unité terphénylique d'encombrement stérique supérieur dans **90b**, l'impact sur le stéréocontrôle est modéré (+4% *ee*) (Schéma 16 – tableau annexe, entrée 10). À ce stade, il est possible de supputer que l'état de transition diastéréodiscriminatoire fasse intervenir des interactions de type complexe- π avec le noyau quinoléine et l'appendice benzylique porté par l'azote quaternaire, voire peut-être des interactions entre certains hétéroatomes du CTP et le centre hypervalent (*e.g.* l'azote de la quinoléine ; l'oxygène du groupe méthoxy de l'unité terphénylique dans **90b**). De ces spéculations découlent la synthèse et l'application des quinidiniums **90d-g** (Schéma 16). Avec

90d, un groupement *ortho*-fluorobenzyle entraîne une amélioration notoire de l'excès énantiomérique (*er* = 23:77, entrée 12). De façon intrigante, lorsque la structure est **90d** est quaternarisée une seconde fois pour donner le bis-quinidinium **90c**, une inversion de la stéréosélectivité est observée avec un ratio énantiomérique de 60:40, accompagnée d'un rendement chimique substantiellement meilleur (81%) (entrée 11). Le même constat est également fait pour son *pseudo*-énantiomère **88d** (entrée 7). Ces indications tendent vers une participation prépondérante du noyau quinoléinique dans l'état de transition diastéréodiscriminatoire.

Finalement, des groupements possiblement complexant pour l'iode hypervalent sont installés en *para* de la position benzylique dans **90e-g**. L'alcool tertiaire **90e** et l'ester de méthyle **90f** donnent alors les meilleurs résultats d'induction avec 58% *ee* en faveur du produit (S)-**71a** (entrées 13 et 14). Finalement, l'acide carboxylique **90g** conduit quant à lui de manière décevante majoritairement à la spirolactone (R)-**71a** (*er* = 35:65) avec seulement 42% de rendement (entrée 15). Cette inversion de stéréosélectivité demeure pour le moins intrigante, mais pourrait être expliquée par la subsistance *in situ* d'une forme protonée sur l'azote de la quinoléine (*NB* : la quaternarisation de la quinoléine entraîne également une inversion de sélectivité, voir entrées 7 et 11), et ce malgré la présence de la base dans le milieu réactionnel. La proximité spatiale immédiate entre le groupe carboxyle et l'azote de la quinoléine, révélée par le calcul (PM6-D3H4,^[59] RHF), donne probablement lieu à un effet de type « éponge à proton », impactant drastiquement le pKa de l'espèce ne pouvant dès lors plus être déprotonée par CsHCO₃ (Figure 14).^[60]

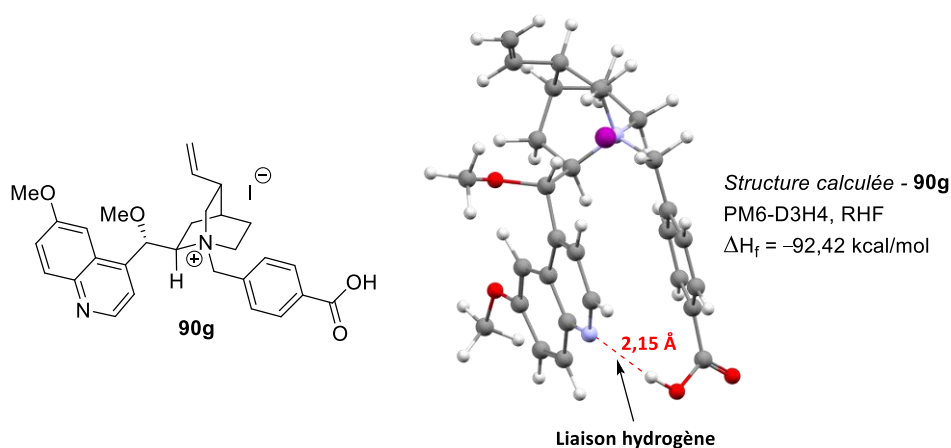


Figure 14 – Structure calculée de **90g** - PM6-D3H4, RHF. Liaison hydrogène.

A l'issue de ces observations, les catalyseurs **90d**, **90e** et **90f** sont choisis pour étendre la méthodologie à d'autres substrats naphtholiques.

II.3.b Synthèse des 1-naphtols & criblage des substrats

La synthèse des précurseurs de spirolactonisation **70b-h** est exposée en schéma 17. Le 1-naphtol commercial **85a** est dans un premier temps fonctionnalisé sur les positions *para* (6 exemples) et *méto* (1 exemple). Le composé de bromation **85b** est ainsi obtenu par réaction avec le *N*-bromosuccinimide dans l'acétonitrile avec 84% de rendement. Celui-ci est à son tour arylé dans les conditions de Suzuki pour donner **85c** avec un modeste rendement de 51%. La molécule **85d** est quant à elle formée *quasi* quantitativement à partir de **85b** dans les conditions des Friedel et Crafts. Le traitement de **85a** dans le dichlorométhane en présence de TiCl₄ et de CHCl₂OMe conduit aux produits de formylation avec 96% de rendement dans un ratio 87:13 en faveur du produit *para* **85e**. Celui-ci est oxydé selon une réaction de Corey-Gilman-Panem en présence de KCN et de MnO₂ dans le méthanol pour donner l'ester méthylique **85f** avec 60% de rendement. Le 1-nitronaphtalène **91** commercial est oxydé en présence de *t*-BuO₂H et KOH dans le DMSO pour donner le 4-Nitro-1-naphtol **85g**.

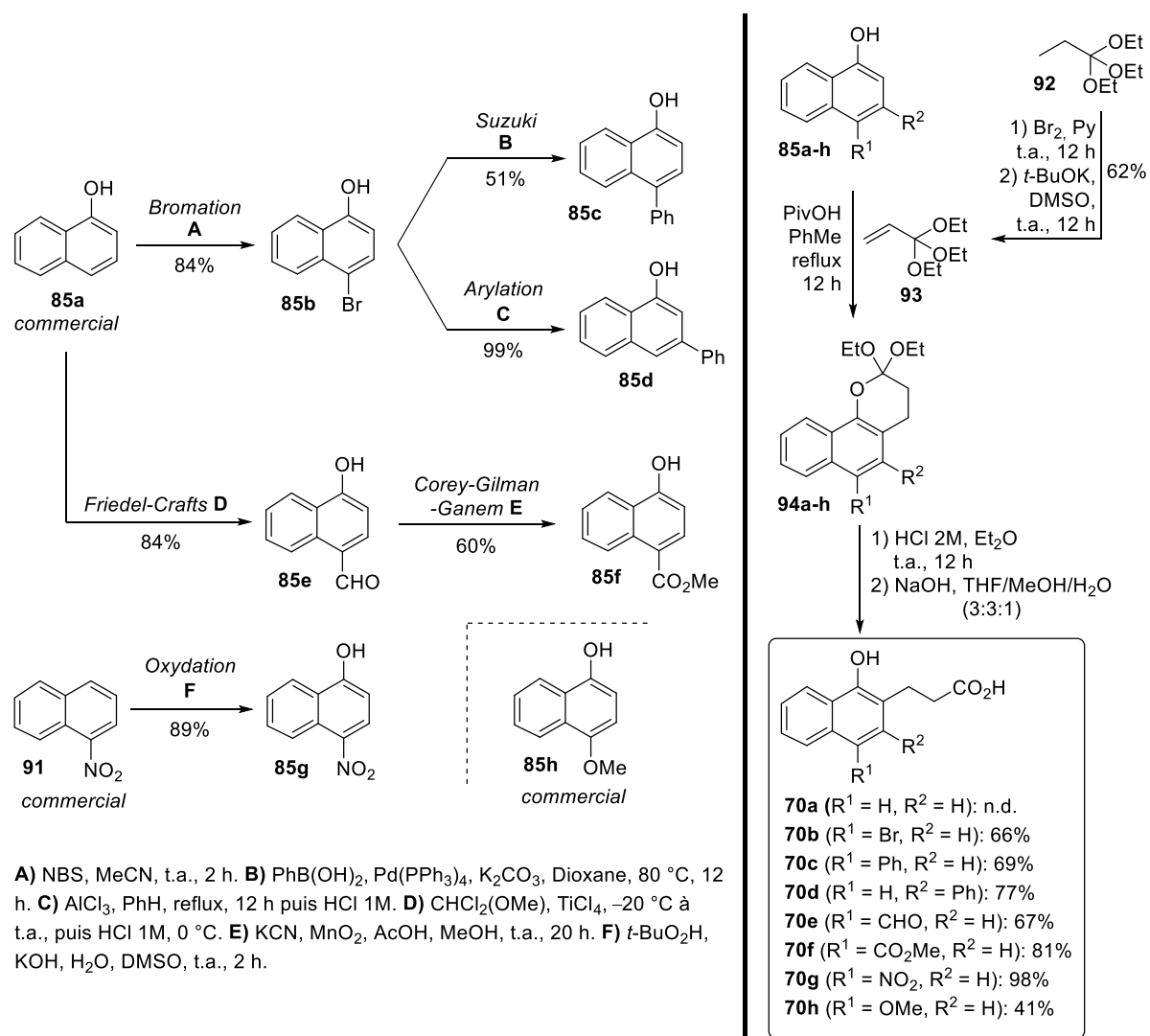


Schéma 17 – Synthèse des 1-naphtols **70a-h**

Dans un second temps, les acides **70a-h** sont synthétisés selon une procédure tirée de la littérature (Schéma 17).^[61] Les naphthols **85a-h** réagissent en présence du réactif **93**, lui-même préparé avec 62% de rendement à partir du composé commercial **92**, et de l'acide pivaloïque au reflux du toluène pour donner les *ortho*-esters **94a-h**. Une hydrolyse acide suivie d'une saponification permettent alors d'isoler après purification les composés **70a-h** avec 41–98% de rendement.

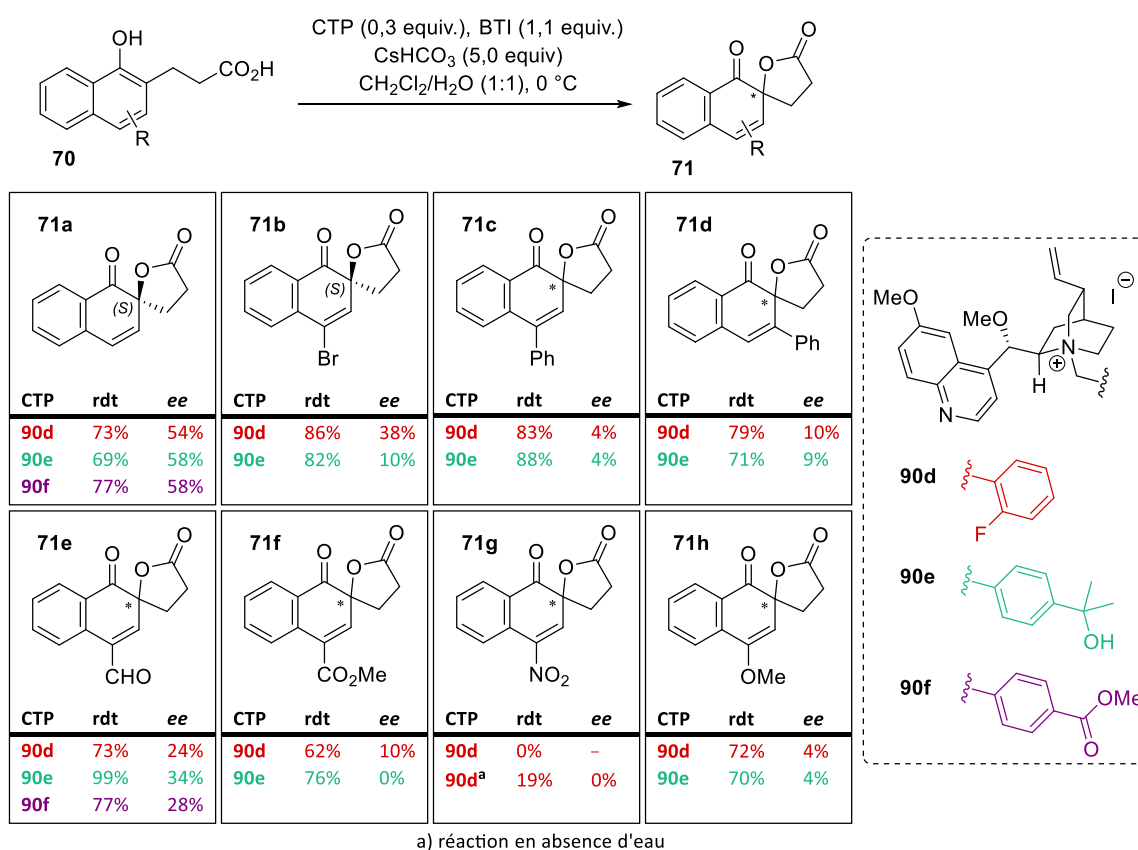


Schéma 18 - Criblage des substrats **70a-h** dans les meilleurs conditions de spirolactonisation.

Les molécules obtenues sont ensuite soumises au protocole de spirolactonisation en présence des catalyseurs par transfert de phase **90d** (8 exemples), **90e** (7 exemples) et **90f** (2 exemples) (Schéma 18). De façon décevante, le niveau d'énantiocontrôle observé dans le cas du substrat modèle **70a** n'a pas pu être égalé. La présence d'un groupement électrodonneur en position *para* (e.g. –4-OMe) est suffisante pour supprimer tout stéréocontrôle (**71h** : *ee* = 4%). Cette observation est cohérente avec les observations des groupes de recherche de Kita et Ishihara dans la bibliographie pour ce même substrat.^[40,62–65] Ce groupement chimique contribue en effet à favoriser une voie dissociative par la stabilisation du phénoxonium intermédiaire, une espèce pour laquelle il est difficile d'imaginer quelque forme de stéréocontrôle (*vide supra*, schéma 9). La présence d'un atome de brome ou d'un aldéhyde en *para* du phénol semble néanmoins restaurer un certain degré d'énantiocontrôle. La spirolactone bromée (S)-**71b** est isolée avec 38% *ee* avec

l'ammonium **90d**. Le 4-formyl-1-naphtol **70e** spirocyclise quantitativement en présence de **90e** avec 34% *ee*. Les spirolactones **71d** et **71f** sont toutes deux générées avec 10% d'excès énantiomérique *via* l'utilisation de l'ammonium **90d**. Le naphtol substitué -4-Ph (**70c**) réagit avec jusqu'à 88% de rendement chimique isolé, mais une très faible induction asymétrique est observée (4% *ee*). Finalement, la spirolactone nitrée **71g** n'est pas isolée dans les conditions réactionnelles classiques. Cependant, la molécule peut être formée en absence d'eau avec 19% de rendement, et avec un degré nul de stéréocontrôle.

Le degré d'induction asymétrique semble corrélérer avec l'encombrement stérique du substituant, particulièrement en position *para*. Ceci est vérifié pour les réactions catalysées par **90d**, où les valeurs d'excès énantiomérique décroissent avec l'augmentation de la gêne stérique : **71a** (-4-H, 54% *ee*) < **71b** (-4-Br, 38% *ee*) < **71e** (-4-CHO, 24% *ee*) < **71f** (-4-CO₂Me, 10% *ee*) < **71d** (-4-Ph, 10% *ee*). Cette tendance est cependant plus difficile à percevoir pour les réactions conduites en présence de **90e**. La comparaison des résultats obtenus à partir des isomères de position **70c** et **70d** (*i.e.* -3-Ph, 4% *ee* et -4-Ph, 9-10% *ee*) laisse entrevoir que l'impact de l'encombrement stérique semble moindre en position *méta*. Finalement, bien que les gênes stériques induites par les groupements -CO₂Me et -NO₂ soient similaires (*i.e.* *A-values* = 1.31 (-CO₂Me)^[66] ; 1.05 (-NO₂)^[66]), le composé **71g** est formé (seulement en absence d'eau) sans aucune induction asymétrique. Cela peut possiblement être expliqué par le passage par une voie mécanistique différente, exposée au schéma 19. Un annélation du carboxylate de **70g** en β en groupement nitro conduirait à l'intermédiaire **95** sans aucun contrôle stéréochimique. Ce dernier pourrait ensuite réagir par échange de ligands sur le BTI pour donner l'espèce **96**. Finalement, un réarrangement suprafacial de la lactone concomitant à l'élimination du groupe iodanyl fournirait la spirolactone **71g**.

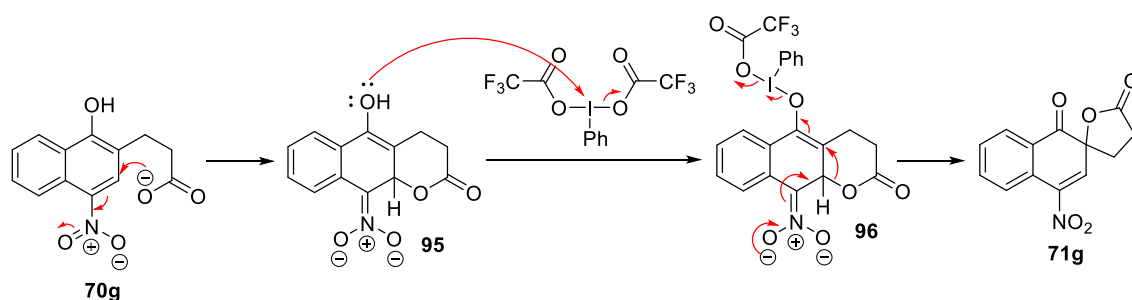


Schéma 19 – Mécanisme alternatif pour la formation de **71g**.

Au travers de ce criblage de substrat, il apparaît que la réaction n'est pas gouvernée seulement par des effets électroniques. En particulier, la gêne stérique induite par les substituants en position *para* du naphtol semble influencer de manière significative la perte d'énantiocontrôle.

II.4 Discussion mécanistique

À l'issue de cette étude méthodologique, il est possible de s'avancer sur une rationalisation du stéréocontrôle. Les deux spirolactones présentant les meilleurs ratios énantiomériques (*i.e.* **71a** et **71b**) sont également majoritairement isolées sous leur forme (*S*). L'état de transition proposé en schéma 20 tient compte de toutes les observations expérimentales. Dans celui-ci, le carboxylate du naphthol **70a** (*i.e.* **ET4**, R = H) vient s'intercaler entre les deux noyaux aromatiques de son contre-cation chiral (*i.e.* l'ammonium **90e**) *via* des interactions de type complexe- π , ou « π -stacking » (*NB* : des états de transition similaires ont déjà pu être proposés dans la littérature)^[67,68]. Le groupement carboxylate se place alors directement en dessous du bicyclic quinuclidine. L'espèce phénolique, telle qu'elle est représentée, a déjà réagi par échange de ligand sur le BTI. Une stabilisation supplémentaire peut alors intervenir sous la forme d'une interaction non-covalente entre le centre hypervalent et l'oxygène *para*-benzylique de **90e**. Un second échange de ligands résultant de cette interaction n'est pas à exclure. Dans cette configuration, la face *Re* du naphthol est alors totalement occultée par l'unité benzylique de l'ammonium quaternaire, alors que la face *Si* est libre d'accès. Il en résulte alors une attaque nucléophile stéréosélective de laquelle serait issue la spirolactone *S*. De la présence de groupements chimiques en *para* et *méta* du phénol (*i.e.* **ET5**, R = 4-CHO, 4-Br, 4-Ph, 4-CO₂Me, 3-Ph) résultent alors des répulsions stériques défavorisant l'état de transition.

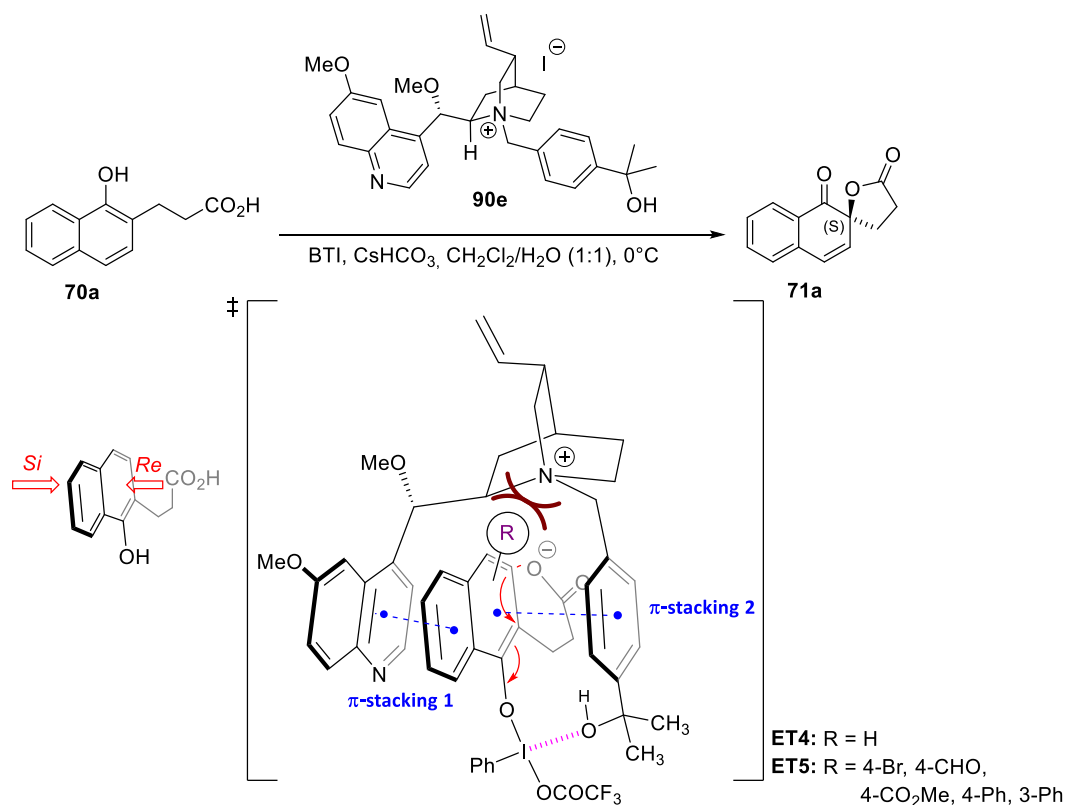


Schéma 20 – État de transition expliquant la formation des spirolactones (*S*)

Le substrat **70h** (-4-OMe) est exclu de cette vision mécanistique. En effet l'élimination réductrice prématurée de l'iodanyle entraîne la formation d'un phénoxonium. Celui-ci serait alors expulsé du site « catalytique » de par des effets de répulsion cation-cation combinés à la désolidarisation avec le complexe hypervalent intermoléculaire.

II.5 Application à la synthèse de l'arnottine II

En dépit des résultats décevants obtenus lors du criblage de substrats, la méthodologie de spirolactonisation développée dans ce travail est appliquée à la synthèse d'une molécule naturelle, l'arnottine II (**67**) (*vide supra*, Schéma 11). Pour cela, son précurseur biosynthétique, l'arnottine I (**69**) est synthétisée selon une stratégie adaptée des travaux de Harayama^[69], Cheng^[70] et Snieckus^[71] (Schéma 21). La synthèse débute avec la protection du catéchol **97** à 120 °C dans le DMF en présence de CH₂Cl₂ et de carbonate de césium pour former le composé **98** avec 74% de rendement. Celui-ci est engagé dans une réaction de Diels-Alder avec le furane pour générer le cycloadduit **99**. Celui-ci réarrange à son tour en catalyse acide (*i.e.* acide tosylique) à température ambiante dans le dichlorométhane pour donner le naphтол **100** avec un rendement chimique de 77%. De manière convergente, l'acide **101** est halogéné régiosélectivement sur la position *ortho* pour donner le composé bromé **102a** ou iodé **102b** avec, respectivement, 86 et 91% de rendement. Les chlorures d'acyle **103a,b**, formés quantitativement à partir des acides correspondants, sont couplés avec le naphтол **100** en présence de diméthylaminopyridine (DMAP) et de triéthylamine dans le dichlorométhane pour générer les esters bromé **104a** et iodé **104b** avec de bons rendements respectifs de 82 et 93%. La synthèse de l'arnottine I (**67**) fait finalement intervenir un couplage de type Heck. La réactivité du bromoarène **104b** est malheureusement insuffisante, et le produit n'est isolé qu'à hauteur de 5% dans les meilleures conditions. Le dérivé iodé **104b** réagit en revanche de manière plus efficace à 150 °C dans le DMF en présence du catalyseur palladié Pd₂(dba)₃ et d'acétate de sodium pour donner la molécule naturelle avec 54% de rendement. Cette synthèse est réalisée en 6 étapes avec un rendement global de 24%.

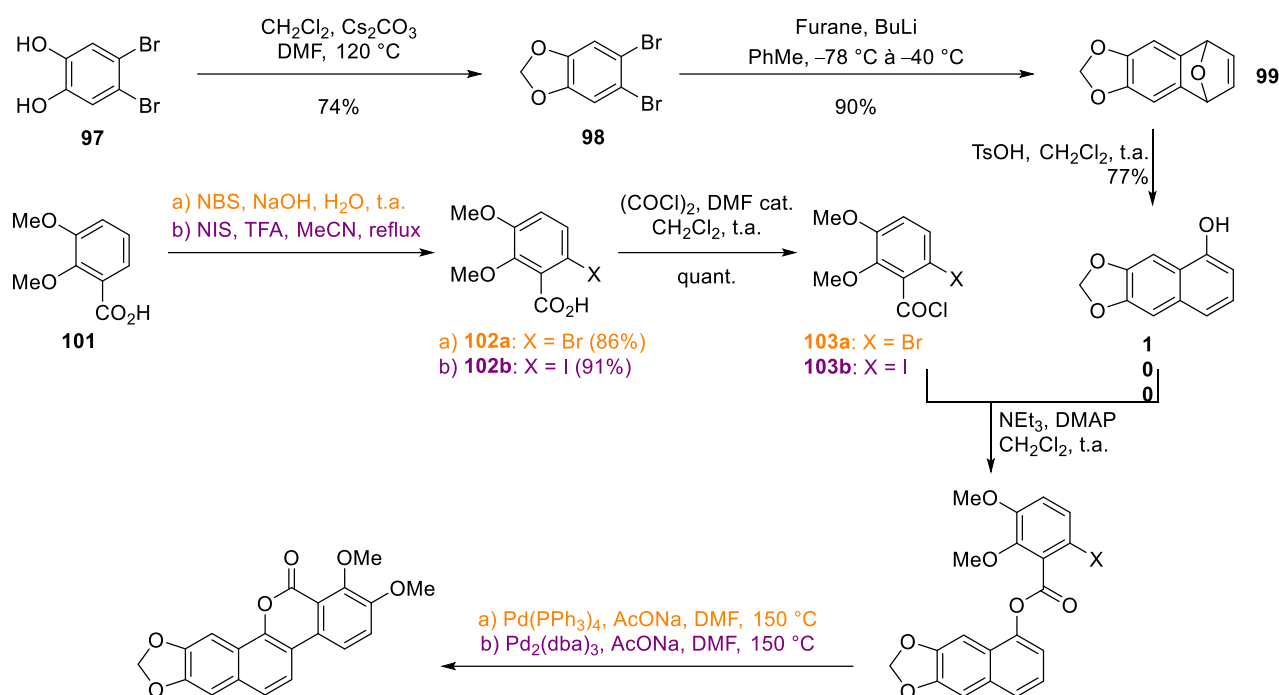


Schéma 21 – Synthèse de l'arnottine I (**69**)

L'arnottine I (**67**) est ensuite saponifiée à 60°C dans un mélange THF/MeOH/ H_2O (3:3:1) pendant 14 h en présence d'hydroxyde de lithium (Schéma 22). Le naphtol-acide **68**, prompt à relactoniser spontanément dans des conditions trop acides (*i.e.* $\text{pH} < 2$), est engagé immédiatement, sans purification aucune, dans les conditions de spirolactonisation mises au point précédemment, en présence de l'ammonium **90e**. Malheureusement, même lorsque la charge en CTP est portée à 100 %mol, l'arnottine II (**69**), obtenue avec 34% de rendement, est isolée sous forme racémique.

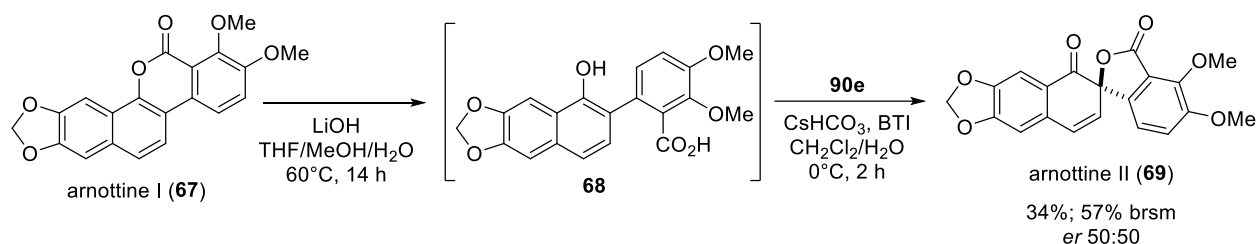


Schéma 22 – Application à la synthèse de l'arnottine II (**69**)

En dépit des énantiosélectivités modérées à faibles observées dans la spirolactonisation asymétrique de naphthols, des développements futurs pourront amener l'expérimentateur à moduler de manière plus approfondie la structure des ammoniums quaternaires à base d'alcaloïdes du Quinquina, de manière à favoriser l'ancrage du substrat dans la poche chirale, tout en minimisant la relation de dépendance délétère qui lie encombrement stérique et stéréocontrôle.

Chapitre 2. Synthèse d'un nouvel organoiodane hélicénique

I. Analyse bibliographique

I.1 Définition générale et introduction à la chimie des hélicènes

Les hélicènes sont des molécules polyaromatiques composées de noyaux benzéniques *ortho*-annelés et présentant une configuration spatiale hélicoïdale.^[72–76] Le caractère non-planaire de ces molécules est dû à une distorsion du système π , issue elle-même d'une forte répulsion stérique existant au sein de l'architecture moléculaire. Les hélicènes sont par définition des molécules naturellement chirales, pouvant décrire deux hélices énantiomères gauche (notée **M**) et droite (notée **P**) (Figure 15). Ces composés sont nommés $[n]$ hélicènes en fonction du nombre n de noyaux aromatiques en révolution autour de l'axe hélicoïdal. Les atomes de ces structures sont numérotés comme illustré en Figure 15 pour le pentahélicène (**105**). L'appellation d'hélicène est valable à partir de $n = 4$, bien que ces structures ne soient pas habituellement optiquement stables. Les angles dièdres $\langle C_1-C_{14d}-C_{14c}-C_{14b} \rangle$, $\langle C_{14d}-C_{14c}-C_{14b}-C_{14a} \rangle$ et $\langle C_{14c}-C_{14b}-C_{14a}-C_{14} \rangle$ respectivement appelés φ_1 , φ_2 et φ_3 sont les angles de torsion le long de l'anneau carboné interne de l'hélice. Leurs valeurs varient entre $\pm 10^\circ$ et $\pm 30^\circ$, et sont de signes homogènes et cohérents avec l'hélicité (*i.e.* angles de torsion négatifs pour les hélices gauches, et positifs pour les hélices droites).^[77]

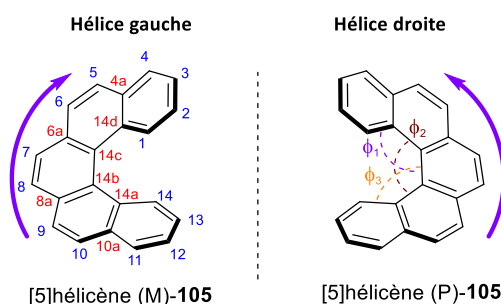
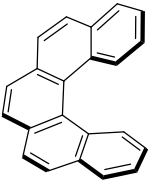
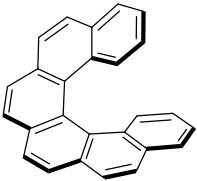
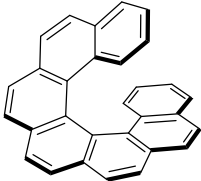
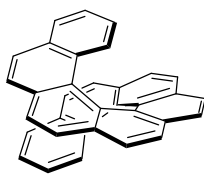
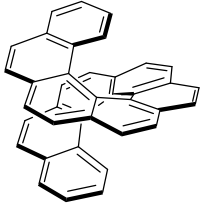
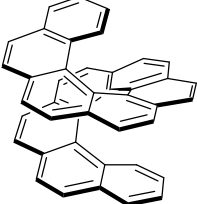
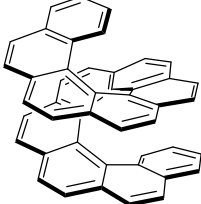
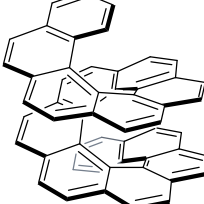


Figure 15 – (M)/(P)-[5]hélicène. Numérotation des carbones. Angles de torsion.

C'est pour la première fois en 1903 par Meisenheimer et Witte que sont synthétisées les deux premières molécules hélicéniques (*vide infra*, Schéma 25).^[78] Cette chimie ne fait l'objet que de très peu d'attention jusque dans les années 1950.^[74] C'est finalement la première synthèse et résolution de l'hexahélicène **106** (*vide infra*, Schéma 26) par Newman et Lednicer en 1956 qui constitue la pierre angulaire d'une chimie qui prendra un essor considérable par la suite.^[79] Newman et son collaborateur sont à l'origine du nom systématique « hélicène », qu'ils proposent alors en remplacement de la nomenclature IUPAC « phénanthro[3,4-*c*]phénanthrène », ainsi que du système de numérotation de ces molécules.^[79]

Les hélicènes présentent des propriétés chiroptiques fascinantes, avec notamment de gigantesques valeurs de pouvoir rotatoire spécifique illustrées en Figure 16 pour les [5-11&13]carbohélécènes **105-111 & 113** (*i.e.* le squelette hélécénique est uniquement carboné).^[72] Ces valeurs sont empiriquement croissantes avec la taille de l'hélice. Il semblerait également que les hélices (M) soient systématiquement lévogyres, et les hélices (P), dextrogyres. Les observations expérimentales ne font état d'aucune exception connue.^[72-74] Les hélécènes démontrent également une activité remarquable en dichroïsme circulaire (Figure 17).^[80] Les hélices (P) décrivent systématiquement un premier effet Cotton positif dans leur gamme d'absorption, quand les hélices (M) décrivent un effet Cotton négatif.

 105 : (M)-(-)-[5]hélécène [α]_D = -1670	 106 : (M)-(-)-[6]hélécène [α]_D = -3570	 107 : (M)-(-)-[7]hélécène [α]_D = -5900	 108 : (M)-(-)-[8]hélécène [α]_D = -7170
 109 : (M)-(-)-[9]hélécène [α]_D = -8150	 110 : (M)-(-)-[10]hélécène [α]_D = -8940	 111 : (M)-(-)-[11]hélécène [α]_D = -9310	 113 : (M)-(-)-[13]hélécène [α]_D = -9620

NB: Aucune donnée chiroptique disponible dans la bibliographie pour les [12] (**112**), [14] (**114**), [15] (**115**) & [16] (**116**) hélécènes.

Figure 16 – Pouvoirs rotatoires spécifiques des (M)-[n]hélécènes (n = 5-11,13)

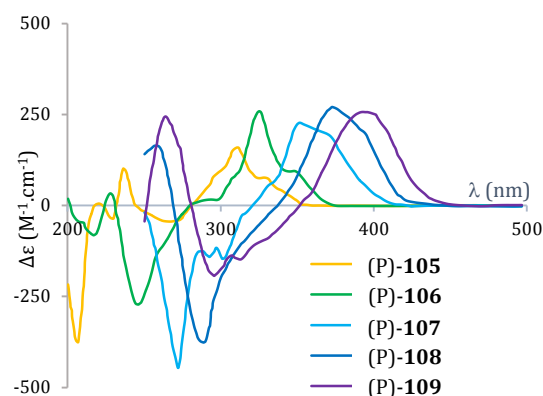


Figure 17 – Spectres CD expérimentaux des [5–9]hélécènes.^[80]

Bien que ces structures présentent des stabilités optiques remarquables, elles restent néanmoins sujettes à un phénomène de racémisation. Le Tableau 3 dresse une liste des énergies de racémisation expérimentales pour une sélection de composés carbohélécéniques, ainsi que les temps de demi-vie de racémisation à 200 °C. En règle générale, la stabilité configurationnelle des $[n]$ hélécènes croît de manière drastique avec la taille de l'hélice jusqu'à $n = 7$. La stabilité thermo-optique du [5]hélécène (**105**) est la plus faible avec $t_{1/2} = 20$ ms à 200 °C ou encore 11 h à 27 °C.^[81] En effet les répulsions stériques induites par les protons H_1 et H_{14} , ne pouvant pas exister dans le même plan, restent de faible énergie en comparaison aux répulsions impliquant des noyaux aromatiques entiers pour les homologues hélécéniques de plus haut rang. Lorsque les positions 1 et/ou 14 du [5]hélécène sont fonctionnalisées, comme dans le cas du 1-méthyl[5]hélécène ou du 1,14-diméthyl[5]hélécène, la barrière de racémisation croît considérablement (tableau 3). Le même phénomène est observé pour des systèmes [6]hélécéniques substitués sur les positions intra-annulaires 1 et 16. Ces observations expérimentales sont corroborées *in silico* par des études calculatoires.^[82] La croissance quasi exponentielle des énergies de racémisation semble cependant se stabiliser pour les hélécènes de rang supérieur à $n = 7$. Les données disponibles dans la littérature concernant la cinétique de racémisation des [10] et [11]hélécènes ne permettent pas une comparaison formelle avec les hélécènes de rang inférieur (*i.e.* avec les [8] et [9]hélécènes).^[83] Cependant, il est possible de constater que tous deux présentent des énergies de racémisation *quasi* identiques, confirmant la théorie d'un plateau de racémisation formulée plus haut.

Tableau 3 – Energies de racémisation de quelques carbohélécènes.

	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (cal/K.mol)	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)	$t_{1/2}$ (200 °C) ^c
[5]hélécène ^[81]	22,9	-4,1	24,8	20 ms
1-méthyl[5]hélécène ^[84]	/	/	38,6	13,3 h
1,14-diméthyl[5]hélécène ^[85]	/	/	44,2 ^a	215 ^d j
[6]hélécène ^[86]	35,0	-4,2	37,0	2,4 h
1-méthyl[6]hélécène ^[87]	38,5 ^c	-9,8	43,1	67 j
1,16-diméthyl[6]hélécène ^[87]	/	/	44,0 ^b	174 ^d j
[7]hélécène ^[86]	40,5	-3,9	42,3	28 j
[8]hélécène ^[86]	41,0	-4,6	43,1	67 j
[9]hélécène ^[86]	41,7	-6,1	44,6	329 j
[10]hélécène ^[83]	/	/	51,3 ^e	37 min (400 °C) ^e
[11]hélécène ^[83]	/	/	51,7 ^e	52 min (400 °C) ^e

Valeurs d'énergies à T = 473 K (200 °C) sauf mention contraire. Les énergies de Gibbs $\Delta G^\ddagger$ sont données à 473 K selon $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger$ a) Mesurée à 503 K (230 °C). b) Mesurée à 543 K (270 °C). c) Calculé à partir de : $\Delta G^\ddagger = -R \cdot T \cdot \ln(2k_{rac} \cdot \frac{h}{k_B T})$ et $t_{1/2} = \ln(2) / k_{rac}$. d) Approximation calculatoire à T = 473 K. e) Calculé à partir des données de la littérature à T = 673 K pour une cinétique d'ordre 1.^[83] NB : Les énergies de Gibbs $\Delta G^\ddagger$ ne varient typiquement que de 1–2 kcal.mol⁻¹ sur des gammes de température de ~200 K et restent par conséquent comparables.^[85]

Goedicke et Stegemeyer sont les premiers à proposer en 1970 une rationalisation mécanistique pour expliquer la racémisation du pentahélécène **105** (Schéma 23). Ils proposent que le système puisse électrocycliser spontanément pour donner l'espèce **117a**, sujette à ce que les auteurs qualifient d'une « tautomérie » pour donner **117b**. La rétro-électrocyclisation de ce système conduirait alors à l'hélice inverse.

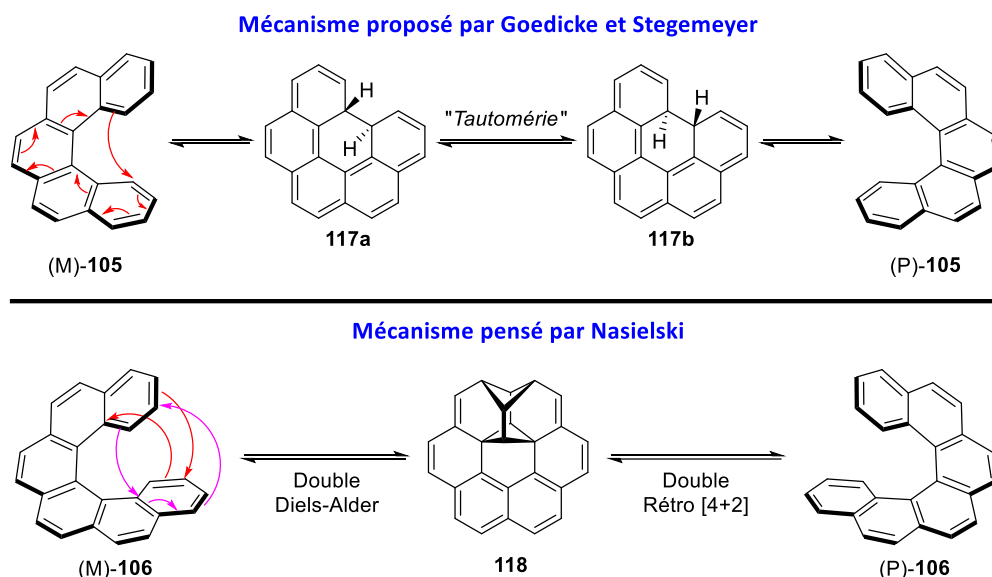


Schéma 23 – Propositions mécanistiques pour la racémisation des [5] & [6]hélécènes (**105** & **106**)

Dans les années qui suivent, Nasielski propose (selon Martin)^[86] que pour des hélécènes de rang supérieur, la racémisation passe par une double cycloaddition [4+2] conduisant à l'espèce Cs-symétrique **118** (Schéma 23). La double réaction de rétro-[4+2] conduirait alors à

l'énantiomère de la structure de départ. Cependant dès 1974, Martin et ses collaborateurs montrent que la racémisation des hélicènes passe en réalité par un état de transition C_s -symétrique de type **ET6** en postulant que la flexibilité de ces molécules avait été jusqu'alors largement sous-estimée (Schéma 24). Il faudra attendre la fin des années 1990 avec l'avènement de nouvelles méthodes *ab initio* pour que ce modèle soit corroboré par le calcul.^[82]

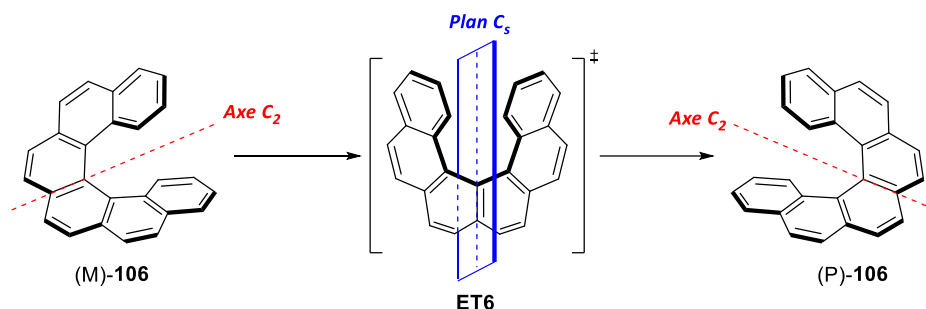


Schéma 24 – Mécanisme de racémisation du [6]hélicène (**106**).

I.2 Synthèses racémiques

Les propriétés fascinantes des hélicènes font de ces molécules des cibles synthétiques prisées depuis plus d'un siècle. Meisenheimer et Witte publient la première synthèse des composés aza-hélicéniques **120** et **123** en 1903 (Schéma 25).

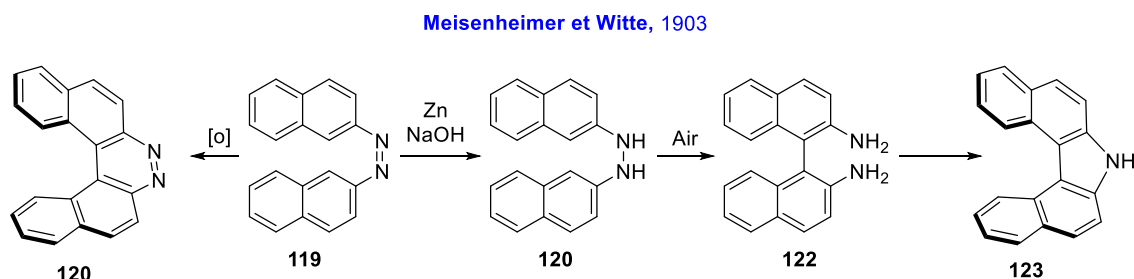


Schéma 25 – Première synthèse de composés hélicéniques, 1903.

Durant près de 50 ans, seules de rares molécules pentahélicéniques font l'objet d'une synthèse,^[74] et c'est seulement en 1956 avec la synthèse et résolution du [6]hélicène (**106**) par Newman et Lednicer que cette chimie prendra réellement de l'essor (Schéma 26).^[79] Ils réalisent la construction du squelette hélicénique de manière progressive à partir du diacide **124**. Ce dernier cyclise dans un premier temps en présence d'acide fluorhydrique pour donner la cétone **125** avec 70% de rendement. Celle-ci est à son tour réduite *via* une réaction de Wolff-Kishner pour donner l'acide **126** avec 87% de rendement. La fermeture du motif hélicoïdal est accomplie au travers d'une acylation de Friedel et Crafts avec 55% de rendement (*i.e.* composé **127**). La réduction de la cétone suivie d'une déhydrogénation dans le benzène en présence d'un catalyseur

au rhodium permet aux auteurs d'isoler efficacement plusieurs grammes du [6]-hélécène (**106**). Ils réalisent ensuite la résolution du mélange racémique à l'aide des deux énantiomères du TAPA (Schéma 26), *via* la formation de complexes de transfert de charge diastéréoisomériques.

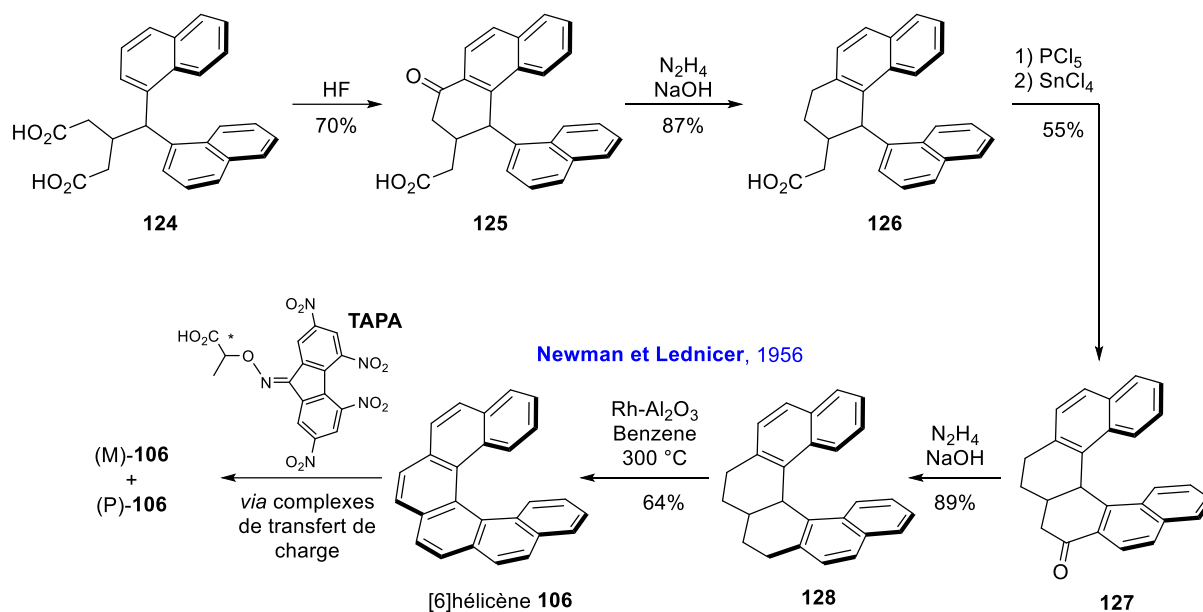


Schéma 26 – Première synthèse et résolution du [6]hélécène par Newman et Lednicer.

Le Schéma 27 illustre la grande variété des approches employées pour accéder aux motifs penta/hexa/heptahélécéniques, et souvent étendues aux hélécènes d'ordres supérieurs.^[73–75] Néanmoins, trois de ces méthodologies s'illustrent tout particulièrement par leur robustesse : la photocyclisation de dérivés stilbénoides, la cycloisomérisation $2\pi+2\pi+2\pi$ d'alcynes, et dans de moindres proportions la réaction de Diels-Alder.

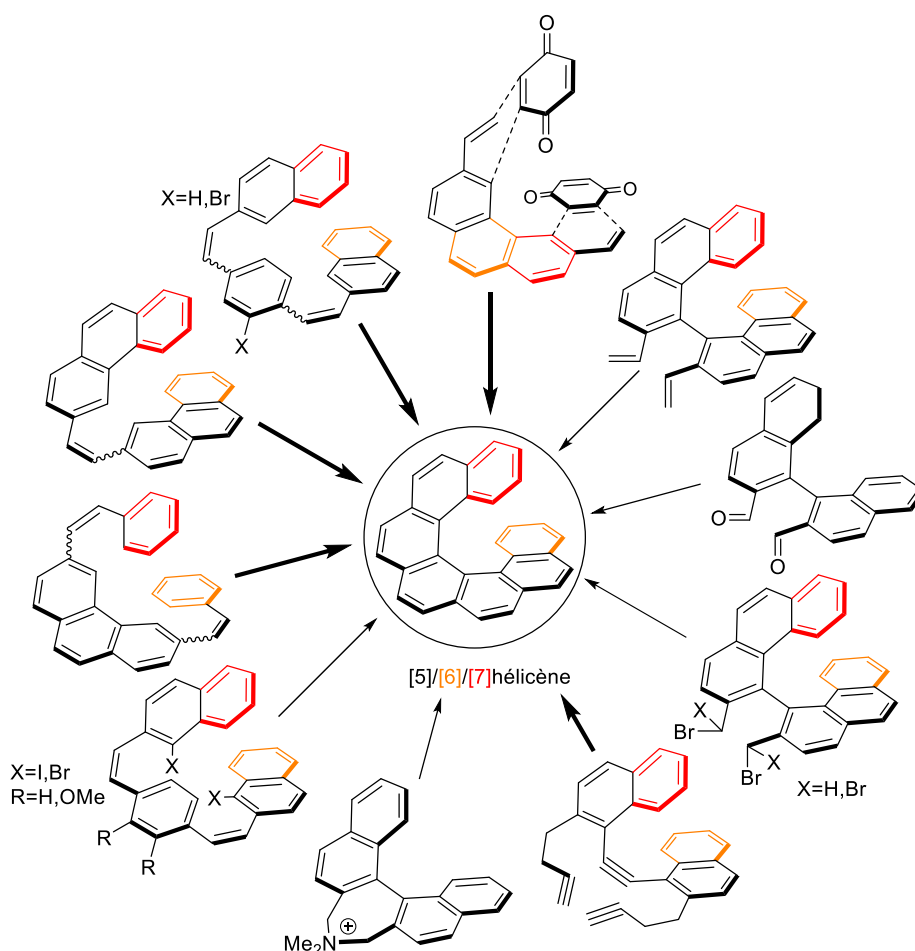


Schéma 27 – Méthodes d'accès aux motifs [5-7]helicène

I.2.a Photocyclisation oxydante de dérivés stilbénoides

La chimie des helicènes connaît dans les années 1960–1970 un regain d'intérêt à la suite du travail de Newman,^[79] notamment au travers de nombreux travaux pionniers de R. H. Martin. Ce dernier réalise dès 1967 la première synthèse de l'heptahelicène **107** par photocyclisation oxydante (Schéma 28).^[88] Il construit le stilbénoidé **131** en trois étapes à partir du chlorure d'acyle **129**. La molécule est ensuite irradiée pendant 8 h en présence d'iode moléculaire à haute dilution dans le benzène (*i.e.* 0,0006 mol/L), et à l'aide d'une lampe à vapeurs de mercure (450 W). Afin d'accueillir ladite lampe, le réacteur photochimique est équipé d'un tube d'immersion en quartz, un matériau transparent aux rayonnements UV. Le [7]helicène (**107**) est ainsi isolé pour la première fois avec 13% de rendement.

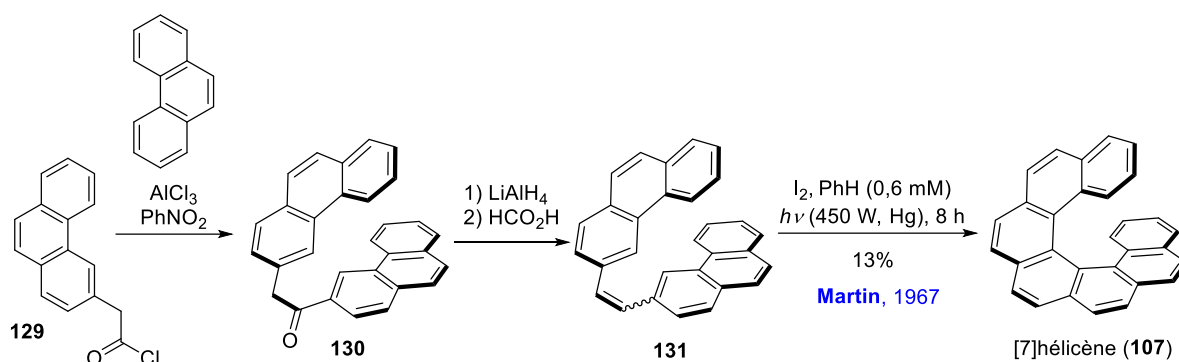


Schéma 28 – Synthèse du [7]hélécène **107** par photocyclisation.

Cette réaction chimique suit un mécanisme d'électrocyclisation impliquant 6 électrons π selon un mode conrotatoire. Le système réaromatise par la suite selon un mécanisme vraisemblablement radicalaire en présence de I_2 . L'utilisation d'une lampe à vapeurs de mercure présente l'avantage d'une irradiation sur une large gamme de longueurs d'onde avec des pics d'émission à 254, 312, 365, 405, 436, 546 et 579 nm. Le rayonnement doit en effet être capable d'initier 3 phénomènes élémentaires : (1) l'isomérisation du stilbène, (2) l'électrocyclisation, (3) le clivage homolytique de I_2 . Martin et ses collaborateurs réaliseront de la sorte au cours des 10 années suivantes les synthèses des [8] (**108**)^[83,89,90], [9] (**109**)^[83,89], [10] (**110**)^[83], [11] (**111**)^[83,91], [12] (**112**)^[91], [13] (**113**)^[83,92] et [14] (**114**)^[91] hélécènes.

En l'absence d'élément régidirecteur, la cyclisation peut également conduire au produit linéaire. Comme illustré en Schéma 29, la photocyclisation du stilbène **132** peut conduire au produit hélécénique **105**, mais également au produit planaire **133**. La suroxydation du motif [5]hélécène peut à son tour conduire à la formation du pérylène **134**. Cette stratégie souffre également d'un deuxième inconvénient : la génération *in situ* d'acide iodhydrique contribue à la formation de sous-produits, notamment d'hydroiodation de l'oléfine de départ, expliquant le faible rendement observé par Martin en 1967.^[88]

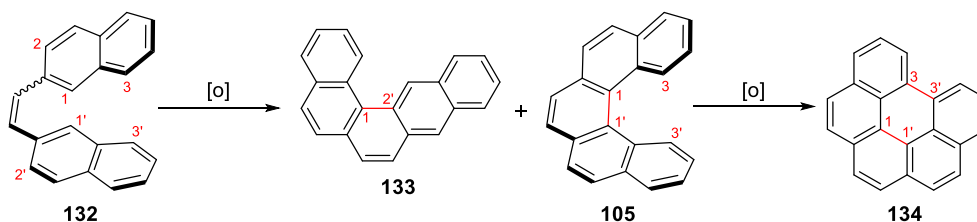


Schéma 29 – Sous-produits dans la photocyclisation du stilbène **132**.

Presque deux décennies plus tard, Thomas J. Katz améliore la synthèse du [7]hélécène par l'introduction d'un atome de brome en *ortho* de la position porteuse de l'oléfine (Schéma 30).^[93] Il s'inspire pour cela des travaux Martin dans les années 1970, qui avait également fait appel à

l'époque aux propriétés régiorectrices du brome.^[94,95] La double oléfination de Wittig entre le sel de phosphonium **135** et le 2-naphtaldehyde **136** conduit au bis-stilbénoloïde bromé **137** avec 94% de rendement. Celui-ci est engagé en présence d'une quantité sub-stœchiométrique de I₂, vraisemblablement sous air, et photocyclisé avec un bon rendement de 75%. La débromation *via* un échange halogène-lithium et l'hydrolyse du lithien conduit au [7]hélécène (**107**) avec 93% de rendement.

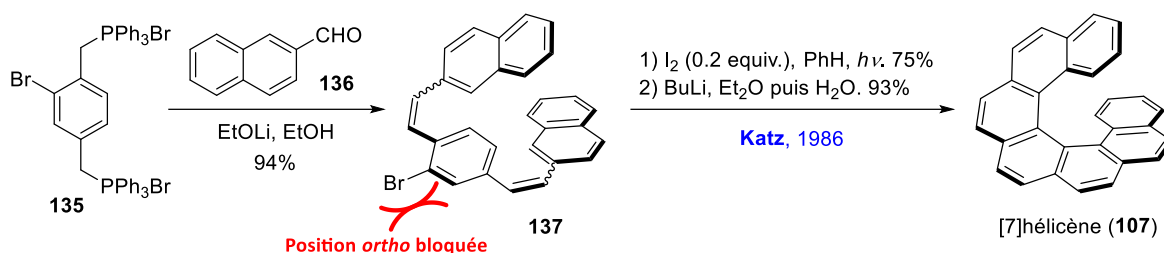


Schéma 30 – Synthèse améliorée du [7]hélécène. Effet régiorecteur du brome.

Katz adresse en 1991 le problème de la formation *in situ* d'acide iodhydrique (Schéma 31).^[96] Il démontre la supériorité de l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'iode moléculaire, en présence d'un très large excès d'oxyde de propylène. L'auteur s'essaye pour la première fois à cette approche en 1986 sur une suggestion de Larry Overman.^[97] L'iode, dans une concentration 200 à 350 fois supérieure à celle du stilbène, joue en quelque sorte le rôle de tampon en piégeant l'acide iodhydrique dès sa formation (*NB*: le terme anglophone de « *scavenger* », employé dans la littérature, ne trouve pas de traduction littérale ici). La réaction est toujours conduite à des concentrations très faibles, n'excédant jamais 1,3 mM dans les exemples donnés. L'auteur isole ainsi sept [5–8]hélécènes racémiques **139** fonctionnalisés avec des rendements bons à excellents.^[96]

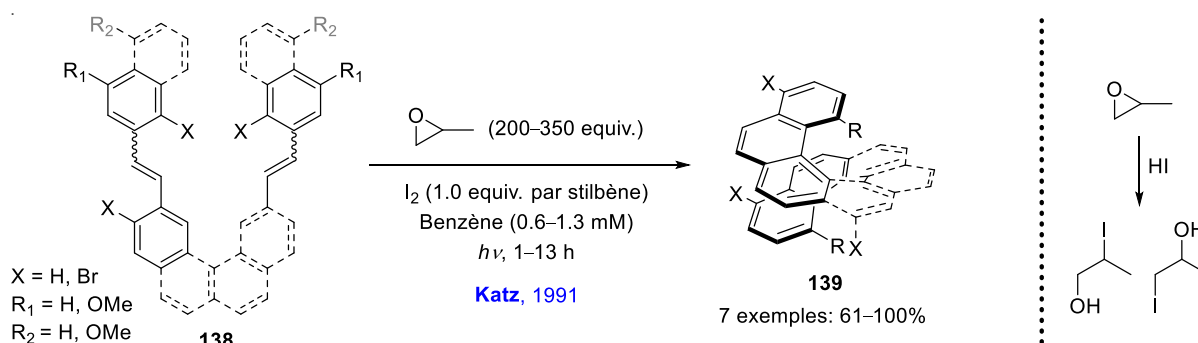


Schéma 31 – Conditions de photocyclisation de Katz.

Les conditions de Katz sont de nos jours employées de manière *quasi* systématique en photocyclisation de stilbénoloïdes. Makoto Fujita et ses collaborateurs publient en 2015 l'impressionnante synthèse en un seul pot du [16]carbohélécène **141**, fonctionnalisé aux

extrémités de l'hélice (Schéma 32).^[98] La formation du produit procède *via* une sextuple photocyclisation du poly-stilbénoloïde **140** dans les conditions de Katz avec un rendement chimique de 7%. Les auteurs isolent ainsi 7,8 mg de l'hélicène de plus haut rang jamais décrit. Le composé est ensuite déprotégé en présence de TBAF et les phénols sont triflés à l'anhydride triflique dans la pyridine. Une hydrogénation pallado-catalysée permet finalement aux auteurs d'accéder au [16]hélicène (**116**) avec 10% de rendement. Ils parviennent à séparer le mélange racémique sur HPLC chirale préparative, mais ne donnent cependant pas de valeur de pouvoir rotatoire pour ses énantiomères.

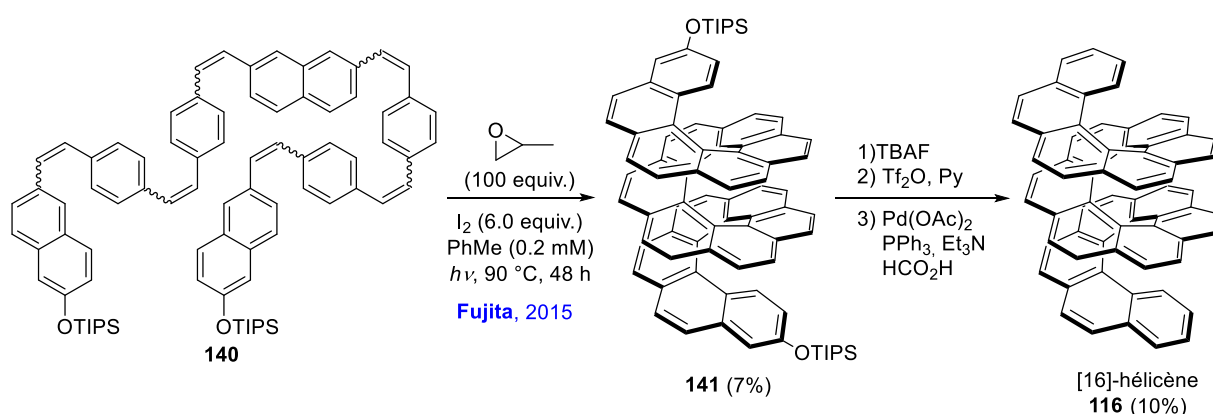


Schéma 32 – Synthèse du [16]hélicène par Fujita.

Quelques récents exemples font état de l'utilisation de tétrahydrofurane en substitution à l'oxyde de propylène, peut-être jugé trop onéreux, pour une efficacité similaire.^[99,100] Il est important de noter que le recours à une espèce « *scavenger* » de l'acide d'iodhydrique est propre à la construction de motifs hélicéniques, de par la réticence du système à former un édifice aromatique non-planaire et, de fait, contraint. De manière générale, l'espèce hélicénique est plus haute en énergie que son précurseur stilbénoloïde, à l'inverse de ce qui est observé en série planaire.

En 2013, lors de leur synthèse photochimique des bis-hélicènes **143a,b**, construits autour du motif thiophène, Y. Cheng et H. Wang n'ont pas recours à l'utilisation d'oxyde de propylène (Schéma 33).^[101] Ils obtiennent à partir du composé **142** la molécule racémique **143a** et son diastéréoisomère méso **143b** avec un rendement global de 76%. De manière intéressante, bien que le caractère aromatique du thiophène soit bien en deçà de celui du benzène, cette structure présente une stabilité optique équivalente à celles de [7]hélicènes carbonés, avec une barrière de racémisation de 42,7 kcal/mol à 232 °C (*versus* 42,5 kcal/mol pour le [7]carbohélicène **107** à la même température).

Y. Cheng & H.Wang, 2013

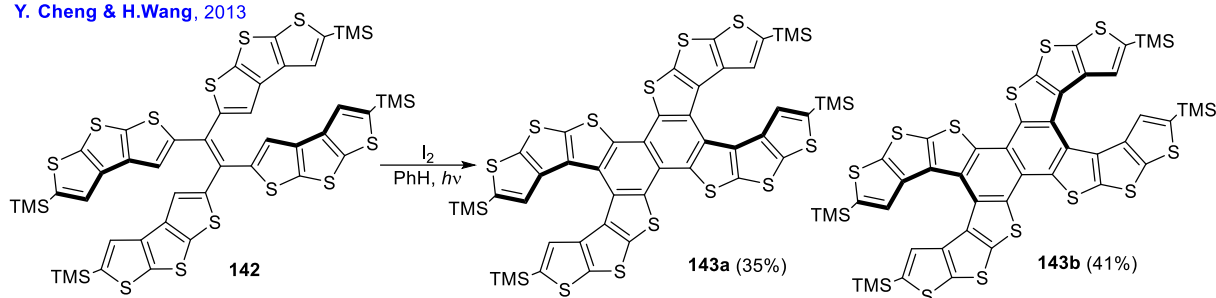


Schéma 33 – Synthèse d'un polythiophène bis-hélicoïdal.

En cherchant à photocycliser le stilbène **144** pour générer l'aromatique linéaire **148**, Mallory et ses collaborateurs mettent récemment en évidence un réarrangement surprenant du squelette carboné dans les conditions réactionnelles, conduisant au [5]hélécène **146** (Schéma 34).^[102] Ce dernier est isolé avec 34% de rendement pour un processus de photocyclisation *quasi* quantitatif (98% au total). Les auteurs invoquent une électrocyclisation sur une position quaternaire du diastéréoisomère de torsion **144'**, conduisant à l'espèce intermédiaire **147**. La déshydrogénéation radicalaire de ce composé conduit alors au radical **148** où la tension dans le système spirocyclique quaternaire central est relâchée au travers d'un réarrangement vers l'intermédiaire **149**. Le nouveau spirocycle réarrange à son tour pour conduire à l'espèce hélécénoïde radicalaire **150**. Finalement, une seconde déshydrogénéation par I_2 conduit au produit hélécénique **146**.

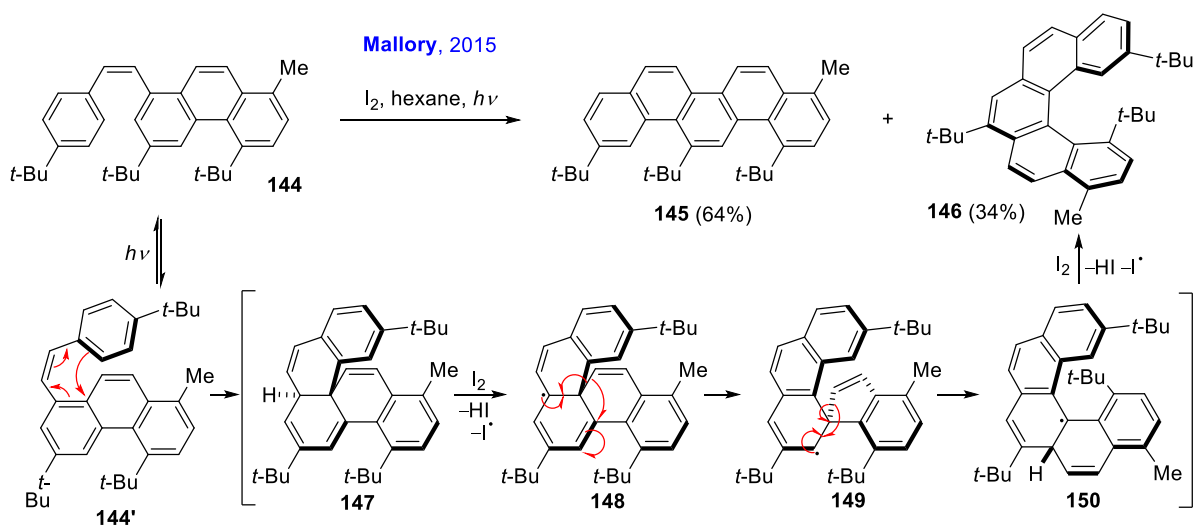


Schéma 34 – Réarrangement du squelette carboné dans les conditions de photocyclisation.

I.2.b Cycloisomérisation $[2\pi + 2\pi + 2\pi]$ d'alcynes

L'introduction de la réaction de cycloisomérisation $[2\pi+2\pi+2\pi]$ d'alcynes métallocatalysée à la chimie des hélicènes remonte à la fin des années 1990. Les premiers exemples sont grandement inspirés des travaux de Vollhardt et de ses collaborateurs en synthèse de produits polycycliques.^[103] La réaction est catalysée par des complexes de métaux de transition à 16 électrons (*e.g.* $\text{CoCp}(\text{CO})_2$, $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$), ou 18 électrons (*e.g.* $\text{Ni}(\text{cod})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) selon le mécanisme illustré au Schéma 35. Un ligand L est défini en chimie organométallique comme donneur d'un doublet électronique (*i.e.* doublet non liant ou paire électronique engagée dans une liaison π).^[21] Un complexe métallique à 16 électrons est capable d'accueillir dans sa sphère de coordination un ligand alcyne pour monter à 18 électrons de valence (**B**). L'entrée d'un second ligand alcyne sur le métal entraîne alors le départ d'un ligand L ou équivalent (*e.g.* le ligand CO est considéré comme un ligand à 1 électron) (**C**). S'en suit un couplage de ligands et la formation d'un métallacyclopentadiène intermédiaire à 16 électrons (**D**), capable d'accueillir un nouvel alcyne dans sa sphère de coordination (**E**). Une nouvelle addition oxydante sur le centre métallique avec couplage de ligands conduit alors à la formation d'un métallacycloheptatriène (**F**). Une élimination réductrice, favorisée par le départ d'un ligand aromatique, se produit alors (**G**). L'aromatique restera temporairement coordonné sur le métal (avec une hapticité de 4 ou 6 suivant le complexe de départ) jusqu'à ce que ce ligand soit échangé pour initier un nouveau cycle catalytique (**A**).

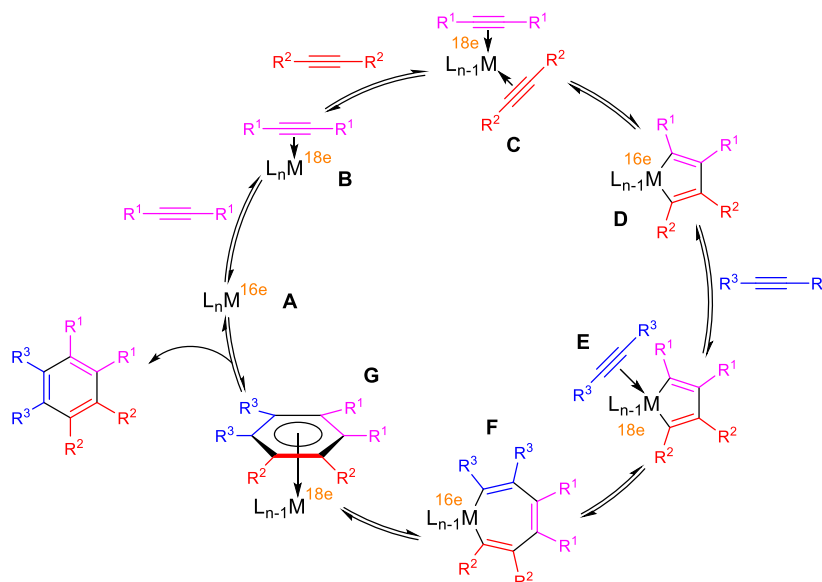


Schéma 35 – Mécanisme de la cycloisomérisation 2+2+2 d'alcynes

Cette réaction trouve une application dans le travail de Pérez et Guitián au début des années 2000. Les auteurs s'intéressent à la construction de motifs hélicéniques par cyclotrimérisation pallado-catalysée d'espèces benzyriques transitoires générées *in situ*.^[104-106] Le bis-hélicène **153** est ainsi construit en une seule étape à partir du précurseur **151** avec 26% de rendement *via* la formation de l'espèce intermédiaire **152** hautement réactive en présence de fluorure de césium, suivie de la cycloisomérisation de cette dernière catalysée au Pd₂(dba)₃ (Schéma 36).^[105] Malheureusement, le composé présente, aux dires des auteurs, une solubilité trop faible pour permettre sa caractérisation complète. Ils établissent néanmoins au travers de calculs semi-empiriques (AM1) et *ab initio* (« Gaussian Invariant Atomic Orbitals ») que les deux hélices sont opposées (P,M). Cette approche reste cependant largement limitée par la faiblesse des rendements et la difficulté d'induire l'asymétrie *via* des ligands chiraux sur le palladium.^[106]

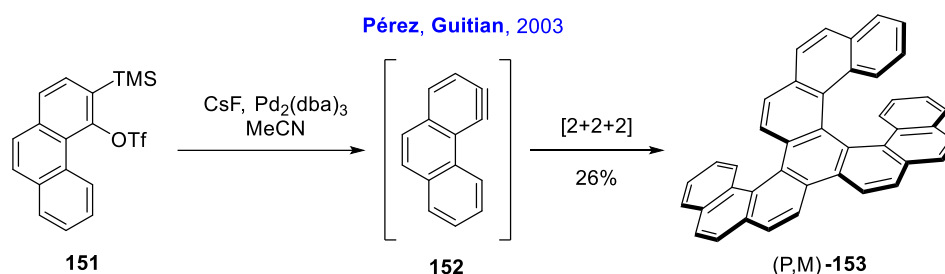
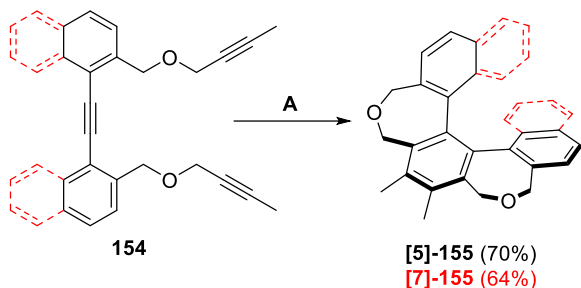


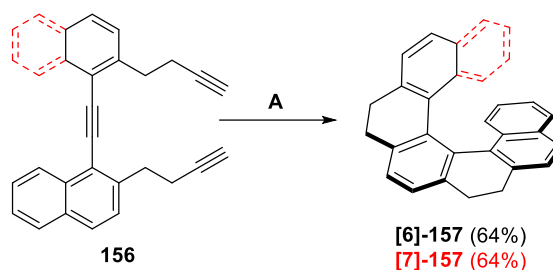
Schéma 36 – Synthèse du bishélicène **153** par cycloisomérisation de benzynes

C'est réellement au travers des travaux pionniers d'Irena G. Stará et Ivo Starý à la fin des années 1990 que la réaction de cycloisomérisation d'alcynes prendra toute son importance en synthèse hélicénique.^[107,108] Ils utilisent notamment le catalyseur au cobalt CoCp(CO)₂ en présence de triphénylphosphine à 140 °C dans le décane, et sous irradiation par une lampe halogène, pour générer les [5] et [7] hétérohélicénoïdes **155** avec de bons rendements d'environ 70% à partir des triynes **154** (Schéma 37).^[107] L'année suivante, les auteurs construisent selon la même approche les tétrahydrohélicènes [5]-**157** et [7]-**157** avec des rendements similaires.^[108] L'introduction d'un ligand chiral commercial, le (S)-BOP (une phosphine), permet aux auteurs d'observer une modeste énanti induction de l'ordre de 48% *ee*.^[108] Ce point sera discuté de manière plus approfondie au paragraphe I.3.a.ii.

Stry et Stara, 1998



Stry et Stara, 1999



A) $\text{CoCp}(\text{CO})_2$ (0.4 equiv.), PPh_3 (0.8 equiv.), Décane, 140 °C, $h\nu$

Schéma 37 – Synthèse d'hélicènes par cycloisomérisation [2+2+2] d'alcynes.

Cette approche est également applicable à la synthèse d'hélicènes de rang supérieur.^[109] Le Schéma 38 illustre la transformation des bis-triynes (R,S)-**159** (*méso*) et (R,R)-**158** (optiquement actif) par cycloisomérisation [2+2+2] en présence d'un léger excès du complexe métallique $\text{CoCp}(\text{CO})_2$. L'hélicène partiellement insaturé **161** est obtenu sous sa forme méso avec un rendement chimique modeste de 40%. Le composé énantiopur (R,R)-**158** conduit quant à lui dans les meilleures conditions au mélange des diastéréoisomères (R,R,M)-**160a** et (R,R,P)-**160b** dans un ratio 17:83. L'élimination des acétates en conditions acides et la réaromatisation en présence de Ph_3CBF_4 conduit finalement les auteurs au [11]hélicène (**111**) avec un rendement *quasi* quantitatif.

Stry et Stara, 2009

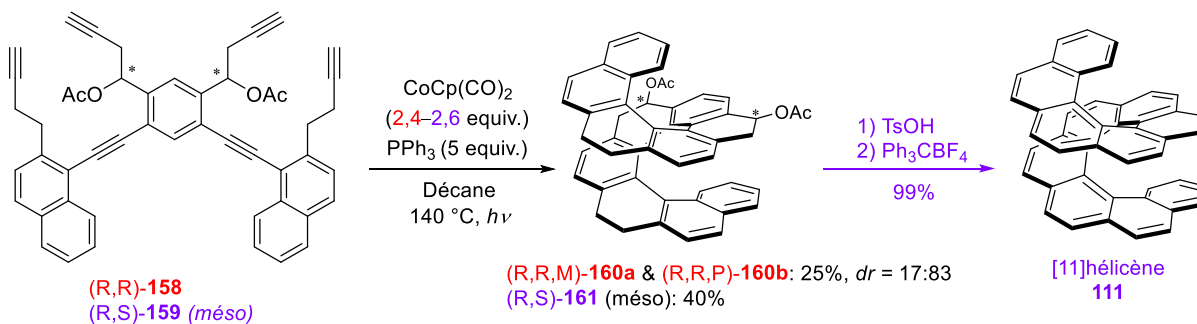


Schéma 38 – Accès au [11]hélicène par cyclotrimérisation catalysée au cobalt.

La cycloisomérisation [2+2+2] d'alcynes est une méthodologie moderne et efficace en synthèse hélicénique. Ses variantes asymétriques, faisant appel à des ligands chiraux notamment, seront discutées plus amplement au paragraphe I.3. Il s'agit d'une réaction en apparence simple, qui permet cependant d'atteindre des complexités moléculaires inédites extrêmement rapidement. C'est le cas pour la synthèse du [7]hélicène hexapôle **163** cette année en Chine par Jiaobing Wang et ses collaborateurs (Schéma 39).^[110] Une simple cyclotrimérisation cobalto-catalysée de l'alkyne **162**, suivie par une triaconta-électrocyclisation (*i.e.* 30) en présence de DDQ

(35 equiv.) et d'acide métylique conduisent à une macromolécule de près de 4800 g/mol (**163a**) avec de modestes mais néanmoins impressionnants rendements chimiques (17% et 42%, voir Schéma 39). La structure se compose comme son nom l'indique de 6 hélices à 7 chaînons imbriquées les unes dans les autres autour d'un simple noyau benzénique central (en rouge, Schéma 39). Toutes les hélices présentent la même hélicité et la structure se montre d'une stabilité thermique remarquable, ne montrant aucune altération même à 270 °C pendant 12 h.^[110] Les auteurs calculent par DFT une énergie d'épimérisation [*i.e.* passage de (M,M,M,M,M,M)-**163** à (P,M,M,M,M,M)-**163**] de 52,1 kcal/mol, soit une demi-vie de 1,8 ans à 270 °C.

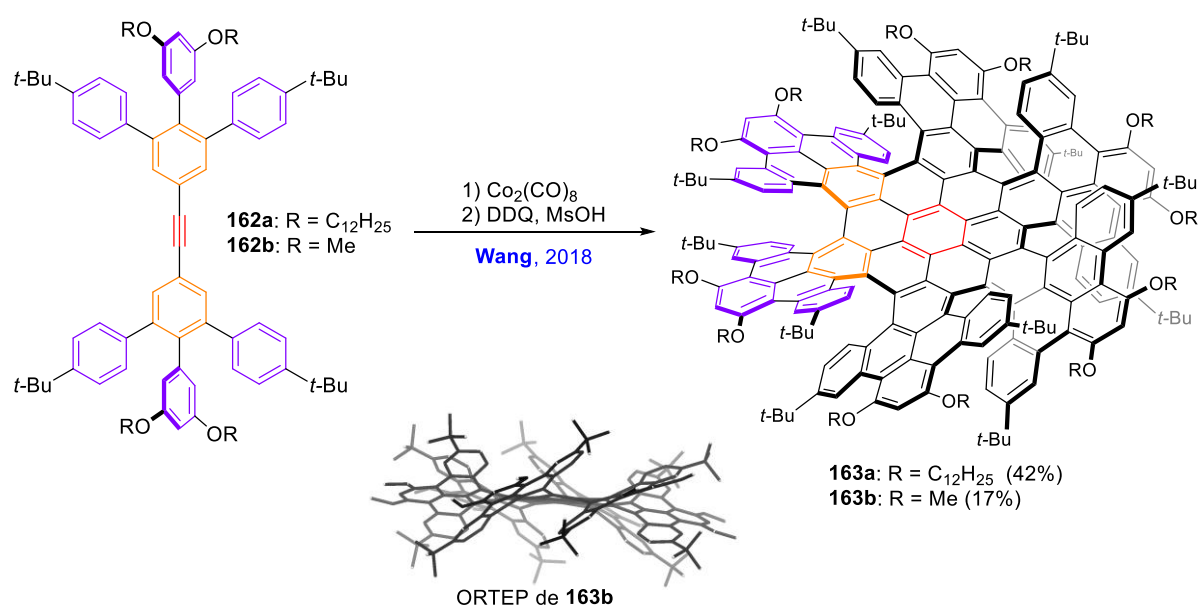
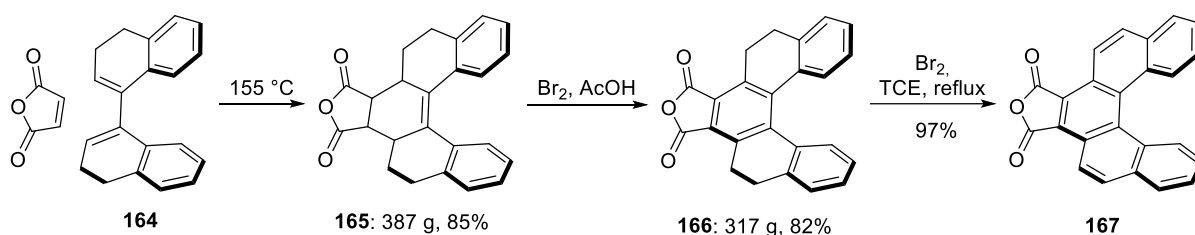


Schéma 39 – Synthèse du [7]hélécène hexapôle **163**.

I.2.c Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder constitue la troisième grande approche pour la synthèse de composés polyaromatiques hélicoïdaux. Le travail de Z. Y. Wang et ses collaborateurs à la fin des années 1990 figure parmi les premiers exemples avec la synthèse du [5]hélécène **167** (Schéma 40).^[111] Les auteurs reprennent en réalité le travail de l'allemand Mitteil en 1938,^[112] et l'adaptent pour des applications dans le domaine des polymères. L'hélicénoïde **166** est ainsi obtenu sur une échelle de plusieurs centaines de grammes avec 70% de rendement à partir du diène **164** *via* un séquence de Diels-Alder/réaromatisation. La molécule est alors traitée en présence de Br_2 au reflux du trichloroéthylène (TCE) pour générer avec 97% de rendement l'hélécène **167**.

Z. Y. Wang, 1997



Minuti, 1999

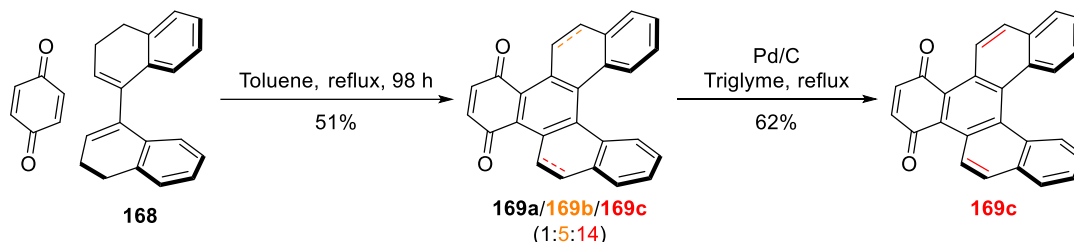


Schéma 40 – Synthèse d'un [5]hélécène par Diels-Alder.

Minuti montre quelques années plus tard que la même transformation peut être réalisée à partir de la 1,4-benzoquinone et du diène **168** (Schéma 40).^[113] De manière surprenante, un mélange 1:5:14 entre le produit tétrahydrogéné **169a**, le produit dihydrogéné **169b** et l'hélécène **169c** est isolé avec 51% de rendement. Le produit de Diels-Alder n'est quant à lui-même pas observé. C'est ici le caractère oxydant de la 1,4-benzoquinone qui est mis en évidence. Une déshydrogénéation en présence de palladium sur charbon au reflux du triglyme conduit finalement à l'hélécène **169c** avec 62% de rendement.

Les propriétés oxydantes de la 1,4-benzoquinone et sa prédisposition aux cycloadditions [4+2] ont suscité l'intérêt de Katz et de ses collaborateurs à la fin des années 1990. Ils exposent la possibilité d'accéder à des bis-quinones terminales [5], [6], et [7]hélécéniques **173** avec des rendements modestes mais sur des échelles multi-grammes à partir de précurseurs d'accès synthétique rapide (Schéma 41).^[114–116] L'installation d'éthers d'énol silylés sur le bis-diène de départ semble améliorer les rendements chimiques en série [5], [6], et [7], bien que les auteurs observent une baisse de l'efficacité de la réaction avec la taille de l'hélice. Tout comme l'avait quelque part présagé Newman en 1956, les difficultés croissent avec l'élongation de l'hélice à construire de par la gêne stérique progressivement introduite dans le squelette.^[79]

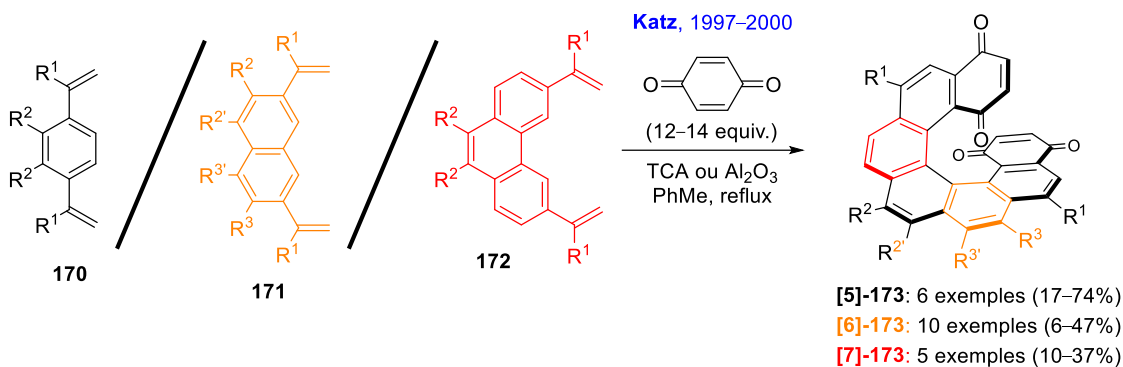


Schéma 41 – Synthèse de bis-quinones terminales hélicéniques.

I.2.d Autres méthodologies

Au-delà des trois grandes approches décrites dans les paragraphes précédents, les stratégies d'accès au squelette hélicénique sont nombreuses et variées. Une sélection d'exemples disparates tirés de la bibliographie est illustrée en Schéma 42.

La réaction développée par Charles Friedel et James Crafts en 1877 trouve encore aujourd'hui des applications en chimie moderne. Ichikawa utilise en 2008 le super-acide $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$ pour refermer la structure pro-hélicoïdale **174**, et obtient après déshydrogénation en présence de Ph_3CBF_4 le [5]hélicène **175a** avec un bon rendement de 53% sur deux étapes.^[117] Dans la même veine, Gaucher génère le [5]hélicène **175b** par fermeture du 1,8-diarylnaphtalène **176** avec un rendement modeste de 40%.^[118]

Collins fait quant à lui appel à la réaction de métathèse cyclisante pour annéler les biaryles **177** et accéder aux penta, hexa, et heptahélicènes racémiques **105-107** avec de très bons rendements (80-88%).^[119] Les couplages pallado-catalysés classiques sont également d'incontournables outils en synthèse hélicénique. Kamikawa referme ainsi les bis-(bromoaryl)stilbènes **178** *via* un couplage de type Mizoroki-Heck pour obtenir les hélicènes **179**.^[120] Il a également recours à la réaction de Suzuki pour synthétiser le bis-hélicène **183**.^[121] L'usage de conditions radicalaires apparaît quant à lui plus rarement dans la littérature. Dans un exemple récent, Alabugin synthétise le bis-hélicénoïde **180** au travers d'une cascade radicalaire impliquant 4 annélations successives à partir de la molécule **181**.^[122] Finalement, les couplages des positions benzyliques de motifs biaryles font également partie du panel d'outils à disposition du chimiste organicien pour construire des édifices moléculaires hélicoïdaux. Gingras rapporte par exemple à la fin des années 1990 un couplage de McMurry du dialdéhyde **184** pour générer le [5]hélicène (**105**). Quelques années plus tôt, Zavada réalisait une contraction de cycle *via* un réarrangement de Stevens pour construire le même objet avec 87% de rendement.^[123]

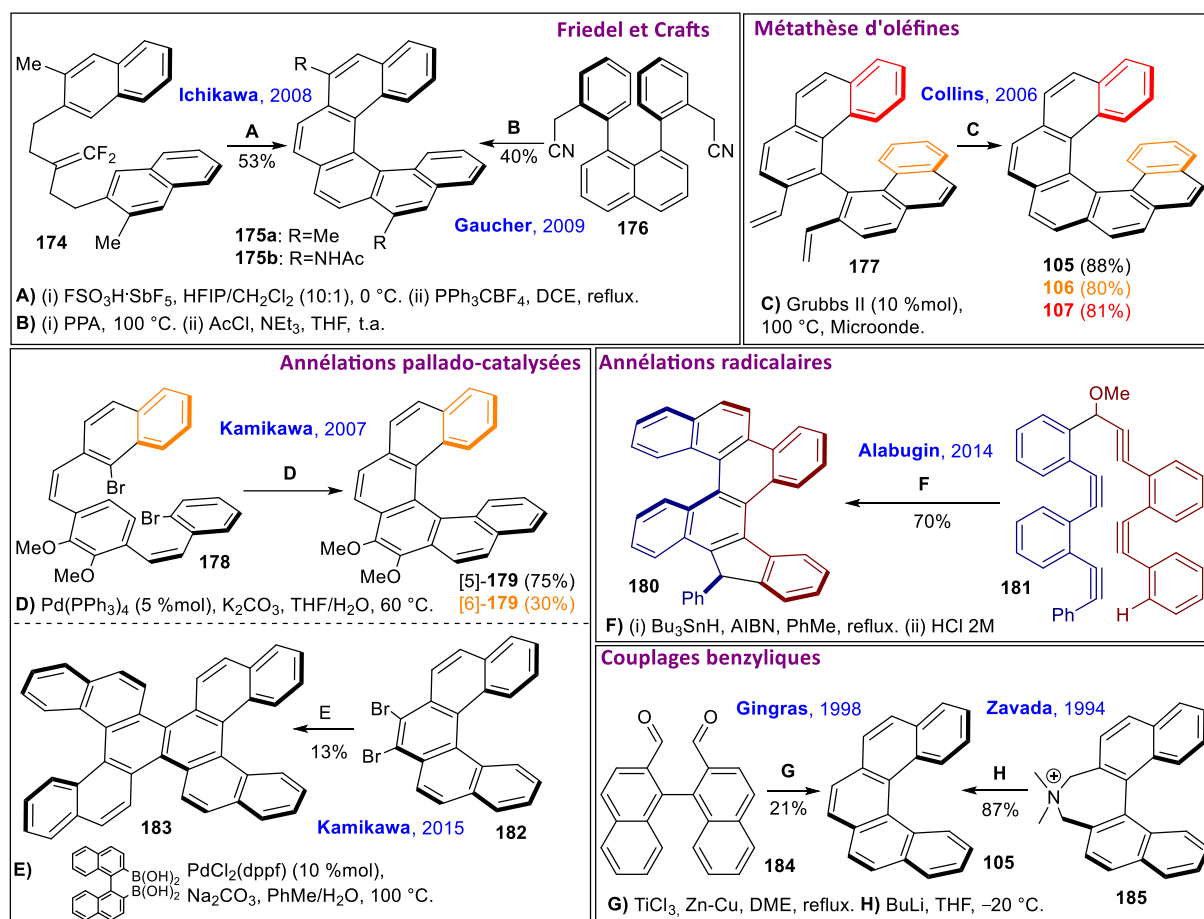


Schéma 42 – Sélection d'approches synthétiques du motif hélicénique.

Un très large panel technologique est de nos jours à la disposition de la communauté des chimistes de synthèse pour construire le motif hélicène. Cependant, comme il sera discuté dans les paragraphes à venir, la nécessité de développer des accès énantiosélectifs à ces structures se fait grandissante et le challenge que cela représente inspire nombre d'auteurs à travailler en ce sens.

I.3 Synthèses asymétriques et obtention d'hélices optiquement pures

De même qu'il était mentionné au paragraphe I.2.b, la synthèse asymétrique peut prendre trois aspects : celui d'un stéréocontrôle par le substrat, par l'additif, ou par le réactif. Les hélicènes ne dérogent pas à cette règle.

I.3.a Stéréocontrôle par le substrat

Un stéréocontrôle par le substrat implique dans le cas présent non pas un transfert de chiralité, mais plutôt une conversion de la chiralité. Ainsi, une chiralité centrale ou axiale peut donner naissance à une chiralité hélicoïdale. Le phénomène de transfert de chiralité (*i.e.* hélicoïdale vers hélicoïdale), quant à lui, intervient notamment dans le cas de figure particulier de l'homologation aromatique sur des squelettes hélicéniques (*vide infra* paragraphe I.3.a.iii).

I.3.a.i Chiralité centrale vers hélicoïdale

Le phénomène de conversion de chiralité centrale vers hélicoïdale est le plus simple à mettre en œuvre de par le fait que la totalité des molécules chirales à notre disposition sont issues du vivant et présentent, pour une écrasante majorité, une chiralité de type centrale.

Martin et ses collaborateurs explorent dans les années 1970 une photocyclisation asymétrique faisant appel à une copule chirale. Ils montrent que la diastéréosélection est nettement supérieure lorsque la copule est installée sur la future position 1 de l'hélice (*i.e.* dans l'axe hélicoïdal).^[95,124,125] Les auteurs utilisent un atome de brome pour orienter la copule vers l'intérieur de la future hélice dans le stilbénoloïde **186** (Schéma 43).^[95] De manière surprenante, ils observent une inversion de la diastéréosélectivité avec la température. Ainsi, à +80 °C l'hélice lévogyre(-)-**187b** est isolée prépondérante avec 60% *ee*, tandis qu'à -78°C l'hélicène dextrogyre (+)-**187a** est formé avec 96% *ee*. Carbery et Pearson, quelques 35 années plus tard, se réintéresseront brièvement à cette même problématique sans dépasser 40% d'excès énantiomérique.^[126]

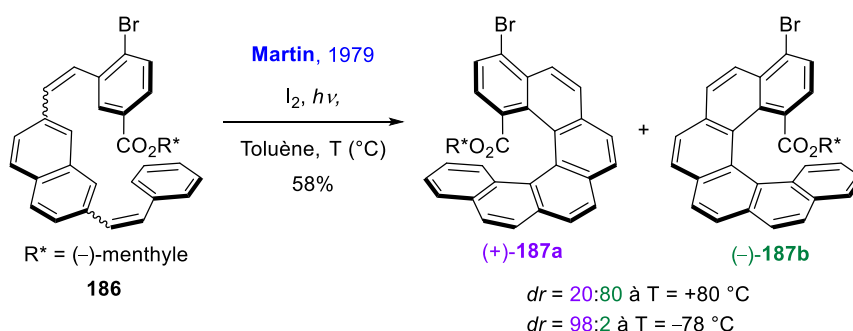


Schéma 43 – Photocyclisation asymétrique et copule chirale.

Récemment, Marinetti rapporte la photocyclisation du composé **188** dans les conditions de Katz. L'atome de phosphore est porteur d'une copule chirale (-)-menthyle, et bien que celle-ci soit éloignée de l'axe de chiralité, les auteurs déclarent isoler les deux régioisomères (R_P,M)-**189** et (R_P,P)-**190** optiquement purs (Schéma 44).^[127] De manière intéressante, le régioisomère (R_P,M)-**189** exhibe une hélice gauche quand (R_P,P)-**190** présente une hélice droite, indiquant que l'électrocyclisation se produit exclusivement sur la face opposée à l'atome d'oxygène porté par le phosphore (*i.e.* et donc face au groupement menthyle). Il convient de remarquer qu'au-delà de la présence d'une copule chirale sur l'atome de phosphore, ce dernier est lui-même stéréogène, et qu'il s'agit donc très probablement du centre à l'origine du stéréocontrôle.

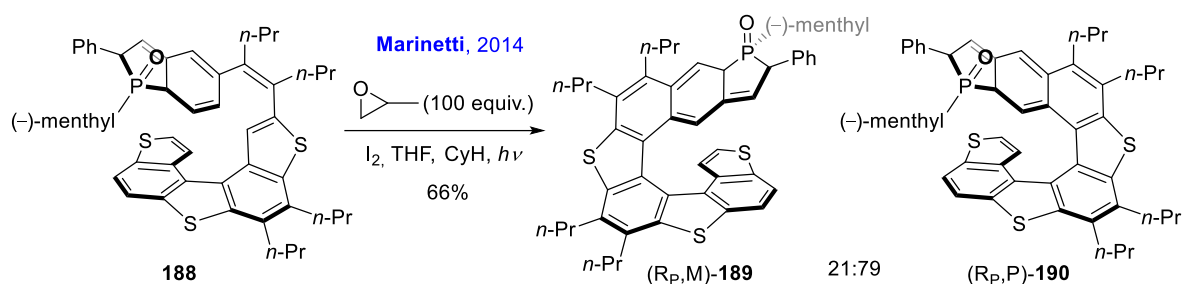


Schéma 44 – Synthèse de deux régioisomères énantion purs et phosphore stéréogène.

Katz s'intéresse dès la fin des années 1980 à l'installation d'un centre asymétrique sur un squelette pro-hélicoïdal dans le but à l'époque de synthétiser de nouveaux métallocènes chiraux (Schéma 45).^[97] C'est avec succès qu'il parvient à former l'hélicène **195** (>89% *ee*) sans aucune perte d'information chirale à partir de l'alcool énantioenrichi (R)-**192** (90% *ee*). Il constate que seul le stéréocentre situé dans l'axe de la future hélice (*i.e.* en position 1) contribue au stéréocontrôle de la réaction. La photocyclisation de **193** se produit alors exclusivement sur la face opposée au groupement *tertio*-butyldiméthylsilyloxy pour conduire à l'hélicénoïde **194**. Une désilylation/déhydroxylation dans le benzène conduit finalement au bis-cyclopentadiène hélicoïdal **195** avec jusqu'à 64% de rendement sur deux étapes.

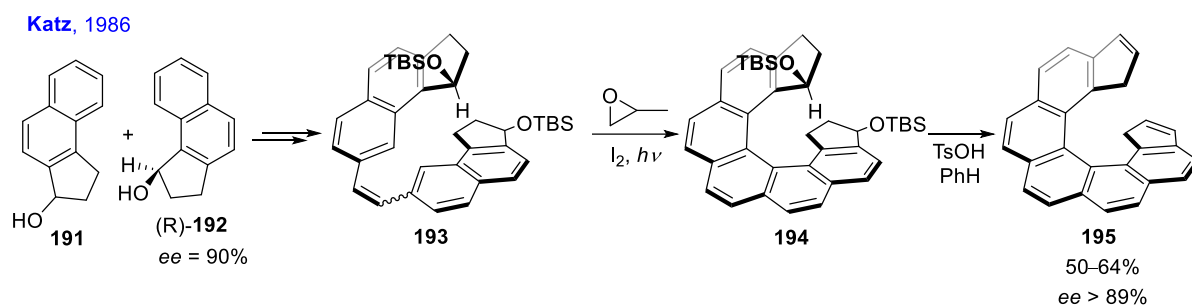


Schéma 45 – Synthèse de cyclopentadiènes chiraux.

À l'exception d'un exemple isolé dont il sera brièvement fait l'objet par la suite (*vide infra* Schéma 50),^[128] aucune synthèse asymétrique du motif [5]hélicène n'est rapportée dans la littérature avant le début des années 2000. Cela s'explique par la faible stabilité thermo-optique de ces composés,^[81] et la nécessité résultante d'employer des conditions réactionnelles douces. C'est au travers de la synthèse du [5]-hélicénophane optiquement pur (S,S,P)-**210** que Marinetti et ses collaborateurs résolvent ce problème (Schéma 46).^[129] Ils semblent pour cela s'inspirer des travaux de Meier^[130] quelques années auparavant, ainsi que de ceux de Reetz^[131]. Meier construit notamment le [6]-hélicénophane rac-**200**, substitué en extérieur de l'hélice sur les positions 4 et 13, dans l'optique de séparer les deux énantiomères sur HPLC chirale et d'en étudier la racémisation.^[130] Pour cela, il synthétise le bis-sel de phosphonium **197** en 3 étapes à partir de l'aldéhyde **196** avec 69% de rendement. Une double réaction de Wittig avec le dialdéhyde **198**

conduit avec un bon rendement de 63% au macrocycle bis-stilbénoloïde **199**, qui est ensuite photocyclisé dans les conditions de Katz pour générer l'hélicénophane désiré (**rac-200**) avec 32% de rendement. Reetz, quant à lui, inverse les fonctionnalités des deux partenaires de la réaction d'annélation (voir schéma 46).^[131] Il synthétise ainsi le macrocycle **204** avec un bon rendement de 86%, lui aussi par une double réaction de Wittig, et photocyclise ce bis-stilbénoloïde pour générer l'hélicène correspondant **rac-205**, substitué lui sur les positions 2 et 15 de l'hélice, avec un faible rendement de 28%. Les résultats de Meier et Reetz sont tout à fait comparables en termes de rendements dans chaque étape de la stratégie.

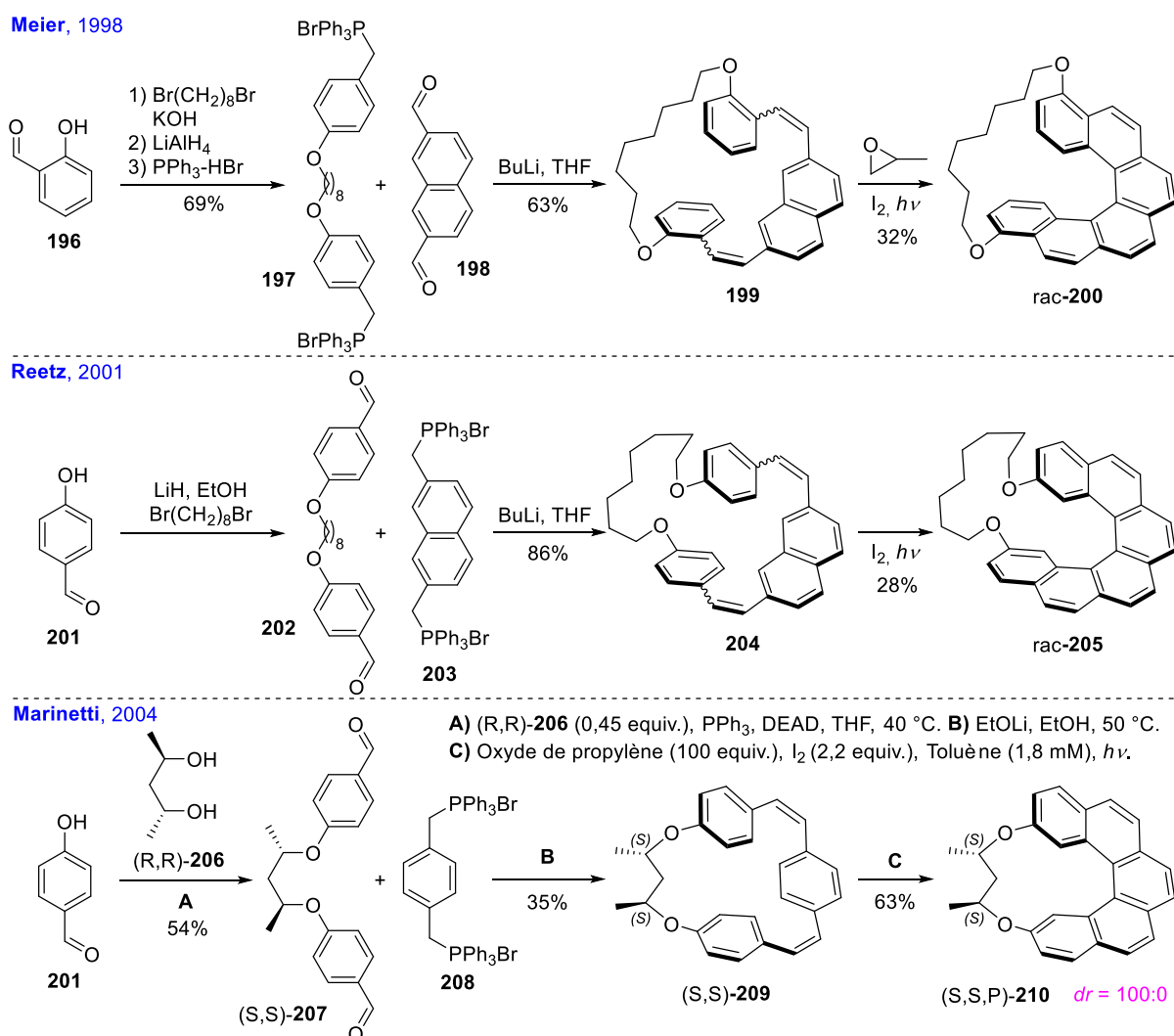


Schéma 46 – Synthèse d'un [5]hélicénophane optiquement pur, et optiquement stable.

Marinetti opte quant à elle pour une stratégie similaire à celle de Reetz, faisant cette fois intervenir un pont chiral en substitution aux ponts purement aliphatiques utilisés dans les travaux antécédents.^[129] Elle introduit ainsi la chiralité *via* une condensation dans les conditions de Mitsunobu de deux équivalents du 4-hydroxybenzaldehyde **201** sur le (2R,4R)-pentane-2,4-diol

206 pour former le dialdéhyde (S,S)-**207**. L'annélation dans les conditions de Wittig avec le bis-sel de phosphonium **208** conduit avec un faible rendement de 35% au macrocycle stilbénoloïde optiquement actif (S,S)-**209**. Finalement, la photocyclisation de ce dernier conduit exclusivement à l'hélice droite (S,S,P)-**210** (*dr* = 100:0). Les auteurs montrent par ailleurs que, contrairement au cas d'un [5]héliène classique substitué sur les positions 2 et 13,^[82] l'introduction du pont chiral (*i.e.* sur les positions 2 et 13) sur (S,S,P)-**210** améliore considérablement la stabilité optique de la structure. En effet, aucune épimérisation de l'hélice n'est observée après plus de dix heures au reflux de l'éthanol.

Les tchèques Stará et Starý abordent dans les années 2000 la question de la diastéréosélectivité sous l'angle de la cycloisomérisation de triynes. Dans leurs premiers travaux, ils installent un stéréocentre en position propargylique sur la molécule **211** et atteignent dans les conditions classiques (*vide supra*) un ratio diastéréoisomérique de 87:13 en faveur d'héliénoïde (P,S)-**212a** (Schéma 47).^[132] Cependant, lorsque cette même réaction est conduite à température ambiante (*versus* 140 °C) dans le THF, les produits **212** sont isolés sous forme d'un mélange diastéréoisomérique 50:50. C'est en chauffant le mélange susmentionné à 140 °C dans le décane que les auteurs restaurent le ratio précédemment observé. Il convient donc de conclure que dans le cas présent, c'est l'épimérisation du motif hélicoïdal à chaud qui conduit au ratio mesuré, et non pas une diastéréoinduction au cours du processus réactionnel. Les auteurs mesurent dans ce cas une différence d'énergie 1,3 kcal/mol en faveur de l'hélice dextrogyre **212a** ainsi qu'une énergie de Gibbs d'épimérisation de 26,4 kcal/mol à 87 °C (soit une demi-vie de ~16 minutes) pour le [6]-héliénoïde (M,S)-**212b**, soit à peine 1 kcal/mol de plus que le [5]héliène (**105**)^[81]. Ceci s'explique par le fait que la structure n'est pas pleinement aromatique, et est en conséquence plus flexible.

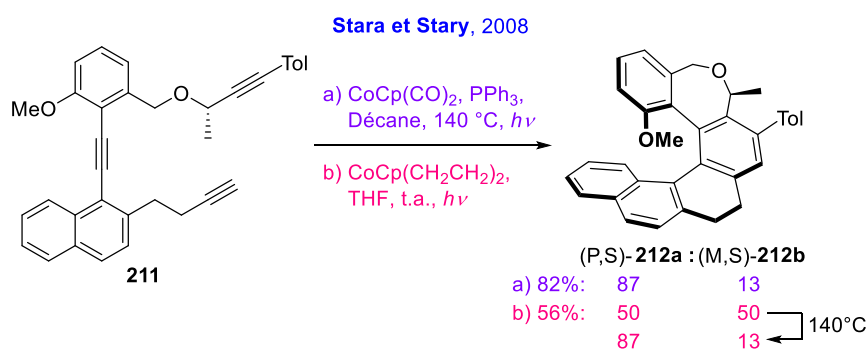


Schéma 47 – Diastéréocontrôle en cycloisomérisation [2+2+2] d'alcynes.

Dès lors que de bons ratios diastéréoisomériques sont obtenus avec un seul centre stéréogène propargylique,^[132] il est raisonnable de penser que l'introduction d'un second stéréocentre aura un effet synergique sur le stéréocontrôle. Stará et Starý en apportent la preuve

quelques années plus tard avec la synthèse de multiples [5]-hélécénoïdes optiquement purs [5]-**214** à partir des triynes **213** avec de bons à très bons rendements chimiques (66–85%, 7 exemples) (Schéma 48).^[133] Ils étendent avec succès cette approche à la synthèse d'un [6] et d'un [7]-hélécénoïde avec de très bons rendements et des ratios diastéréoisomérique de 100:0. En relation avec leurs précédents travaux, ils attribuent le stéréocontrôle principalement à un phénomène thermodynamique du fait des hautes températures employées dans ces réactions combinées aux faibles énergies de racémisation des hélices dans le cas présent. Néanmoins, lorsqu'ils conduisent certaines de ces réactions à température ambiante, le ratio diastéréoisomérique reste identique, indiquant une convergence du produit cinétique et du produit thermodynamique.^[133]

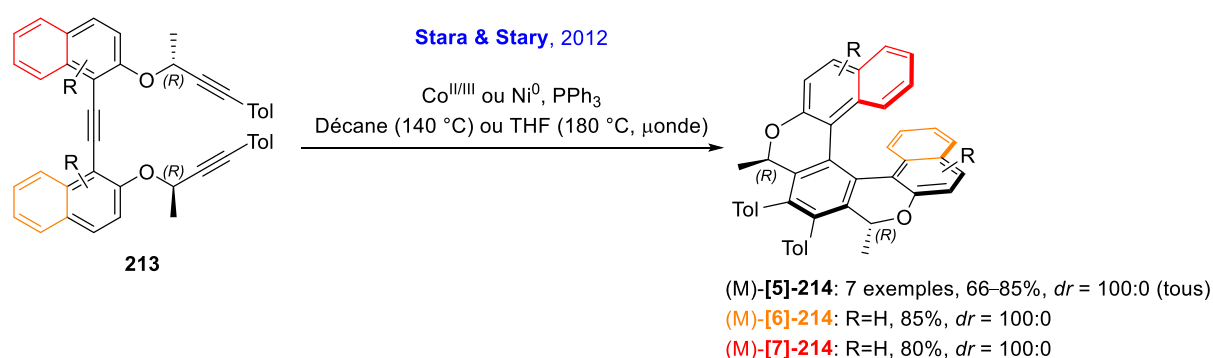


Schéma 48 – Excellent diastéréocontrôle en cycloisomérisation [2+2+2] d'alcyne.

Bien qu'obtenues avec un stéréocontrôle excellent, il est important de noter que ces structures ne sont pas configurationnellement stables au sens propre du terme. Bien que le ratio diastéréoisomérique mesuré reflète une forme hélicoïdale ultra-prédominante, ces structures demeurent flexibles autour de l'axe de l'hélice, et une interconversion est toujours susceptible d'avoir lieu. Il est donc nécessaire de construire des motifs purement hélicéniques non-interconvertibles. C'est finalement à partir des triynes **215** que Stará et Stary atteignent cet objectif (Schéma 49).^[134] Ils montrent qu'il est possible d'atteindre d'excellentes stéréoinductions avec un seul centre asymétrique contrôlé, à l'image de leurs premiers travaux.^[132] Également, seule la position propargylique joue un rôle dans le stéréocontrôle thermodynamique. Lorsque le centre stéréogène est R, uniquement l'hélice (P)-**216** est formée. Au contraire, lorsque le stéréocentre est S, c'est l'hélice (M)-**216** qui est formée exclusivement. Une simple déshydratation en conditions acides permet alors aux auteurs d'isoler l'hélécène énantipur correspondant **217** avec de très bons rendements (67–92%, 8 exemples).^[134] Une sélection de cinq des hélécènes synthétisés figure dans la partie basse du Schéma 49.

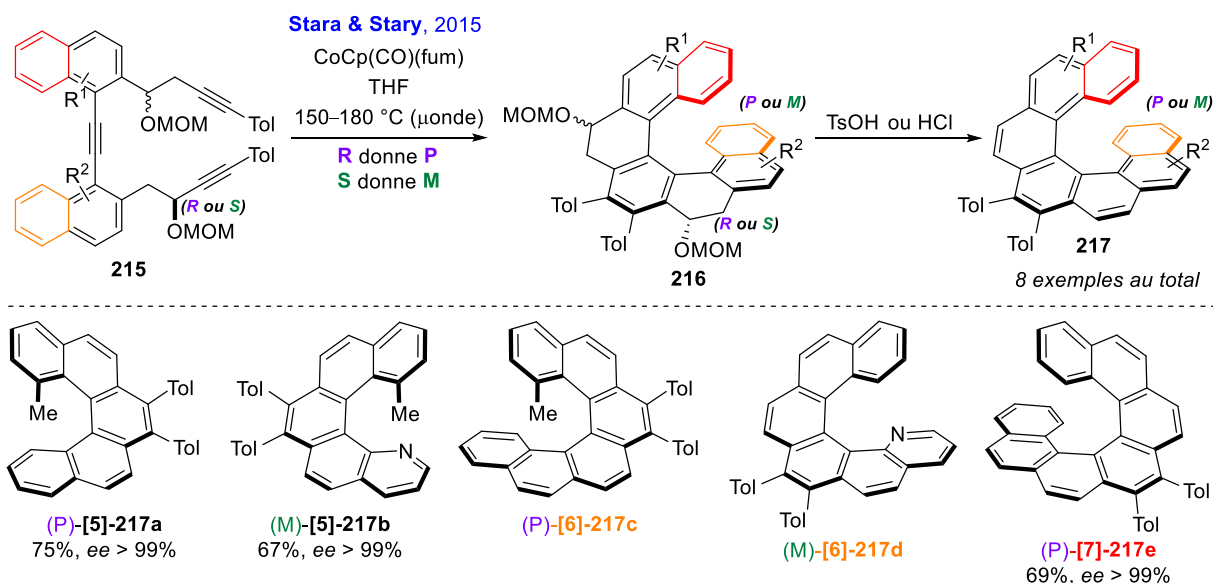
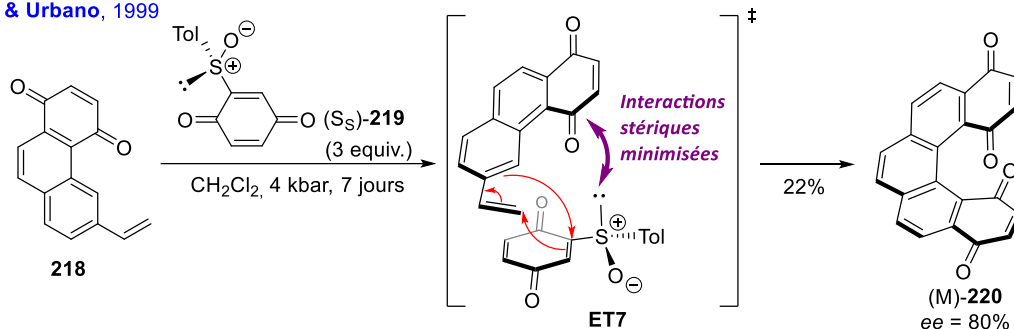


Schéma 49 – Stéréocontrôle absolu en cycloisomérisation [2+2+2] d'alcyne.

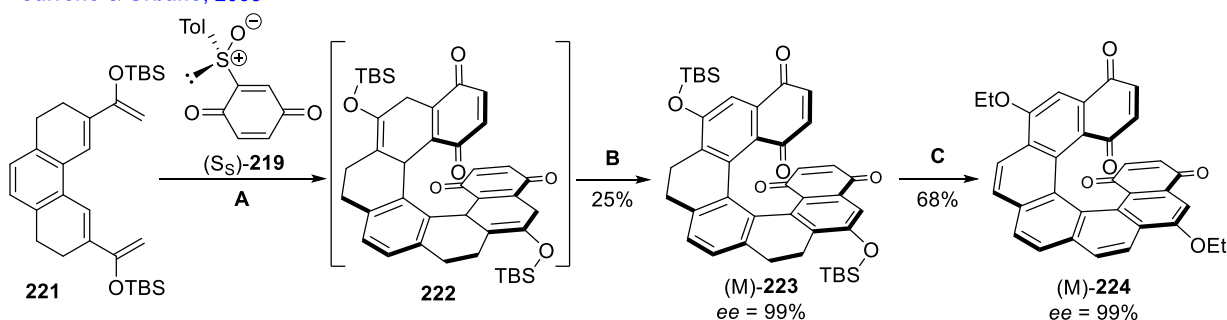
Carreño et Urbano mettent en œuvre une réaction de Diels-Alder asymétrique,^[128,135] sur la base des conditions initialement mises au point par Katz.^[114,115] La mise en réaction du sulfoxyde chiral (*S_s*)-**219** dérivé de la 1,4-benzoquinone avec le diène **218** sous haute pression dans le dichlorométhane conduit après plusieurs jours au [5]hélécène (*M*)-**220** avec un excès énantiomérique de 80% (Schéma 50).^[128] Les auteurs rationalisent l'induction par le passage *via* l'état de transition *endo* **ET7**, où les interactions stériques entre les substituants du sulfoxyde et le motif quinone du diène **218** sont minimisées.

Cette approche est plus tard transposée au bis-diène de type Danishefsky **221** (Schéma 50).^[135] La réaction procède avec une relative efficacité, sans nécessiter de fortes pressions. L'hélicénoïde **222** n'est pas isolé par les auteurs, et est oxydé directement au DDQ dans le dichlorométhane pour générer le tétrahydro[7]hélécène (*M*)-**223** avec une excellente pureté optique (99% ee). La permutation des groupements protecteurs suivie d'une nouvelle oxydation au DDQ conduit finalement à la structure [7]hélécénique (*M*)-**224** avec rétention totale de l'activité optique.

Carreno & Urbano, 1999



Carreno & Urbano, 2005



A) (S_S) -**219** (2 equiv.), CH_2Cl_2 , -40°C . **B)** DDQ, CH_2Cl_2 , -20°C . **C)** (i) CsF, EtI, DMF, t.a. (82%) (ii) DDQ, toluène, reflux. (83%)

Schéma 50 – Diels-Alder asymétrique pour la synthèse de bis-quinones hélicéniques.

De manière plus anecdotique, et très peu de temps avant la publication du travail de Marinetti, Karikomi rapporte la synthèse du [5]hélicène fonctionnalisé (P)-(+)-**229** où la conversion de chiralité intervient au travers d'un réarrangement d'oxy-Cope (Schéma 51).^[136] Le matériel de départ **225**, obtenu par résolution enzymatique avec 98% d'excès énantiomérique est fonctionnalisé avec 60% de rendement pour donner l'intermédiaire clé **226**. Ce dernier réarrange spontanément en conditions basiques dans le THF pour fournir le composé hélicénoïde **228**. La structure est réaromatisée au travers d'une séquence de 4 étapes pour générer l'hélicène final (P)-(+)-**229** avec 24% de rendement et un excès énantiomérique inchangé de 98%. Cela indique une parfaite conversion de la chiralité centrale en chiralité hélicoïdale dans le processus péricyclique de la réaction d'oxy-Cope. Cette méthode est néanmoins limitée par la difficulté apparente pour les auteurs d'obtenir un matériel de départ optiquement pur.^[136]

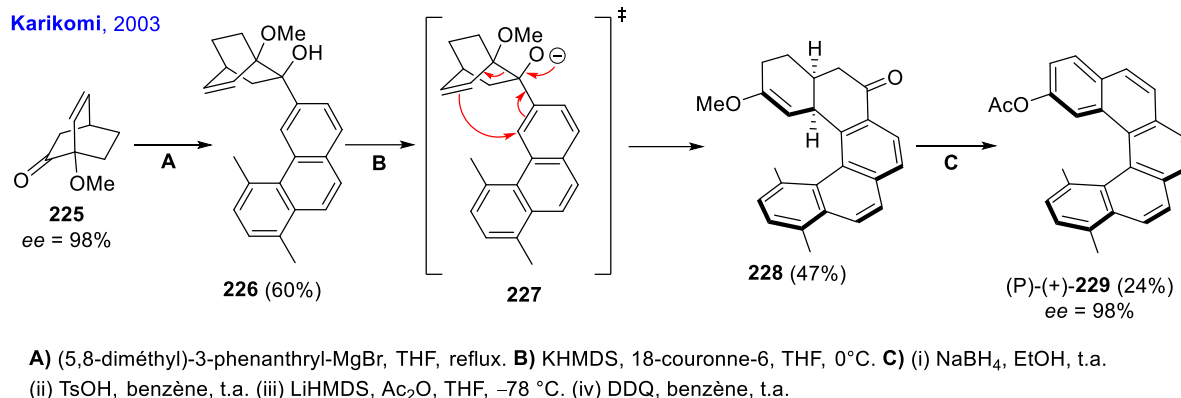


Schéma 51 – Synthèse d'un [5]hélécène *via* une réaction d'oxy-Cope asymétrique.

I.3.a.ii Chiralité axiale vers hélicoïdale

La conversion d'une chiralité axiale vers une chiralité hélicoïdale est un processus d'une efficacité sans pareil. En effet, le squelette hélicoïdal peut être vu comme une molécule à chiralité axiale bloquée de manière covalente autour de son axe de symétrie, faisant ainsi des composés biaryliques les précurseurs naturels des hélécènes.

Zavada et ses collaborateurs procède au début des années 1990 à un réarrangement de Stevens asymétrique, brièvement évoqué au paragraphe I.2.d, sur l'ammonium quaternaire atropopur (*S_a*)-**185** (Schéma 52).^[123] La contraction de cycle est initiée en présence d'une base organique suffisamment forte pour venir déprotoner la position en α de l'ammonium (*e.g.* *t*-BuOK, NaNH₂, PhLi, *n*-BuLi). La substitution nucléophile intramoléculaire (par le carbanion résultant) de l'ammonium sur la seconde position benzylique conduit alors à l'intermédiaire atropopur *pseudo*-hélicoïdal (*R_a,R*)-**230**. Lorsque *t*-BuOK est utilisé, ce produit est isolé avec 99% de rendement et une pureté optique absolue (*ee* > 99%). Cependant, lorsqu'une base plus forte telle que *n*-BuLi est employée, il s'en suit l'élimination de l'amidure et la formation de l'hélécène (*P*)-**105**, isolé avec 87% de rendement et avec une parfaite rétention de la pureté optique du matériel de départ.

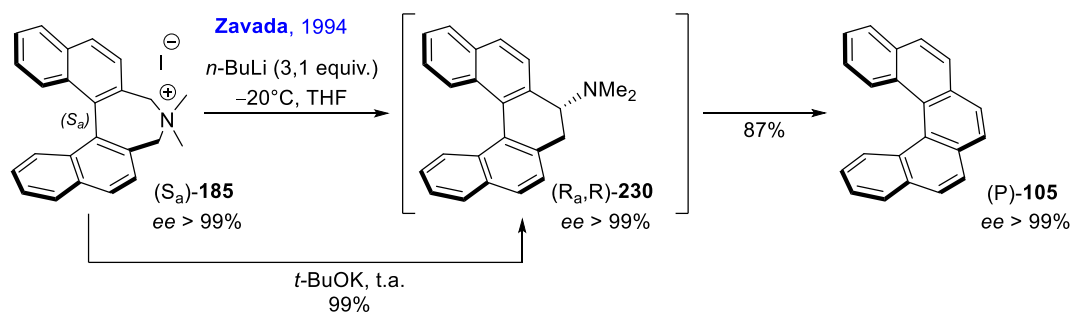


Schéma 52 – Réarrangement de Stevens et conversion de chiralité.

Le processus de conversion de chiralité intervient dans l'exemple sus-cité en deux temps, avec la création d'un centre stéréogène intermédiaire contribuant à fixer la chiralité *pseudo*-hélicoïdale, ou en d'autres termes à bloquer la chiralité axiale. L'élimination de ce centre s'accompagne de l'aromatisation du squelette hélicénique et fixe « définitivement » la chiralité. Dans une approche similaire, K. Suzuki décrit un couplage pinacolique médié à l'iodure de samarium (II) à partir du dialdéhyde atropopur (*S_a*)-**184** (Schéma 53).^[137] Ce dernier est obtenu avec 89% de rendement en deux étapes à partir de l'ester correspondant (*S_a*)-**231**. Le couplage pinacolique procède avec une parfaite rétention de la configuration de long de l'axe de chiralité, chassant naturellement les alcools résultants en position équatoriale dans le produit (*R,R*)-**232**. Avec une symétrie *C*₂ avérée, il est possible de requalifier la chiralité du composé obtenu comme étant *pseudo*-hélicoïdale.

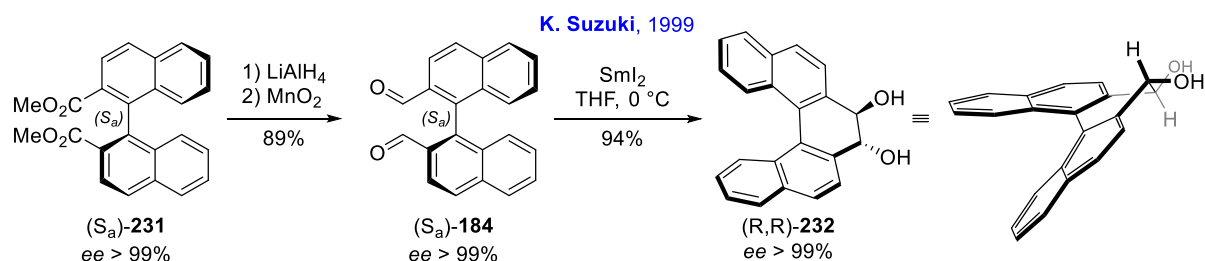


Schéma 53 – Couplage pinacolique et synthèse d'un [5]hélicénoïde énantiotpur.

Nakano adapte par la suite cette approche notamment lors de la synthèse de l'aza-[7]hélicène énantiotpur (P)-(+)-**235** (Schéma 54).^[138] Le bis-phénanthrène de départ (+)-**233**, préalablement résolu sur une échelle multi-grammes à l'aide d'une copule chirale, est sulfonylé en présence d'anhydride nonafluoré et de pyridine dans le dichlorométhane pour donner le composé (-)-**234** avec 89% de rendement. Ce dernier est ensuite soumis à un couplage palladié en présence d'aniline pour donner avec 94% de rendement chimique l'hélicène (P)-(+)-**235** avec un transfert de chiralité parfait.

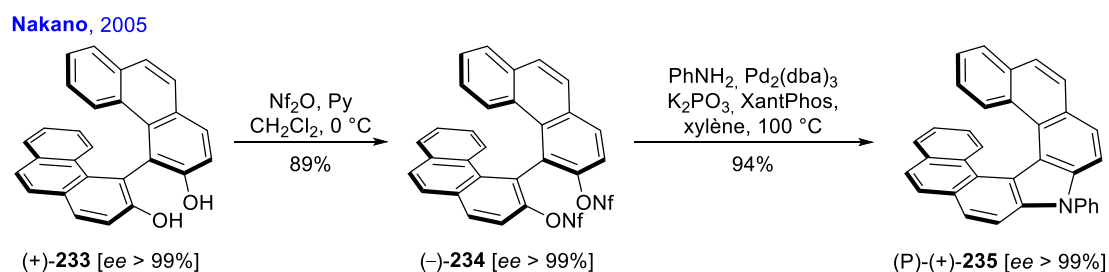


Schéma 54 – Synthèse de l'azahélicène énantiotpur (P)-**235**.

Après les travaux isolés de Zavada, Suzuki et Nakano, l'introduction de l'hélicité par le tremplin d'une chiralité axiale ne suscitera plus d'intérêt pendant près de 10 ans. Bien que d'une

efficacité remarquable, ces méthodes souffrent du nombre limité de sources de composés atropopurs dans le monde du vivant, et s'appuient donc principalement sur des résolutions préalables de mélanges racémiques. Gingras et ses collaborateurs s'intéressent seulement en 2014 à la synthèse asymétrique de [7]carbohélécènes *via* cette stratégie (Schéma 55).^[139] Ils résolvent partiellement les deux atropoisomères du composé **233** selon la même méthode que Nakano, et installent sur la structure deux groupements méthyles, en deux étapes avec jusqu'à 82% de rendement (composés **236**). Une tétrabromation dans des conditions radicalaires permet ensuite la formation des composés (+)- et (-)-**237** avec de très bons rendements. Selon une transformation déjà mise en œuvre par le passé pour la synthèse de [5]hélécènes par Gingras,^[140] les composés atropoenrichis (+)- et (-)-**237** sont traités en présence de *t*-BuOK à 0 °C dans le DMF pour générer les hélécènes (P)-**238** et (M)-**238** avec de très bons rendements (80–88%) et d'excellents excès énantiomériques (*ee* > 98%). Les auteurs n'expliquent cependant pas l'enrichissement atropoisomérique du matériel au cours de la séquence.

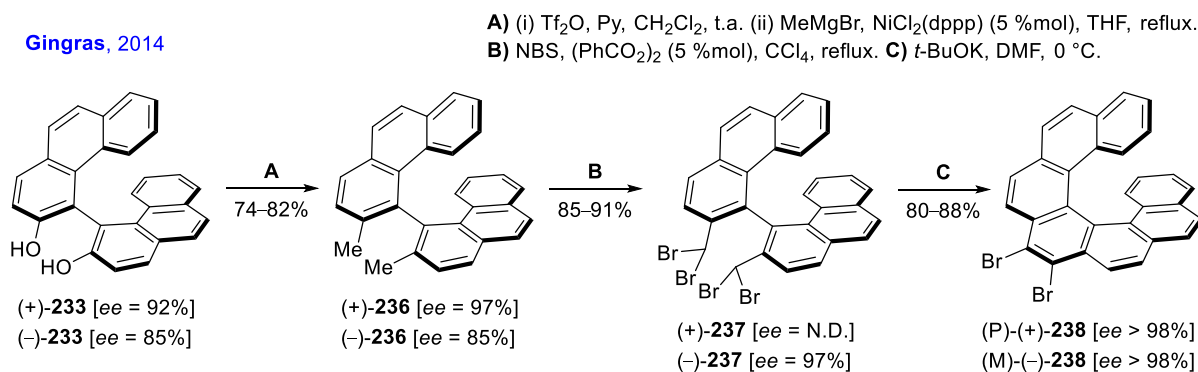


Schéma 55 – Synthèse asymétrique de [7]hélécènes *via* un couplage benzylique.

1.3.a.iii Chiralité hélicoïdale vers hélicoïdale

L'homologation de noyaux aromatiques *ortho*-fusionnés sur un squelette hélécénique énantipur constitue un phénomène de transfert de chiralité au sens propre du terme. Autrement dit, il s'agit d'allonger une hélice préexistante (et optiquement pure) pour construire des hélécènes de rangs supérieurs. Martin et Libert décrivent selon cette stratégie la synthèse asymétrique des (M)-(-)-[8–11 & 13]hélécènes (**108**, **109**, **110**, **111** & **113**), qu'ils obtiennent par photocyclisation d'un appendice (poly)aromatique dans le prolongement d'un [6]hélécène (*i.e.* précurseurs stilbénoides **239**). Les composés **108–111** sont obtenus avec 40–79% de rendement, quand le (M)-[13]hélécène (**113**) est isolé avec un très faible rendement de 2% (Schéma 56).^[83] Les auteurs annoncent également avoir tenté d'obtenir sans succès le (M)-[12]hélécène (**112**) par photocyclisation du 1,2-di[(M)-[6]hélécén-2-yl]éthylène **239e**. Ils isolent un polyaromatique inattendu, probablement issu de l'électrocyclisation sur les positions 3 des deux hélices.

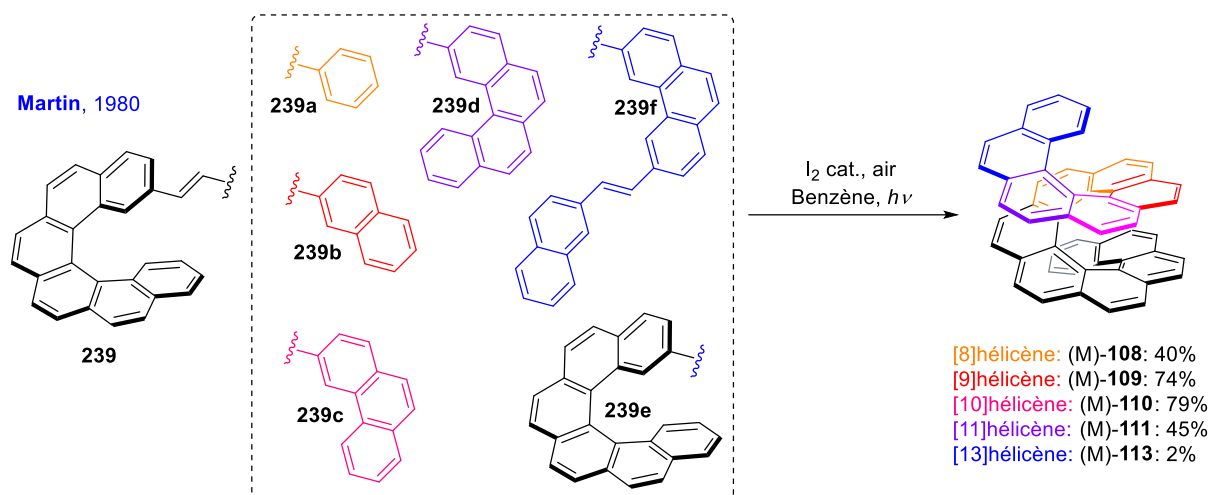


Schéma 56 – Synthèse des (M)-(-)-[8-11 & 13]hélécènes.

I.3.b Stéréocontrôle par le réactif

Parmi la multitude de stratégies de synthèse existant à ce jour pour construire le motif hélécène, seules deux offrent la possibilité d'un stéréocontrôle par le biais d'un réactif. Il s'agit de la réaction de métathèse cyclisante, ainsi que de la cycloisomérisation [2+2+2] d'alcynes. Dans les deux cas, c'est par l'introduction d'un ligand chiral dans la sphère de coordination du métal qu'il sera possible d'induire une asymétrie.

Collins s'intéresse en 2008 au développement du complexe de Ruthénium chiral **240**, capable de médier efficacement la réaction de métathèse cyclisante du substrat rac-**177** (Schéma 57).^[141] Il atteint dans les meilleures conditions réactionnelles 80% d'excès énantiomérique pour une conversion modeste de 38%. L'ajout de 10 équivalents d'un additif (*i.e.* le vinylcyclohexane) se trouve être primordial car il autorise, l'auteur suppose, un certain degré de réversibilité au mécanisme réactionnel, permettant de détacher le substrat de la sphère de coordination du métal. En d'autres termes, la voie mécanistique cinétiquement défavorisée (*i.e.* réaction avec le « mauvais » atropoisomère) serait davantage ralentie par l'interférence de l'additif, accentuant ainsi les différences de cinétique et favorisant la formation du produit désiré.

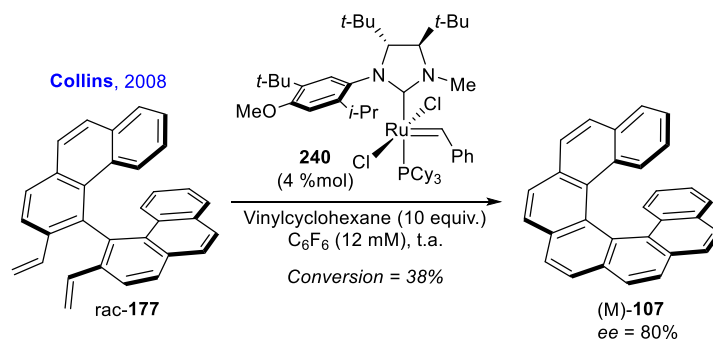


Schéma 57 – Métathèse cyclisante asymétrique pour la synthèse du [7]hélécène.

L'introduction de ligands chiraux compatibles avec les métaux catalysant la cycloisomérisation [2+2+2] d'alcynes est une voie explorée brièvement par Stará et Starý à la fin des années 1990, où ils introduisent le ligand chiral (S)-MOP en présence d'un catalyseur au nickel, et obtiennent un excès énantiomérique maximal de 48%, comme discuté précédemment (*vide supra* paragraphe I.2.b). C'est réellement le japonais Ken Tanaka qui lèvera un verrou sur cette approche en introduisant un nouveau métal, le rhodium, à cette réaction jusqu'alors dominée par le cobalt et le nickel.^[142] L'utilisation de ligands de type BINAP lui permet dès 2007 de synthétiser des heptahélicénoïdes de type [7]-**214** (*vide supra*, Schéma 48) avec des excès énantiomériques disparates plafonnant à 85%. Bien que cette méthodologie semble d'un impact limité dans le domaine de la construction de [5]-[6]-[7]hélicènes optiquement purs, Tanaka expose la capacité de son système à induire une haute énantiosélection lors de la synthèse d'hélicènes de haut rangs (Schéma 58).^[143-145] Le nonahélicénoïde (P)-[9]-**242** est obtenu à partir du triyne **241** en présence de la phosphine chirale (R)-H8-BINAP et du complexe Rh(cod)₂BF₄ avec 95% d'excès énantiomérique et 31% de rendement chimique.^[144] De la même manière, la bis-cyclotrimérisation de **243** en présence cette fois-ci du ligand (S)-Segphos conduit au [11]hélicénoïde (M)-[11]-**244** avec une induction asymétrique très bonne de 91% *ee* et un rendement modeste de 22%.^[143] Cette année, l'auteur publie également la bis-cyclotrimérisation croisée des composés **245** et **246** avec un faible rendement, mais conduit au [9]phosphahélicène (M)-[9]-**247** avec une stéréoinduction de 86% *ee*.

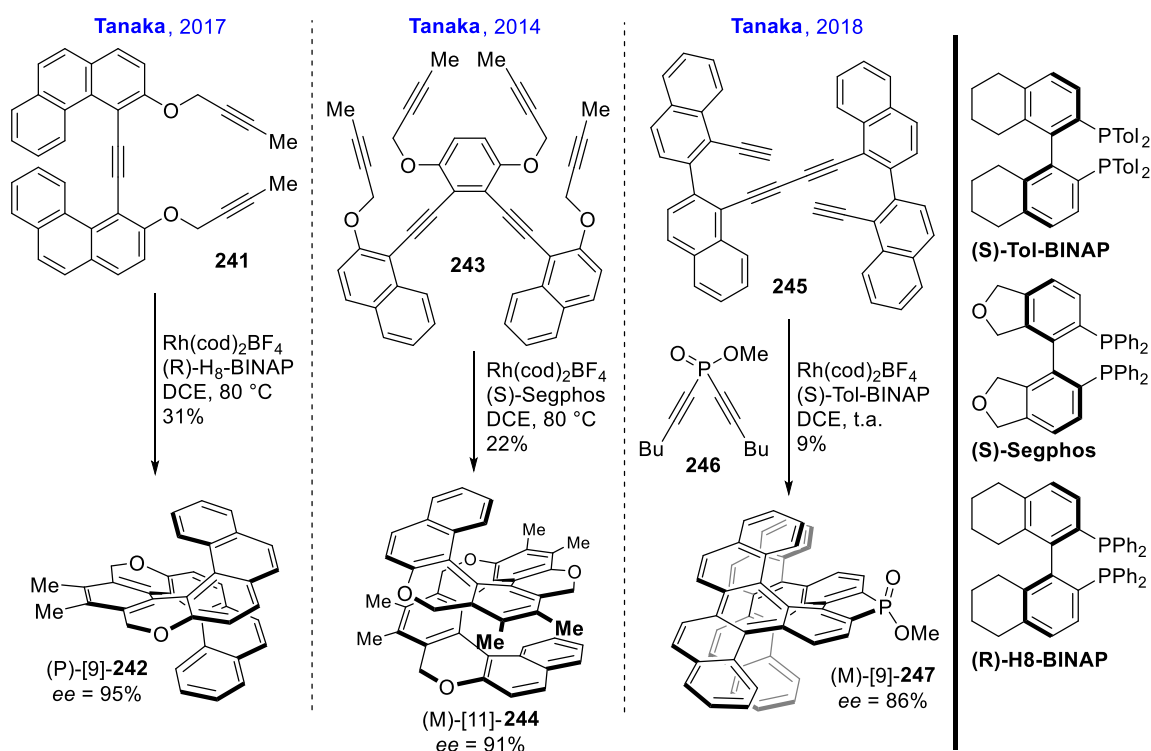


Schéma 58 – Cycloisomérisations [2+2+2] asymétriques, catalyse au rhodium.

Très récemment, Alcarazo développe en Allemagne une synthèse énantiosélective de [6]carbohélécènes *via* une double réaction d'hydroarylation d'alcynes catalysée à l'or (Schéma 59).^[146] Deux exemples seulement dans la littérature font précéder à ce travail avec des synthèses racémiques de motifs [5]hélécènes.^[147,148] En présence de leur meilleur catalyseur **249**, Alcarazo et ses collaborateurs réalisent la synthèse de 11 carbohélécènes (M)-**250** avec de bons rendements de 47–93% et des inductions asymétriques modestes à excellentes de 63–99% *ee*. Il s'agit à ce jour du seul exemple de synthèse ciblée d'hélécènes faisant appel à l'or.

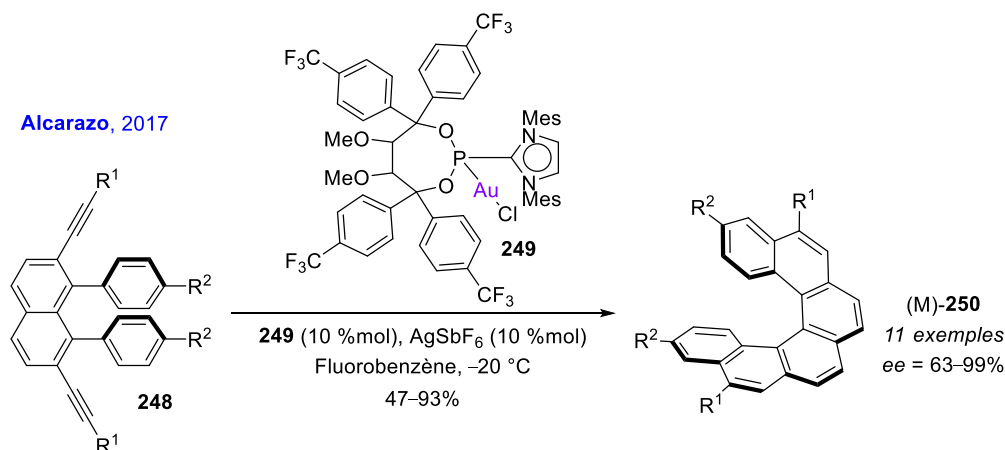


Schéma 59 – Catalyse à l'or, synthèse asymétrique de [6]hélécènes.

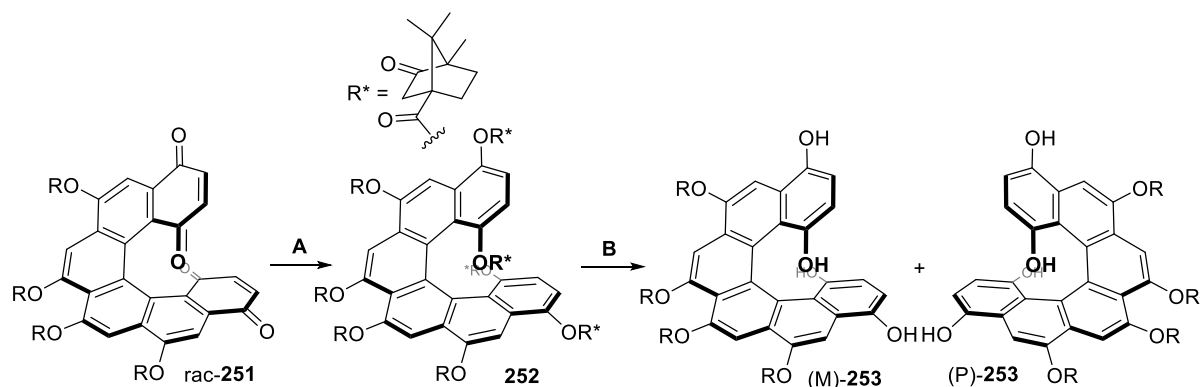
De manière générale, la difficulté d'obtenir des énantioinductions convenables, combinée à des rendements généralement modestes ou faibles, conduisent la communauté scientifique à se tourner notamment vers les méthodes de conversion et transfert de chiralité décrites au paragraphe I.3.a, mais aussi principalement vers la résolution de mélanges racémiques.

I.3.c Résolution de mélanges racémiques

Dans tous les exemples présentés jusqu'à présent dans ce chapitre, lorsqu'un mélange de diastéréoisomères est obtenu à l'issue d'une synthèse hélécénique, celui-ci est *quasi* systématiquement séparable sur colonne chromatographique de silice. Cependant, lorsqu'une paire d'énantiomères vraie est obtenue, le mélange doit être résolu. Cette résolution peut prendre deux formes : une séparation chromatographique sur une phase stationnaire chirale (*e.g.* HPLC), ou la formation d'une paire de diastéréoisomères chromatographiables sur une phase stationnaire achirale (ou encore séparables par cristallisations successives).

Newman est le premier en 1956 à séparer les deux énantiomères du [6]hélécène (**106**), *via* la formation de complexes de transfert de charges diastéréoisomères (*vide supra* Schéma 26, paragraphe I.2).^[79] L'introduction d'une copule chirale sur la structure hélécénique finale est intéressante car elle permet d'accéder à une quantité de matériel confortable en peu de temps.

Katz plébiscite par exemple l'utilisation d'une copule (1S)-camphanate pour la séparation de ses quinones hélicéniques rac-**251** (Schéma 60).^[149] La réduction des quinones au dithionite de sodium suivie par l'estérification des phénols résultants avec le chlorure de (1S)-camphanyle conduit au mélange de diastéréoisomères **252**, séparables par simple chromatographie. La copule est finalement déprotégée en présence d'un excès de méthyllithium pour donner les deux hélices **253** énantiopures. Une simple réoxydation au chloranil peut également permettre de régénérer la bis-quinone de départ.^[149]



A) (i) Na₂S₂O₄. (ii) R*Cl, Et₃N. **B)** (i) Chromatographie. (ii) MeLi.

Schéma 60 – Résolution *via* une copule (1S)-Camphanate de bis-quinones hélicéniques.

Cependant, dans une écrasante majorité de cas, la séparation des paires d'énantiomères sur HPLC chirale préparative est préférée aux méthodes de chromatographie conventionnelles. Bien que généralement plus onéreuse en appareillage et en solvants, cette méthode présente l'avantage d'être capable de séparer efficacement et rapidement des mélanges racémiques sur des échelles de quelques dizaines ou centaines de milligrammes. Marc Gingras et ses collaborateurs dressent dans leur revue de 2013 une liste exhaustive des conditions de séparations publiées dans la bibliographie.^[72]

I.4 Applications et champs de recherche

De par leurs propriétés structurales, électroniques et chiroptiques, les hélicènes sont de nos jours le centre d'une attention considérable dans de nombreux domaines de recherche,^[73,76] et particulièrement pour leur rôle grandissant en catalyse asymétrique, reconnaissance moléculaire, chimie supramoléculaire, machinerie moléculaire, ainsi que dans les domaines des cristaux liquides, des matériaux organiques (opto)électroniques et dans la conception de nouveaux matériaux.

I.4.a Catalyse asymétrique et reconnaissance moléculaire

Martin et ses collaborateurs introduisent les hélicènes au domaine de la synthèse asymétrique dès le milieu des années 1980.^[150-153] Ils exploitent stœchiométriquement le motif [7]hélicène dans des réactions asymétriques telles que l'hydroxyamination^[151] et l'époxydation^[152,153] d'oléfines, ou encore la réduction de cétones^[150] (Schéma 61). L'utilisation d'un auxiliaire hélicoïdal leur permet d'isoler dans chaque cas le produit désiré avec une diastéréoinduction parfaite.

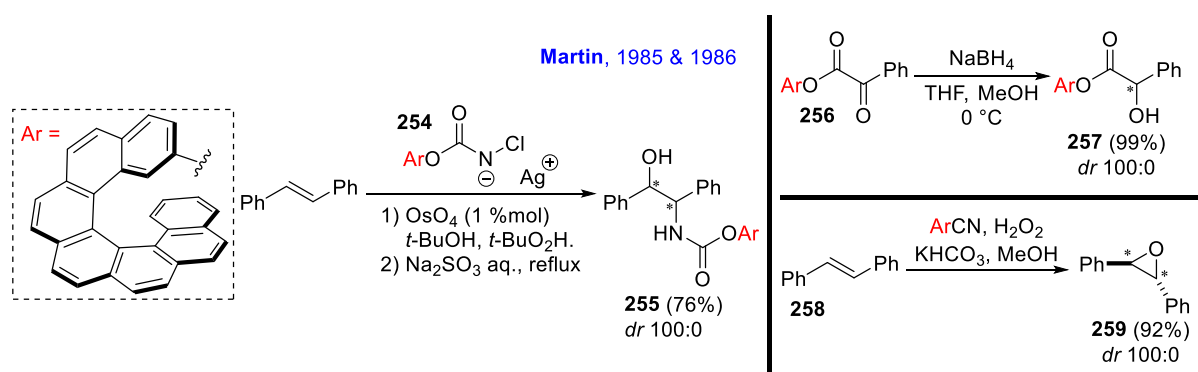


Schéma 61 – Synthèse asymétrique et auxiliaire chiral hélicénique.

Bien que la synthèse hélicénique soit maîtrisée depuis plus d'un demi-siècle, elle n'est à ce jour pas un outil pleinement apprivoisé de tous. C'est la raison pour laquelle les hélicènes ont été jusqu'à aujourd'hui largement négligés en catalyse asymétrique. Les revues écrites par Marc Gingras et Chuan-Feng Chen dressent un portrait exhaustif de l'implication des hélicènes dans ce domaine.^[73,74,76] La suite de ce paragraphe illustre une sélection de composés hélicéniques ayant fait leurs preuves soit en tant que catalyseur purement organique, soit en tant que ligand asymétrique pour des réactions médiées par des métaux de transition.

Stará et Starý s'intéressent pour la première fois en 2009 à l'emploi d'azahélicènes en tant que bases de Lewis chirales (Schéma 62).^[154] Au travers d'une réactivité non peu similaire à celle de la DMAP, le 2-aza[6]hélicène (M)-**260** se montre particulièrement efficace dans la résolution

cinétique d'alcools secondaires benzyliques. Dans le cas de **261**, c'est l'énantiomère (S) qui est préférentiellement acylé, permettant ainsi d'isoler l'alcool de départ énantiopur (R)-**261**. La sélectivité reste cependant modérée et la charge catalytique doit parfois être portée à 25 %mol. Par ailleurs, les auteurs montrent que lorsque l'azote est localisé en position 1 (*i.e.* 1-aza[6]hélécène), cela conduit à une chute dramatique des rendements, de par l'inaccessibilité de cette position.^[154] Carbery et ses collaborateurs s'inspirent de ces travaux lors de l'élaboration du catalyseur (M)-**263**, qu'ils qualifient de DMAP hélicoïdal de par la présence d'un groupement alkylméthylamine en *para* du fragment pyridine (Schéma 62).^[155] Ce composé se montre plus efficace que l'aza[6]hélécène nu (M)-**260** des auteurs tchèques, et conduit à une meilleure résolution en termes de sélectivité et de charge catalytique. Ainsi, le racémique **264** est résolu avec 60% de conversion (*i.e.* $conversion = ee_{(R)-264} / [ee_{(R)-264} + ee_{(S)-265}]$) et l'alcool (R) est isolé avec un excès énantiomérique de 99,9% sur une échelle de 5 mmol pour une charge catalytique de 0,05 %mol.

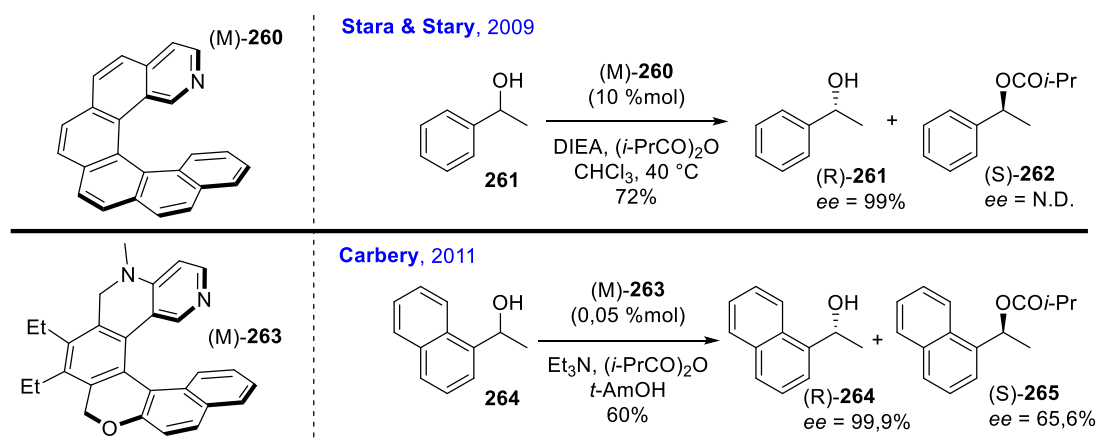


Schéma 62 – 2-aza[6]hélécènes en tant que DMAP hélicoïdaux.

Exploitant également ce type de motif, Takenaka s'intéresse aux réactions catalysées par les pyridiniums^[156] et N-oxydes^[157,158] à base d'azahélécènes. Il publie par exemple en 2011 une catalyse par le composé (P)-**266** dans la réaction de propargylation d'aldéhydes aromatiques par l'allenyltrichlorosilane (Schéma 63).^[158] Parmi les meilleurs résultats, le composé (S)-**268** est isolé avec 96% d'excès énantiomérique à partir de l'aldéhyde **267**.

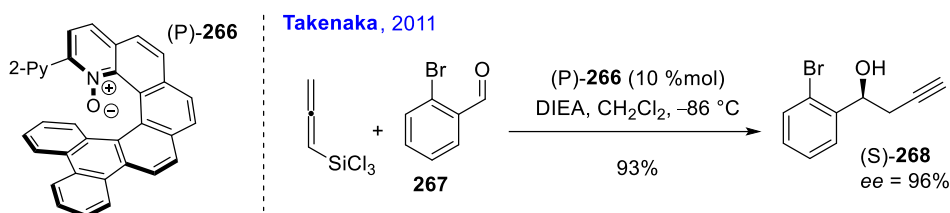


Schéma 63 – Propargylation asymétrique d'aldéhydes.

De manière très intéressante, la chiralité nue du [5]hélécène (**105**) et du [6]hélécène (**106**) suffit parfois à induire une asymétrie, sans qu'il soit nécessaire d'installer sur la structure une quelconque fonctionnalité. Dans le travail de Soai en 2001, l'alkylation de l'aldéhyde **269** par le diisopropylzinc en présence de (P)-**105/106** conduit à des stéréosélectivités impressionnantes (Schéma 64).^[159] L'alcool (S)-**270** peut être isolé avec 95% de rendement chimique et 95% d'excès énantiomérique lorsque l'hélécène énantio pur (P)-**106** est introduit à hauteur de 6 %mol. De manière remarquable, lorsque (P)-**106** est introduit *quasi* racémique (*ee* ~ 0,13%), une énantioinduction de 56% (*ee*) est tout de même mesurée.

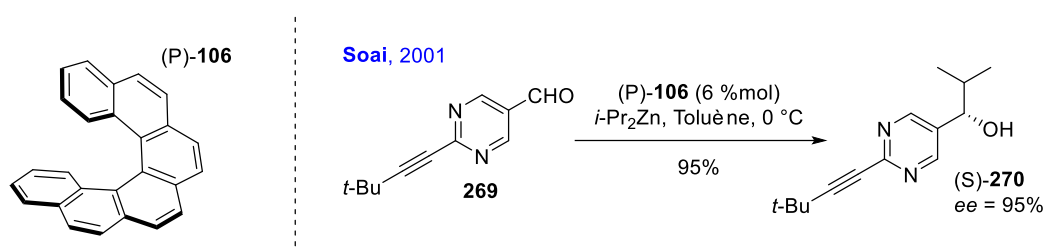


Schéma 64 – Induction de chiralité par un motif hélicénique nu.

Au-delà de ces exemples où l'activité catalytique est *quasi* intégralement due à l'hélécène, ces composés trouvent aussi des applications en chimie organométallique en tant que ligand. En 2000, Katz développe le bis-[5]hélécène atropopur (P,P,S)-**271a**, qu'il dénomme [5]HELOL, et l'utilise dans l'alkylation asymétrique au diéthylzinc d'aldéhydes aromatiques (Schéma 65).^[160] Il génère notamment l'alcool (S)-**273** avec 93% de rendement et 81% d'excès énantiomérique. Katz exploitera également cet objet pour en faire une sonde moléculaire de chiralité (**271b**), capable de révéler les proportions d'un mélange d'énantiomères *via* une simple intégration des signaux diastéréotopiques en RMN du ³¹P (*NB* : La molécule sondée doit être porteuse d'une fonctionnalité –OH ou –NH₂ pour interagir avec le phosphore de la sonde).^[161]

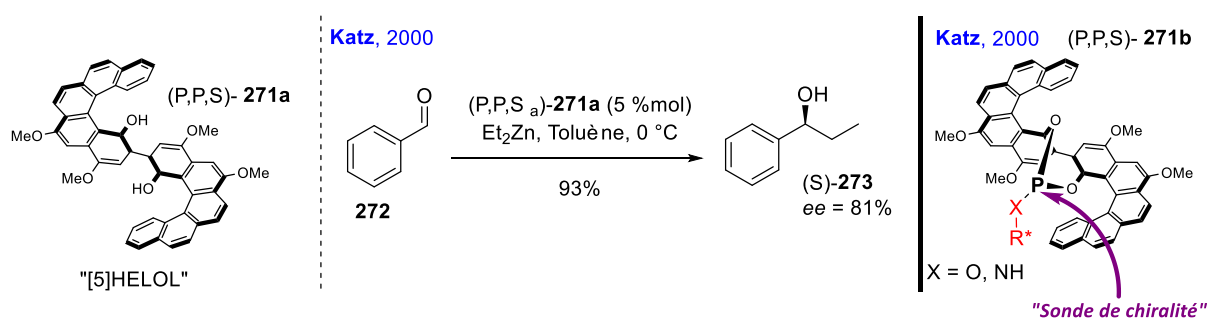


Schéma 65 – [5]HELOL de Katz et applications.

L'équipe tchèque de Stará et Stary exploite récemment les structures hélicéniques optiquement pures à sa disposition^[133,134] pour synthétiser des pré-ligands bis-hélicénique tels que (M,M,R,R,R,R)-**274** et les utiliser en cycloisomérisation asymétrique de triynes (Schéma 66).^[162] Dans le meilleur exemple publié, le composé **275** est engagé en présence notamment du pré-ligand (M,M,R,R,R,R)-**274** et du complexe métallique Ni(acac)₂ pour donner le composé [7]hélicénique (P)-**276** avec une bonne induction asymétrique (86% *ee*). Dans un contexte similaire, Marinetti et Voituriez synthétisent des complexes d'or chiraux à base d'hélicènes phosphorés et les utilisent dans des réactions d'hydroannélation d'alcyne.^[127,163] Le complexe à base de phosphathiahélicène (P)-**277**, engagé à hauteur de 4 %mol en présence de AgSbF₆ et de l'oléfine homopropargylique **278** pour générer avec 99% de rendement chimique et 91% d'excès énantiomérique le tricycle **279** (Schéma 66).^[163]

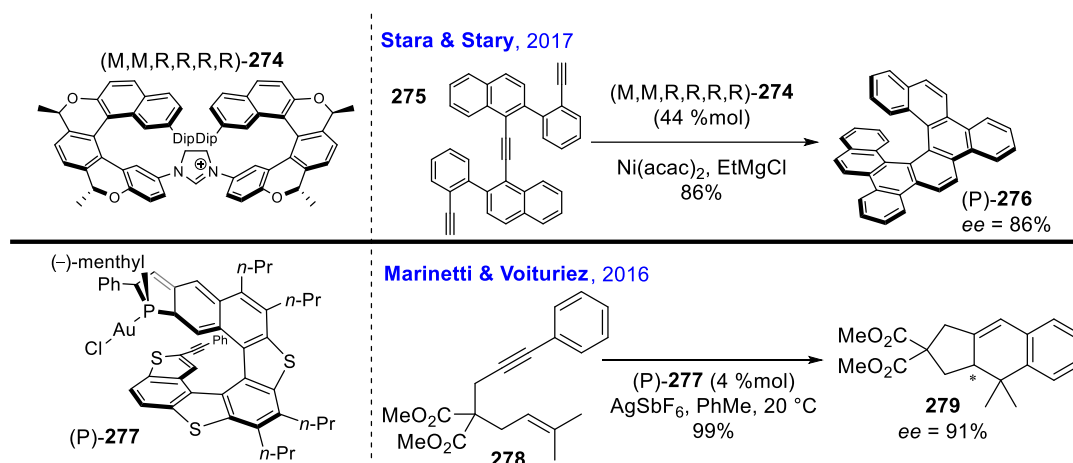


Schéma 66 – Sélection de catalyseurs organiques à base d'hélicènes.

Avec la simplification croissante des méthodes d'accès à du matériel hélicénique optiquement pur, il est fort probable que l'avenir voie s'accroître les applications de ces composés en synthèse asymétrique.

I.4.b Machines moléculaires et chimie supramoléculaire

Les hélicènes connaissent aujourd'hui un rôle grandissant, mais toujours minime, dans l'élaboration de machines moléculaires et d'objets supramoléculaires. Une sélection de quelques exemples sera exposée dans cette sous-partie.

Entre 1997 et 2007, Kelly et ses collaborateurs travaillent à l'élaboration d'un prototype de moteur moléculaire illustré au Schéma 67.^[164–169] L'objet est composé de deux fragments distincts : un fragment 9-triptycényle jouant le rôle du rotor, et un fragment [4]hélicène jouant le rôle du stator. La présence d'un groupement extrêmement volumineux sur la position 1 du [4]hélicène joue un rôle prépondérant dans la stabilisation de cette hélice courte. Le processus de rotation implique une première réaction de l'aniline **280a** avec le phosgène en présence de triéthylamine pour générer l'isocyanate **281**. Ce dernier cyclise spontanément de manière intramoléculaire pour générer quantitativement le carbamate macrocyclique **282a**. Une rotation spontanée du fragment triptycényle conduit alors en près de 6 heures à température ambiante au produit thermodynamique **282b**. Les auteurs montrent que la réaction, à l'instar du phénomène de rotation, est unidirectionnelle. Après hydrolyse du carbamate, l'atropoisomère **280b** est formé de manière quantitative.

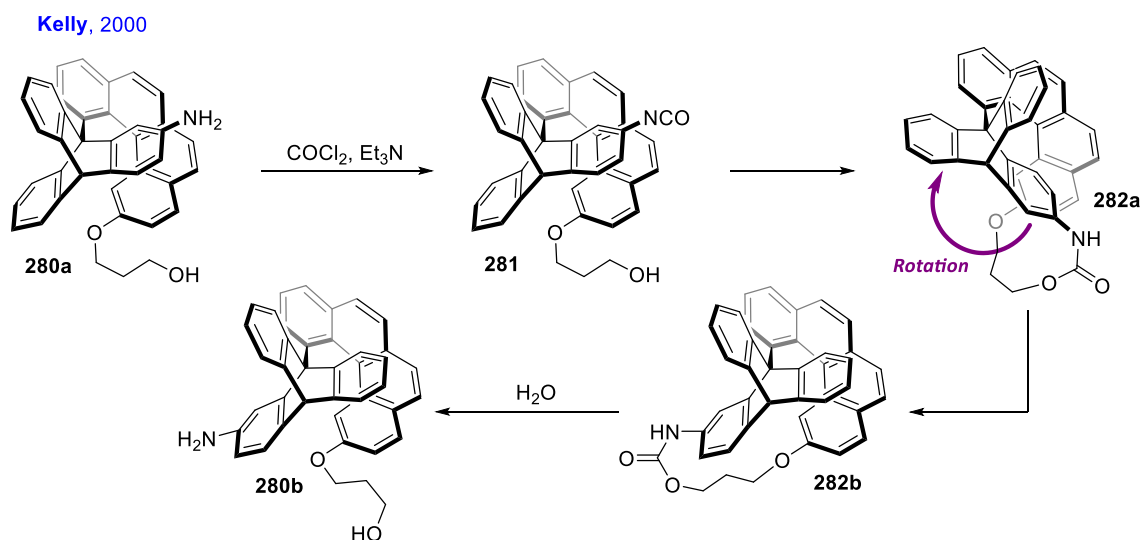


Schéma 67 – Prototypage de moteur moléculaire hélicénique.

Les commutateurs moléculaires sont des objets pour lesquels il est possible de contrôler le passage d'un état à un autre, *via* un stimulus extérieur et à une échelle nanométrique.^[170] Les hélicènes se démarquent de par leurs exceptionnelles propriétés chiroptiques, et c'est donc bien souvent ces dernières qui sont l'objet de la modulation. Jeanne Crassous et ses collaborateurs développent en 2014 un commutateur chiroptique répondant aux variations de pH (Schéma 68).^[171] Traité en présence d'un léger excès d'acide chlorhydrique dans le toluène, le complexe d'osmium vinylé (P)-**283a** réagit pour donner le complexe de carbène (P)-**283b**. Ce dernier est alors susceptible de β -éliminer lors d'un traitement basique pour régénérer le composé de départ. Les deux espèces présentent des courbes de dichroïsme circulaire très similaires en dessous de 430 nm. Cependant, la différence est notable dans la gamme 430–830 nm, suffisamment pour que ce couple « acido-basique » puisse être qualifié de commutateur chiroptique.

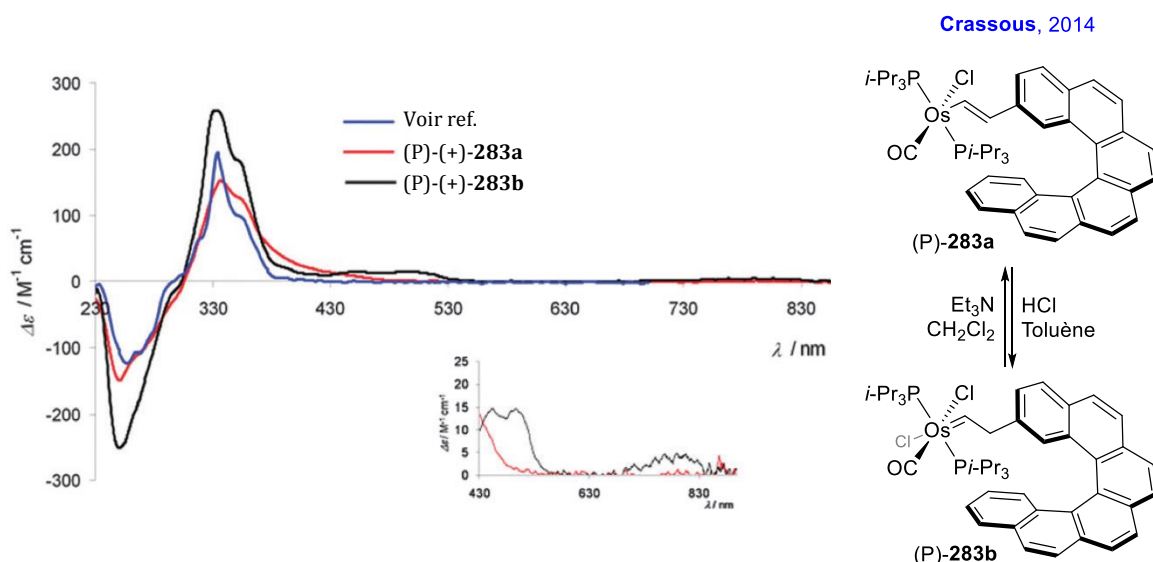


Schéma 68 – Commutateur chiroptique acido-basique.

Ces dernières années, Crassous et ses collaborateurs s'intéressent à la mise au point de plusieurs commutateurs moléculaires chiroptiques Red-Ox.^[172-174] Le couple Red-Ox **284**^(•-)/**284** en est un exemple tout particulièrement intéressant (Schéma 69).^[172] Les auteurs mettent en évidence par voltamétrie cyclique dans l'acétonitrile deux événements réducteurs monoélectroniques successifs. Le premier processus de réduction est réversible, quand le second ne l'est pas (*i.e.* formation d'un catéchol). Cela révèle l'existence d'un radical-anion semi-quinone stable **284**^(•-). Contrairement à l'exemple précédent, la différence de comportement en dichroïsme circulaire pour les deux espèces (**284**^(•-)/**284**) est phénoménale. La variation importante de la topologie de la courbe de **284**^(•-) est accompagnée d'un déplacement bathochrome global de tous

les maxima. L'observation de la commutation (« switch ») à 357 et 635 nm met en évidence la possibilité de réitérer l'oxydation sur plusieurs cycles sans altérer la structure.

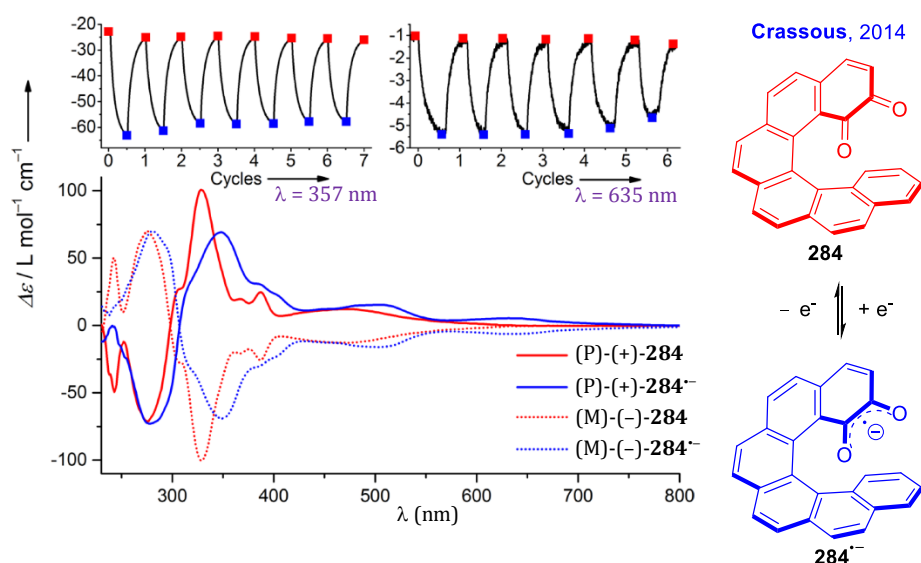


Schéma 69 – Commutateur chiroptique Red-Ox

Yokoyama exploite quant à lui la faculté des stilbénoides chiraux à électrocycliser diastéréosélectivement (Schéma 70).^[175,176] Afin de développer un système réversible photo-activable, les positions impliquées dans le processus d'électrocyclisation sont bloquées par un groupement carboné. Les composés **285** et **287** photocyclisent respectivement à 405 et 366 nm pour donner les hélicénoïdes non aromatiques (M)-**286** et (M)-**288**. Le [7]thiohélicénoïde (M)-**286** est obtenu avec un excès diastéréoisomérique modeste de 47%, quand le [5]thiohélicénoïde (M)-**288** est obtenu avec 90% *ee*. Ces molécules présentent des activités chiroptiques semblables aux hélicènes vrais, et notamment des valeurs de pouvoir rotatoire spécifique cohérentes avec des motifs hélicoïdaux (Schéma 70). Ces espèces rétro-électrocyclisent spontanément lorsqu'irradiées dans le visible. La commutation chiroptique est donc ici médiée par la lumière.

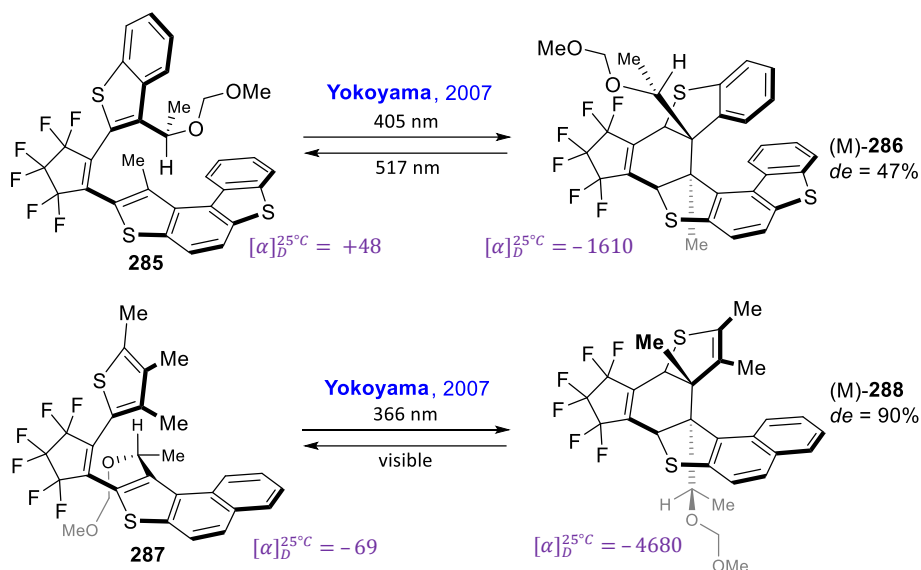


Schéma 70 – Commutateur chiroptique photochrome.

Au-delà du développement de machines moléculaires, les hélicènes adoptent parfois à l'état solide des arrangements supramoléculaires exceptionnels. Ce phénomène est particulièrement remarquable pour les bis-quinones hélicéniques de Katz, lesquelles présentent une faculté innée à s'autoagréger à l'échelle micrométrique.^[177-180] Ungar et ses collaborateurs rapportent en 2009 que la bis-quinone (M)-**289** s'arrange spontanément à l'état solide pour former des colonnes macromoléculaires constituées de groupes répétitifs de 6 unités assemblées selon un mode hexagonal dans une macrohélice droite (*i.e.* sens *rectus*) (Schéma 71).^[180] De manière intéressante, la cristallisation du racémique **289** donne lieu à une auto-résolution de l'échantillon, les deux hélicènes cristallisant dans des colonnes différentes.

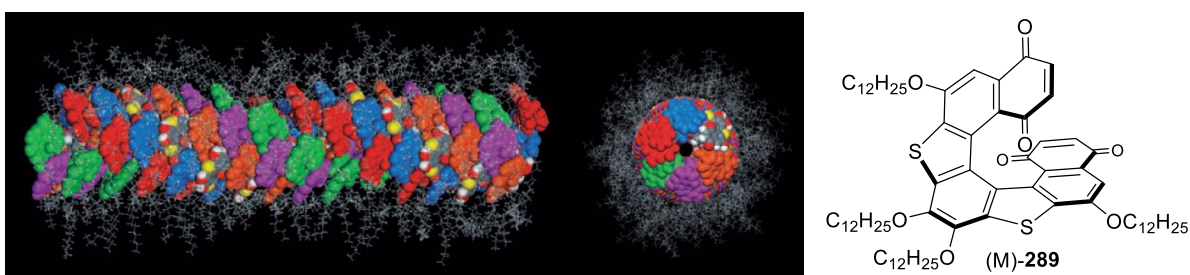


Schéma 71 – Assemblage supramoléculaire en colonne.

I.4.c Matériaux organiques (opto)électroniques et lumière polarisée circulaire.

Les hélicènes font également l'objet d'une attention toute particulière dans le développement de matériaux organiques électroniques et optoélectroniques.^[73,76] Ils trouvent des applications dans les domaines technologiques des diodes électroluminescentes organiques

(OLED), des transistors organiques à effet de champ (OFET), des cristaux liquides (CL), de la photovoltaïque organique (OPV), et d'autres encore. C'est en particulier l'activité CPL (Luminescence Polarisée Circulairement) de ces molécules qui éveille l'intérêt de ces champs de recherche. Par définition, il s'agit du différentiel d'émission entre la lumière polarisée vers la droite et la lumière polarisée vers la gauche pour le luminophore sondé. *A contrario*, le dichroïsme circulaire (CD) mesure cette même différence en absorption. La « force » de l'activité CD ou CPL est quantifiée par le facteur de dissymétrie g . Par convention, il est défini comme tel : $g = 2 \frac{I_g - I_d}{I_g + I_d}$, où I_g et I_d sont les intensités CPL/CD pour les lumières polarisées respectivement à gauche et à droite. De manière contre-intuitive, une dissymétrie de +2 reflète une émission/absorption totalement polarisée vers la gauche, et à l'inverse un facteur g de -2 reflète une émission/absorption de la lumière totalement polarisée vers la droite.

L'émission directe de lumière polarisée circulairement (*i.e.* sans passer par des filtres polarisants) suscite un intérêt technologique majeur, notamment en vue de simplifier l'architecture des écrans à OLED. Les OLEDs phosphorescentes à lumière polarisée circulairement (CP-PHOLED) sont capables par définition d'émettre une lumière polarisée depuis leur état excité triplet, avec une grande efficacité. Fuchter et ses collaborateurs utilisent par exemple le platina[6]hélécène énantiotpur (M)-**290** pour construire une CP-PHOLED avec $g = 0.38$, traduisant selon les auteurs une luminosité 19% supérieure à celle d'un écran OLED classique (Figure 18).^[181] Cependant, le mauvais rendement quantique (10%) de (M)-**290** impacte négativement l'efficacité de l'appareil. Dans un contexte d'absorption, Fuchter et Campbell utilisent en 2013 le 1-aza-[6]hélécène énantiotpur (M)-**291** en tant que semi-conducteur organique chiral dans un transistor à effet de champ capable de détecter la lumière polarisée circulairement (Figure 18).^[182]

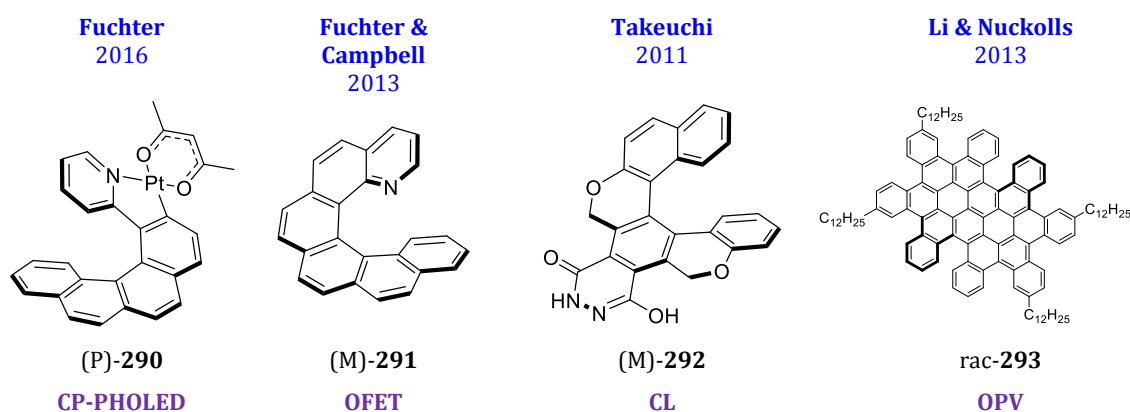


Figure 18 – Applications des hélécènes à l'optoélectronique.

Takeuchi démontre en 2011 la capacité de l'hélécène (M)-**292** à former des disques trimériques stabilisés par liaison hydrogène au sein d'assemblages supramoléculaires fibrillaires

en suspension dans des solvants tels que le toluène ou le chloroforme (Figure 18).^[183] Les objets présentent un facteur d'anisotropie g de 0.035, se plaçant ainsi selon les auteurs parmi les plus hautes valeurs pour des composés organiques extra-matriciels. Pour cette raison, (M)-**292** est un candidat pertinent au développement de cristaux liquides.

Dans le domaine énergétique, Li et Nuckolls utilisent en 2013 le polyaromatique rac-**293**, composé de 2 motifs [5]hélécène et 6 motifs [4]hélécène, dans l'élaboration d'un appareil photovoltaïque qui présente une efficacité de conversion énergétique de 2,88%.

I.4.d Nouveaux matériaux et polymères

La modulation des propriétés structurales, chiroptiques et physicochimiques des hélécènes mène progressivement au développement de matériaux nouveaux et aux applications nouvelles.^[173,184,185] Dès la fin des années 1990, de nouveaux polymères aux propriétés nouvelles basés sur des motifs polyaromatiques hélicoïdaux voient le jour. Bien qu'il existe des exemples d'incorporation hélécénique par dérivatisation de macromolécules existantes,^[111] ou encore par copolymérisation d'un monomère porteur d'un fragment hélécène,^[186] la formation de polymères purement hélicoïdaux demeure bien plus novateur. Katz publie dès 1996 la toute première synthèse d'un polymère hélécénoïde « en échelle », synthétisé à partir de [6]hélécènes bis-quinones.^[187,188] Quelques années plus tard, Nishide et ses collaborateurs décrivent la synthèse du polythiahélécénoïde **294** (Figure 19).^[189,190] Ils obtiennent ladite macromolécule par polyannélation des atomes de soufre sur les positions *ortho* adjacentes d'un pré-polymère ouvert (non représenté) avec un degré de polymérisation moyen de 84 unités, soit 12 hélices consécutives à raison de 7 monomères par hélice. Malheureusement, bien que les atomes de soufres soient porteurs d'une chaîne alkyle asymétrique, le polymère obtenu ne montre aucun effet Cotton en dichroïsme circulaire, synonyme d'une absence de contrôle de l'hélicité. Morin et ses collaborateurs publient quant à eux très récemment la synthèse de nouveaux polymères en échelle, dont **295** (Figure 19).^[191] Ces objets sont synthétisés avec une masse molaire moyenne en nombre (M_n) de 9400 g/mol et en poids de 21000 g/mol, pour une polydispersité de 2,2. De manière intéressante, la structure elle-même hélicoïdale comporte 1 sous unité [5]hélécène au sein de chaque unité monomère.

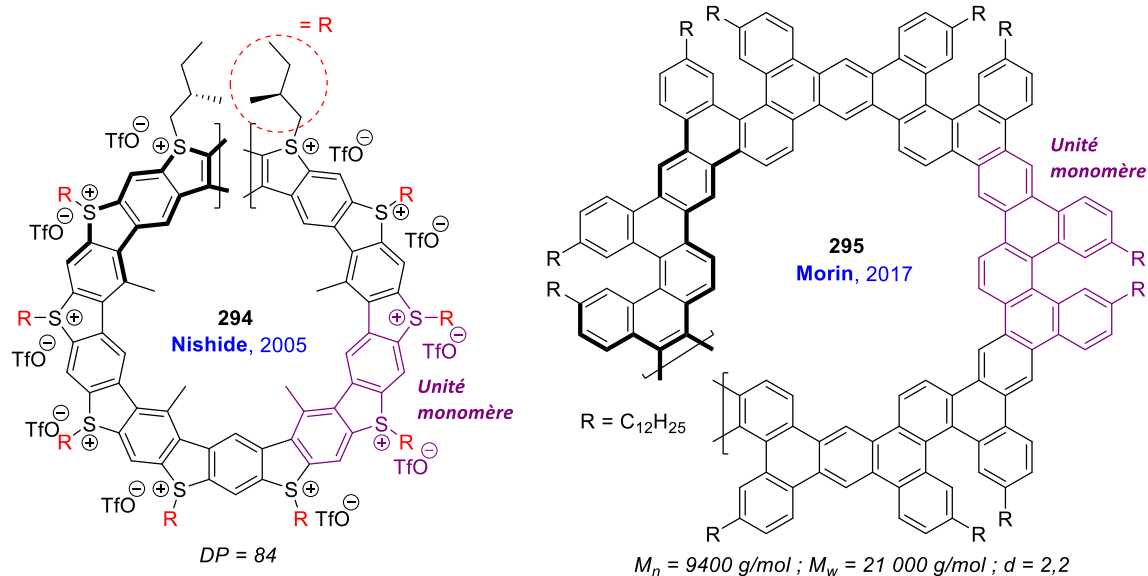


Figure 19 – Polymères hélicoïdaux en échelle.

Le motif hélicénique est au centre d'une attention considérable de la part de la communauté scientifique. Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse, particulièrement asymétriques, et l'accessibilité grandissante de celles-ci à un public moins spécialisé vont dans le sens d'une croissance et un élargissement exponentiels des champs de recherche autour de ces molécules aux propriétés fascinantes.

I.5 Objectifs

Il y a 20 ans maintenant, l'équipe du Pr. Stéphane Quideau commence à s'intéresser à la chimie de l'iode hypervalent, avec notamment la préparation d'acétates d'orthoquinols par désaromatisation oxygénante de phénols au DIB.^[192] Depuis près de 10 ans désormais, l'équipe s'intéresse également au développement de nouveaux réactifs iodés hypervalent chiraux et à leur utilisation en synthèse organique asymétrique.^[193–196] Les différentes familles de composés organoiodés hypervalents chiraux existant dans la littérature ont été couvertes au Chapitre 1, paragraphe I.2.b. Bien que les structures C_2 -symétriques semblent offrir *quasi* systématiquement de bonnes stéréoinductions, seules les chiralités centrales et axiales sont exploitées. Il n'existe à ce jour aucun exemple d'un iodoarène hélicoïdal en chimie de l'iode hypervalent.

De nos jours, le squelette hélicénique est accessible par des voies de synthèse asymétriques variées et offrant une large gamme de possibilités en termes de modulation structurale. C'est dans ce contexte que l'équipe de recherche du Pr. Quideau cherche à développer un nouvel iodane chiral C_2 -symétrique pour lequel les atomes d'iodes seraient installés sur un squelette hélicénique.

II. Synthèse d'une structure [5]hélécène bis-iodée

Les travaux se sont orientés en premier lieu vers la synthèse d'un motif organoiodé [5]hélécène. En effet, pour des raisons de praticité et d'applicabilité, le poids moléculaire de l'objet final doit rester le moindre possible. Dans un second temps, l'iodoarène synthétisé doit être thermo-optiquement stable. Pour les hélécènes de rang [7] et au-delà, il convient de rappeler que les barrières de racémisation n'évoluent plus de manière significative. En conséquence, seuls les [5], [6], et [7] hélécènes sont des candidats viables. Pour assurer la stabilité optique du [5]hélécène, celui-ci doit être impérativement substitué sur les positions 1 et/ou 14 du squelette carboné, dans l'axe de l'hélice.

II.1 Description de la cible et analyse rétrosynthétique

Au regard de la bibliographie, il est préférable de pouvoir installer l'atome d'iode sur les positions intérieures de l'hélice. Le 1,14-diiodo[5]hélécène **297** est donc la cible synthétique idéale (Schéma 72). Si les atomes d'iode venaient à être installés sur les positions 2/3 et 12/13 de l'hélécène, il en résulterait une *quasi* certaine instabilité optique (*i.e.* composé **296**, Schéma 72).^[85] D'un point de vue rétrosynthétique, la molécule C₂-symétrique **297** pourrait être obtenue par une double réaction de Sandmeyer à partir de la dianiline **299**. Au travers d'une approche analogue au travail de Marinetti (*vide supra* paragraphe I.3.a.i),^[129] c'est par une réaction de photocyclisation que la construction du squelette hélécénique est envisagée. Le stéréocontrôle serait apporté par un lien chiral hydrolysable entre les deux anilines (en bleu sur le schéma 72). En conséquence, **299** pourrait être obtenu à partir du [5]hélécénophane **300**. Dès lors, deux stratégies sont envisageables : (1) Le composé **300** pourrait être obtenu à partir du monostilbénoloïde macrocyclique **301**, lui-même généré en partant d'un substrat tel que dialdéhyde **302**. La fonction aldéhyde offre en effet de nombreuses solutions de fermeture du macrocycle (*e.g.* couplage pinacolique, couplage de McMurry, réaction de Stetter, métathèse d'oléfines, *etc.*). (2) De manière plus classique, l'hélécénophane **300** pourrait être obtenu par double photocyclisation à partir du macrocycle bis-stilbénoloïde **303**. Ce dernier pourrait à son tour être synthétisé *via* une double réaction de Wittig à partir du dialdéhyde **304** et du bis-sel de phosphonium commercial **207**.

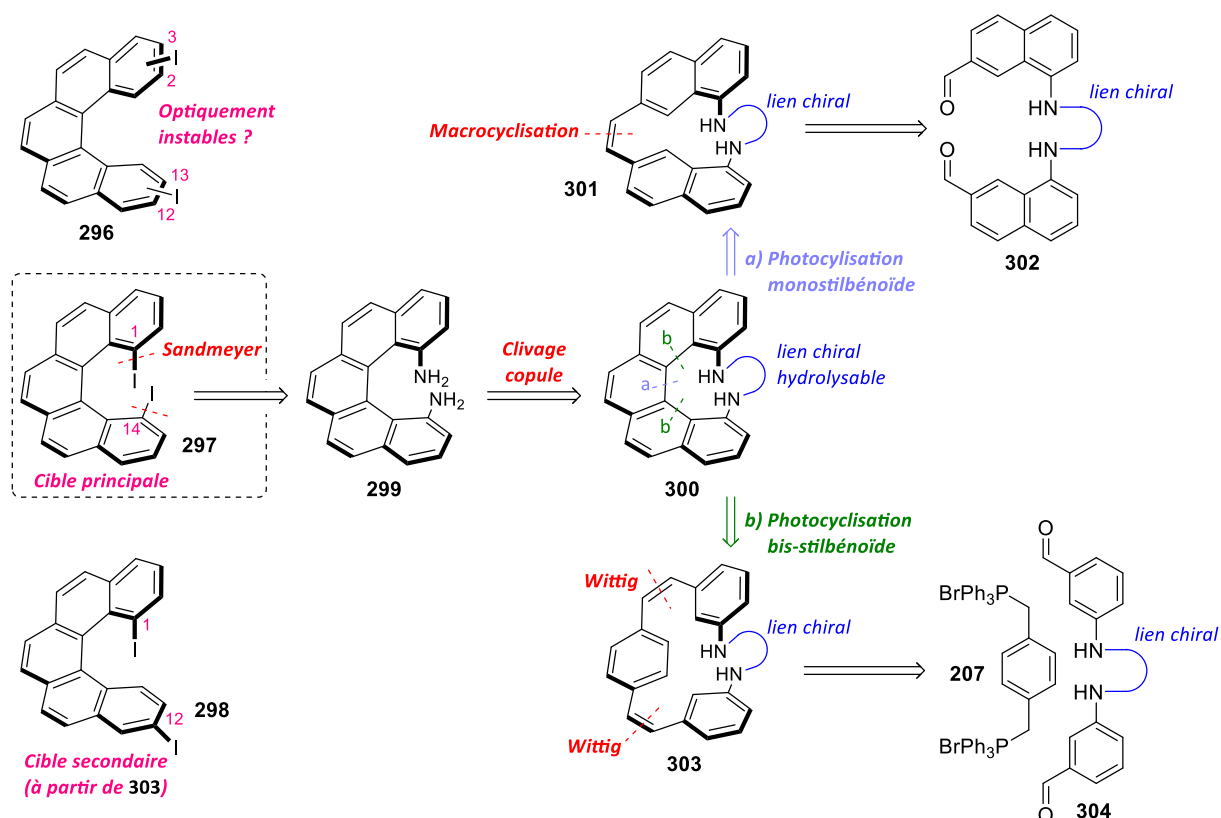


Schéma 72 – Analyse rétrosynthétique initiale.

Dans les conditions de photocyclisation, la stéréochimie initiale des doubles liaisons au sein des macrocycles **301** et **303** n'a aucune importance (*i.e.* isomérisation *in situ*). De ce fait, il est tout à fait possible d'envisager que pour le bis-stilbénoloïde **303**, la photocyclisation puisse se produire en *para* de l'aniline plutôt qu'en *ortho*, conduisant *in fine* au 1,12-diiodo[5]helicène **298** (Schéma 72). Il s'agit donc d'une cible secondaire.

II.2 Tentatives d'accès au motif [5]helicène

II.2.a Voie monostilbénoloïde

La « voie monostilbénoloïde » implique en tout premier lieu la synthèse du synthon dialdéhyde **302** (*vide supra* Schéma 72). Le choix du lien chiral, pontant les deux anilines, se porte sur l'acide tartrique, commercial et peu onéreux (*e.g.* ~0,05 €/g pour l'acide (2R,3R)-(+)-tartrique ; ~0,70 €/g pour l'acide (2S,3S)-(-)-tartrique chez Alfa Aesar) contrairement au (2R,4R)-(-)-pentan-2,4-diol utilisé par Marinetti et ses collaborateurs dans des circonstances similaires (*e.g.* 150 €/g chez Sigma Aldrich).^[129]

La synthèse débute avec la mono-nitration du 2-naphtaldéhyde **136** (Schéma 73). Cette réaction est décrite dans la littérature avec 93% de rendement en 24 h à température ambiante,

mais fait appel à de l'acide nitrique « fumant », indisponible au laboratoire.^[197] Dans les mêmes conditions, avec un acide nitrique à 69%, le substrat est inerte. L'emploi d'un très large excès d'acide sulfurique (*i.e.* 40 equiv.) à 0 °C pendant 5 minutes permet d'isoler avec 95% de rendement un mélange inséparable de 3 produits mono-nitrés, contenant le produit désiré à hauteur de 53%. Le mélange est engagé dans une réaction d'hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène pour donner les anilines **305** avec 76% de rendement global. Les anilines **305a** et **305c** sont parfaitement séparables sur colonne chromatographique, et le produit désiré (**305a**) est isolé avec 39% de rendement. La protection de l'alcool benzylique avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine et d'iodure de tétrabutylammonium dans dichlorométhane conduit au composé silylé **306** avec un bon rendement chimique de 91%.

En parallèle, le chlorure d'acyle énantiopur (S,S)-**308** est préparé en 4 étapes avec 59% de rendement global à partir de l'acide (2S,3S)-(-)-tartrique commercial sur une échelle multi-grammes (Schéma 73). Un couplage avec deux équivalents de l'aniline **305** est alors nécessaire pour conduire au « dimère » désiré (S,S)-**309**. Cependant dans des conditions réactionnelles classiques (*i.e.* Et₃N, CH₂Cl₂), seul le succinimide résultant d'une seconde addition-élimination intramoléculaire est isolé. Lorsque le chlorure d'acyle (S,S)-**308** est additionné lentement à une solution de l'aniline **305** préalablement déprotonée à l'hydrure de sodium, dans le tétrahydrofurane à 0 °C, le produit désiré est obtenu avec un rendement satisfaisant de 70%. La déprotection des groupements silylés au TBAF, puis l'oxydation du diol résultant **310** au Périodine de Dess-Martin permettent de générer le dialdéhyde énantiopur (S,S)-**302** avec 94% de rendement sur deux étapes.

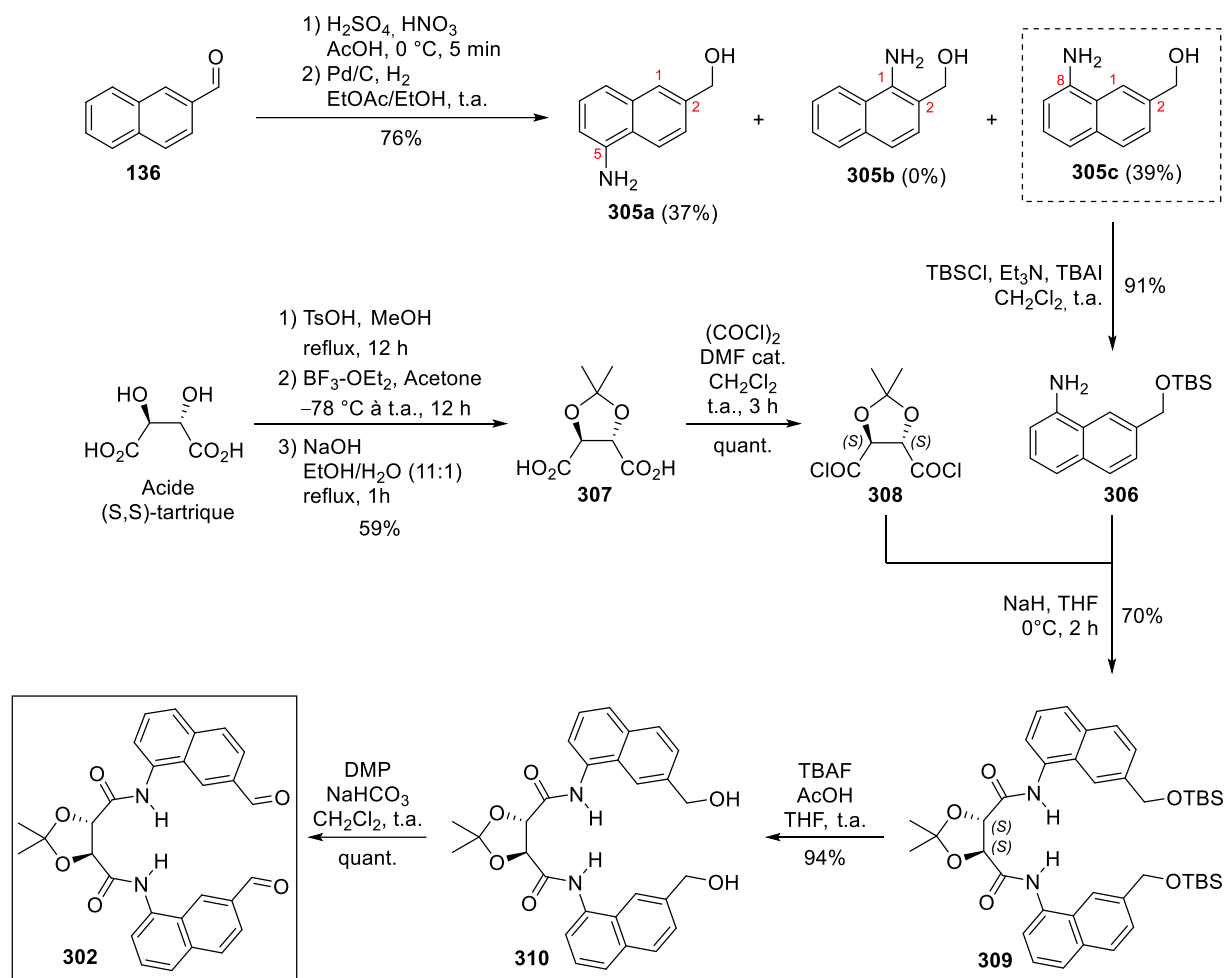


Schéma 73 – Synthèse du dialdéhyde (S,S)-311

Afin de procéder à la macroannélation de (S,S)-**302**, le produit est dioléfiné dans les conditions de Wittig en présence du sel de phosphonium PPh_3MeI et de *tert*-butanolate de potassium dans le THF pour donner la molécule (S,S)-**311** avec un excellent rendement (Schéma 74). Le composé réagit avec une conversion totale et quantitative, observée en RMN ^1H , en présence du catalyseur de Grubbs II au reflux du dichlorométhane pendant 8 h à l'abri de la lumière. Le produit de métathèse, auquel la structure **301** est initialement attribuée, est isolé avec seulement 46% de rendement. Exposé à la lumière du jour pendant de nombreuses heures, l'échantillon évolue progressivement vers la formation d'un nouveau produit, unique. Lorsque la réaction de métathèse est répétée sur plus grosse échelle, et que la conversion est estimée comme totale par RMN ^1H , le milieu réactionnel est alors irradié avec une lampe UV de 4W à 365 nm et la photolyse est suivie par RMN ^1H (Schéma 74). Celle-ci n'indique plus aucune évolution après 2 heures de réaction, et le produit issu de la photoactivation est isolé avec 77% de rendement chimique en deux étapes. La nature du produit de métathèse est rapidement remise en question lorsqu'il apparaît que le composé issu de l'irradiation est totalement inerte dans toutes les

conditions de réaromatisation mises en œuvre. Bien que les caractérisations par RMN 1D et 2D aient dans un premier temps corroboré la structure de **301**, la spectrométrie de masse a rapidement permis de trancher en faveur d'un dimère croisé **301D**. En effet, en spectrométrie de masse seul le dimère est systématiquement retrouvé (*i.e.* en ESI+ et ESI-), et l'utilisation d'un appareil équipé d'un ORBITRAP permet d'observer l'existence d'un massif isotopique à 463,0 m/z (ESI-, voir Schéma 74), avec un écart de masse $\Delta u = 0,5$ au sein du massif, traduisant une charge double et donc confirmant la nature dimérique du produit.

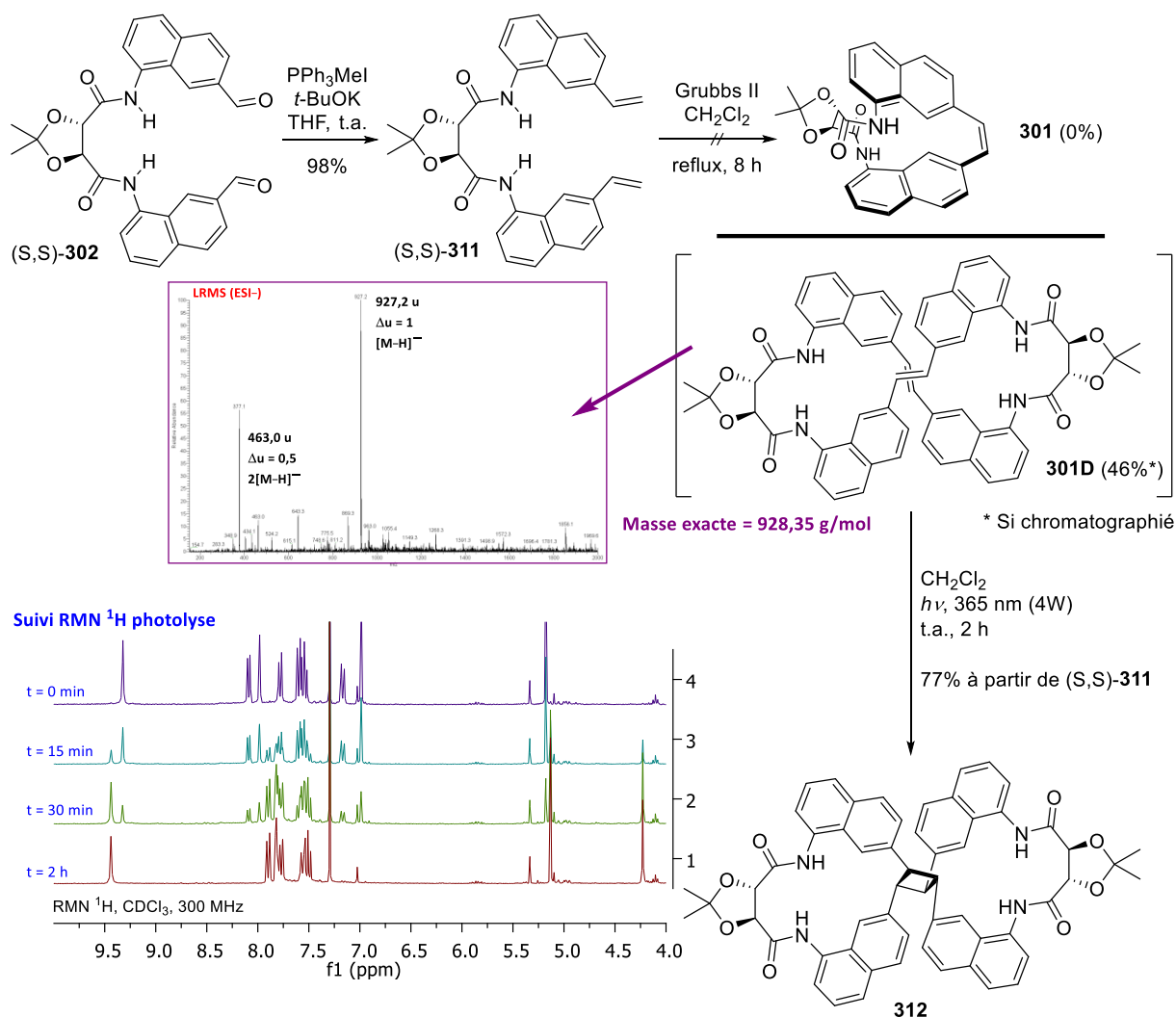


Schéma 74 – Tentative de macrocyclisation par métathèse et photolyse.

Dans les conditions de photolyse, c'est donc en réalité une réaction de cycloaddition [2+2] qui se produit, conduisant au composé **312**. La structure de ce dernier est confirmée par l'analyse des cartes RMN 2D COSY, HSQC et HBMBC.

Afin de tenter de palier à ce problème, il est envisagé de réaliser la métathèse sur un substrat présentant une demande stérique plus importante, et ce dans le but de favoriser la réaction en intramoléculaire sur le métal (Schéma 75). Un analogue bis-isopropylé **313** est donc synthétisé en trois étapes à partir du dialdéhyde (S,S)-**302** avec un rendement faible de 26%, et engagé dans les conditions de métathèse. Malheureusement, le substrat se trouve être totalement inerte dans les conditions réactionnelles, et cette stratégie est rapidement abandonnée.

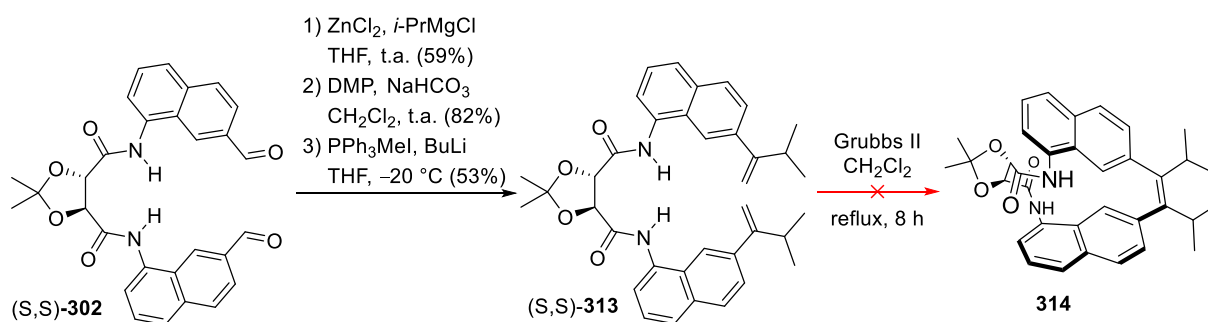


Schéma 75 – Tentative de macrocyclisation par métathèse (2).

La formation du macrocycle est également envisagée sous l'angle d'un couplage benzylique *via* un dérivé doublement activé du diol (S,S)-**310** (Schéma 76). Dans un premier temps, le bis-pivaloate (S,S)-**315** est généré par couplage à l'EDCI en présence d'acide pivalique avec 79% de rendement. Malheureusement, le traitement du composé avec des bases lithiées telles que LiHMDS ne conduit pas au produit stilbénoïde attendu (**301**).

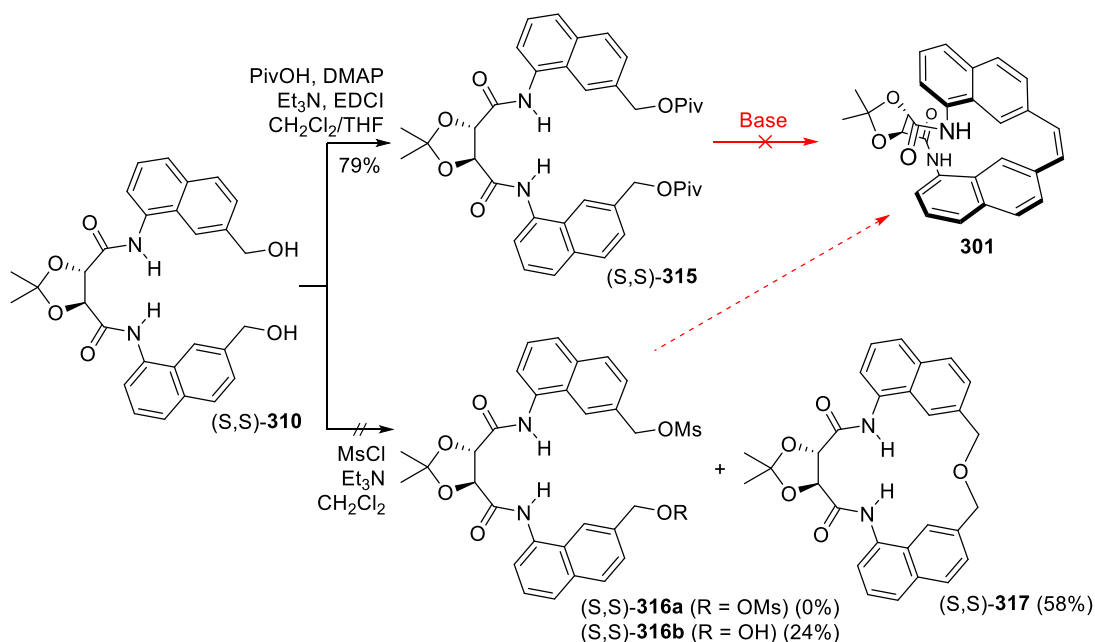


Schéma 76 – Tentatives de couplages benzyliques

Dans un second temps, une bis-mésylation du diol de départ est mise en œuvre dans des conditions classiques en vue de tenter la même approche. Cependant seuls le monomésylate (S,S)-**316b** et le macrocycle étheré (S,S)-**317** sont isolés, avec respectivement 24% et 58% de rendement chimique (Schéma 76). L'absence totale du produit désiré traduit la formation thermodynamiquement favorisée du macrocycle à 17 chainons (**317**). Une contraction de cycle est donc envisageable. Sur la base d'un précédent dans la littérature,^[123] les efforts sont orientés sur un réarrangement de type Stevens. L'amination réductrice des deux aldéhydes conduit aisément au système macrocyclique avec un rendement modeste de 50%, et confirme la stabilité supérieure d'un macrocycle à 16+1 chainons (Schéma 77). La quaternarisation de l'amine tertiaire résultante en présence de MeI au reflux du THF conduit avec 78% de rendement à l'iodure d'ammonium macrocyclique **318**. En présence d'un très large excès de *n*-BuLi (*i.e.* jusqu'à 30 equiv.) à -40 °C, la molécule se montre totalement inerte et le matériel de départ est intégralement récupéré. En revanche la dégradation du matériel est instantanée en présence de *t*-BuLi à -40 °C.

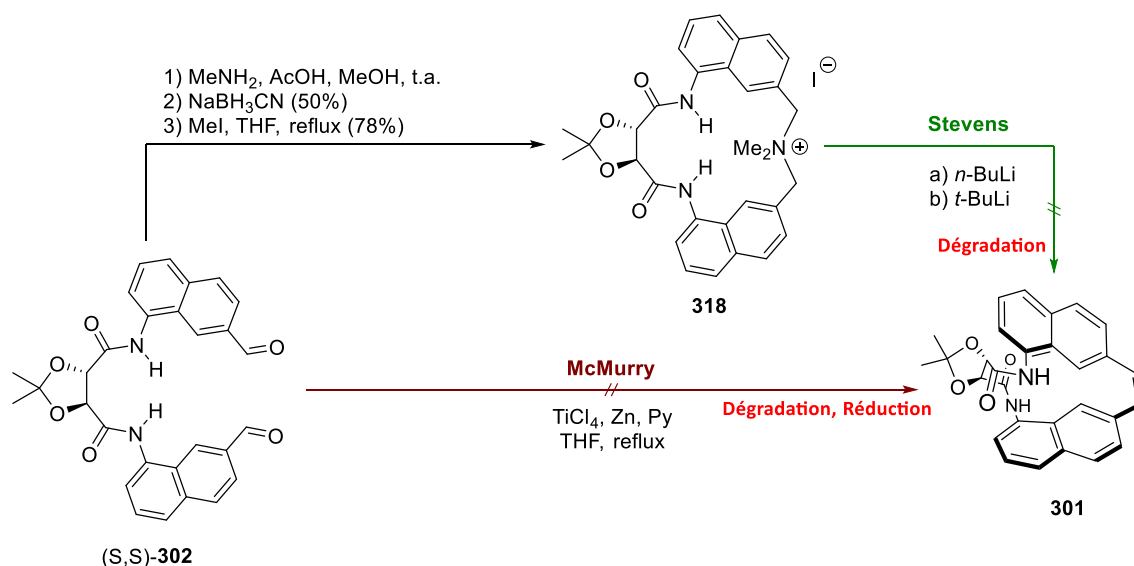


Schéma 77 – Réarrangement de Stevens et couplage de McMurry.

Dans une dernière tentative, le dialdéhyde **302** est soumis aux conditions de couplage de McMurry. La réaction ne conduit aucunement au produit désiré (**301**), et seuls les produits de mono et double réduction (en alcool benzylique) sont isolés, accompagnés de multiples produits de dégradation. La construction du macrocycle monostilbénoloïde semble compromise par la résistance du système à toute forme de macroannélation de laquelle résulterait un cycle à 16 chainons. Cette voie est donc abandonnée au profit d'une approche « bis-stilbénoloïde ».

II.2.b Voie bis-stilbénœide

II.2.b.i *Étude semi-empirique préalable*

Dans l'optique d'une meilleure anticipation de la faisabilité des substrats, une courte étude semi-empirique de niveau AM1-RHF (Austin Model 1, Hatree-Fock restreinte) a été menée pour cette approche « bis-stilbénœide ». La méthode Hatree-Fock est considérée comme une bonne approximation de structure pour des molécules proches de leur géométrie d'équilibre. Les résultats sont illustrés en Figure 20. Les deux macrocycles stilbénœides ciblés sont **303** et **319**, où la copule chirale est respectivement en *méta* et en *para* de la fonction stilbène. Les structures ne présentent rien de particulier en termes de distorsions et les enthalpies de formation calculées sont similaires (–31,94 et –24,81 kcal/mol).

Après photocyclisation, le bis-stilbénœide **303** peut théoriquement conduire à 3 hélicénophanes substitués en 1,14 (composé **300a**), en 1,12 (composé **300b**) ou en 3,12 (composé **300c**). Le bis-stilbénœide **319** conduirait quant à lui à l'hélicène ponté **320**. Les effets de la copule sont négligés, et une seule hélicité est calculée. Dans le cas de la molécule **300a**, le pont chiral relie les positions intérieures de l'hélice, et induit en conséquence une contrainte stérique phénoménale. Par le calcul, la différence énergétique avec le stilbénœide précurseur est de plus de 60 kcal/mol. Une analyse des angles de torsions de long de l'anneau carboné interne de l'hélice révèle des valeurs disparates de –40°, +28° et +57°. La structure n'est donc pas hélicénique selon la définition communément acceptée,^[77] et sa formation serait donc très défavorisée. Il n'est cependant pas totalement exclu que cet objet puisse être construit, puisque la structure calculée s'approche notablement de celle de l'intermédiaire de racémisation C_s-symétrique communément accepté tel qu'il est défini au paragraphe I.1. Dans les cas des molécules **300b** et **300c**, la tension macrocyclique est significativement moindre, et les enthalpies de formations tombent respectivement à –20,68 et +0,25 kcal/mol. Outre le fait que le composé **300b** serait thermodynamiquement favorisé, les angles de torsions dans les deux structures sont tout à fait cohérents avec le modèle hélicénique.^[77] Il en est donc conclu que la photocyclisation du bis-stilbénœide **303** conduirait très probablement aux produits **300b** et/ou **300c**. Après clivage de la copule, seul **300b** demeurerait cependant optiquement stable. Finalement, le produit **320** issu de l'autre stilbénœide, présente également par le calcul une structure hélicénique avec des angles de torsions homogènes en signe et cohérents en valeurs. La différence énergétique avec le précurseur n'est que de quelques 6 kcal/mol. Bien que la structure puisse ne pas être optiquement stable, il peut être intéressant de tenter d'y accéder.

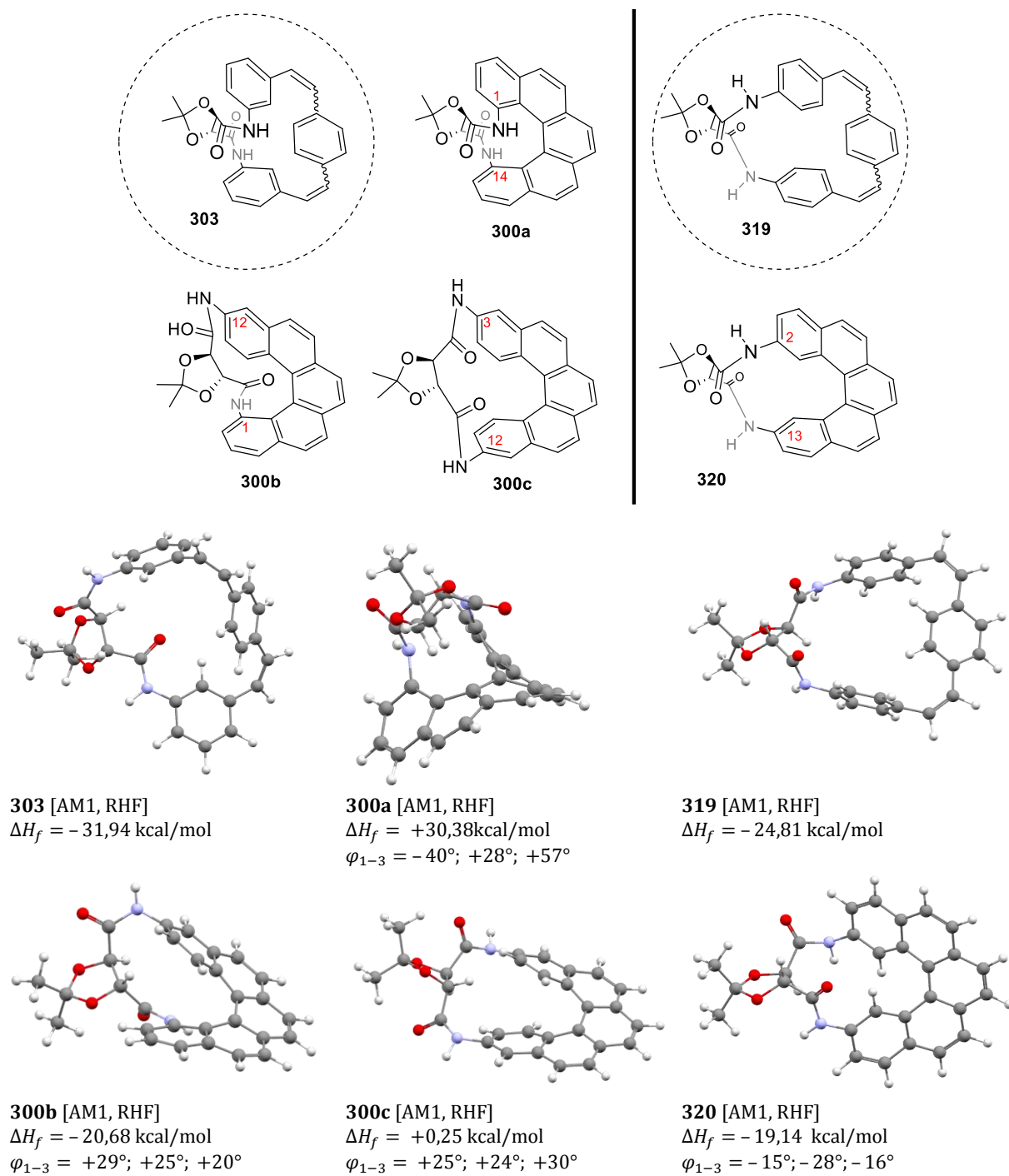


Figure 20 – Étude semi-empirique AM1-RHF – faisabilité des structures.

II.2.b.ii Synthèse des macrocycles stilbénoides et tentatives de photocyclisation

La stratégie pour construire le motif bis-stilbénoidé **303** fait intervenir un double couplage de Wittig (*vide supra* paragraphe II.1). La synthèse débute avec la préparation du dialdéhyde chiral **304** à partir du 3-nitrobenzaldéhyde commercial **321**. Une tentative d'hydrogénation pallado-catalysée des deux fonctions chimiques de la molécule, de manière analogue à l'approche précédemment employée pour la synthèse des composés **305a** et **305c** (Schéma 73), échoue et conduit à la formation d'une multitude de sous-produits. L'aldéhyde est donc réduit préalablement avec NaBH₄ pour générer de manière quantitative l'alcool **322**. L'hydrogénation du groupement nitro procède alors de manière propre et contrôlée, donnant l'aniline **323** avec un bon rendement de 85%. L'alcool benzylique est ensuite protégé avec un groupement TBS pour donner le composé **324** avec 95% de rendement. La molécule est alors déprotonée à l'hydrure de sodium et lui est additionné ½ équivalent du dichlorure d'acyle (R,R)-**308** pour fournir avec 83% de rendement le produit de double addition (R,R)-**325**. La déprotection de ce dernier au TBAF procède de manière *quasi* quantitative, et l'oxydation du diol résultant (**326**) au DMP conduit finalement au dialdéhyde (R,R)-**304** avec 79% de rendement. Le produit désiré est donc obtenu en 6 étapes avec un bon rendement global de 52%.

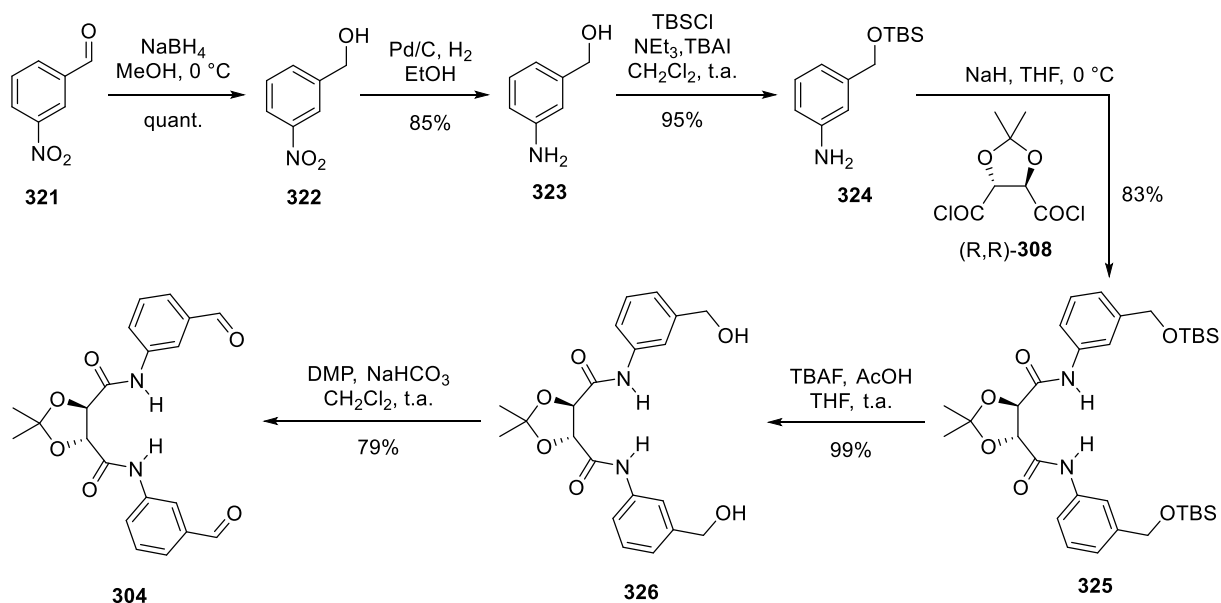


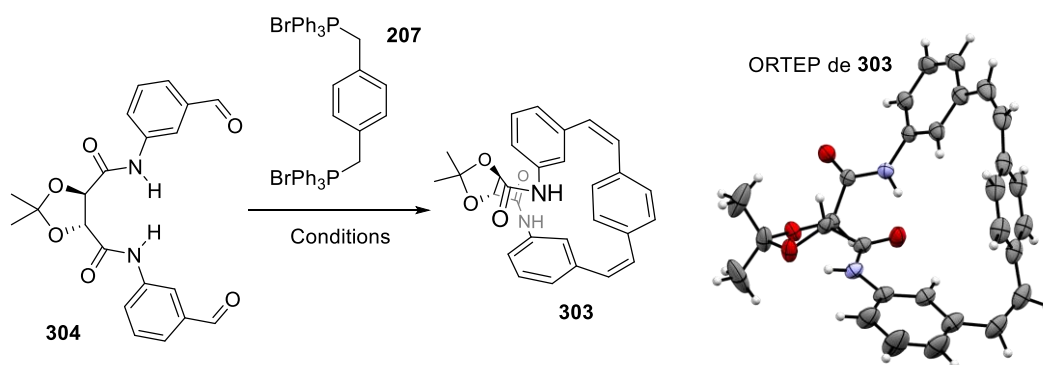
Schéma 78 – Synthèse du dialdéhyde **304**

Afin de construire le motif [5]hélécène, il est nécessaire de coupler le dialdéhyde synthétisé avec le bis-sel de phosphonium commercial **207** (Tableau 4). De manière préliminaire, il est déterminé que ce dernier est particulièrement sensible en conditions basiques (*t*-BuOK, *n*-BuLi etc.), et déphosphoryle en quelques minutes à température ambiante en absence d'un carbonyle

avec lequel réagir. Seul l'hydrure de sodium NaH se montre capable de préformer l'ylure pour réagir proprement sur des aldéhydes simples tels que le benzaldéhyde ou le 2-naphtaldéhyde. De la même manière, la préformation de l'ylure avec MeONa dans le méthanol conduit *in fine* seulement à des mono-adduits déphosphorylés (*i.e.* le double ylure n'a le temps de réagir que par une seule fonction avant que l'autre déphosphoryle).

Lorsque c'est le substrat **304** qui est additionné sur cet ylure préformé avec NaH (Tableau 4, entrée 1), la complexification des signaux en RMN ^1H laisse suspecter une épimérisation de la copule chirale, bien que des signaux de résonance caractéristiques de protons oléfiniques soient également repérés. Le produit désiré n'est toutefois pas formé. Le *tert*-butanolate de potassium est incapable de préformer proprement l'ylure dans les essais préliminaires, mais il est également incapable d'épimériser la copule tartramide. C'est pourquoi ce dernier est additionné sur un mélange de dialdéhyde et du sel de phosphonium **207** (entrée 2). Le produit désiré n'est encore une fois pas observé, mais la réaction donne lieu à la formation majoritaire de deux produits : le diol **326**, à hauteur de 10%, et un produit mono-réduit dissymétrique, non caractérisé, à hauteur de 30%. L'utilisation de méthanolate de sodium dans le méthanol pour préformer l'ylure suivie de l'addition du substrat résultent en un mélange complexe de produits visiblement polymérisés et déphosphorylés (entrée 3).

Tableau 4 – Macroannélation par double Wittig.



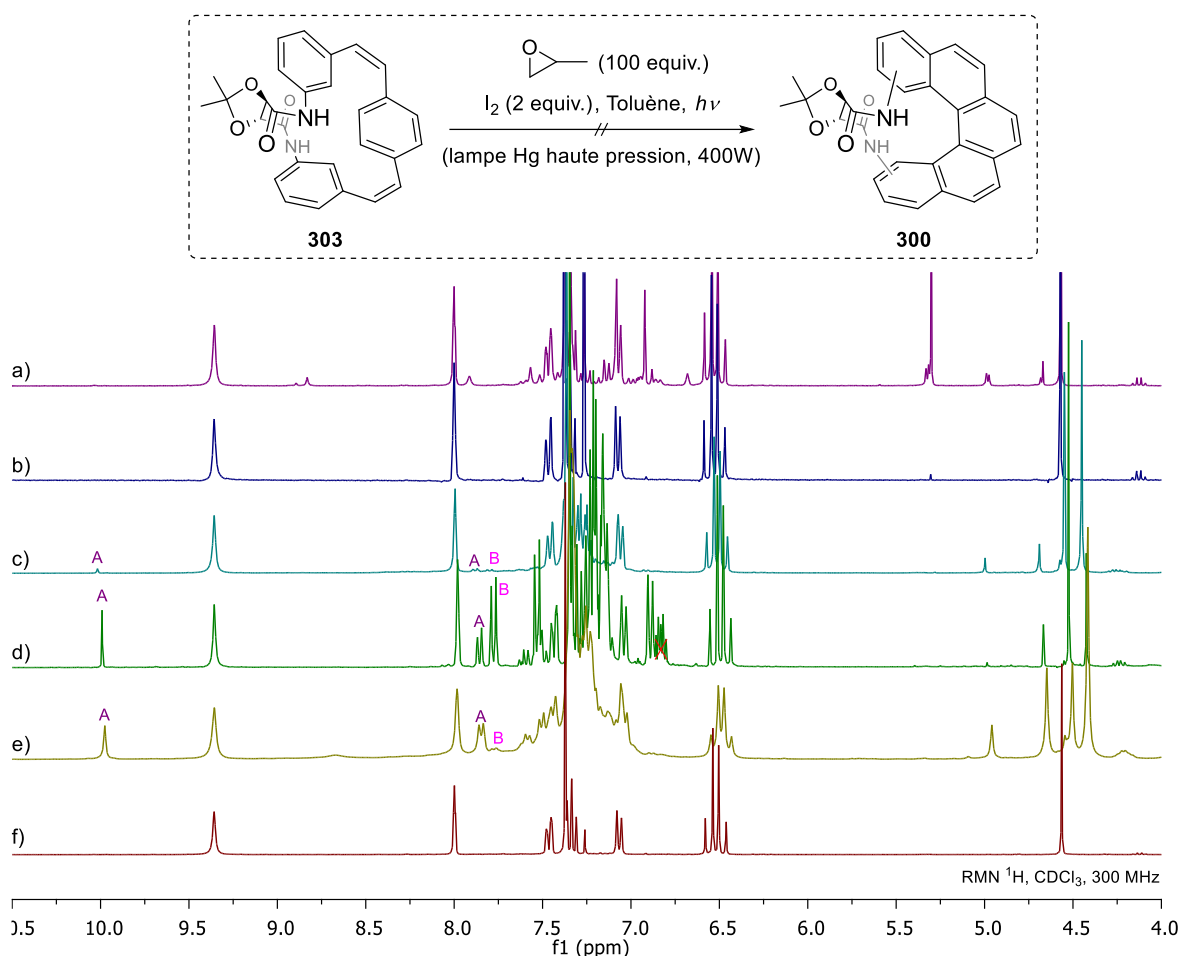
Entrée	Ordre d'addition	Base	Solvant	T (°C)	Rendement
1	207 , Base, 304	NaH	THF	t.a.	–
2	207 , 304 , Base	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH/THF	t.a.	–
3	207 , Base, 304	MeONa	MeOH	t.a.	–
4	207 , 304 , Base	MeONa	MeOH	t.a.	17%
5	304 , Base, 207	MeONa	MeOH	t.a.	39%

Le premier résultat intéressant survient lorsque MeONa est additionné sur les deux partenaires de la réaction, en mélange dans le méthanol (entrée 4). Le produit désiré (**303**) est isolé avec 17% de rendement. Finalement, les meilleures conditions sont atteintes lorsque le bis-

sel de phosphonium est additionné solide par portions pendant 2 heures à une solution de dialdéhyde **304** et d'un très large excès de base (25 equiv.) (entrée 5). Le produit est alors isolé avec 39% de rendement chimique. De manière générale, le composé **303** est isolé largement majoritaire au sein d'un mélange variable de diastéréoisomères de torsion (*i.e.* isomérisation à la lumière du jour). Après irradiation de ce mélange à 350 nm avec une lampe à vapeur de mercure basse pression (4W) dans le toluène, le composé **303** est formé quantitativement (voir RMN ^1H , Schéma 79). Ce processus est réversible en exposant le matériel à la lumière du jour.

La nature « non dimérique » de la molécule obtenue est cette fois-ci confirmée dans un premier temps par une analyse de masse basse résolution (LRMS (ESI+) : m/z (%) = 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\Delta u = 1$; $z = 1$), puis par diffraction des rayons X après obtention de cristaux par évaporation lente d'une solution de **303** dans l'acétonitrile (ORTEP au Tableau 4). Il est constaté par l'analyse de ce cliché RX que tout comme dans la structure calculée en Figure 20, le noyau aromatique central est perpendiculaire aux deux autres, et n'est nullement conjugué aux oléfines. Cette absence de conjugaison semble favorisée par la stabilisation de la structure par une liaison hydrogène au sein de la copule tartramide.

Le composé **303** est irradié à 350 nm (4W) pour obtenir un matériel homogène en RMN ^1H (Schéma 79). Il est ensuite soumis aux conditions de photocyclisation de Katz et irradié à l'aide d'une lampe au mercure à haute pression (400W). Après 1 heure de réaction, au moins 2 nouveaux produits dérivés du substrat de départ apparaissent en faibles quantités. Après 6 heures d'irradiation, le produit « B » est majoritaire. Après 16 heures de réaction, le produit « B » a quasiment disparu au profit d'un produit « A ». La réaction n'évolue plus à partir de ce stade et un nouveau produit majoritaire est également observé par CCM. De manière surprenante, seul le produit de départ est isolé à l'issue de la purification à hauteur d'environ 80%, et le produit « A » n'est jamais retrouvé en 3 itérations. Seul un clivage de l'acétonide dans de faibles proportions (<5%) est observé, probablement dû à la formation de HI *in situ*. En conclusion, il apparaît impossible de photocycliser le macrocycle **303**. La liaison hydrogène intracyclique contribue probablement à rigidifier la structure moléculaire dans une conformation incompatible avec la transformation à accomplir. La réaction d'électrocyclisation se produit peut être (*i.e.* produits « A » et « B » ?), sans que la réalité conformationnelle de la molécule ne puisse permettre une réaromatisation.



a) Matériel après 2 heures d'exposition à la lumière du jour (mélange de diastéréoisomères de torsion, **303** majoritaire). b) Matériel irradié 6 h avec une lampe au mercure basse pression, 350 nm, 4W (1 seul produit, **303**). c) Matériel irradié dans les conditions de photocyclisation de Katz. Lampe au mercure haute pression, 400W. 30 min d'irradiation. d) Suite. 6 heures d'irradiation. e) Suite. 16 heures d'irradiation. f) Après purification sur colonne chromatographique. 1 seul produit. Récupération à hauteur de 90–95%.

Schéma 79 – Photolyse du macrocycle **303**.

En conséquence, les efforts ont été redirigés vers la synthèse du motif ponté par la copule tartramide sur les positions 2 et 13. Le dialdéhyde *para* (R,R)-**331** est construit de manière similaire à son isomère **304** (Schéma 80). La synthèse débute avec la réduction quantitative du *p*-nitrobenzaldéhyde **326** au borohydrure de sodium, suivie d'une hydrogénation pallado-catalysée avec 33% de rendement pour générer l'alcool benzylique **328**. Le rendement faible s'explique par une sur-réduction de l'alcool benzylique en méthyle (sous-produit isolé avec 50% de rendement). La protection de l'alcool suivie du double couplage sur le chlorure d'acyle (R,R)-**308** conduit ensuite au composé **330** avec 95% de rendement sur deux étapes. Une simple oxydation au DDQ permet finalement de générer quantitativement en une seule étape le dialdéhyde (R,R)-**331**.

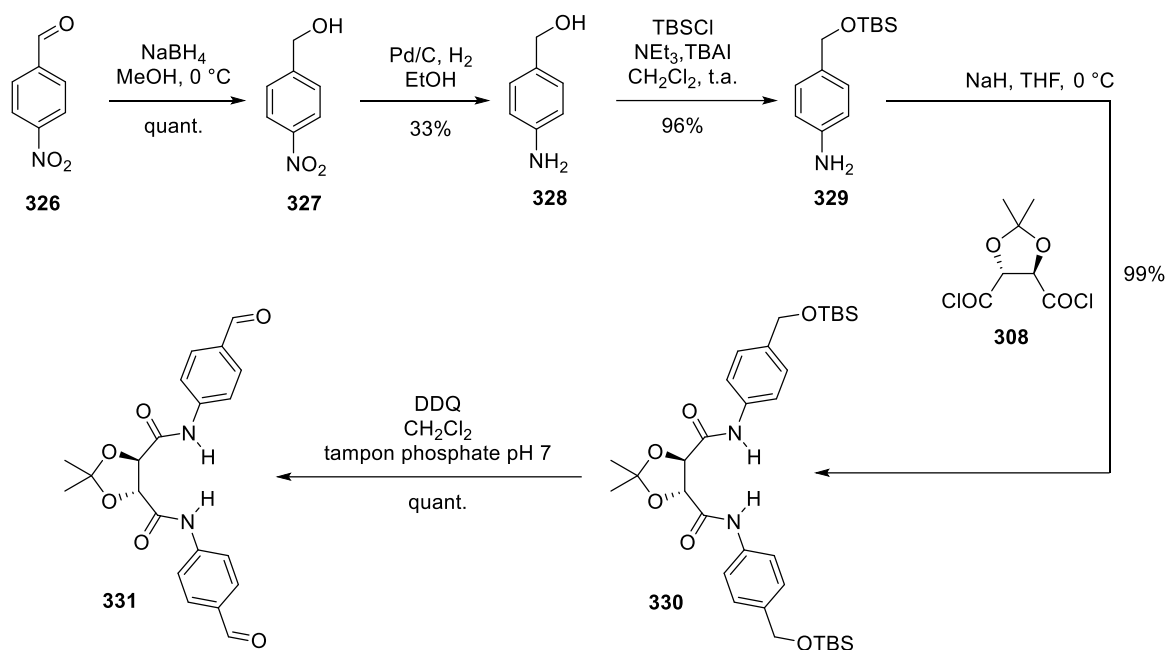
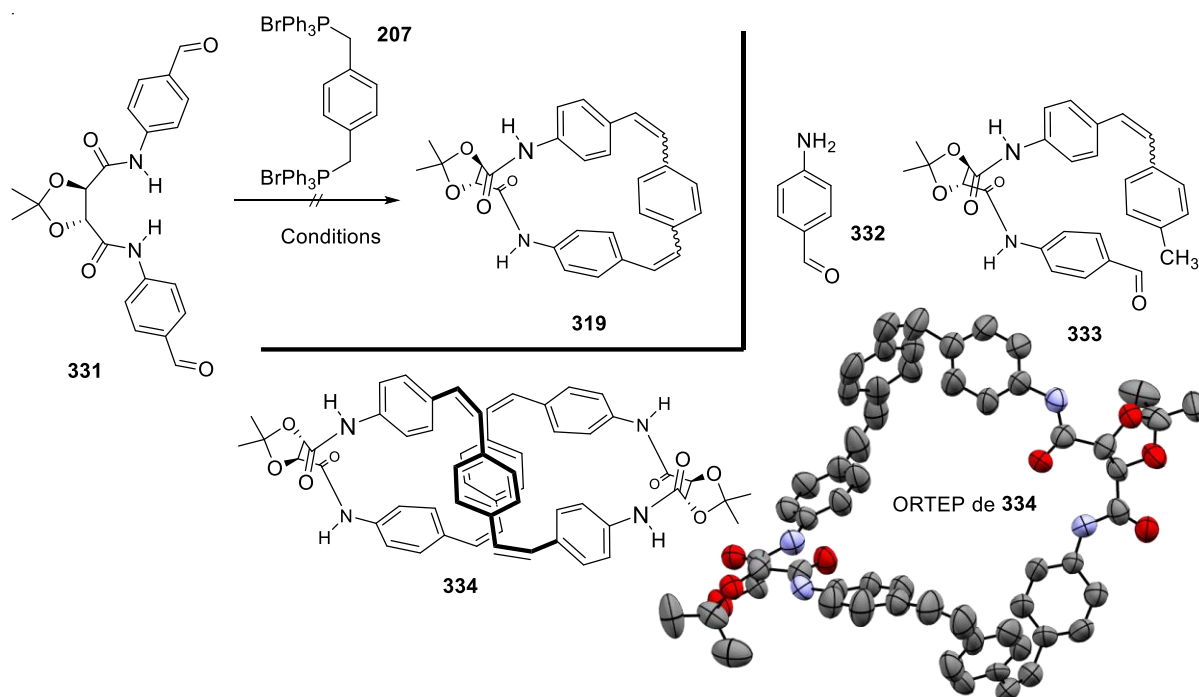


Schéma 80 – Synthèse du dialdéhyde 331

Le composé **331** est soumis aux conditions de double Wittig ayant donné les meilleurs résultats dans le cas de la synthèse de **303** (Tableau 5). Malheureusement cette fois ci, aucun produit d'oléfinatation n'est observé, et la *para*-formylaniline **332** est isolée avec 52% de rendement, traduisant une méthanolyse très efficace de la copule (entrée 1). Dans *t*-BuOH en présence de *t*-BuONa, la molécule semble oligomériser et/ou se dégrader (entrée 2). La même chose est observée avec LiHMDS à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF (entrée 3). La réactivité est trouvée dans le dichlorométhane avec des bases organiques telles que la DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène) ou la *t*-BuTMG (2-*tert*-butyl-1,1,3,3-tétraméthylguanidine), mais seul le produit mono-oléfiné et mono-déphosphorylé **333** est formé (entrée 4 et 6). Ce produit d'oléfinatation n'est pas observé avec la TBD (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène) (entrée 5). C'est lorsqu'une solution saturée de NaOH dans l'eau est additionnée sur une solution du bis-sel de phosphonium (**207**) et du dialdéhyde (**331**) dans le dichlorométhane que la réaction de double-Wittig se produit (entrée 7). Finalement, la soude est substituée par K_2CO_3 , pour conduire au produit annelé avec 31% de rendement. Le produit cristallise aisément dans l'acétonitrile, mais l'analyse par diffraction des rayons X du solide obtenu vient confirmer une information obtenue en parallèle par spectrométrie de masse, à savoir qu'il s'agit en réalité du dimère **334** (ORTEP au tableau 5).

Tableau 5 – Macrocyclisation de (R,R)-331****



Entrée	Ordre d'addition	T (°C)	Base	Solvant	Rendement ^a [produit]
1	331 , Base, 207	t.a.	MeONa	MeOH	0% [319] / 52% [332]
2	331 , Base, 207	t.a.	<i>t</i> -BuONa	<i>t</i> -BuOH	0% [319]
3	207 , 331 , Base	-40 °C	LiHMDS	THF	0% [319]
4	331 , Base, 207	t.a.	DBU	CH ₂ Cl ₂	0% [319] / 28% [333]
5	331 , Base, 207	t.a.	TBD	CH ₂ Cl ₂	0% [319] / (0%) ^b [333]
6	331 , Base, 207	t.a.	<i>t</i> -BuTMG	CH ₂ Cl ₂	0% [319] / (52%) ^b [333]
7	207 , 331 , Base	t.a.	NaOH aq.	CH ₂ Cl ₂	0% [319] / 17% [334]
8	207 , 331 , Base	t.a.	K ₂ CO ₃ aq.	CH ₂ Cl ₂	0% [319] / 31% [334]

a) Rendement chimique isolé. b) Conversion en RMN ¹H du brut réactionnel.

La formation de ce dimère semble ici aussi fortement en lien avec une stabilisation de l'édifice par liaisons hydrogènes, comme il est possible de le constater sur l'ORTEP de **334** (Tableau 5). En conclusion, l'approche pentahélicénique n'apportant aucun résultat probant, elle est délaissée au profit d'une approche heptahélicénique.

III. Synthèse d'un squelette [7]helicène bis-iodé

La stratégie de macroannélation par une double oléfinatation de Wittig est aisée à mettre en œuvre pour accéder à des motifs [5], [6], [7] et [8]helicène. Les différents sels de phosphonium nécessaires pour accomplir ladite transformation sont illustrés en Figure 21. Le précurseur direct du sel **203** est commercialement disponible mais onéreux (~200€/g). L'accès au composé **336** est quant à lui long et également onéreux. Finalement, le sel **335** est facilement accessible à partir d'un matériel de départ très bon marché, le 4-méthylstyrène (<0,05€/g), et permettrait de conduire à un [7]helicène optiquement stable.

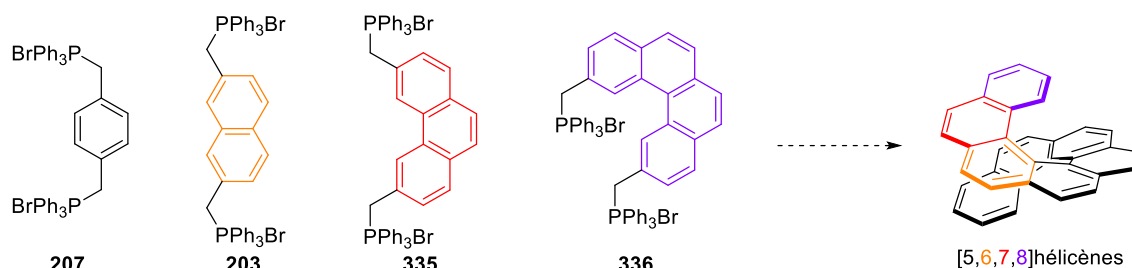


Figure 21 – Sels de phosphonium et cibles hélicéniques.

La synthèse de **335** débute avec la dimérisation en présence du catalyseur de Grubbs (II) du 4-méthylstyrène pour donner sur une échelle multi-grammes le stilbène **337** avec 94% de rendement (Schéma 81). La photocyclisation du composé **337** dans les conditions de Katz (*i.e.* avec I₂ et l'oxyde de propylène) procède quantitativement, mais la réaction ne peut être lancée sur des concentrations supérieures à 1 mM du fait notamment de la formation rapidement prépondérante du sous-produit inséparable de cycloaddition [2+2]. L'emploi de (diacétoxyiodo)benzène en substitution à l'iode moléculaire^[198] permet de multiplier par 10 l'échelle de la réaction, avec un bon rendement de 84% et environ 2 grammes de matériel isolés à chaque itération. La réaction procède toujours avec une conversion quantitative en RMN ¹H pour des concentrations allant jusqu'à 30 mM. Cependant, pour les concentrations supérieures à 10 mM, l'iodobenzène (dérivé du DIB) devient rapidement très compliqué à séparer du produit (*i.e.* pour une réaction à 30 mM, ~8 g d'iodobenzène sont générés).

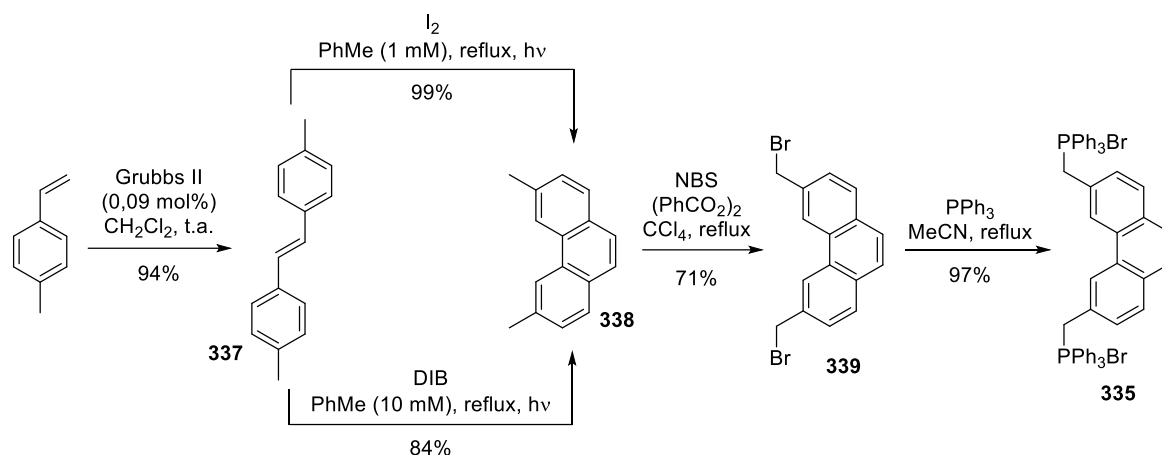


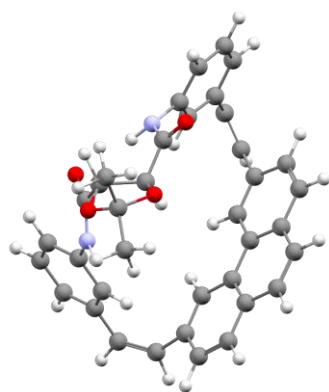
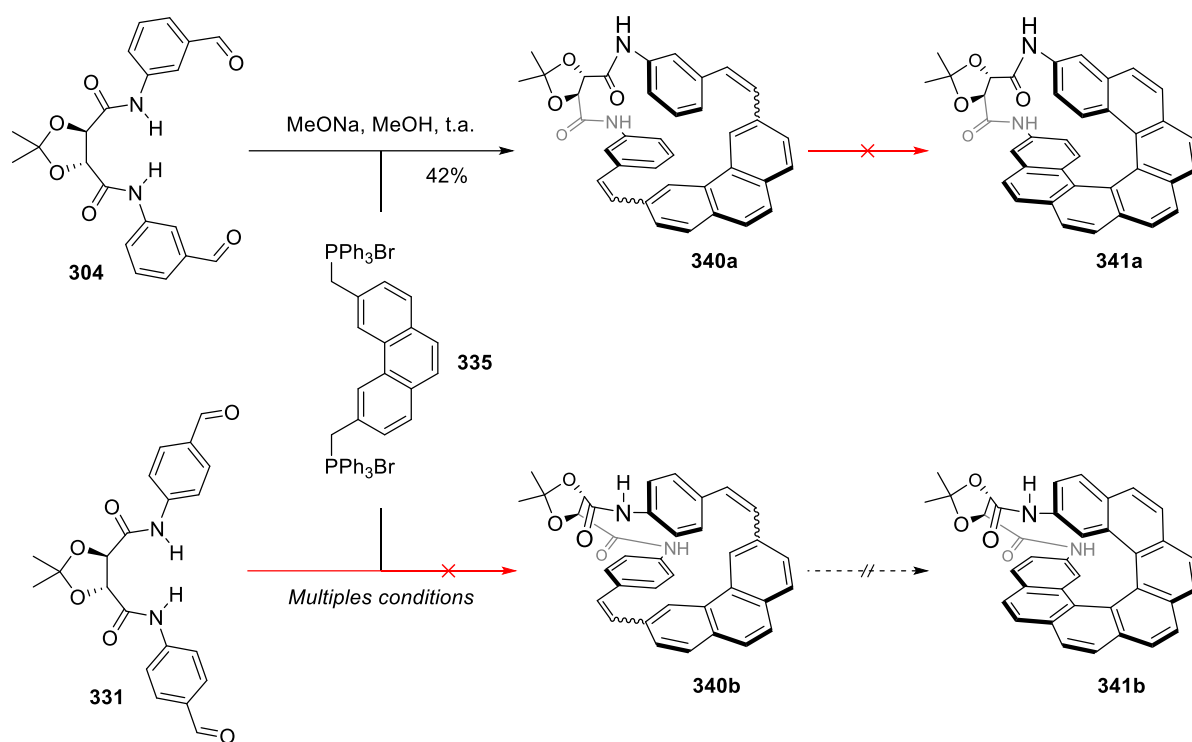
Schéma 81 – Construction du sel de phosphonium **496**

Le composé **338** est ensuite bromé en conditions radicalaires pour donner la molécule **339** avec 71% de rendement. Finalement, le sel de phosphonium **335** est généré avec 97% de rendement par traitement de **339** en présence de triphénylphosphine au reflux de l'acétonitrile.

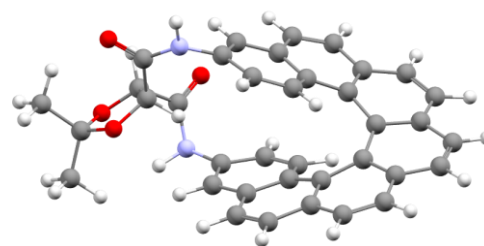
III.1 Approche *via* des précurseurs stilbénoides bis-amides

Les dialdéhydes **304** et **331** sont tous deux engagés dans une réaction de macrocyclisation avec le bis-sel de phosphonium **335** (Schéma 82). Dans les meilleures conditions, le stilbénolide **340a** est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères de torsion avec 42% de rendement en présence de MeONa dans le méthanol à partir de **304**. Malheureusement, le produit se dégrade rapidement dans les conditions de photocyclisation. Les signaux de résonance vinyliques ont disparu en RMN ¹H, mais le produit attendu n'est observé ni par RMN, ni par spectrométrie de masse. Tout comme le stilbénolide *pro*-[5]hélécène **303**, la molécule **340a** est peut être bloquée, par des liaisons hydrogènes, dans une conformation impropre à l'électrocyclisation. Les oléfines ont dès lors pu réagir par d'autres voies mécanistiques (*e.g.* [2+2], hydroiodation etc.), conduisant à la dégradation du matériel.

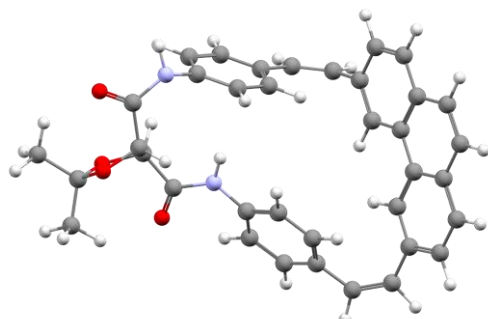
Quant au dialdéhyde **331**, celui-ci se montre impossible à cycliser avec l'ylure issu de **335**. Quelques soient les conditions employées, seul le produit de mono-oléfination semble capable de se former. Le calcul (AM1, RHF) montre une différence de seulement 2 kcal/mol entre les deux macrocycles stilbénoides (**340a,b**). De probables liaisons hydrogène peuvent encore une fois être invoquées comme la raison à cette absence de réactivité. À la différence de **334** (Tableau 5), le macrocycle croisé ne se forme pas et le deuxième ylure déphosphoryle avant même de pouvoir réagir. Finalement, le calcul montre également que la molécule **341b** qui aurait été issue d'une réaromatisation de **340b** n'aurait probablement pas pu être formée, contrairement à **340a** (*i.e.* angles de torsions incompatibles avec le modèle hélécénique).



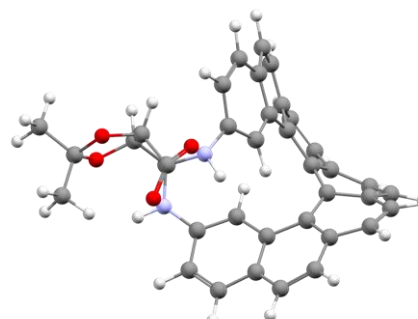
340a [AM1, RHF]
 $\Delta H_f = +7,14 \text{ kcal/mol}$



341a [AM1, RHF]
 $\Delta H_f = +27,29 \text{ kcal/mol}$
 $\varphi_{1-5} = +14^\circ; +18^\circ; +28^\circ; +23^\circ; +15^\circ$



340b [AM1, RHF]
 $\Delta H_f = +9,13 \text{ kcal/mol}$



341b [AM1, RHF]
 $\Delta H_f = +59,84 \text{ kcal/mol}$
 $\varphi_{1-5} = -26^\circ; +21^\circ; +65^\circ; -5^\circ; -33^\circ$

Schéma 82 – Tentatives de synthèse des [7]héliènes **341a,b**

L'absence de réactivité des tartramides vis-à-vis de la réaction de Wittig mais également en photocyclisation traduisent la nécessité de changer la nature de la copule chirale. Trois options sont alors examinées : (1) une réduction des amides. (2) Le passage par une copule diester. (3) Le passage par une copule diéthérée.

La réduction des amides peut être réalisée à partir du diol protégé **330** (Schéma 83). Lorsqu'il est traité avec un très large excès de borane (200 equiv.) dans le THF, le produit désiré (**342**) est isolé majoritairement avec 65% de rendement. La réaction est arrêtée de manière prématurée et l'intermédiaire **343** est également isolé avec 25% de rendement.

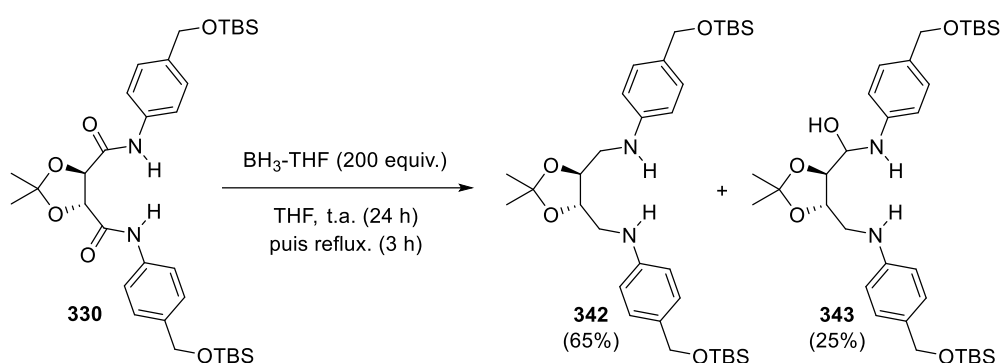


Schéma 83 – Réduction des amides dans **315**.

Cependant, la grande stabilité des liaisons simples carbone-azote fait craindre un clivage difficile de la copule chirale après la formation de l'hélicène. Cette option n'est donc pas explorée plus avant.

III.2 Approche *via* des précurseurs stilbénoloïde bis-éthérés

Dans un travail préliminaire, les dérivés ester des composés **304** et **331** sont préparés. Cependant ces derniers se montrent instables et sont hydrolysés par simple passage sur colonne chromatographique de silice. C'est donc vers une copule bis-éthérée que les efforts de synthèse sont redirigés.

III.2.a Accès au précurseur bis-stilbénoloïde macrocyclique.

La synthèse hélicénique débute avec la préparation des aldéhydes (–)-**348** et (–)-**349** à partir de l'acide (R,R)-tartrique (Schéma 84). Celui-ci est dans un premier temps estérifié et le diol est protégé par un acétonide pour donner l'intermédiaire (–)-**344** avec 68% de rendement sur une échelle multi-grammes. La réduction de cette molécule avec NaBH_4 suivie de la protection du diol résultant (**345**) avec le chlorure de tosyloxy conduit ensuite au bis-tosylate (–)-**346** avec un rendement de 77% sur deux étapes. Les tosylates sont ensuite déplacés par deux équivalents du

3-hydroxybenzaldéhyde **347** ou du 4-hydroxybenzaldéhyde **201** à 90–95 °C dans le DMF en présence de K₂CO₃ pour générer les composés (–)-**348** et (–)-**349** avec respectivement 99% et 83% de rendement chimique.

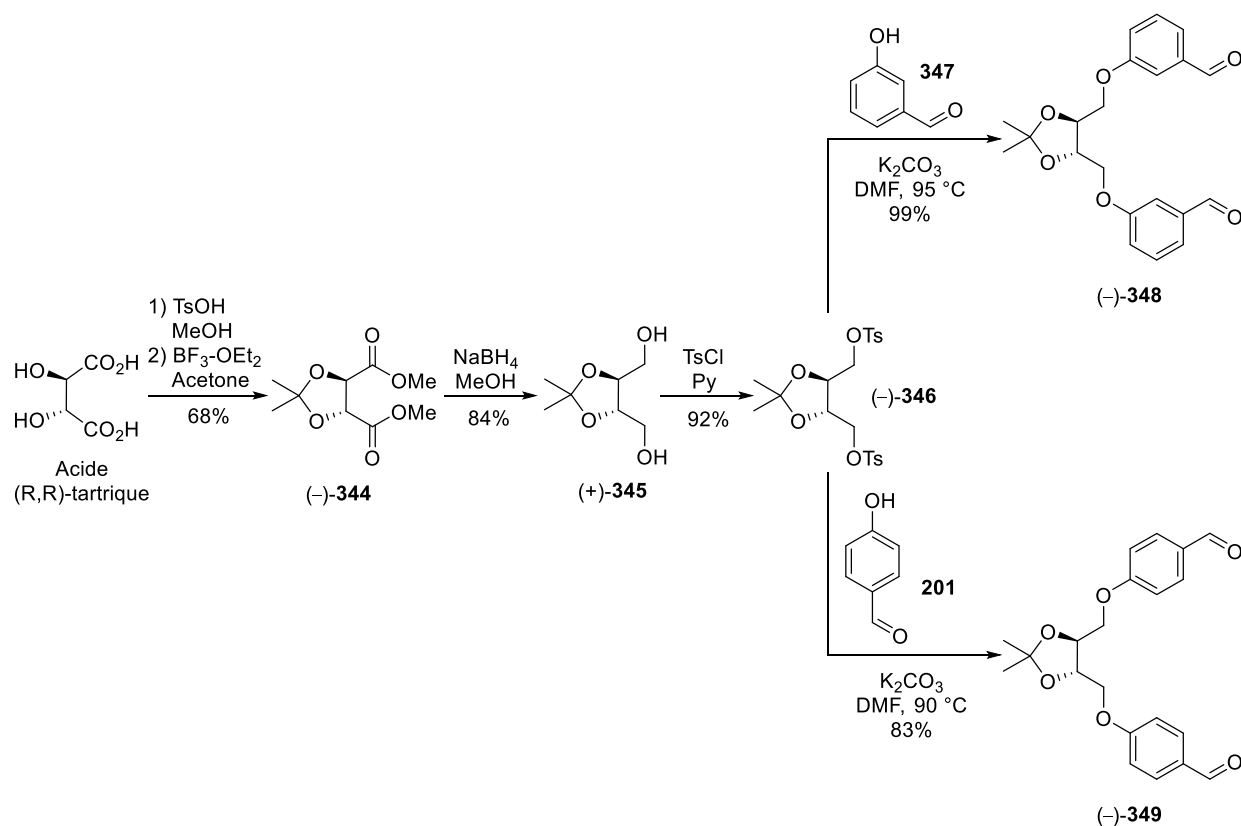


Schéma 84 – Synthèse des dialdéhydes **348** & **349**

Tout comme son analogue tartramide **331**, le composé *para* substitué (–)-**349** se montre incapable de macrocycliser dans de nombreuses conditions réactionnelles (*e.g.* MeONa/MeOH, *t*-BuOK/*t*-BuOH, LiHMDS/THF, KHMDS/THF, K₂CO₃/CH₂Cl₂, K₂CO₃/CHCl₃, K₂CO₃/TFE, NaH/THF, *etc.*) (Schéma 85). Seule la mono-oléfination du substrat se produit dans le dichlorométhane en présence de K₂CO₃ aqueux. Cette absence de réactivité est imputée à l'éloignement des fonctionnalités antagonistes. En effet, bien qu'il semble tout à fait plausible de pouvoir construire cet objet d'un point de vue calculatoire (voir structure {AM1, RHF}, Schéma 85), la cinétique de la seconde réaction de Wittig intramoléculaire conduisant à **350** est certainement moindre que les cinétiques de Wittig intermoléculaires et de déphosphorylation.

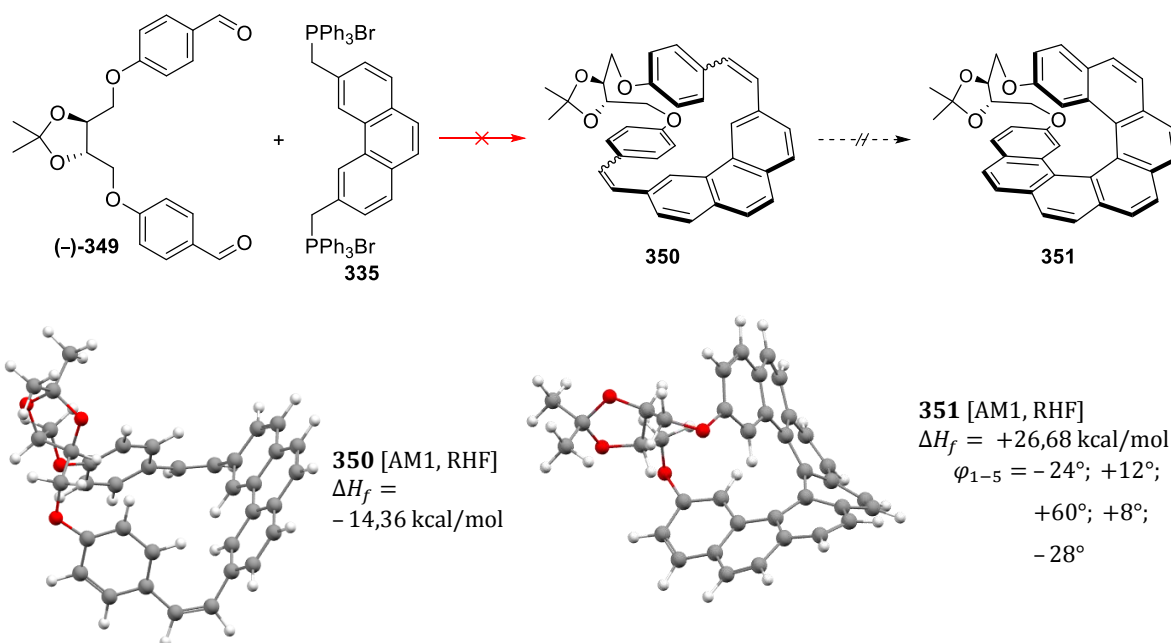
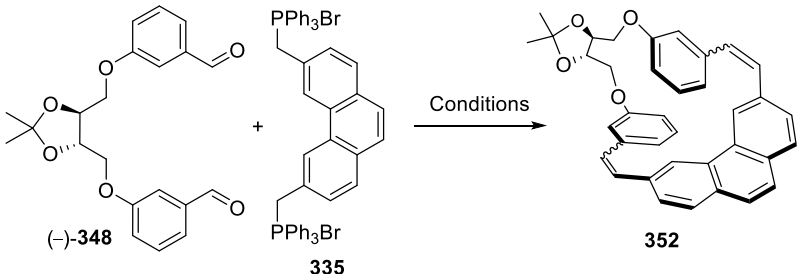


Schéma 85 – Tentative de macrocyclisation de **349**.

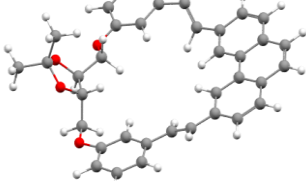
De manière satisfaisante, la macroannélation de **(-)-348** avec l'ylure issu de **335** procède efficacement dans les mêmes conditions que pour l'analogue tartramide **304** (*i.e.* MeONa/MeOH ; *vide supra* Schéma 82), et le composé stilbénoloïde **352** est isolé sous la forme de ses quatre diastéréoisomères de torsion (Z/Z, Z/E, E/Z, E/E) dans un ratio équimolaire avec 47% de rendement sur une échelle de 25 mg (*NB* : les deux diastéréoisomères Z/E et E/Z sont isolés sous la forme d'un seul et même produit indissociable et homogène en RMN ^1H et ^{13}C) (Tableau 6, entrée 1). La montée en échelle de la réaction à température ambiante conduit malheureusement à une chute drastique du rendement (entrée 2). Les conditions opératoires mises en place pour la formation du macrocycle **334** (*vide supra*, Tableau 5) sont ensuite employées dans cette transformation, à savoir par l'addition d'une solution aqueuse concentrée de K_2CO_3 (8,1 M) sur une solution de l'aldéhyde **(-)-348** et du sel de phosphonium **335**. Bien que la cinétique réactionnelle soit relativement lente (48 h), le premier résultat sur petite échelle est encourageant, et le stilbénoloïde macrocyclique **352** est obtenu avec 32% de rendement (entrée 3). Lorsque l'échelle opératoire est multipliée par 10, il est alors nécessaire d'ajouter 20 équivalents supplémentaires de base en deux additions distinctes, 24 h et 48 h après le début de la réaction, afin de poursuivre la conversion du substrat (entrée 4). Le composé est alors isolé avec un rendement similaire (31%). Finalement, lorsque l'échelle de la réaction est à nouveau multipliée par 10 (*i.e.* >2,5 g de **(-)-348**) et que 30 équivalents de base sont introduits dès le début de la réaction, le produit désiré est obtenu avec un excellent rendement de 92% en 120 h à température ambiante (entrée 5).

Tableau 6 – Macroannélation de **348** et **335**. Optimisation des conditions.

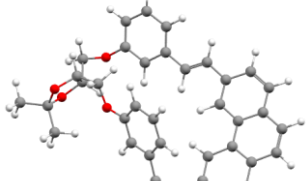


(-)-348 + **335** $\xrightarrow{\text{Conditions}}$ **352**

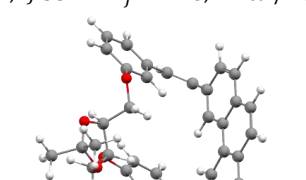
[AM1, RHF]



(E,E)-**352** : $\Delta H_f = -14,48$ kcal/mol



(Z,E)-**352** : $\Delta H_f = -15,41$ kcal/mol



(Z,Z)-**352** : $\Delta H_f = -17,27$ kcal/mol

Entrée	Échelle	Base (equiv.)	Solvant	Temps (h)	Rendement
1 ^a	25 mg	MeONa (10)	MeOH	0,75	47%
2 ^a	150 mg	MeONa (10)	MeOH	0,75	15%
3 ^b	25 mg	K ₂ CO ₃ aq. (10)	CH ₂ Cl ₂	48	32%
4 ^b	250 mg	K ₂ CO ₃ aq. (30) ^c	CH ₂ Cl ₂	96	31%
5 ^b	2,65 g	K ₂ CO ₃ aq. (30)	CH ₂ Cl ₂	120	92%

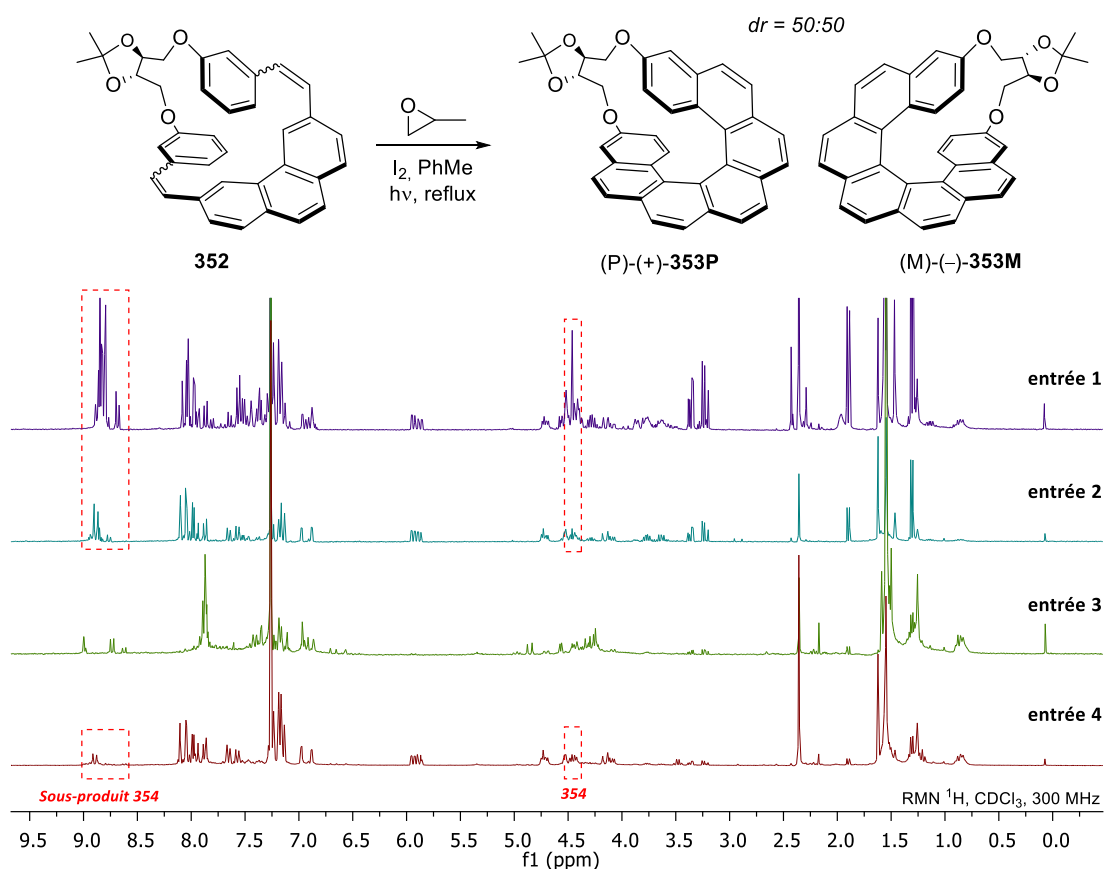
C_[348] = 0,01 M. T = t.a. a) **335** est additionné sur une solution de **348** et de base. b) La base est additionnée sur une solution de **335** et **348**. c) Addition par portions de 10 équivalents à t = 0 ; 24 h ; 48 h.

La formation équimolaire des 4 diastéréoisomères de torsion de **352** laisse penser que la réaction se produit sous contrôle thermodynamique. Même si le calcul (AM1, RHF) donne des valeurs d'énergie très proches pour chacun de ces diastéréoisomères (données à titre indicatif au Tableau 6), c'est la réversibilité potentielle des oxaphosphétanes intermédiaires qui gouverne le type de contrôle (thermodynamique vs cinétique). La présence d'un solvant protique, l'eau, et d'une base minérale faible (K₂CO₃) favorise probablement la réouverture de ces intermédiaires. Par ailleurs, l'absence de sélectivité Z ou E traduit une stabilité équivalente pour tous les oxaphosphétanes CIS et TRANS. Le contrôle cinétique n'est pas à exclure, en revanche il serait très difficile de pouvoir s'avancer quant aux valeurs des énergies d'activation nécessaires à la formation des différents oxaphosphétanes intermédiaires (système à 108 atomes, calcul long et couteux en ressources). De plus, même s'il avait été possible de calculer (au niveau semi-empirique) les structures des différents états de transition, la résolution des équations de Hatree-Fock ne prend pas en compte les énergies de corrélation, et des calculs DFT (« Density Functional Theory »), bien plus couteux en ressources, auraient donc également été nécessaires.

III.2.b Synthèse d'un [7]hélicénophane

Le mélange **352** est irradié sur une échelle de 622 mg (*i.e.* 1,15 mmol) à l'aide d'une lampe au mercure à haute pression (Sylvania MBFU 400W) dans un réacteur photochimique cylindrique à double-paroi équipé d'un tube d'immersion en Pyrex® (*vide infra*, Figure 22), dans le toluène à 1 mM en présence de 4 équivalents d'iode moléculaire introduits dès le début de la réaction (Tableau 7, entrée 1). D'un point de vue technique, seul l'extérieur du réacteur est refroidi à l'eau (*i.e.* entre les deux parois externes), et la solution est au contact direct du tube d'immersion. Le toluène est ainsi maintenu au reflux durant toute la durée de la procédure.

Tableau 7 – Photocyclisation de **352**. Optimisation.



Entrée	I ₂ (equiv.)	Temps (h) ^c	Ratio [353:354] ^d	Rendement ^e
1	4	6	33:67	33%
2	2	2	67:33	48%
3	1	1	–	0% ^f
4	0,5 ^a + 1,5 ^b	1	83:17	74–78% ^g

C_[352] = 0,001 M. (*i.e.* 622 mg de **352** dans 1,15L de toluène). a) Additionné en une portion dès le début de la réaction. b) Additionné goutte à goutte en fond de réacteur, en solution dans le toluène, pendant 1 h. c) Temps nécessaire à la consommation total du produit de départ et des intermédiaires mono-photocyclisés. d) Ratio molaire déterminé par RMN ¹H en s'appuyant sur la nature du sous-produit (*vide infra*), *i.e.* ratio des intégrales pondérées au nombre de protons aromatiques sur les intervalles [9,00–8,72] (11H, **354**) et [5,97–5,84] (2H, **353P** & **M**). e) Rendement chimique isolé sauf mention contraire. f) Conversion observée en RMN ¹H. g) 4 itérations consécutives.

Après 6 heures d'irradiation, les hélicénophanes (S,S,P)-(+)-**353P** et (S,S,M)-(-)-**353M** sont isolés dans un ratio diastéréoisomérique 1:1 avec un rendement modeste de 33%. La RMN ^1H du mélange réactionnel indique la présence majoritaire d'un sous-produit **354** qui n'a jamais pu être isolé pur (non caractérisé). Les signaux de résonance ayant été attribués à **354** totalisent 14 protons aromatiques, 6 protons affectés à la copule chirale, et 6 protons appartenant à des groupements méthyles. Les signaux les plus facilement identifiables sont indiqués sur les spectres RMN ^1H des bruts réactionnels ci-dessus (Tableau 7). Un ratio molaire **353/354** de 33:67 est ainsi déterminé par intégration pour l'entrée 1.

De manière très satisfaisante, lorsque la quantité d'iode moléculaire initialement introduite est abaissée à 2 équivalents, la réaction est terminée après seulement 2 heures d'irradiation et les produits désirés sont isolés avec un rendement chimique de 48% (entrée 2). L'analyse par RMN ^1H montre une inversion du ratio molaire avec le sous-produit, désormais en faveur de **353** (67:33). Cela signifie que la concentration en I_2 a un impact direct sur la formation du sous-produit **354**. La diminution de la quantité initiale d'iode moléculaire permet également au milieu réactionnel d'être moins opaque au rayonnement UV. En effet I_2 absorbe sur toute la gamme d'émission de la lampe avec des coefficients d'extinctions molaires maximums ϵ_{max} de 1020 $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ à 497 nm et 8400 $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ à 306 nm.^[199] En d'autres termes, cela signifie que pour une concentration en I_2 de 4 mM, l'intensité du rayonnement de la lampe est atténuée de 61% par millimètre de solution traversée à $\lambda = 497$ nm, et de 99,96% par millimètre de solution à $\lambda = 306$ nm (*NB* : l'épaisseur réelle de la solution devant la lampe dans le réacteur est de 3,65 cm). En divisant la concentration d'iode par 2, ces valeurs baissent à 37,5%/mm et 97,91%/mm, expliquant donc l'accélération de la cinétique réactionnelle (*i.e.* meilleure pénétration du rayonnement dans la solution). Lorsqu'un seul équivalent de I_2 est utilisé, celui-ci est totalement consommé après 1 heure de réaction mais, de manière très intéressante, seuls sont formés les intermédiaires mono-photocyclisés (entrée 3) : ni les produits **353P/M**, ni le sous-produit **354** ne sont observés. Cela signifie que la formation de **354** intervient soit par une réaction sur l'hélicénophane final, soit par une transformation subie par l'intermédiaire mono-photocyclisé. La concentration instantanée en iode moléculaire doit en conséquence être contrôlée afin de minimiser la formation du sous-produit **354**. I_2 est donc introduit initialement dans le milieu réactionnel à hauteur de 0,5 équivalents, et 1,5 équivalents supplémentaires sont additionnés au pousse-seringue en fond de réacteur *via* une canule en téflon® pendant 1 heure après le début de l'irradiation. Le ratio **353/354** augmente alors à 83:17 et les hélicènes (S,S,P) et (S,S,M)-**353** sont isolés avec 74% de rendement. La procédure se montre parfaitement répétable en série avec 4 réactions consécutives dans le photoréacteur (par simple vidage/remplissage) pour un rendement global de 78% et 1,93 g de matériel isolé.

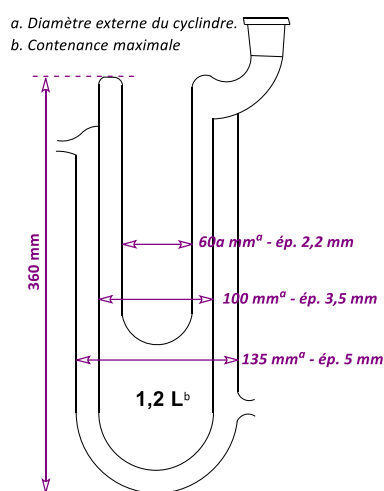


Figure 22 – Montage : réacteur de photolyse en Pyrex®

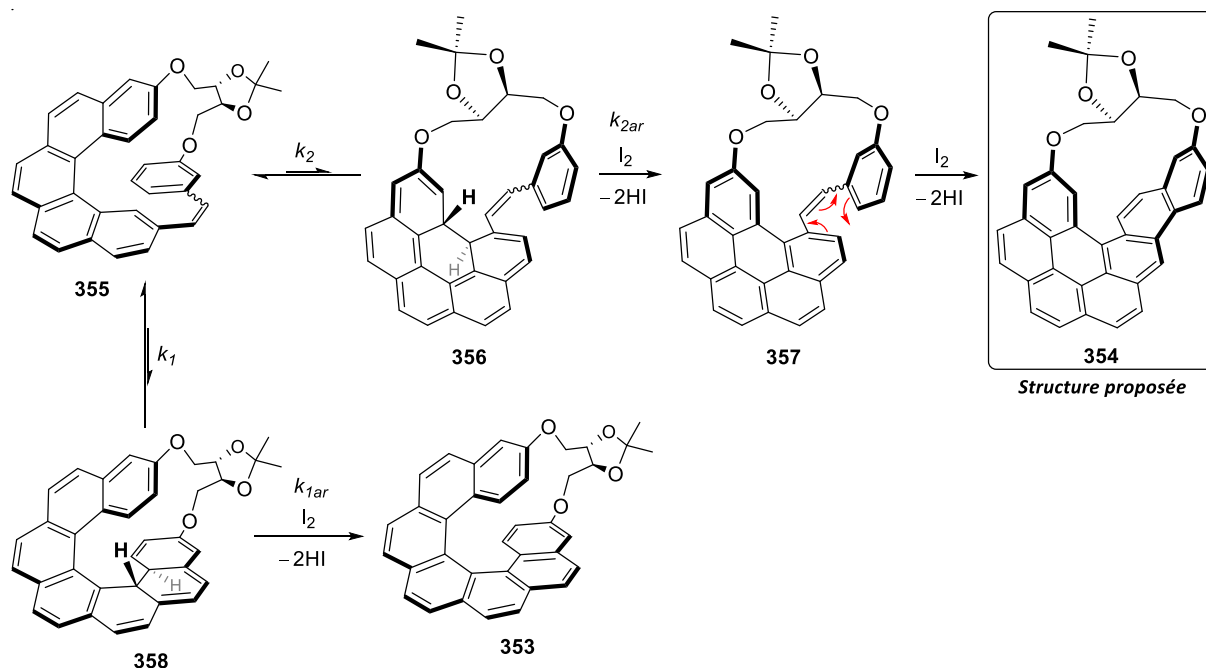


Schéma 86 – Proposition de structure pour le sous-produit **354** et rationalisation mécanistique.

L'analyse par spectrométrie de masse basse résolution avec désorption par effet de champ (LRMS-FD) de **354** donne une valeur de 534,2 m/z ($\Delta u=1$), soit 2 protons de moins que pour l'hélicène **353**. Aux vues des observations en RMN ^1H et LRMS, il est raisonnable de penser que le sous-produit puisse résulter d'une suroxydation du motif [5]hélicène de l'intermédiaire monophotocyclisé **355** pour former le pérylène **357** (en passant par l'intermédiaire réversible **356**) (Schéma 86). Une seconde photocyclisation/oxydation conduit alors à la structure proposée pour **354**. Sans présumer des valeurs des constantes cinétiques de chacune de ces étapes, il apparaît

que la voie mécanistique conduisant à l'intermédiaire **357** est cinétiquement favorisée par l'augmentation de la concentration en iode.

L'absence totale d'induction asymétrique dans cette réaction est surprenante. Au regard du travail de Marinetti,^[129] il semblait raisonnable d'attendre un excès diastéréoisomérique convenable à l'issue de cette étape de photocyclisation. La réaction ayant lieu au reflux du toluène, il est probable qu'à cette température l'apport énergétique soit suffisant pour passer outre les barrières énergétiques qui séparent les différents intermédiaires (*i.e.* rendant toute diastéréosélection impossible), avec peut être notamment une racémisation de l'espèce intermédiaire [5]hélécène **355**. Le phénomène de racémisation ne concerne en revanche pas les hélécénophanes finaux. En effet, lorsqu'un échantillon optiquement pur de (S,S,P)-**353P** est chauffé au reflux du toluène pendant 24 h, la configuration de l'hélice reste intacte et le composé est intégralement récupéré. De manière intéressante, un essai préliminaire sur petite échelle (50 mg de **352** dans 500 mL de toluène, 18% de rendement) avait révélé la capacité de la copule à induire une diastéréosélectivité dans la réaction (*dr* = 83:17) lorsque le niveau du solvant était maintenu en dessous du niveau de la lampe. Dans de telles conditions, bien qu'il soit particulièrement difficile de contrôler la température du milieu réactionnel dans l'enceinte du réacteur, celle-ci est maintenue en dessous du reflux du solvant (*i.e.* du fait du faible rayonnement de la lampe dans la solution). Cette observation expérimentale suggère qu'avec un meilleur contrôle de la température il puisse être possible de favoriser la formation d'une seule hélice.

Au-delà de l'absence de diastéréosélectivité dans les meilleures conditions, et des raisons de celle-ci, il demeure tout à fait satisfaisant que cette stratégie donne accès à deux composés d'hélicités opposées. Les deux diastéréoisomères sont parfaitement séparables par chromatographie sur colonne de silice et sont ainsi isolés dans des quantités similaires.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C, ainsi que les spectres de dichroïsme circulaire et d'absorption UV-visible des hélécènes macrocycliques (S,S,P)-(+)-**353P** et (S,S,M)-(-)-**353M** sont illustrés en Figure 23. Les molécules présentent des signaux de résonance en RMN ¹H caractéristiques des protons 2 et 17 situés dans le cône de blindage du noyau aromatique opposé. Tous les signaux attribuables à la copule chirale sont retrouvés, signifiant qu'elle n'a pas été altérée au cours de la photolyse. Les spectres de résonance des composés traduisent dans les deux cas une symétrie C₂. Les valeurs du pouvoir rotatoire spécifique de ces molécules ($[\alpha]_D^{25} = +3270$ et -2970 respectivement pour l'hélice droite **353P** et l'hélice gauche **353M**) ainsi que la forte activité en dichroïsme circulaire (CD) (Figure 23) sont diagnostiques de squelettes hélécéniques. Les courbes de dichroïsme sont comparables en termes de valeurs absolues et de topologie générale, avec des différences notables dans la région des courtes longueurs d'onde. Le diastéréoisomère (S,S,P)-**353P** présente un effet Cotton positif, qui est caractéristique des composés (P)-

carbohéliéniques.^[80] Un effet Cotton inverse est observé pour l'autre hélice (S,S,M)-**353M**. Les spectres d'absorption UV-Visible montrent de fortes bandes en dessous de 300 nm, pouvant être attribuées à des transitions π - π^* . Les bandes d'absorption dans la gamme 300–400 nm peuvent potentiellement être attribuées à des transitions π - π^* ou n - π^* . Il est constaté que la présence de centres stéréogènes sur la copule chirale n'a que peu, voir pas d'impact sur les propriétés chiroptiques de ces hélicénoïdes.

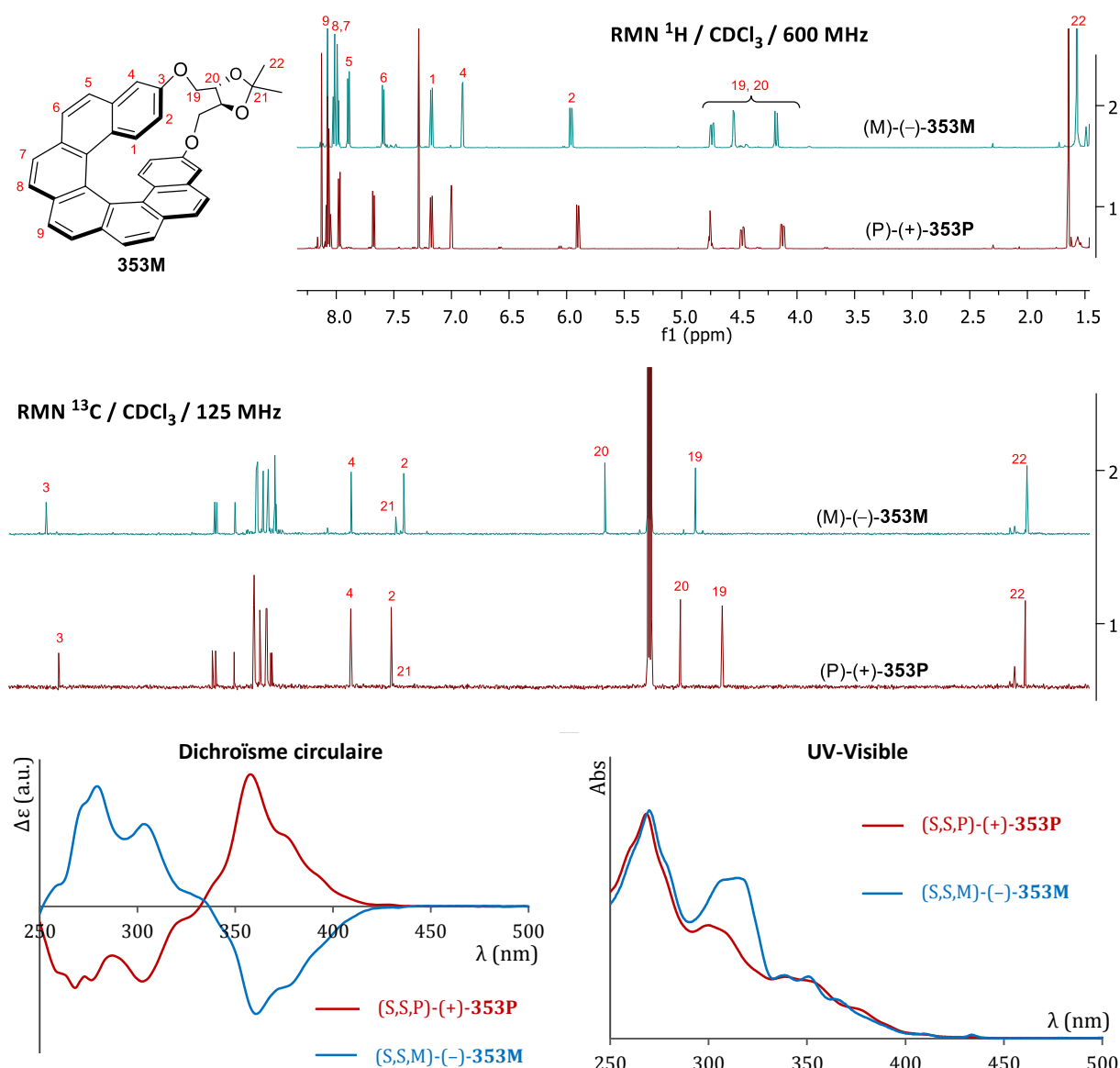


Figure 23 – Données de caractérisation RMN ^1H , RMN ^{13}C , CD, et UV-Vis des hélicénophanes optiquement purs (S,S,M)-(-)-**353M** et (S,S,P)-(+)-**353P**

III.3 Modifications structurales des [7]hélécénophanes

III.3.a Déprotection de la copule chirale

Afin d'ouvrir l'hélécénophane et de libérer les fonctionnalités phénoliques de la structure, il était initialement envisagé de procéder au clivage de la copule bis(alkylaryléther) par simple traitement par un acide de Lewis en présence d'un nucléophile latent. En présence de tribromure de bore dans le dichlorométhane, l'acétonide est clivé quantitativement en quelques minutes à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma 87). De manière surprenante, les liens alkylaryléther résistent à ces conditions, même en présence d'une centaine d'équivalents de l'acide de Lewis au reflux du solvant. La remarquable stabilité de ces fonctionnalités est attribuée à la formation de ponts cycloboronates sur le diol vicinal une fois celui-ci libéré de son acétonide (**359**), bloquant l'entrée de nucléophiles sur les positions adjacentes. La RMN ^1H du mélange réactionnel, après un traitement aqueux acide, montre l'existence d'un second produit majoritaire hélécénique dans le matériel (Schéma 87). Sur colonne chromatographique de silice, ces cycloboronates supposés sont lentement hydrolysés, conduisant à un relargage progressif des diols **360**, et rendant les purifications longues et très consommatrices en solvants. Expérimentalement, il convient donc d'hydrolyser ces espèces préalablement à la purification. Dans des conditions biphasiques, la cinétique de l'hydrolyse est lente et inefficace. Cependant, lorsque le milieu réactionnel est dilué en fin de réaction avec 2 volumes de méthanol (au-delà, les cycloboronates précipitent) et $\frac{1}{2}$ volume d'une solution aqueuse de HCl à 3M, le mélange est homogène et l'hydrolyse procède quantitativement en quelques heures. Les diols (S,S,P)-**360P** et (S,S,M)-**360M** sont chacun isolés avec 99% de rendement à l'issue de cette réaction. La même transformation peut par ailleurs être accomplie à l'acide sulfurique dans un mélange MeOH/ CH_2Cl_2 , mais conduit à des rendements plus modestes de 60–70%, accompagnés d'une désymétrisation partielle de la molécule sur la copule chirale (observée par RMN ^1H) avec rétention de la configuration de l'hélice (observée après déprotection de la copule et mesure de l'activité optique).

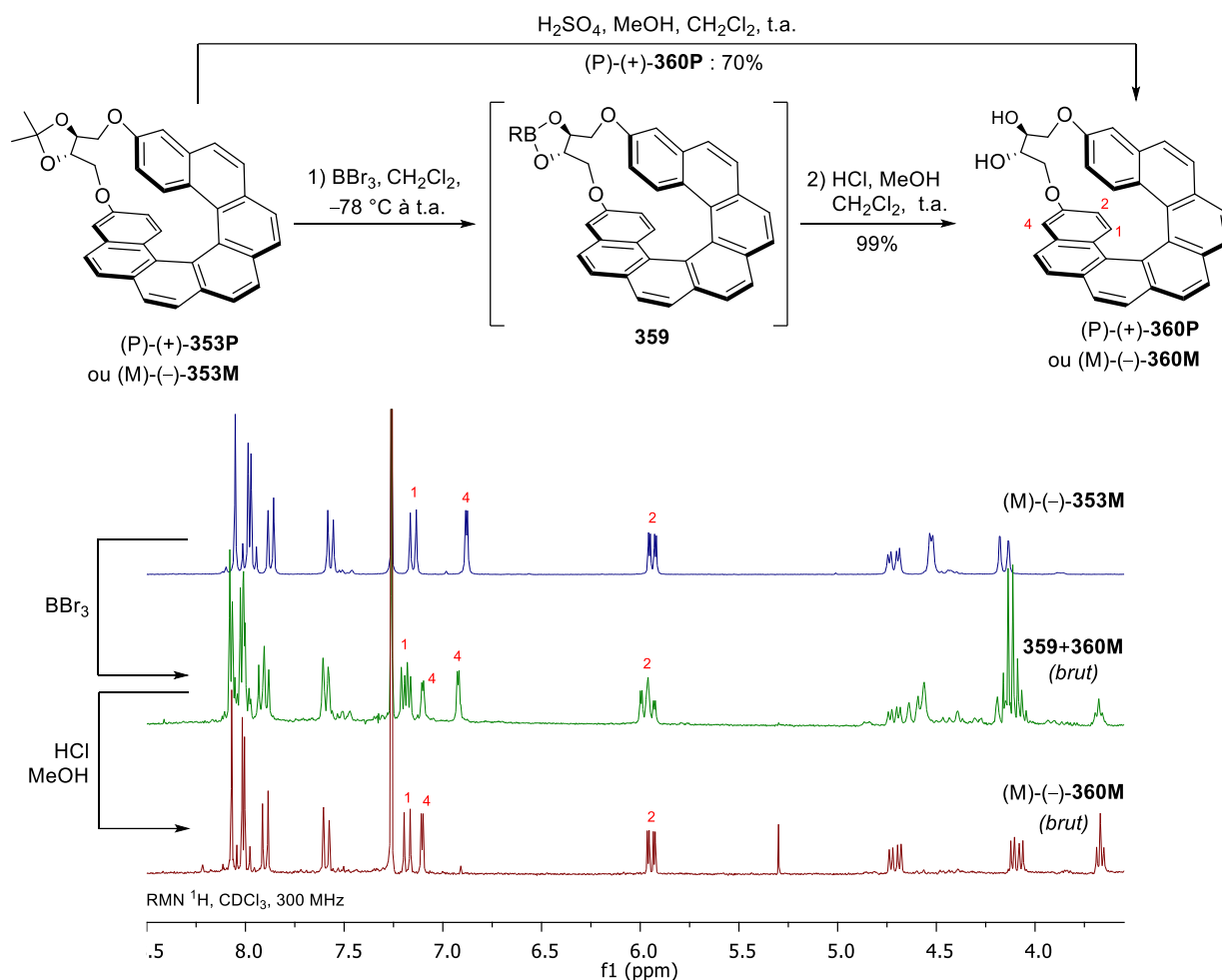


Schéma 87 – Clivage de la fonction acétone de la copule chirale.

Au travers d'une procédure adaptée de la littérature,^[200] c'est finalement l'utilisation de KOH dans le DMSO qui entraîne l'effondrement du pont moléculaire diétheré (Schéma 88). (S,S,P)-**360P** est ainsi traité à 100 °C dans le DMSO (10 mM) avec un très large excès de KOH (50 equiv. en solution aqueuse à 1,6 g/mL) pour générer l'hélicène ouvert (P)-(+)-**361** avec un excellent rendement de 94% (jusqu'à 99% sur des échelles de ~75 mg) selon le mécanisme réactionnel illustré au Schéma 88. Afin d'assurer une issue favorable et répétable à la réaction, il est crucial que le DMSO utilisé soit absolument anhydre et désoxygéné. L'emploi d'une solution aqueuse concentrée de KOH permet non seulement d'obtenir une solubilité maximale de la base dans le DMSO, mais également de s'affranchir des problèmes de répétabilité liés à l'utilisation d'une potasse solide (en lien direct avec la solubilisation de la base). Une dégradation importante du matériel est également observée pour des concentrations en substrat supérieures à 10 mM. La transposition de ces conditions opératoires au diol (S,S,M)-**360M** conduit au phénol hélicénique (M)-(-)-**361** avec 99% de rendement. De façon surprenante, ces molécules sont parfaitement stables dans des conditions basiques très dures (jusqu'à 3 heures en réaction avec KOH/DMSO), mais se dégradent par simple passage sur colonne chromatographique de silice. Le matériel brut

étant parfaitement homogène en RMN ^1H (et ^{13}C), comme en attestent les spectres ^1H dans CDCl_3 et dans le $\text{DMSO}-d_6$ au Schéma 88, il est préférable de l'utiliser sans purification. De façon intéressante, lorsque la procédure est répétée dans un mélange $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ 20:1, la formation du produit attendu est totalement inhibée et c'est le dérivé 1,3-dioxolane (S,S,P)-**362** qui est isolé avec 78% de rendement (Schéma 88). Bien que le DMSO ait déjà été décrit par le passé comme une source de synthon méthylène,^[201–204] le rôle joué par l'eau dans le changement de voie mécanistique demeure partiellement incompris. Supposément, la présence d'une quantité trop importante d'eau pourrait empêcher la formation de la superbase KOH/DMSO (pK_a 30–32),^[205] et de fait réduire drastiquement la cinétique de déprotonation du diol vicinal de **360**, sans impacter la cinétique de la réaction concurrente conduisant à **362**.

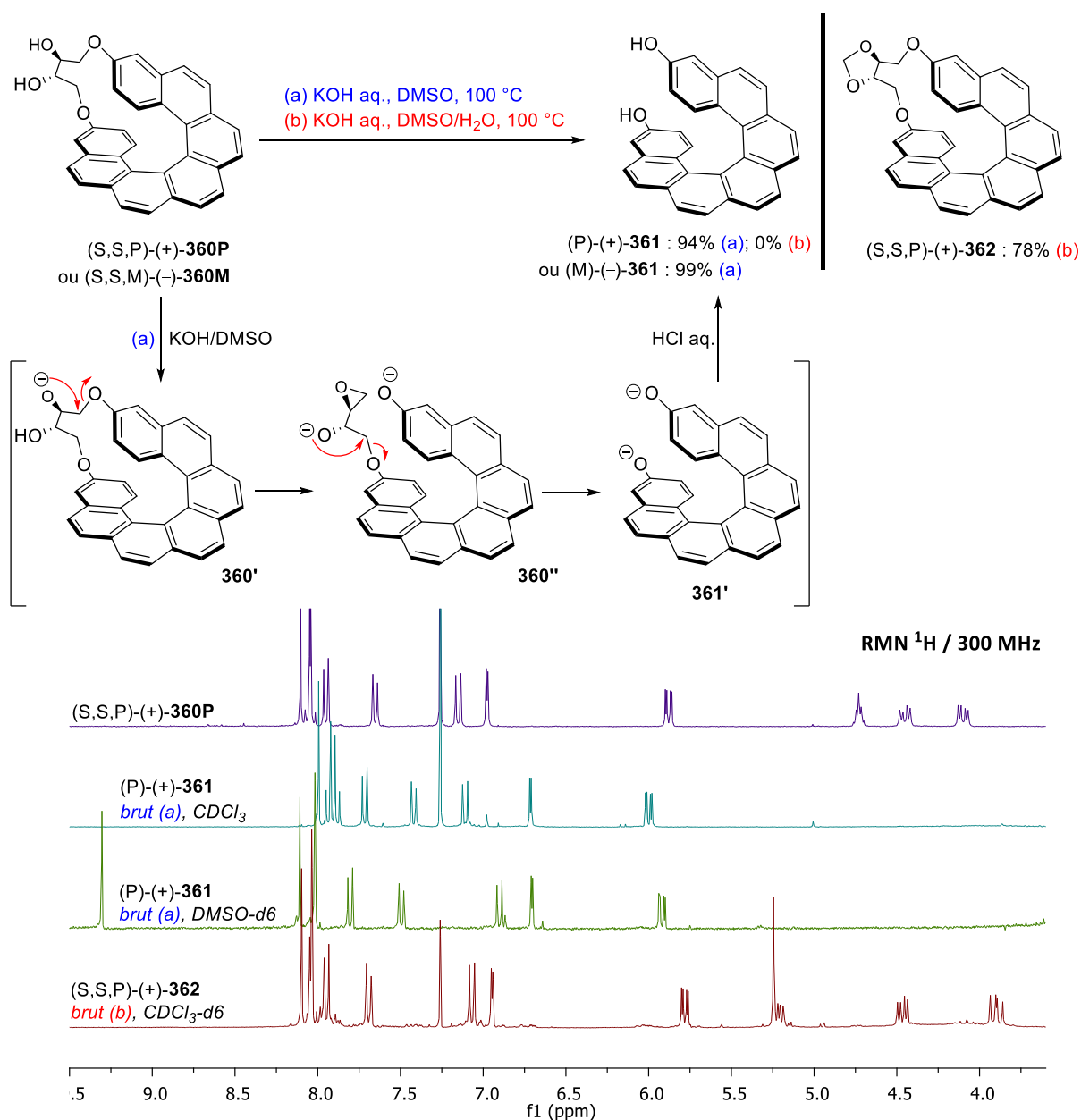


Schéma 88 – Ouverture de l'hélicénophane.

Les deux [7]hélécènes énantiomères (P)-(+)-**361** et (M)-(-)-**361** présentent des spectres de dichroïsme circulaire parfaitement opposés (Figure 24) et le signe de l'effet Cotton est pour chacun conservé (*i.e.* identique au précurseur), signifiant qu'aucune racémisation n'a eu lieu au cours de la séquence de clivage de la copule. Les pouvoirs rotatoires spécifiques de ces deux molécules sont également identiques, à l'incertitude de mesure près, en valeurs absolues ($[\alpha]_D^{25} = +4300$ et -4210 pour les hélécènes (P) et (M)-**361**, respectivement). Les spectres d'absorption UV-visible de ces deux composés sont par ailleurs absolument identiques.

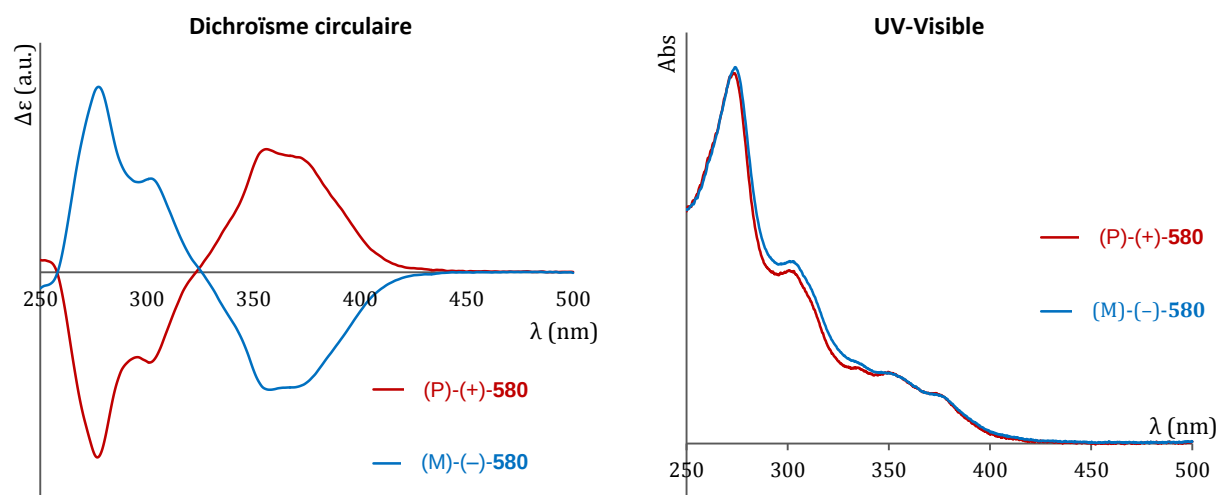


Figure 24 – Spectres de dichroïsme circulaire et d'absorption UV-visible des hélécènes (P) et (M)-**580**.

Les composés (P)-(+)- et (M)-(-)-**361** sont en résumé obtenus à partir de l'aldéhyde (-)-**348** (52%, 4 étapes à partir de l'acide (R,R)-(+)-tartrique) et du sel de phosphonium **335** (54%, 4 étapes à partir du 4-méthylstyrène) en 4 étapes avec respectivement 36% et 38% de rendement global (74% de rendement combiné).

III.3.b Installation des iodes

En vue de développer de nouveaux réactifs iodés hypervalents hélécéniques, les efforts se sont ensuite tournés vers l'introduction de deux atomes d'iode sur les édifices moléculaires optiquement purs désormais à disposition. En lieu et place d'une réaction de Sandmeyer pour installer les iodes, désormais impossible de par l'absence de fonctions amines sur le substrat, c'est une simple halogénéation électrophile aromatique qui est choisie.

Dans un premier temps, il est envisagé d'ioder directement l'hélécénophane (P)-(+)-**353P** (Schéma 89). Celui-ci montre une réactivité faible voire inexistante dans les conditions d'iodation employées, et ne montre également aucune régiosélectivité. La tension macrocyclique induite par la copule prive visiblement le système aromatique d'une partie de la densité électronique

disponible sur les oxygènes. Afin de relâcher en partie cette tension tout en conservant le motif hélicénophane, l'acétonide est clivé, et le diol vicinal résultant est reprotégé avec des groupements méthyles pour donner le composé (P)-(+)-**363P** avec 88% de rendement. Malheureusement, ce dernier présente la même absence de réactivité sur les positions 4 et 15 de l'hélice que son parent.

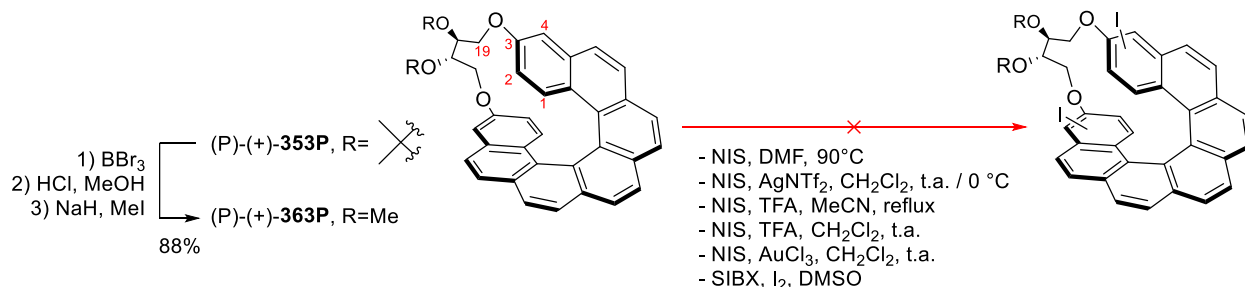


Schéma 89 – Tentative d'iodation du squelette hélicénophane.

Dans un second temps, l'iodation du bis-phénol hélicénique (M)-(-)-**361** en présence de *N*-iodosuccinimide et d'une quantité catalytique de triflimide d'argent dans le dichlorométhane donne avec une régiosélectivité parfaite le produit 4,15-diiodé (M)-(-)-**364**, mais avec un faible rendement de 34% (Schéma 90). Le produit mono-iodé **365** est également isolé à hauteur de moins de 5%. Les autres conditions employées conduisent à la dégradation et/ou à la polyiodation du substrat (*e.g.* NIS/TFA, NIS/TsOH). La molécule est par ailleurs particulièrement instable au contact de la silice, et la reprotection des phénols à l'iodure de méthyle en présence de K_2CO_3 dans le DMF ne conduit au produit (M)-(-)-**367** qu'avec un modeste rendement de 69%.

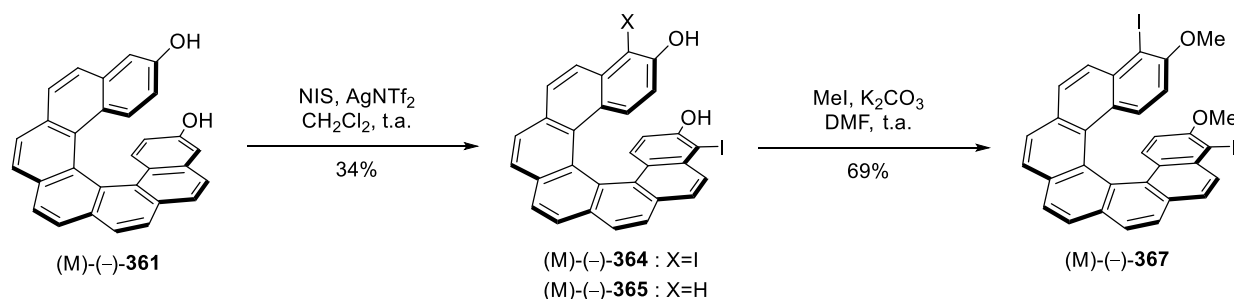


Schéma 90 – Iodation du bis-phénol hélicénique (M)-**361**, étherification des phénols.

Une séquence en un seul pot de déprotection-étherification à partir des diols **360** est alors mise en œuvre en piégeant le bis-phénolate généré par le traitement alcalin (*i.e.* KOH) avec un excès d'iodure d'alkyle en fin de réaction (*e.g.* iodométhane, 2-iodopropane) (Schéma 91). Les diméthyl- et diisopropyl- [7]hélicènes (M)-(-)-**366** et (P)-(+)-**368** sont ainsi générés aisément, bien qu'avec de modestes rendements de 51% et 47%, respectivement. Ces deux molécules sont ensuite soumises aux mêmes conditions opératoires d'iodation que pour le bis-phénol (M)-(-)-**361**, permettant de générer les iodoarènes correspondant (M)-(-)-**367** et (P)-(+)-**369** avec de très bons rendements de 95% et 85% (Schéma 91).

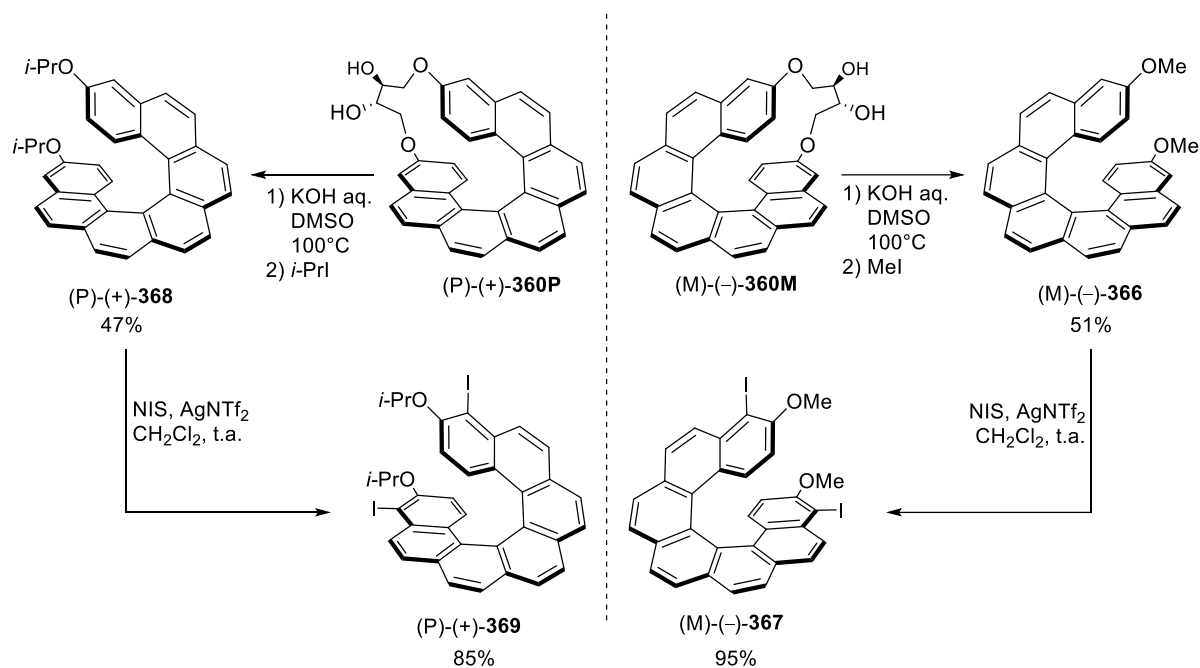


Schéma 91 – Séquence en un seul pot de déprotection/éthérification des phénols et iodation électrophile aromatique des produits.

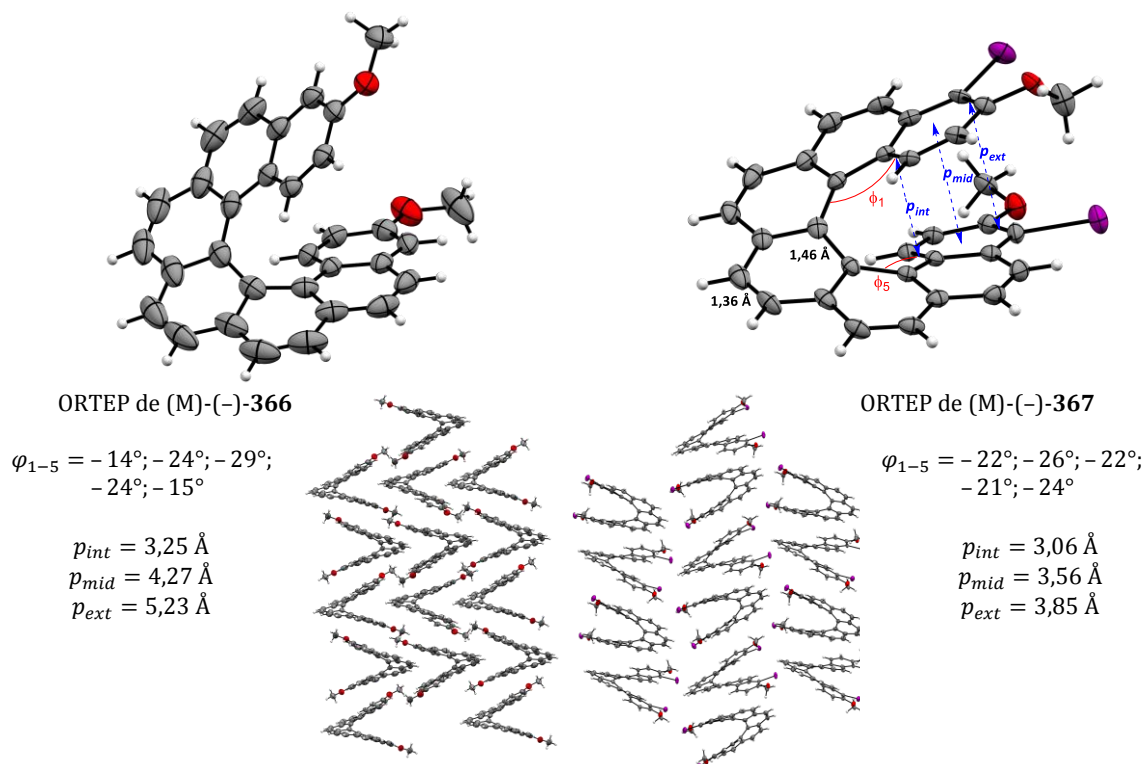


Figure 25 – Clichés aux rayons X et propriétés structurales des hélicènes (M)-(-)-366 et 367

De fins cristaux des hélicènes (M)-(-)-**366** et (M)-(-)-**367** sont obtenus et analysés par diffraction des rayons X (Figure 25). Les liaisons carbone-carbone le long de l'anneau interne décrivant l'hélice présentent une elongation notable dans les deux cas (1,42–1,45 Å (**366**) ; 1,41–1,46 Å (**367**) en comparaison avec celles du benzène (1,39 Å). De ce fait, les liaisons le long de l'anneau carboné externe de l'hélice sont contractées (1,34–1,36 Å (**366**) ; 1,34–1,39 Å (**367**)). Les angles de torsion φ_{1-5} sont également, dans les deux cas, en accord avec le modèle général décrivant les heptahélicènes.^[77] L'hélice **366** présente cependant un éclatement plus prononcé que **367**, avec des valeurs d'angle de torsion plus disparates (-14° - -29°) desquels résultent des pas d'hélice plus larges (*i.e.* pas interne à 3,25 Å, pas moyen à 4,27 Å, pas externe à 5,23 Å). De façon particulièrement intéressante, les molécules adoptent dans les deux cas des arrangements supramoléculaires en colonne à l'état solide. Dans le cas de **366**, ces colonnes sont imbriquées les unes dans les autres, quand pour **367** la présence de volumineux atomes d'iodes semble visiblement imposer une séparation nette des colonnes (Figure 25). De manière générale, l'obtention de ces données cristallographiques vient confirmer l'hélicité (*i.e.* M ou P) des structures synthétisées dans ce travail.

IV. Applications à la chimie de l'iode hypervalent

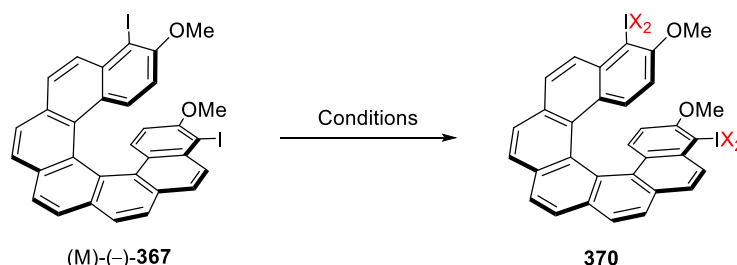
Ayant désormais à disposition trois [7]héliènes bis-iodés (*i.e.* (M)-(-)-**361**, (M)-(-)-**367** et (P)-(+)-**369**), il est possible d'exploiter ces structures en tant que précurseurs d'iodanes- λ^3 et - λ^5 .

IV.1 Applications stœchiométriques

IV.1.a Tentatives d'oxydation stœchiométriques

L'héliène bis-iodé (M)-(-)-**367** est soumis à de multiples conditions d'oxydation en vue de préparer des espèces trivalentes ou pentavalentes. La liste exhaustive des conditions testées est indiquée dans le Tableau 8. L'acide trichloroisocyanurique (TCICA, source de Cl^+) et le Selectfluor® (source de F^+) conduisent systématiquement à la dégradation du matériel (*i.e.* complexification très importante des signaux en RMN ^1H et disparition progressive des signaux diagnostiques du [7]héliène à $\sim 6\text{ppm}$) (entrées 1,2 et 5,6). La molécule semble présenter une stabilité et une réactivité intéressantes en présence de *m*-CPBA (entrées 3,4). En effet l'apparition plusieurs nouveaux produits est observée par RMN ^1H , mais ceux-ci conservent les groupes de signaux de résonance attribués au substrat de départ. Malheureusement ces produits n'ont pas pu être isolés.

Tableau 8 – Tentatives d'oxydation de l'iodoarène héliénique (M)-(-)-**367**.



Entrée	Oxydant	Additif	Solvant	-IX ₂	T (°C)	t (h)	Produit
1	TCICA	–	MeCN	-ICl ₂	t.a.	16	Dégradation
2	TCICA	–	MeCN/AcOH	-I(OAc) ₂	t.a.	16	Dégradation
3	<i>m</i> -CPBA	–	AcOH	-I(OAc) ₂	t.a.	92	367 récupéré (50%)
4	<i>m</i> -CPBA	–	AcOH	-I(OAc) ₂	50 °C	20	367 récupéré (40%)
5	Selectfluor®	–	MeCN/AcOH	-I(OAc) ₂	t.a.	24	Dégradation
6	Selectfluor®	CsF	MeCN	-IF ₂	t.a.	160	Dégradation
7	Oxone	–	MeCN/H ₂ O	-IO/IO ₂	t.a.	72	367 récupéré (100%)
8	Oxone	18-C-6	HFIP/AcOH	-I(OAc) ₂	t.a.	120	367 récupéré (100%)
9	DMDO	–	Acétone/AcOH	-I(OAc) ₂	t.a.	48	367 récupéré (80%)
10	DMDO	–	Acétone	-IO/IO ₂	t.a.	24	Poudre brune insoluble

Le composé **367** se montre totalement inerte vis-à-vis de l'oxone (entrées 7,8). Lorsque la molécule est traitée en présence de diméthyldioxirane (DMDO) dans un mélange d'acétone et d'acide acétique, il se forme après 48 h de réaction à température ambiante un nouveau produit hélicénique dissymétrique à hauteur de moins de 10% en masse du matériel (Tableau 8, entrée 9). La molécule précipite dans l'éther diéthylique, et se trouve être chromatographiable (RMN ^1H en Figure 26). L'analyse par LRMS (mode d'ionisation ESI $^+$) donne deux pics à 720,9 m/z [M+H] $^+$ et 742,9 m/z [M+Na] $^+$ correspondant à une quinone du produit de départ **367**. Le substrat de départ est également récupéré à 80% après cette réaction. Finalement, lorsque la molécule est oxydée dans une solution de DMDO (8 equiv.) dans l'acétone fraîchement préparée,^[194] une fine poudre brune claire et insoluble est obtenue après 24 heures de réaction. Ce matériel est engagé directement dans une réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (voir paragraphe suivant).

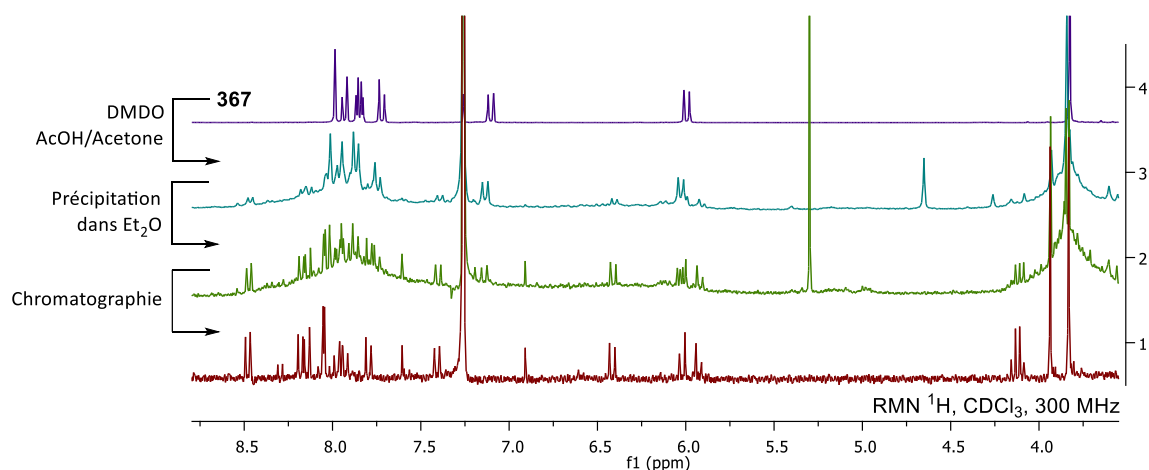


Figure 26 – Observation d'un nouveau produit lors l'oxydation de (M)-(-)-**370** en présence de DMDO et d'acide acétique.

IV.1.b Application à la réaction domino de désaromatisation hydroxylante / cycloaddition [4+2] du carvacrol

L'hélicène (M)-(-)-**367** est oxydé dans une solution fraîchement préparée de DMDO dans l'acétone pendant 24 heures. La poudre insoluble brune claire obtenue après élimination du solvant *in vacuo* est engagée dans la réaction domino de désaromatisation hydroxylante / cycloaddition [4+2] du carvacrol (**371**). De manière satisfaisante, l'homodimère bis-carvacrol (**372**)^[194] est ainsi généré avec 64% d'excès énantiomérique, mais seulement 18% de rendement. L'hélicène (M)-(-)-**367**, initialement engagé à hauteur de 0,75 équivalents, est récupéré avec 17% de rendement seulement.

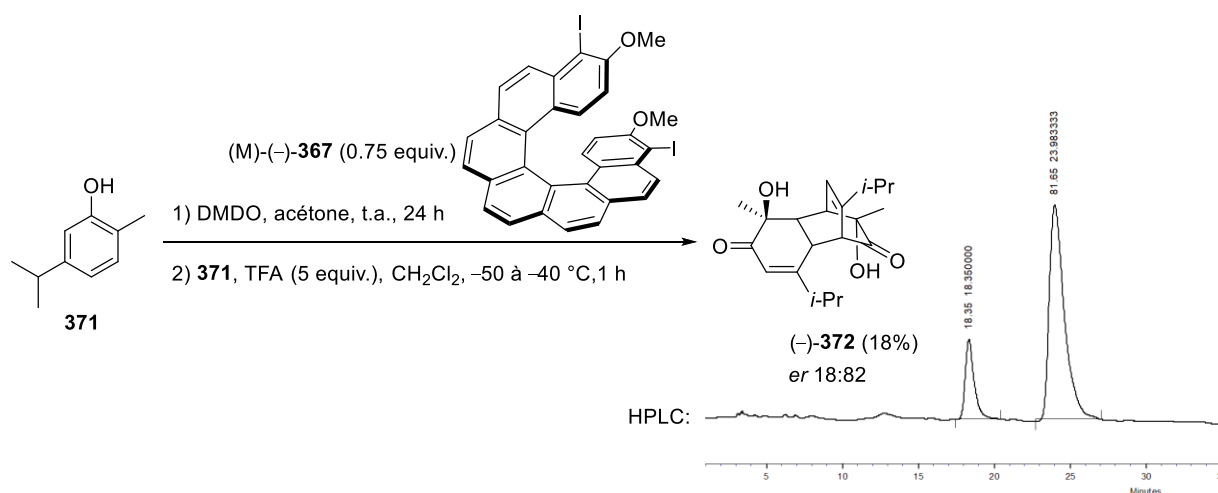


Schéma 92 – Oxydation de (M)-(-)-**367** et emploi dans la réaction de désaromatisation hydroxylante / tandem cycloaddition [4+2] du Carvacrol **371**.

Des dérivés quinonoïdes du composé **367**, dont celui déjà observé (*vide supra*, structure exacte non déterminée) et une autre quinone hélicénique symétrique (LRMS-ESI⁺, 720,9 m/z [M+H]⁺ et 742,9 m/z [M+Na]⁺) sont également isolés. La structure **373** est attribuée par RMN ¹H à cette quinone symétrique (Figure 27). Les protons 1 et 2 sont aisément attribuables aux doublets de résonnance à 6,62 et 5,97 ppm (*i.e.* ces protons sont dans le cône de blindage de l'aromatique inférieur). Les protons 5, 6, 7 et 8 sont attribuables aux quatre doublets de résonnance sur la gamme 7,5–8,4 ppm. Finalement, aucun massif ne peut correspondre à des protons sur les positions 9 et 10 (singulets de résonnance sur des édifices symétriques).

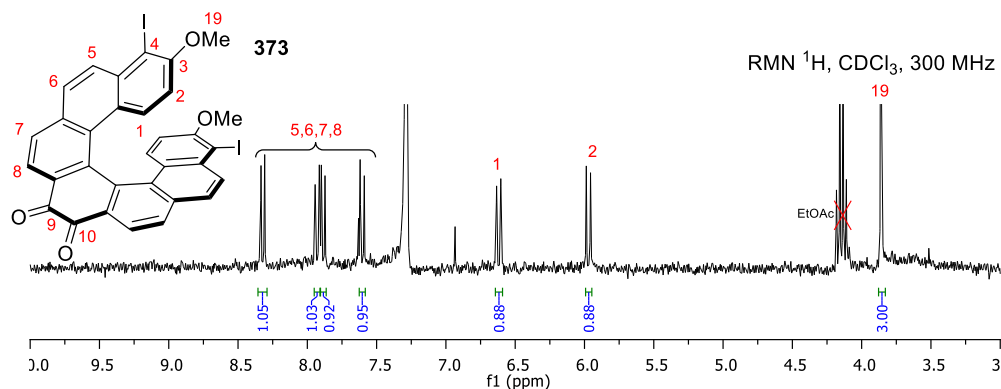


Figure 27 – RMN ¹H du sous-produit isolé de la réaction de désaromatisation hydroxylante / tandem cycloaddition 4+2 du Carvacrol **371**. Attribution.

Cette sensibilité du squelette heptahélicénique à l'oxydation est corroborée par de très récents travaux de Storch et ses collaborateurs, qui mettent en évidence que ces composés sont plus enclin à être oxydés que des motifs [5] ou [6]hélicènes.^[185] Cependant, la conversion du carvacrol (**371**) en bis-carvacrol (**372**) révèle que l'hélicène bis-iodé (M)-(-)-**367** est au moins en partie transformé en une espèce de type iodosyl (Ar-IO) ou iodyl (Ar-IO₂) (Schéma 92). Cette

espèce se montre capable de transférer un atome d'oxygène sur un phénol *ortho*-méthylé avec un excès énantiomérique modéré mais bien réel, par un transfert de sa chiralité hélicoïdale vers une chiralité centrale. Bien que ce résultat soit encourageant, le faible rendement de la réaction combiné à la nécessité d'employer l'iodoarène en quantités stœchiométriques (*NB* : **367** pèse 3,5 fois la masse du substrat phénolique) sont des arguments en défaveur de la poursuite des efforts sur cette réaction.

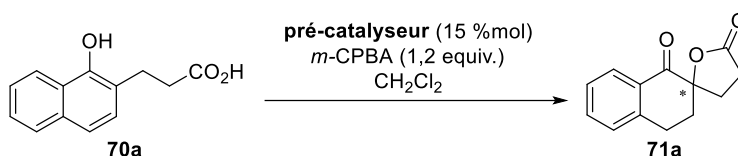
IV.2 Applications catalytiques

IV.2.a Spirolactonisation de naphthols

Sur la base des observations précédentes (*vide supra*, Tableau 8), l'hélicène (M)-(-)-**367** semble présenter une réactivité modérée, et donc potentiellement exploitable, en présence de *m*-CPBA. Par chance, il s'agit d'un réactif de choix pour des applications catalytiques en chimie de l'iode hypervalent.

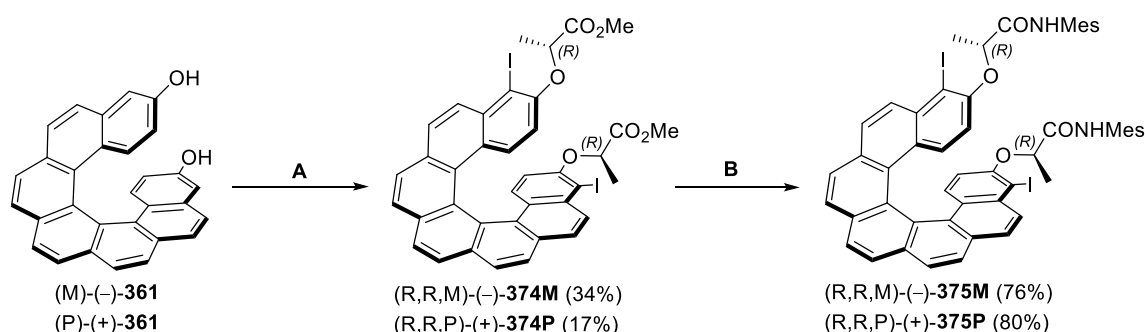
La spirolactonisation désaromatisante de naphthols est la réaction modèle idéale pour tester en conditions catalytiques le système hélicénique qui a été développé. L'acide **70a** est en conséquence traité en présence de 15 %mol du pré-catalyseur (M)-(-)-**367** et de 1,2 équivalents de *m*-CPBA à 20 °C dans le dichlorométhane. La spirolactone attendue **71a** est ainsi obtenue avec 32% de rendement, mais avec un énantioc contrôle négligeable (Tableau 9, entrée 1). L'hélicène n'est par ailleurs récupéré qu'avec un faible rendement de 30%. La structure cristalline de (M)-(-)-**367** met en évidence le fait que chacun des deux atomes d'oxygène est au contact des deux atomes d'iode à des distances interatomiques de 4,31 Å et 3,06 Å (*vide supra*, Figure 25). En conséquence, lorsque l'espèce est doublement oxydée, les groupements méthyles se retrouvent dans le voisinage immédiat de deux centres hypervalents. Les interactions qui peuvent théoriquement résulter de cette proximité affaiblissent peut être la liaison H₃C-O, dès lors potentiellement plus susceptible à une attaque d'un nucléophile extérieur et pouvant ainsi conduire à la dégradation de l'espèce catalytique. Si telle en est la raison, alors l'installation de groupements protecteurs plus encombrants sur les positions oxygénées contribuerait à améliorer la stabilité de l'iodane. L'utilisation du 4,15-diiodo-3,16-diisopropoxy[7]hélicène (P)-(+)-**369** n'améliore en rien le rendement de la réaction ou même l'excès énantiomérique. Cependant, le catalyseur est retrouvé avec 60% de rendement après purification (entrée 2).

Tableau 9 – Utilisation des iodoarènes hélicéniques en spirolactonisation de Kita.



Entrée	Pré-catalyseur	T (°C)	Temps (h) ^a	Rendement ^b	er (R:S) ^c	Cata. Recycl. ^d
1	(M)-(-)- 367	t.a.	2.5	32%	51:49	30%
2	(P)-(+)- 369	t.a.	3	28%	51:49	60%
3	(R,R,M)-(-)- 374M	t.a.	3	55%	43:57	100%
4	(R,R,P)-(+)- 374P	t.a.	3	58%	54:46	65%
5	(R,R,M)-(-)- 375M	t.a.	5	58%	51:49	75%
6	(R,R,P)-(+)- 375P	t.a.	5	58%	76:24	75%
7	(R,R,P)-(+)- 375P	-40 °C	48	90%	78:22	25%

Echelle : 13–72 μ mol de **70a**. C = 0,02 M. a) Disparition de l'acide **70a** suivie par CCM. b) rendement chimique isolé. c) Mesuré par HPLC chirale analytique. d) rendement chimique isolé : catalyseur recyclé.



A) (i) (-)-Methyl L-lactate, DIAD, PPh₃, THF, t.a. (ii) NIS, AgNTf₂, CH₂Cl₂, t.a.
B) (i) NaOH, THF/MeOH/H₂O (3:3:1), t.a. (ii) (COCl)₂, CH₂Cl₂, t.a. (iii) MesNH₂, Py, t.a.

Schéma 93 – Synthèse d'hélicènes lactate et lactamides à partir des bis-phénols **361**.

À ce stade, l'absence totale d'énantioinduction dans cette transformation contraint à devoir envisager d'autres modifications sur la structure, notamment l'introduction de nouveaux motifs chiraux. Les groupements lactates/lactamides ont amplement démontré leur efficacité dans cette réaction de spirolactonisation,^[47,53,62,63] et semblent en conséquence constituer le choix le plus évident. Les lactates (R,R,M)-(-)-**374M** et (R,R,P)-(+)-**374P** sont synthétisés en deux étapes à partir des bis-phénols **361**, par le couplage avec deux équivalents de (-)-méthyl L-lactate dans les conditions de Mitsunobu suivi par une réaction d'iodation (NIS/AgNTf₂) (Schéma 93). Les conversions semblent excellentes par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel avant purification (*i.e.* un seul et unique produit hélicénique, et pas de signaux de résonance attribuables à des produits de dégradation), mais les lactates ne sont isolés qu'avec de faibles rendements chimiques pour des raisons qui demeurent obscures (17–34%). Les lactamides (R,R,M)-(-)-**375M** et

(R,R,P)-(+)-**375P** sont ensuite synthétisés *via* une courte séquence de trois étapes (*i.e.* saponification – formation des chlorures d'acyle – addition de mésitylaniline) avec de bons rendements chimiques respectifs de 76% et 80%.

Une nette amélioration de l'issue de la réaction est observée lorsque le lactate (R,R,M)-(-)-**374M** est utilisé, et la spirolactone **71a** est alors isolée avec 55% de rendement et 14% d'excès énantiomérique (Tableau 9, entrée 3). Bien que la réaction ait été entreprise sur petite échelle, le pré-catalyseur est intégralement récupéré (2,0 mg), traduisant une oxydation propre des centres iodés au cours du cycle catalytique ainsi qu'une résistance notable de l'hélicène à la suroxygénation. L'inversion de l'hélicité avec l'iodoarène (R,R,P)-(+)-**374P** n'a qu'un impact limité sur l'énantioinduction (*ee* = 8%) et le rendement (58%) (entrée 4). L'hélice (M) semblant apporter un niveau d'énantiocontrôle sensiblement meilleur, le mésitylamide (R,R,M)-(-)-**374M** est donc le premier hélicène lactamide testé dans cette réaction de spirocyclisation. Malheureusement, un excès énantiomérique négligeable est mesuré par HPLC chirale (entrée 5). Étonnamment, c'est finalement son diastéréoisomère (R,R,P)-(+)-**374P** qui conduit à la meilleure induction asymétrique avec un excès énantiomérique de 52% en faveur de la spirolactone (R)-**71a** et un rendement chimique de 58% (entrée 6). L'abaissement de la température à -40 °C ralenti drastiquement la cinétique réactionnelle et affecte négativement le rendement de récupération du catalyseur (25%), mais conduit à une amélioration substantielle du rendement chimique (90%) pour un énantiocontrôle comparable à celui observé à 20 °C (*ee* = 56%) (entrée 7).

Même si le degré d'induction asymétrique est plus faible que celui initialement anticipé, l'amélioration significative de l'excès énantiomérique lors du passage d'une hélice (M) à une hélice (P) (*i.e.* de *ee* = 0% à 56%, entrées 5 & 7, Tableau 9) semble fortement indiquer l'existence d'un effet synergique entre le squelette chiral hélicoïdal et la chiralité centrale portée par les appendices lactamides. Le Schéma 94 illustre une proposition d'état de transition qui semble rationaliser les résultats expérimentaux (*i.e.* à partir de l'espèce oxydée issue de **375P**). Les données obtenues par diffraction des rayons X pour l'hélicène (M)-(-)-**367** permettent d'anticiper les positions relatives des groupements oxygénés et des iodes. Il est également raisonnable de penser que l'importante gêne stérique induite par les appendices mésitylamides peut contribuer à éclater le pas de l'hélice, jusqu'à peut-être même pouvoir accepter un ligand (*i.e.* un atome d'oxygène issu du *m*-CPBA) sur la position « *endo-hélicoïdale* » de l'iode (noté **X-endo** sur le Schéma 94). Différents niveaux de calcul semi-empiriques situent par ailleurs, pour le composé **375P**, le pas d'hélice externe (*i.e.* distance C₄-C₁₆) dans la gamme de 4,5–5,0 Å. Les volumineux groupements lactamides sont systématiquement (par le calcul) chassés vers l'extérieur de la structure, formant une sorte de prolongement à l'hélice, comme illustré dans le modèle. Cette

conformation peut être d'autant plus favorisée si les amides se révèlent capables d'être engagés dans des liaisons hydrogènes avec les hétéroatomes des ligands de l'iode, telle que c'est le cas pour les lactamides d'Ishihara.^[53] Une approche du substrat par la « gauche » telle que représentée dans l'état de transition **ET8** conduirait à une répulsion stérique importante avec l'unité mésityle. Le phénol est donc contraint d'approcher l'iode par la « droite ». Si le substrat vient à présenter sa face *Re* à l'iode hypervalent, il expose également cette face à une répulsion stérique avec l'hélice elle-même (**ET10**) (*NB* : une partielle stabilisation par π -stacking n'est pas à exclure totalement). Cependant, si la molécule présente sa face *Si* à l'iode, elle n'est alors au contact direct ni de l'hélice, ni du mésityle (**ET9**). La chaîne aliphatique porteuse de l'acide carboxylique se situe quant à elle en dessous de l'hélice, lui imposant une attaque du centre électrophile par la face *Re* de la molécule, conduisant *in fine* à la spirolactone (R)-**71a**.

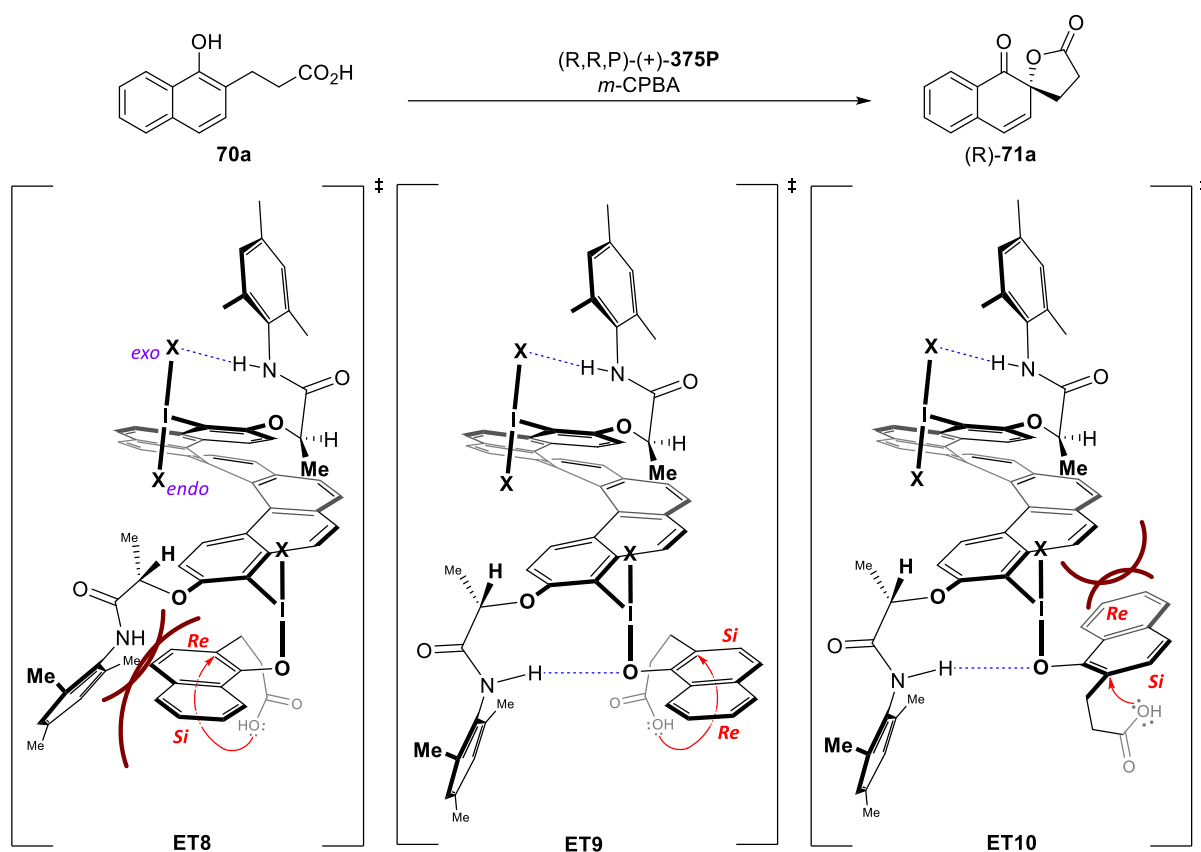


Schéma 94 – Proposition d'état de transition pour la *Re*-sélectivité de la réaction.

Ces systèmes demeurent *in fine* imparfaits, et il pourrait être judicieux à l'avenir d'envisager de placer les atomes d'iode sur des positions plus proches de l'axe de l'hélice, dans le but notamment de s'affranchir de la nécessité d'installer des appendices chiraux supplémentaires sur l'édifice moléculaire. D'autres modifications de la structure pour protéger celle-ci de la suroxydation et des phénomènes de dégradation sont également des éléments à prendre en compte pour de futurs travaux.

Chapitre 3. Synthèse collective asymétrique d'alcaloïdes de *Securinega*

I. Analyse bibliographique

I.1 Description et généralités

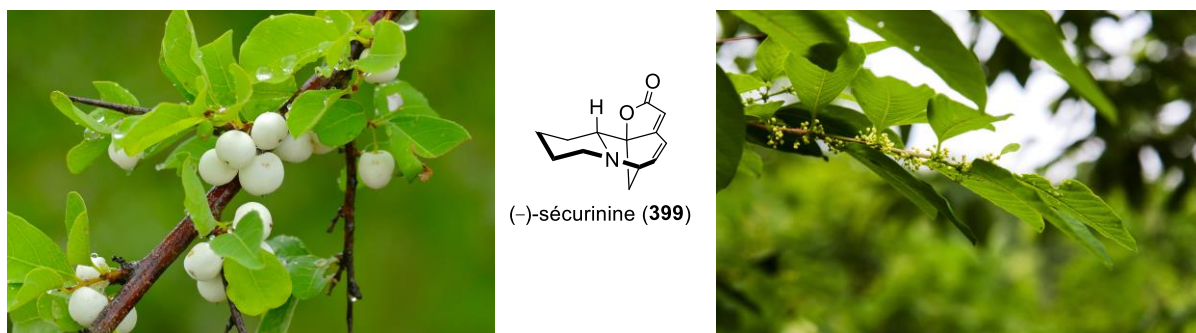


Figure 28 – *Securinega (Flueggea) virosa* (gauche). Structure de la (-)-Sécurinine (centre). *Securinega (Flueggea) suffruticosa* (droite).

Les alcaloïdes de *Securinega* constituent une classe de métabolites secondaires produits par des plantes des genres *Securinega (Flueggea)*, *Phyllanthus*, *Margaritaria* et *Breynia* de la famille Phyllanthaceae.^[206–209] Ces plantes sont communément retrouvées dans les régions subtropicales des Amériques, d'Afrique et d'Asie et sont régulièrement utilisées dans les médecines traditionnelles locales. C'est en particulier le cas en Afrique de l'ouest (complications liées au foie, aux reins ou aux parties génitales),^[210] mais aussi en Guinée (malaria, diabète, diarrhées),^[211] en Inde (diabète),^[210] ou encore en Chine (lombalgie, paralysie infantile, indigestions, impuissance, rhumatismes, malaria ou eczéma).^[212,213] Murav'eva et Ban'kovskii isolent de l'herbacé *Securinega suffruticosa* en 1956 la sécurinine (**399**) (Figure 28), premier représentant historique des alcaloïdes de *Securinega*.^[214] Au jour d'aujourd'hui, près de 80 composés appartenant à cette famille ont été isolés et caractérisés. Ces molécules naturelles partagent une homogénéité structurale autour d'un cœur tétracyclique décrit par un buténolide (cycle D) et une pipéridine/pyrrolidine (cycle A) annelés à un azabicyclooctane (cycles B et C) (Figure 29). Différant dans les tailles respectives des cycles A, B et C, les alcaloïdes de *Securinega* sont sous-divisés en 4 grandes classes de molécules. Les néonorsécurinanes et néosécurinanes sont construits autour d'un motif azabicyclo[2,2,2]octane (B,C) et diffèrent dans la taille de l'azacycle A, respectivement à 5 (*i.e.* préfixe *nor*) et 6 chainons. Leurs analogues norsécurinanes (*i.e.* A = pyrrolidine) et sécurinanes (*i.e.* A = pipéridine) quant à eux s'organisent autour d'un système azabicyclo[3,2,1]octane.

La numérotation des atomes adoptée dans ce manuscrit est celle recommandée par la nomenclature IUPAC (Figure 29). Néanmoins pour plus de clarté, les molécules naturelles seront nommées selon la numérotation « usuelle » (Figure 29) (*e.g.* 14,15-dihydrosécurinine).

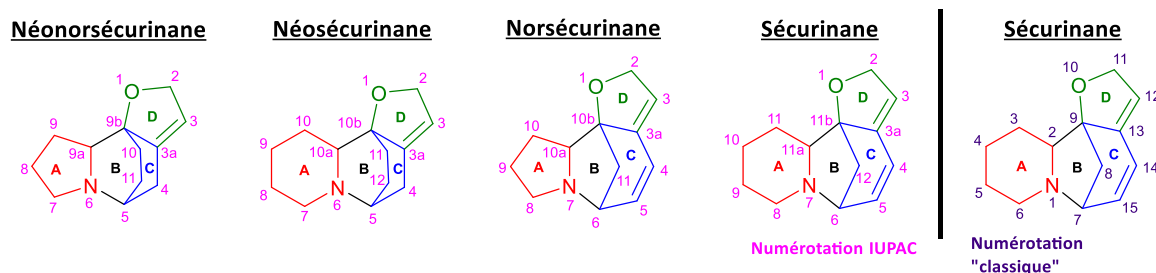


Figure 29 – Alcaloïdes de *Securinea*, sous classes et numérotation.

La complexification naturelle de ces alcaloïdes par dimérisation, trimérisation, ou même tétramérisation des quatre « briques élémentaires » (*i.e.* (néo)(nor)sécurinanes, Figure 29) conduit par ailleurs à une formidable diversité structurale au sein de cette famille. Cela laisse entrevoir que les composés connus à ce jour ne représentent en réalité qu'une faible proportion des molécules produites dans la nature. Les jonctions entre unités monomères peuvent en effet potentiellement varier autant qu'il existe de combinaisons possibles d'adduits de type « Baylis-Hilman » (*NB*: les jonctions carbone-carbone observées à ce jour dans la nature sont C₃-C₅, C₄-C₅, C₅-C₅).^[207] La Figure 30 illustre ainsi trois exemples d'oligomères de la (-)-norsécurinine (**395**), présentant des jonctions C₃-C₅: le dimère (-)-flueggénine D (**400**), le trimère (-)-fluéviroisine D (**401**) et le tétramère (-)-fluéviroisine A (**402**). Ce type d'architecture ne fera cependant pas l'objet d'une plus ample élaboration dans cet ouvrage et l'accent sera mis sur les structures monomériques.

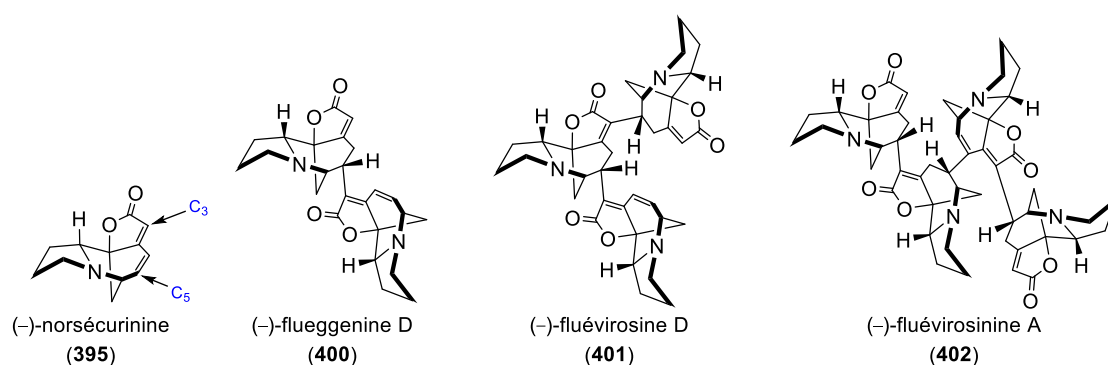


Figure 30 - Oligomères de la (-)-norsécurinine.

Il faut attendre le début des années 1960 pour que soit élucidée la structure moléculaire de la (-)-sécurinine (**399**), ainsi que sa configuration absolue (*i.e.* par dégradation chimique ainsi que par analyse par diffraction des rayons X de son sel d'hydrobromure).^[215-217] Cela marque à

l'époque le début d'une course à la découverte de structures analogues. Un total de 12 couples d'énantiomères sont des dérivés, analogues et précurseurs directs de la sécurinine (**399**) et sont illustrés en Figure 31. L'introduction ou l'insertion de groupements oxygénés (parfois azotés ou carbonés) variés sur ces 24 structures de référence conduit à une diversification phénoménale des motifs existants. Une sélection d'exemples de tels composés est illustrée en Figure 32. F.-H Porée dresse dans sa revue de 2015 une liste exhaustive des alcaloïdes de *Securinega*,^[207] mais l'amélioration des techniques de purification et d'isolation de molécules naturelles conduit à une croissance exponentielle du nombre de nouvelles structures rapportées chaque année dans la littérature, compliquant la tâche du recenseur (*e.g.* références^[218–222]).

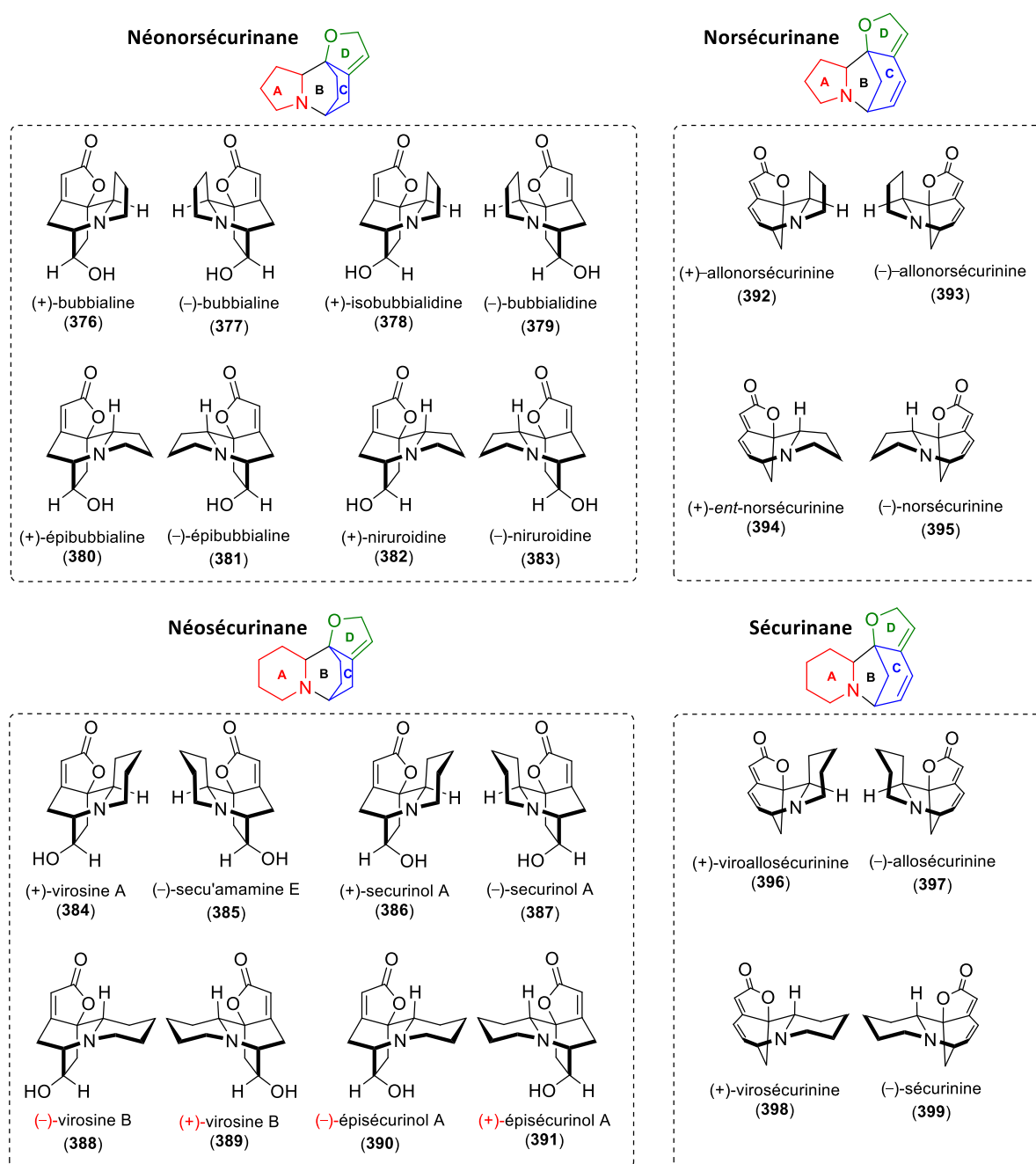


Figure 31 – Sélection de 12 alcaloïdes de *Securinega*.

Les configurations relatives et absolues de ces molécules sont souvent attribuées dans la littérature *via* des comparaisons spectroscopiques (RMN, IR, UV, Dichroïsme Circulaire) avec des analogues de configuration connue. Cependant seule l'obtention de données cristallographiques aux rayons X ou la synthèse asymétrique de ces alcaloïdes peuvent conduire à une attribution irréfutable de leur configuration absolue. Les propriétés chiroptiques des alcaloïdes de *Securinega* semblent par ailleurs répondre à une tendance générale corrélée à la configuration spatiale, et plus particulièrement à la configuration absolue de l'unique centre quaternaire de ces molécules (*i.e.* C_{9b} pour les néonorsécurinanes ; C_{10b} pour les néosécurinanes & norsécurinanes ; C_{11b} pour les sécurinanes). Lorsque ces propriétés sont en désaccord avec cette tendance, le signe du pouvoir rotatoire est indiqué en rouge dans sur Figures 31 et 32.

Les russes Murav'eva et Ban'kovskii isolent en 1956 de *Securinega suffruticosa*, avec la sécurinine (**399**), un autre alcaloïde minoritaire qu'ils dénomment alors allosécurinine (**397**).^[214] Yoshii et ses collaborateurs démontrent en 1962 qu'il s'agit de l'épimère en jonction des cycles A et B (*i.e.* position 11b) de la (-)-sécurinine (**399**) (Figure 31).^[215] L'information est plus tard confirmée par des études de dégradation chimique de la molécule naturelle.^[223] Un troisième stéréoisomère, la (+)-virosécurinine (**398**), est extraite des feuilles de *Securinega virosa*, et caractérisée comme étant l'énantiomère de la (-)-sécurinine en 1962 par Terao et ses collaborateurs.^[224] Deux années plus tard, c'est finalement l'énantiomère de l'allosécurinine, dénommé viroallosécurinine (**396**), qui est isolé des feuilles de la même plante.^[225] L'anglais Mathieson extrait au même moment des racines de *Securinega virosa* l'analogue pyrrolidique lévogyre de la sécurinine, qu'il nomme alors norsécurinine (**395**) (Figure 31).^[226] Son énantiomère, la (+)-*ent*-norsécurinine, sera isolée des racines de *Phyllanthus niruri* en 1986.^[227] Jusqu'à très récemment les (+)- et (-)-allonorsécurinines étaient considérées comme des analogues de synthèse uniquement,^[209] et c'est seulement en 2017 que Beniddir et ses collaborateurs isolent la molécule naturelle dextrogyre pour la première fois de *Phyllanthus fraternus*.^[228]

Cette même plante contient également trois néonorsécurinanes:^[228] (1) la (+)-bubbialine (**376**) ; (2) son épimère en C_{10a}, la (+)-épibubbialine (**380**) (par ailleurs appelée (+)-prénirurine) ; (3) un dérivé de cette dernière, la (+)-nirurine (**403**). De manière intéressante, la (+)-bubbialine (**376**) coexiste dans *Zygogynum pauciflorum* avec son *pseudo*-énantiomère (*i.e.* épimère en C₁₁ de son énantiomère vrai) la (-)-bubbialidine (**379**),^[229] quand la (-)-bubbialine (**377**) coexiste avec son autre *pseudo*-énantiomère (*i.e.* épimère en C_{9a} de son énantiomère vrai), la (+)-épibubbialine (**380**), dans *Phyllanthus amarus*.^[230] Le quatrième néonorsécurinane, la niruroidine (**382/383**) est quant à elle extraite de *Phyllanthus niruroides*, sans que les auteurs n'en mesurent cependant le pouvoir rotatoire.^[231] Il apparait clairement que la totalité, ou presque, des diastéréoisomères

des alcaloïdes de *Securinega* coexistent dans la nature dans des proportions variables suivant les espèces. Yue et ses collaborateurs mettent récemment en évidence la présence des huit diastéréoisomères néosécurinanes illustrés en Figure 31 dans *Securinega virosa*, et dans les ratios énantiomériques suivants : (+/-)-virosine A (**384** et **385**) (80:20) ; (+/-)-virosine B (**388** et **389**) (98:2) ; (+/-)-épisécurinol A (**390** et **391**) (42:58) ; (+/-)-sécurinol A (**386** et **387**) (2:98).^[232] À la vue de ces résultats, il est permis d'imaginer que certaines plantes, et peut être même toutes, expriment les deux énantiomères dans des ratios tout aussi aléatoires. Il vient à l'esprit l'exemple du travail de Mathieson, qui isole une norsécurinine (**395**) lévogyre avec un pouvoir rotatoire mesuré faible de -19,5,^[226] quand Tamura mesure l'année suivante une valeur de -273 pour une norsécurinine (**395**) qu'il extrait d'une autre souche de *Securinega virosa* (P_{AX.} et H_{OFFM.} vs B_{AILL.}).^[233] Le Tableau 10 dresse une liste d'alcaloïdes de *Securinega* (Figures 31 et 32) et recense les plantes desquels ils ont été isolés ainsi que l'année de leur découverte (NB : Les homonymies sont également indiquées en légende du Tableau 10).

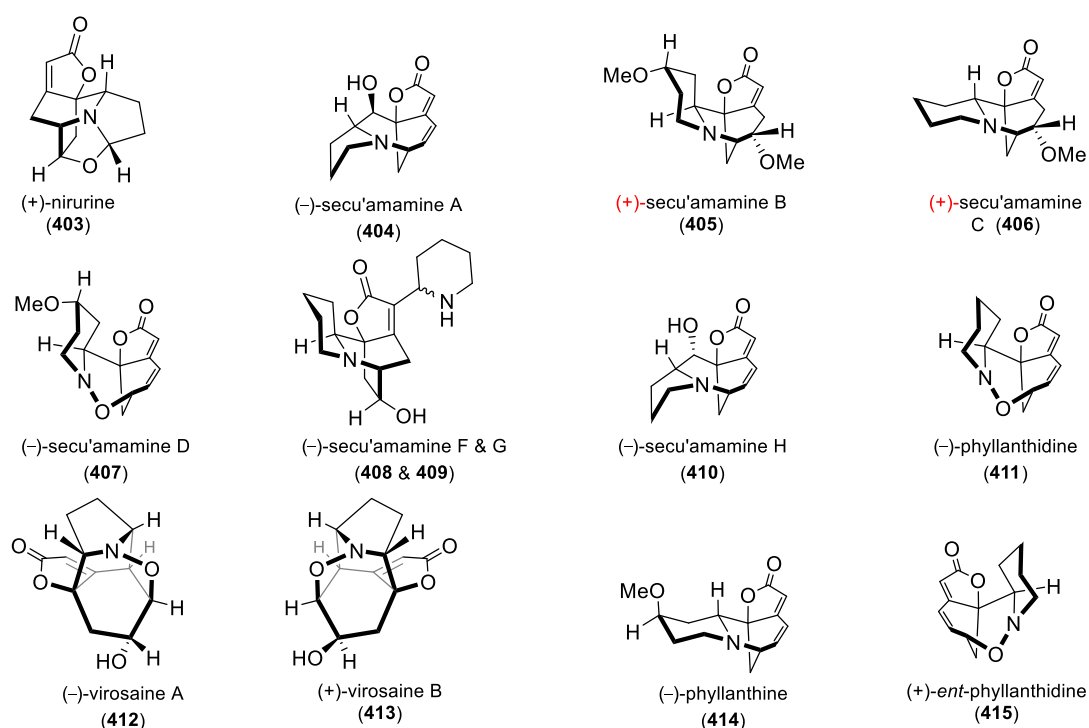


Figure 32 – Alcaloïdes de *Securinega* : Sélection non exhaustive de structures dérivées des squelettes de base.

Tableau 10 – Occurrence naturelle d'une sélection d'alcaloïdes de *Securinega*.

	Molécule	Plante	Année de découverte
Néonorsécurinanes	(+)-bubbialine	<i>Z. pauciflorum</i> . ^[229] <i>P. fraternus</i> . ^[228]	1990
	(-)-bubbialine	<i>P. amarus</i> . ^a [230]	1996
	(+)-isobubbialidine	/	/
	(-)-bubbialidine	<i>Z. pauciflorum</i> . ^[229] <i>F. leucopyra</i> . ^[234]	1990
	(+)-épibubbialine	<i>P. fraternus</i> . ^[228] <i>P. amarus</i> . ^a [230] <i>P. niruri</i> . ^[213] <i>F. leucopyra</i> . ^b [234]	1996
	(-)-épibubbialine	<i>F. leucopyra</i> . ^b [234] (?)	2010 ^b (?)
	(+)-niruroidine	<i>P. niruroides</i> . ^b [231] (?)	1996 ^b (?)
	(-)-niruroidine	<i>P. niruroides</i> . ^b [231] <i>S. virosa</i> . ^[235]	1996 ^b
Néosécurinanes	(+)-virosine A	<i>S. virosa</i> . ^[236] <i>S. suffruticosa</i> . ^[237] <i>F. leucopyra</i> . ^[234]	1965
	(-)-virosine A	<i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[238] <i>S. virosa</i> . ^[232] <i>S. suffruticosa</i> . ^[239]	2009
	(+)-virosine B	<i>S. virosa</i> . ^[236] <i>S. suffruticosa</i> . ^b [239]	2008
	(-)-virosine B	<i>S. virosa</i> . ^[232] <i>S. suffruticosa</i> . ^b [239]	2014 ^b /17
	(+)-sécurinol A	<i>S. suffruticosa</i> . ^[237] <i>M. indica</i> . ^[240] <i>S. virosa</i> . ^[232] <i>F. leucopyra</i> . ^[234]	1965
	(-)-sécurinol A	<i>S. virosa</i> . ^[232] <i>S. suffruticosa</i> . ^b [239]	2014 ^b /17
	(+)-épisécurinol A	<i>S. virosa</i> . ^[232]	2017
	(-)-épisécurinol A	<i>P. discoideus</i> . ^[241] <i>S. virosa</i> . ^[232] <i>S. suffruticosa</i> . ^[212]	1988
Norsécurinanes	(+)-allonorsécurinine	<i>P. fraternus</i> . ^[228]	2017
	(-)-allonorsécurinine	/	/
	(+)- <i>ent</i> -norsécurinine	<i>P. niruri</i> . ^[227]	1986
	(-)-norsécurinine	<i>S. virosa</i> . ^[226] <i>P. discoideus</i> . ^[241]	1963
Sécurinanes	(+)-viroallosécurinine	<i>S. virosa</i> . ^[225] <i>P. discoideus</i> . ^[241] <i>B. coronota</i> . ^[242]	1964
	(-)-allosécurinine	<i>S. suffruticosa</i> . ^[214,215] <i>S. suff.</i> var. <i>am.</i> ♀ ^[225] <i>M. indica</i> . ^[240] <i>P. discoideus</i> . ^[243]	1956
	(+)-virosécurinine	<i>S. virosa</i> . ^[224,225] <i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ♂ ^[225]	1963
	(-)-sécurinine	<i>S. suffruticosa</i> . ^[214,225] <i>P. discoideus</i> . ^[241] <i>M. indica</i> . ^[244] <i>F. leucopyra</i> . ^[234] <i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[225]	1956
Divers	(+)-nirurine	<i>P. niruri</i> . ^[245] <i>P. fraternus</i> . ^[228]	1986
	(-)-sécu'amamine A	<i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[246] <i>S. suffruticosa</i> . ^[239]	2003
	(+)-sécu'amamine B	<i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[247] <i>F. leucopyra</i> . ^[248]	2007
	(+)-sécu'amamine C	<i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[247] <i>F. leucopyra</i> . ^[248] <i>S. suffruticosa</i> . ^[239]	2007
	(-)-sécu'amamine D	<i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[247] <i>F. leucopyra</i> . ^[234]	2007
	(-)-sécu'amamine F	<i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[238]	2009
	(-)-sécu'amamine G	<i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[238]	2009
	(-)-sécu'amamine H	<i>S. suffruticosa</i> . ^[239]	2014
	(-)-virosaine A	<i>S. virosa</i> . ^[249]	2012
	(+)-virosaine B	<i>S. virosa</i> . ^[249]	2012
	(-)-phyllanthidine	<i>S. suffruticosa</i> var. <i>amamiensis</i> . ^[247] <i>P. discoideus</i> . ^[250]	1972
	(+)- <i>ent</i> -phyllanthidine	<i>B. Coronota</i> . ^[242] <i>S. virosa</i> . ^[251]	1992
	(-)-phyllanthine	<i>P. niruri</i> . ^[252] <i>P. discoideus</i> . ^[253]	1968

Homonymes : (-)-bubbialine = (-)-isobubbialine ; (+)-épibubbialine = (+)-prénirurine ; (-)-virosine A = (-)-*ent*-virosine A = (-)-secu'amamine E ; (+)-virosine A = (+)-sécurinol B ; (-)-allosécurinine = (-)-phyllchrysine ; (-)-épisécurinol A = 14,15-dihydroallosécurinin-15β-ol^[241].

Abréviations : *S.* = *Securinega* (= *Flueggea*) ; *P.* = *Phyllanthus* ; *M.* = *Margaritaria* ; *F.* = *Flueggea* ; *B.* = *Breynia* ; *Z.* = *Zygogynum*.

a) Attributions interverties dans la publication. **b)** L'activité optique n'est pas mentionnée par les auteurs.

I.2 Activités biologiques

Les plantes des genres *Securinega*, *Phyllanthus*, *Flueggea*, *Breynia* et *Margaritaria* sont couramment utilisées dans les médecines traditionnelles des régions subtropicales des Amériques, d'Afrique et d'Asie. Les activités biologiques sont principalement antibiotiques, antifongiques, antinéoplasiques, ou encore stimulantes du système nerveux central. Ces propriétés remarquables sont attribuées à la classe des alcaloïdes de *Securinega*, et ont récemment fait l'objet d'une revue.^[207]

La sécurinine (**399**) est probablement l'alcaloïde le plus représenté au sein de la famille botanique Phyllanthaceae. C'est pourquoi les propriétés pharmacologiques de ces plantes lui sont principalement attribuées. L'année-même où la molécule est isolée pour la première fois, des tests biologiques utilisant des extraits alcooliques de feuilles de *Securinega* sont conduits sur des modèles félins et amphibiens en Union Soviétique.^[254] L'administration par voie parentérale se traduit par une hausse de l'activité cardiaque chez le chat, attribuée à la molécule d'intérêt. Les mêmes effets sont retrouvés lorsque la sécurinine (**399**) est administrée pure, avec l'induction supplémentaire de crises tétaniques et convulsives au voisinage de la dose létale médiane (*i.e.* $DL_{50} = 3,5 \text{ mg/kg}$, administration intraveineuse).^[255,256] Dès 1968, la sécurinine (**399**) reçoit une autorisation de mise sur le marché en Union des Républiques Socialistes Soviétiques pour ses propriétés pharmacologiques analogues à celles de la strychnine,^[256] alors difficile à importer.^[207,257]

Beulter et ses collaborateurs élucident en 1985 le mécanisme à l'origine des propriétés stimulatrices du système nerveux central (SNC) de la sécurinine (**399**). La molécule montre un effet inhibiteur compétitif des récepteurs GABA_A (*i.e.* canaux ioniques activés par fixation de l'acide γ -aminobutyrique, ou GABA) avec une CI_{50} (concentration inhibitrice médiane) de l'ordre de $50 \text{ }\mu\text{M}$.^[258] Ni son énantiomère, ni son épimère sur la position 11a (*i.e.* virosécurinine (**398**), allosécurinine (**397**)) ne montrent la moindre activité inhibitrice (*i.e.* $CI_{50} > 1 \text{ mM}$). Cependant, les trois molécules induisent des crises convulsives chez la souris pour des doses de l'ordre de 50 mg/kg (administration intrapéritonéale), traduisant l'existence d'un autre récepteur du SNC moins sélectif de la sécurinine (**399**). Au début des années 2000, Xu et Zhang mettent en œuvre une administration orale chronique de (+)-virosécurinine (**398**) chez le rat ayant subi une injection préalable intracérébrale de β -amyloïdes.^[259] Ils démontrent une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase significative, ainsi qu'une réduction de la réponse inflammatoire vis-à-vis des β -amyloïdes, contribuant ainsi à une amélioration globale des symptômes neurodégénératifs. Ils évoquent alors de potentielles applications dans la recherche autour de la maladie d'Alzheimer.

La sécurinine (**399**) et ses analogues présentent une biotoxicité établie contre des organismes bactériens, parasitaires, ou encore fongiques. Jutila et ses collaborateurs explorent les propriétés pro-immunitaires de la sécurinine (**399**) et démontrent la capacité de la molécule à induire une activité macrophagique vis-à-vis d'une souche bactérienne de *Coxiella burnetii* chez la souris infectée.^[260] Fouraste et ses collaborateurs mettent en évidence les propriétés bactéricides de la sécurinine (**399**) et de la viroallosécurinine (**398**) contre des souches d'*Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Mycobacterium smegmatis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.^[261] Les concentrations inhibitrices minimales restent cependant très importantes pour la sécurinine (**399**) (0,5–1 mg/mL) et descendent jusqu'à 48 µg/mL (0,22 M) pour la viroallosécurinine (**398**) (pour *P. aeruginosa* et *S. aureus*). L'alkaloïde (–)-sécurinine (**399**) est également un antiparasitaire de type antiplasmodial (*i.e.* contre les parasites du genre *Plasmodium*).^[262] Il démontre une CI_{50} d'environ 25 µM envers *Plasmodium falciparum*. L'origine de cette activité proviendrait d'une interaction allostérique sur l'enzyme PfdUTPase contribuant à améliorer l'activité de cette dernière et indirectement à tuer le parasite malarial.^[263] La virosécurinine (**398**) induit quant à elle une paralysie létale chez le vers parasite *Raillietina echinobithrida*.^[264] Les alkaloïdes sécurinine (**399**), allosécurinine (**397**), norsécurinine (**395**) et ent-norsécurinine (**394**) inhibent par ailleurs aussi la prolifération fongique (*e.g.* chez les genres *Helminthosporium*, *Curvularia*, *Colletotrichum*, *Alternaria* et *Erysiphe*) pour des concentrations dans la gamme de 0,2–3 mg/mL.^[265–268]

Les propriétés antinéoplasiques des alkaloïdes de *Securinega* ont également fait l'objet d'intenses recherches depuis le début des années 1990. La sécurinine (**399**) (10–30 µM)^[269–271] et la virosécurinine (**398**) (4,6 µg/mL)^[272] montrent par exemple des activités contre certaines lignées cellulaires liées au cancer colorectal. La (+)-virosécurinine (**398**) est également active contre d'autres souches néoplasiques à l'origine de cancers de la moelle osseuse, de l'épiderme ou des poumons (3–8 µg/mL).^[272] La (–)-sécurinine (**398**) montre de même une cytotoxicité notable contre des lignées cancéreuses leucémiques,^[273–275] ovariennes,^[276] cervicales,^[277] ou mammaires.^[278]

Yue et ses collaborateurs isolent en 2015, entre autres, neuf nouveaux alcaloïdes de *Securinega virosa*, et les testent *in vitro* pour leurs activités antirétrovirales sur des lignées cellulaires MT4 infectées par le VIH-1 (NL 4-3).^[221,222] Les auteurs constatent que 15 molécules sur 23 font preuve d'une efficacité notable contre le virus, et seulement 5 se montrent cytotoxiques ($CC_{50} > 100\mu M$). La névirapine, un inhibiteur connu de la transcriptase inverse du VIH-1, introduite sur le marché mondial en 1996, est utilisée par les auteurs comme contrôle positif.

Tableau 11 – Alcaloïdes de *Securinega* et activité anti-VIH.

Molécule	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
(+)-flueggenine E	42,6 ± 4,3	>100
(+)-flueggenine F	–	–
(+)-flueggenine G	–	–
(–)-flueggenine H	122 ± 12	–
(–)-flueggenine I	69,9 ± 6,5	–
(+)-fluévirosine E	–	–
(–)-fluévirosine F	–	–
(–)-fluévirosine G	58,7 ± 5,6	–
(–)-fluévirosine H	108 ± 10	–
flueggeainol	41,9 ± 4,2	>100
(+)-bubbialine	–	–
(–)-14,15-dihydronorsécurinine	–	–
14,15-époxy-norsécurinine	85,5 ± 8,7	–
(+)-15α-methoxy-14,15-dihydronorsecurinine	89,0 ± 9,2	–
(+)-flueggine B	79,6 ± 8,1	–
(–)-flueggenine C	–	–
(–)-flueggenine D	7,8 ± 0,8	97,9
(–)-fluévirosine D	–	–
(+)-virosécurinine	19,3 ± 2,0	>100
(+)-viroallosécurinine	56,4 ± 5,7	–
(–)-norsécurinine	43,0 ± 4,4	>100
(+)-flueggether A	120 ± 12	–
(+)-virosinine A	45,0 ± 4,5	–
névirapine (contrôle positif)	0,119 ± 0,012	>100

I.3 Biosynthèse

Le caractère unique du squelette tétracyclique des alcaloïdes de *Securinega* en fait un objet de questionnement sur leur biogénèse. Parry s'intéresse dès 1974 à l'origine biosynthétique du bicycle CD de la (-)-sécurinine (**399**).^[279] La culture hydroponique de *Securinega suffruticosa* dans des solutions de précurseurs radiomarqués au ^{14}C ou au ^3H lui permet de mettre en évidence l'incorporation de la ^{14}C -tyrosine (**415**) dans la sécurinine (**399**) extraite de la plante après 2 semaines de culture. Il démontre par la même occasion que la ^3H -phénylalanine n'est pas incorporée au squelette de l'alcaloïde, signifiant que le métabolisme de la plante est incapable d'hydroxyler cet acide aminé pour produire la tyrosine (**415**). Par la dégradation chimique de l'alcaloïde radiomarqué isolé, il démontre que la ^{14}C -tyrosine (**415**) est, au moins, à l'origine des quatre atomes de carbones du buténolide D.^[279] L'auteur emploie par la suite des tyrosines (**415**) (3R) & (3S)-tritiée sur la position carbonée prochirale pour démontrer que l'atome d'hydrogène *pro*-(S) est stéréosélectivement éliminé au cours du mécanisme biosynthétique.^[280] Yamasaki et ses collaborateurs mettent en évidence par la même méthode l'incorporation de la ^{14}C -lysine (**418**) et de la ^{14}C -cadaverine (**419**) dans la sécurinine (**399**) produite par *Securinega suffruticosa*.^[281] Les auteurs japonais obtiennent des résultats similaires lorsqu'ils répètent le protocole avec l'allosécurinine (**397**), suggérant que la biosynthèse des deux alcaloïdes suit le même chemin. Sur la base d'expériences complémentaires de radiomarcage, les groupes de Spenser et Parry proposent dès la fin des années 1970 un mécanisme pour expliquer la biogénèse de la sécurinine (**399**) (Schéma 95).^[282,283]

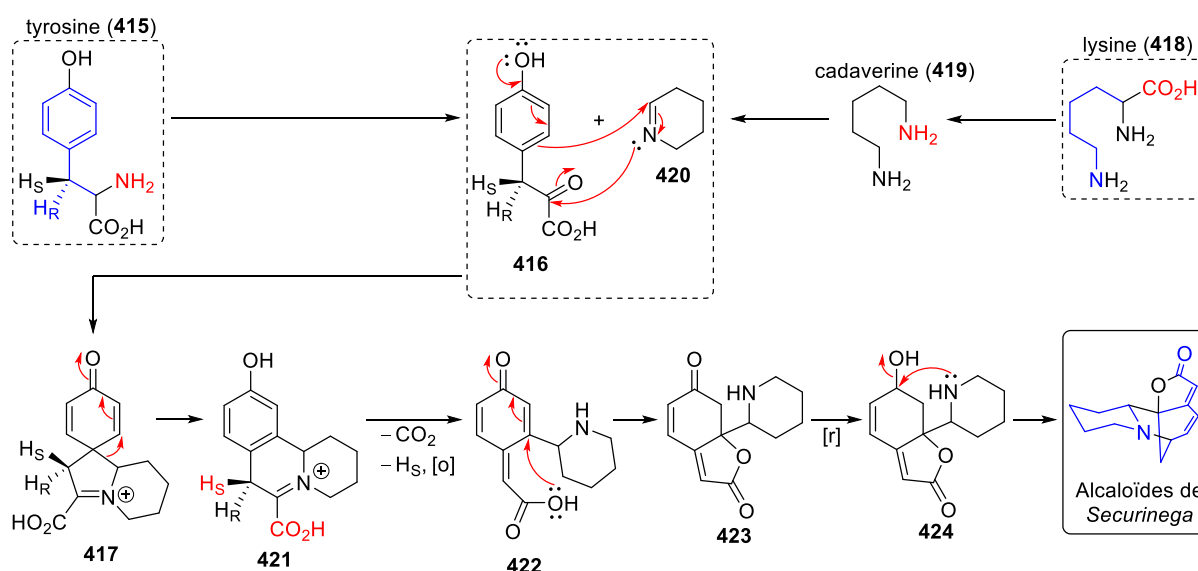


Schéma 95 – Mécanisme biosynthétique proposé dans les années 1970.
(En bleu les atomes incorporés à l'alcaloïde. En rouge les atomes perdus.)

Selon ledit mécanisme, la tyrosine (**415**) subit dans un premier temps une déamination oxydante pour conduire à l' α -cétoacide **416**. La décarboxylation de la lysine (**418**) conduit à la cadaverine (**419**), à son tour métabolisée pour donner la 1-pipéridéine **420**. La condensation de ces deux motifs (*i.e.* **416** et **420**) peut alors conduire à l'iminium **417**. Ce dernier peut alors réarranger par migration sigmatropique 1,2 de l'unité pipéridinium et réaromatisation du produit résultant pour donner l'intermédiaire **421b**. Ce composé est alors sujet à une réouverture de l'iminium, une décarboxylation du fragment pyruvique puis une élimination du proton H_s selon un processus oxydatif pour donner l'intermédiaire **422**. Celui-ci cyclise à son tour selon une réaction d'oxa-Michael pour donner le bicycle **423**. Après réduction de la cétone, une dernière annélation par une attaque nucléophile intramoléculaire de l'azote conduit alors aux sécurinanes. Une biogénèse similaire à partir de l'ornithine (acide 2,5-diaminopentanoïque) pour conduire aux norsécurinanes est souvent proposée, mais demeure supputative car restant sans preuve.^[207]

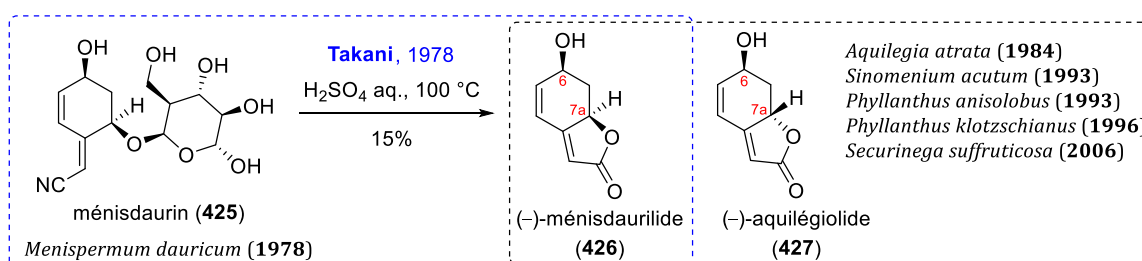


Schéma 96 - (-)-ménisdaurilide et (-)-aquilégolide

En 1978, Takani et ses collaborateurs isolent des lianes de *Menispermum dauricum* un nouveau saccharide cyané qu'ils nomment ménisdaurine (**425**) (Schéma 96).^[284] Les auteurs identifient la nature du fragment glycoside de la molécule par le biais, notamment, d'une hydrolyse acide. Ils isolent le sucre attendu, ainsi qu'un cyclohexénylbuténolide lévogyre qu'ils appellent alors ménisdaurilide (**426**). De manière étonnante, ce motif bicyclique rappelle la structure de l'intermédiaire **424** évoqué au même moment dans la littérature par Parry et Spenser (*vide supra*).^[282,283] Six années plus tard, Pietra et Guerriero isolent le (-)-ménisdaurilide (**426**) naturel d'une autre espèce d'angiosperme, *Aquilegia atrata*. Ils isolent également son épimère en C_{7a}, le (-)-aquilégolide (**427**). Les auteurs observent par ailleurs que les deux structures s'équilibrent en conditions acides, et décident de reproduire la réaction de Takani pour, dans leur cas, former les deux épimères en jonction de cycle dans un ratio **426/427** 4:1. Jusqu'au milieu des années 1990, le rapprochement structurel avec les alcaloïdes de *Securinega* ne sera jamais fait. En 1993, les groupes de Yamasaki et Ghia isolent le ménisdaurilide (**326**) et l'aquilégolide (**427**) de deux nouvelles espèces végétales : *Sinomenium acutum*^[285] et *Phyllanthus anisobolus*^[286]. Dans le premier cas, l'auteur est tout à fait familier avec la chimie des alcaloïdes de *Securinega*. Dans le second cas, il s'agit de la première fois où ces molécules sont isolées de plantes de la famille

Phyllanthaceae. Elles seront également retrouvées dans *Phyllanthus klotzschianus* quelques années plus tard.^[287] Zhao et ses collaborateurs isolent également pour la première fois de *Securinega suffruticosa* les molécules **426** et **427** en 2006, en même temps que plusieurs alcaloïdes de *Securinega* connus, dont la sécurinine (**399**).^[288] Ce n'est qu'en 2008 que les espagnols Busqué et De March réalisent la portée de cette découverte.^[289] Ils proposent alors une nouvelle voie biosynthétique dans laquelle le ménisdaurilide (**426**) et l'aquilégolide (**427**) sont des métabolites intermédiaires construits à partir de la tyrosine (**415**) (Schéma 97). Un couplage *via* une réaction de Mannich avec la 1-pipéridéine **420** conduirait à l'intermédiaire avancé **424** proposé dans les années 1970 par Parry et Spenser. Les auteurs mettent en œuvre cette chimie et isolent expérimentalement, à l'issue d'une condensation aldolique du ménisdaurilide TBDPS-protégé (-)-**428** sur l'iminium issu de **429**, seulement 2 produits diastéréoisomères **430a** et **430b** (parmi 4 possibles). Les produits formés présentent une relation antipériplanaire exclusive entre l'azote du cycle **A** et l'oxygène du buténolide **D**. L'activation de l'alcool secondaire sous forme de mésylate permet alors l'annélation de l'azacycle B, conduisant alors au sécurinane **397**. Par extension, pour accéder aux norsécurinanes, la réaction de Mannich ferait intervenir une 1-pyrrolidéine.

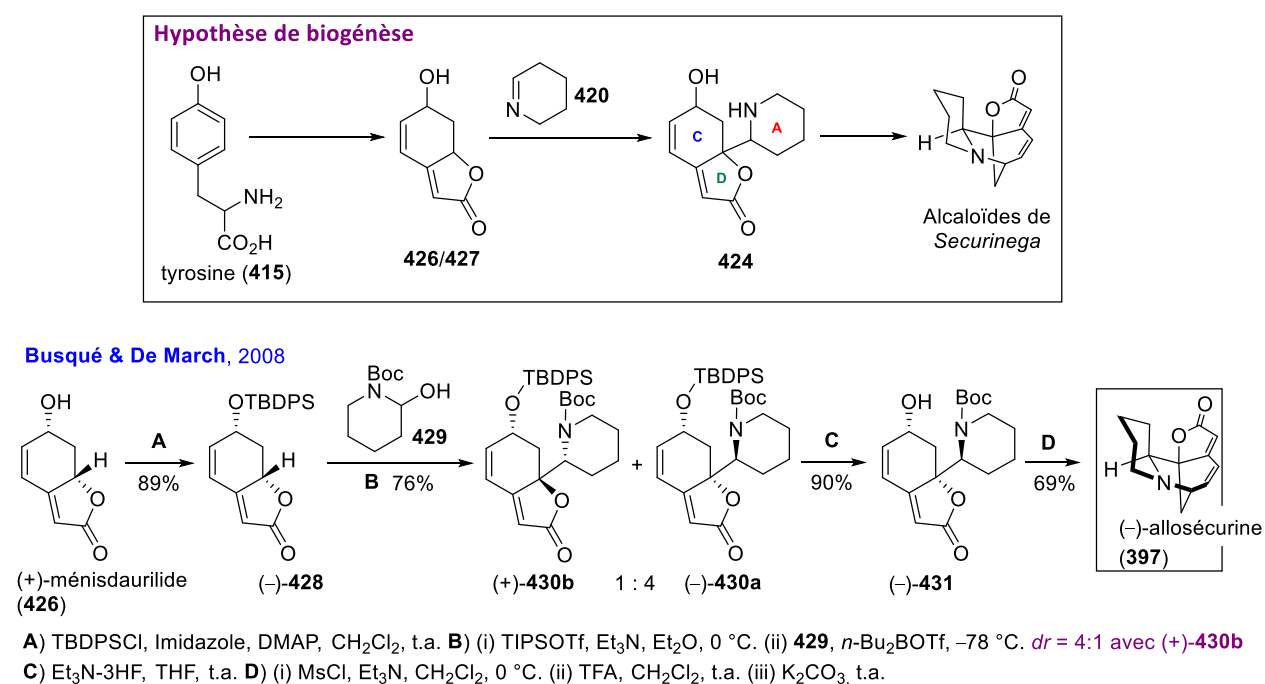


Schéma 97 – Proposition de Busqué et De March. Synthèse asymétrique de l'allosécurinine.

Magnus et ses collaborateurs (re)découvrent par hasard en 1992 au cours de leur synthèse de la (±)-nirurine (**403**) l'existence d'un réarrangement du squelette azabicyclo[2.2.2]octane (*i.e.* néo(nor)sécurinanes) en azabicyclo[3.2.1]octane (*i.e.* (nor)sécurinanes) sur un intermédiaire avancé.^[290,291] Les auteurs synthétisent dans un premier temps la molécule **433** en deux étapes à partir de la 3-hydroxypyridine **432**. La déprotection du groupement triméthylsilyle en présence

de fluorure de potassium conduit à la formation *in situ* de l'allène fugace **434**, qui cyclise alors spontanément selon une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour fournir un édifice azabicyclo[2.2.2]octane en une seule étape (Schéma 98). Le groupement homoallyle est ensuite aménagé pour installer une fonction tosylate en bout de chaîne, et ainsi permettre à l'azote de venir refermer le cycle A en conditions acides, terminant par la même occasion la construction du squelette néonorsécurinane (**436**). Les auteurs font état d'un manque de réactivité marqué sur cet intermédiaire (**436**), et ne parviennent au mieux qu'à dihydroxyler l'oléfine pour générer l'intermédiaire avancé **437**. Ils tentent alors d'inverser le stéréocentre en β de l'azote par une réaction de Mitsunobu, et constatent avec surprise que la molécule réarrange naturellement vers le squelette norsécurinane **438**. Magnus exploitera alors cette réactivité pour synthétiser la ($\pm$)-norsécurinine (**395**). De plus amples détails concernant cette synthèse seront donnés au paragraphe I.4.a. L'auteur propose à l'issue de ses observations que ce type de réarrangement puisse intervenir dans le métabolisme des plantes, faisant des néo(nor)sécurinanes les précurseurs naturels des (nor)sécurinanes.

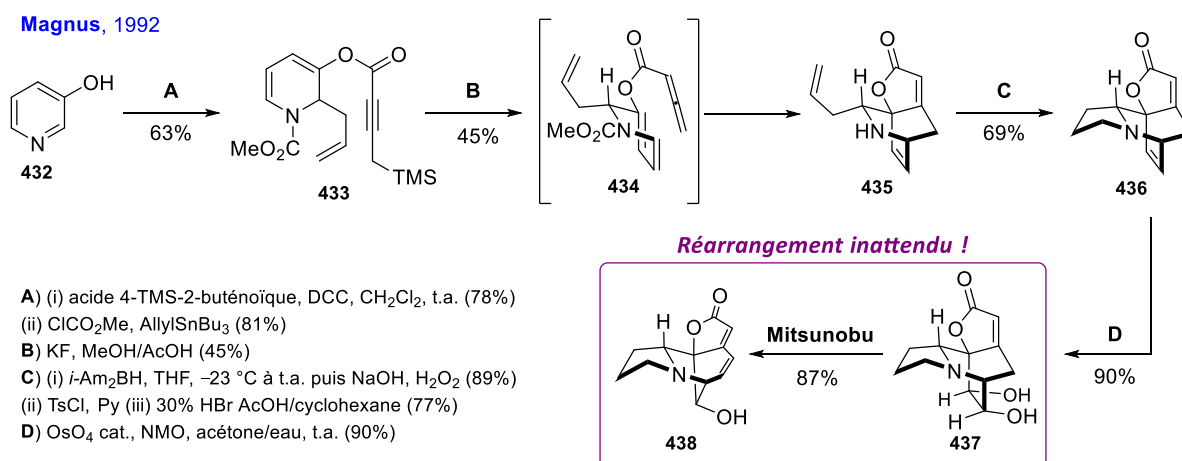


Schéma 98 – Découverte formelle du réarrangement des néonorsécurinanes.

Cette réaction était cependant déjà connue depuis plus de deux décennies, bien qu'initialement mal interprétée (les structures réelles étaient à l'époque méconnues), avec les travaux de Horii lors de l'élucidation des structures des (+)-sécurinol A (**386**), (+)-sécurinol B (= virosine A, **384**) et (-)-sécurinol C (**439**).^[237,292] L'auteur parvient à générer la viroallosécurinine (**396**) *via* les mésylates des composés **386** et **384** (Schéma 99). Le sécurinol C (**439**) est également déshydraté *via* son mésylate pour donner l'allosécurinine (**397**). Le rapprochement avec le réarrangement observé par Magnus en 1992 ne sera cependant pas fait avant de nombreuses années, du fait que le squelette néosécurinane n'était pas encore connu à l'époque des travaux d'Horii. Ce dernier pensait en effet avoir isolé trois (diastéro)(régio)isomères du sécurinol C (**439**).

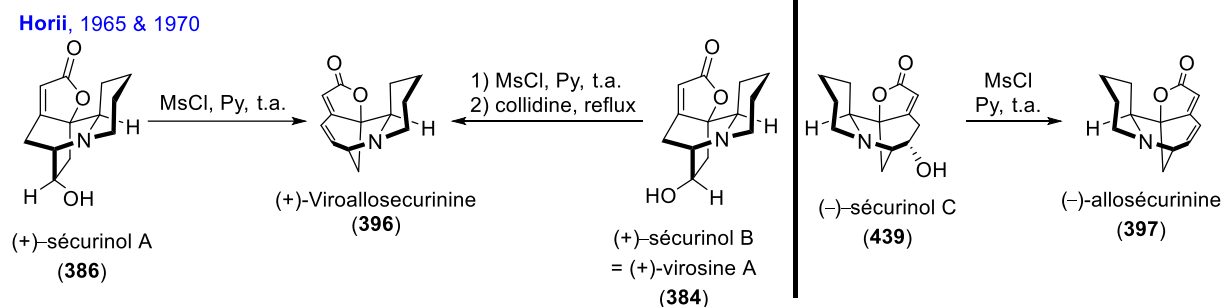


Schéma 99 – Réarrangements des sécurinols A (386) et B (384) et déshydratation du sécurinol C (439).

Karl Gademann propose très récemment une voie biosynthétique plausible prenant en compte le réarrangement du bicyclic central BC mis en évidence par Horii et Magnus (Schéma 100).^[293] Il propose que l'intermédiaire métabolique **424**, formé à partir de la lysine (**418**) (ou de l'ornithine (**440**), implicite) et de la tyrosine (**415**), puisse cycliser selon un mode 1,6-aza-Michael pour générer les néo(nor)sécurinanes correspondants. Cet intermédiaire serait alors prompt à réarranger *via* l'aziridinium **441**, proposé par Jiang,^[235] qui à son tour β -éliminerait pour donner le (nor)sécurinane correspondant.

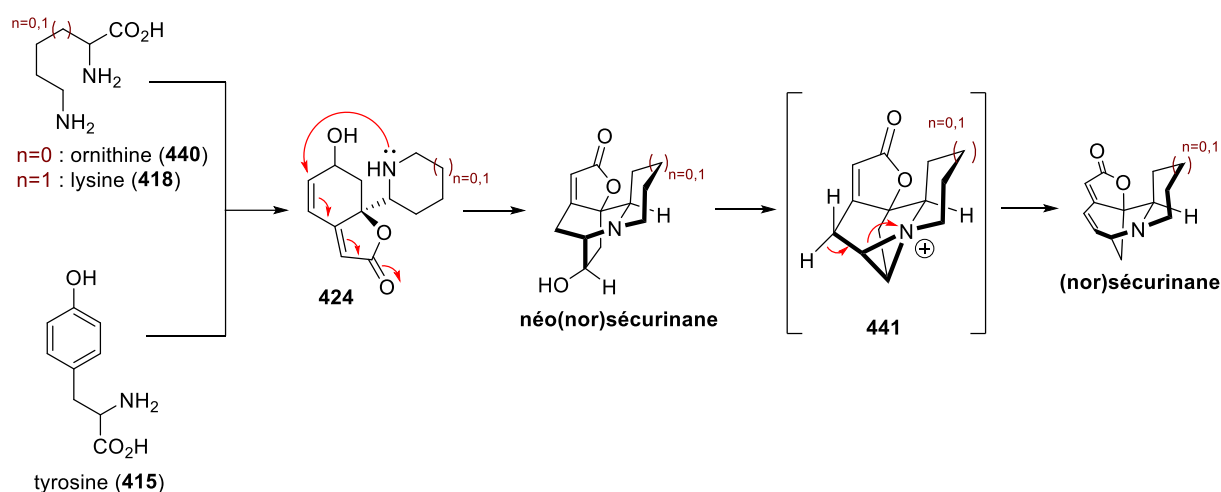


Schéma 100 – Proposition de mécanisme biosynthétique de Gademann.

Gademann s'appuie notamment sur la proposition mécanistique des chinois Ye et Zhang concernant la biogénèse de la virosaine A (**412**), et par extension celle de la virosaine B (**413**).^[249] Les auteurs proposent que le métabolite **442** puisse être oxydé pour générer la nitrone **443**. Une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire conduirait alors directement aux virosaines A (**412**) ou B (**413**), suivant la configuration absolue de **442**.

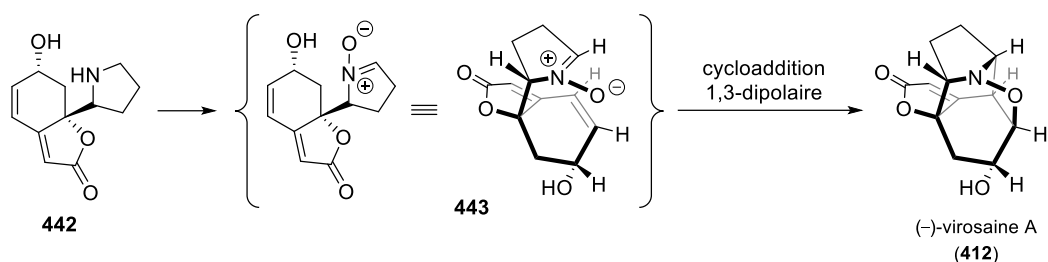


Schéma 101 – Proposition de Ye et Zhang pour la biogénèse des virosaines.

I.4 Synthèses totales des alcaloïdes de *Securinega*

I.4.a Synthèses racémiques

La communauté des chimistes de synthèse commence à s'intéresser à la construction du motif tétracyclique des alcaloïdes de *Securinega* près de 10 ans après la découverte de la sécurinine (**399**) dans *Securinega suffruticosa*. Horii et ses collaborateurs publient en 1967 la première synthèse racémique de la ($\pm$)-sécurinine (**399**) selon une séquence linéaire de 11 étapes avec cependant un très faible rendement global de 0,02%.^[294] Quelques synthèses racémiques (Tableau 12) et de nombreuses synthèses asymétriques (*vide infra*, Tableau 13) de ces alcaloïdes voient par la suite le jour.^[209,295]

Tableau 12 – Synthèses totales racémiques d'alcaloïdes de *Securinega*.

Auteur	Année	Alcaloïde(s) de <i>Securinega</i> (rendement)	Approche (ordre)*
Horii ^[294]	1967	($\pm$)-sécurinine (0,02% – 11 étapes)	Linéaire (C, +A, D, B)
Heathcock ^[296]	1987	($\pm$)-norsécurinine (1,97% – 14 étapes)	Linéaire (A, B, C, D)
Magnus ^[290,291]	1992	($\pm$)-niruroidine (10,5% – 13 étapes) ^a (1) ($\pm$)-norsécurinine (9,6% – 14 étapes) ⁽²⁾ ($\pm$)-épibubbialine (8,6% – 15 étapes) ^b (3) ($\pm$)-nirurine (<0,9% – 16 étapes) ⁽⁴⁾	Divergente (B, A/C/D) – 13 étapes communes (1) → (2) (1) → (3) → (4)
Liras ^[297]	2001	($\pm$)-sécurinine (8,7% – 9 étapes)	Linéaire (D, +A, C, B)
Wood ^[298]	2012	($\pm$)-sécurinine (0,02% – 19 étapes) ($\pm$)-allosécurinine (1,26% – 19 étapes)	Divergente (A, C, B, D) – 10 étapes communes
Snyder ^[299]	2013	($\pm$)-déhydroxysécu'amine A/H ^c (6,4% – 9 étapes)	Linéaire (B, C/D, A)

* **Ordre de construction des cycles** – Doit être lu comme suit :

A, B annélation de B sur/après A ; A, B/C annélation double de B et C sur A ; A, +B addition du cycle préformé B sur A ; [X] intermédiaire naturel.
(1) → (2) la molécule (2) est synthétisée à partir de la molécule (1).

a) Isolée naturelle en 1996.^[231] b) Isolée naturelle en 1996.^[230] c) Jamais isolée naturelle.

Horii débute sa synthèse de la ($\pm$)-sécurinine (**399**) avec la 1,2-dicétone-monocétale **443**, qui constitue le cycle C de la molécule finale, sur laquelle il vient installer un cycle pyridine (cycle A) par une addition nucléophile du 2-pyridyllithium sur la fonction carbonyle pour générer le

composé **444** avec 66% de rendement (Schéma 102). L'auteur japonais aménage ensuite la structure au travers d'une séquence de 9 étapes pour élaborer la molécule bromée **445**, où seul reste à construire le cycle B. La déprotection du groupement formyle porté par l'azote en conditions acides suivie d'une substitution nucléophile de l'azote sur la position bromée en conditions basiques conduit finalement à la molécule naturelle avec 7,5% de rendement. Liras et ses collaborateurs emploient une approche similaire près de 35 ans plus tard. Les auteurs partent pour cela du cétène acétal silylé **447** (cycle D) qu'ils fonctionnalisent en 3 étapes, notamment *via* une réaction de Mannich pour venir greffer le cycle A, donnant l'intermédiaire clé **448** avec 33% de rendement (Schéma 102). Une réaction de métathèse cyclisante vient ensuite refermer le cycle C pour fournir la molécule **449**. Au travers d'une séquence de 4 étapes, Liras et ses collaborateurs placent une insaturation dans le cycle D et broment l'oléfine issue de la réaction de métathèse pour générer l'intermédiaire avancé (non purifié) **450**. Cette molécule ressemble en tous points à l'intermédiaire **446** de Horii (à l'élimination d'une molécule de HBr près). Un traitement basique permet alors aux auteurs d'obtenir la (±)-sécurinine (**399**) avec 34% de rendement, et un rendement global de 8,7% sur 9 étapes.

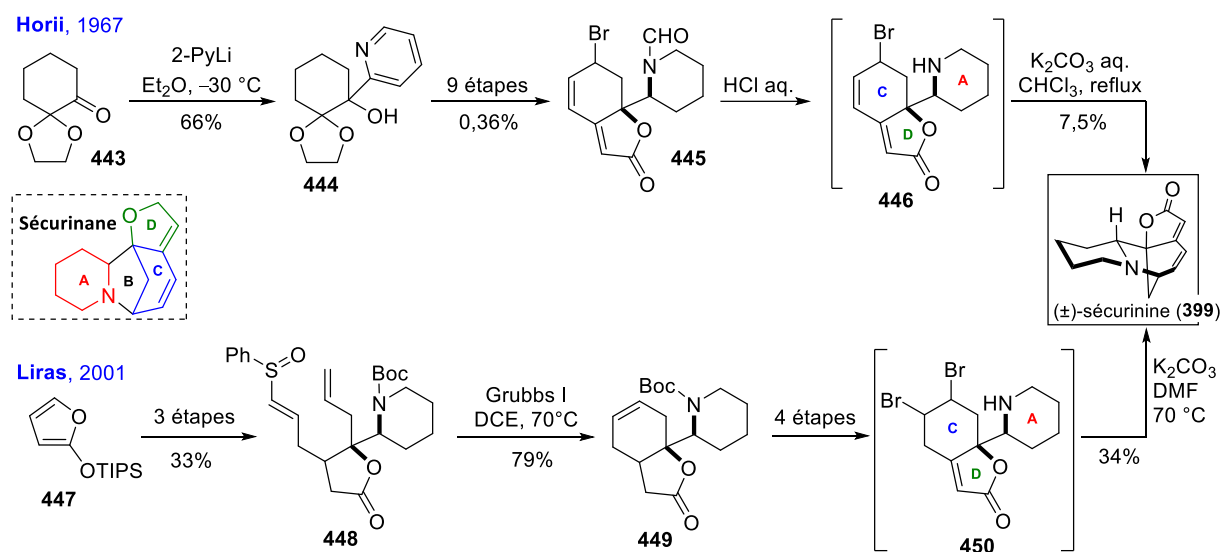


Schéma 102 – Synthèses totales de la (±)-sécurinine (**399**) par Horii (1967) & Liras (2001).

L'américain Wood exploite en 2012 cette même réactivité pour connecter les cycles A et C.^[298] Il génère dans un premier temps, au cours d'une séquence réactionnelle de 10 étapes, deux diastéréoisomères **452a** et **452b** avec des rendements respectifs de 5,0% et 9,3% (Schéma 103). Ces molécules sont déjà porteuses de l'azacycle pipéridine des sécurinanes. La configuration relative avec l'alcool en β de l'azote dicte la nature du produit final (*i.e.* sécurinine (**399**) ou allosécurinine (**397**)). Cinq étapes de synthèse sont nécessaires pour annéler et aménager les fonctionnalités du cycle C. Le groupement protecteur de l'azote dans **453a** est ensuite clivé en présence de TFA, permettant à l'atome d'azote de cycliser sur la position allylique bromée en

présence d'une base minérale, refermant ainsi le motif azabicyclo[3.2.1]octane (**454a**). Les auteurs annèlent finalement le cycle **D** *via* une oléfination de Wittig et obtiennent la sécurine racémique (**399**) avec un rendement global de 0,02% en 19 étapes à partir de la lactone **451**. La même séquence est également réalisée à partir de l'autre diastéréoisomère **452b**, conduisant de la même manière l'allosécurinine (**397**) avec un rendement global de 1,26%.

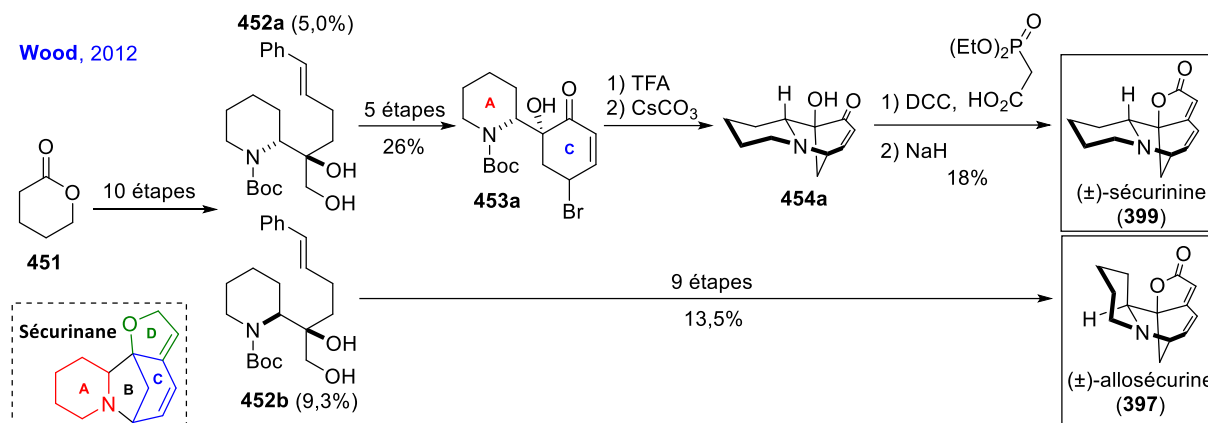


Schéma 103 – Synthèse divergente de la (±)-sécurinine (**399**) et de la (±)-allosécurinine par Wood (2012).

Heathcock adopte une approche similaire pour synthétiser la (±)-norsécurinine (**395**) en 1987.^[296] Il construit dans un premier temps la molécule **456**, qu'il annèle en conditions acides pour générer le bicyclic **457**, où cette fois-ci les cycles **A** et **B** sont déjà en place. L'auteur orchestre ensuite une seconde annélation pour former le cycle **C** *via* une réaction de Mukaiyama-aldol intramoléculaire. Le motif azabicyclo[3.2.1]octane **ABC** est ainsi construit efficacement en 6 étapes avec 41% de rendement. Finalement, la fermeture du buténolide en 8 étapes conduit à la norsécurinine racémique (±)-**395**.

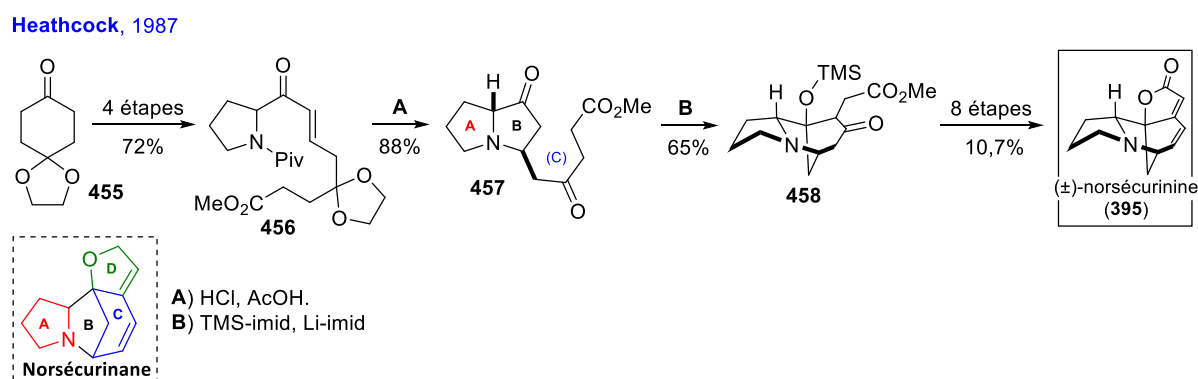


Schéma 104 – Synthèse totale de la (±)-norsécurinine (**395**) par Heathcock (1987).

Magnus et ses collaborateurs mettent quant à eux en œuvre une stratégie fondamentalement différente.^[290,291] Tout comme il en a été discuté au Schéma 98, l'auteur débute sa synthèse avec la pyridine **432** (cycle **B**), et construit le squelette tétracyclique des

néonorsécurinanes en seulement 5 étapes *via* une réaction clé de Diels-Alder, laquelle lui permet de réaliser la triple annélation des cycles **A**, **C** et **D** (*vide supra*). Les auteurs parviennent à inverser la stéréochimie du centre hydroxylé en γ de l'amine, et à le fonctionnaliser avec un groupement thiocarbonyle en 5 étapes avec 64% de rendement (**459**) (Schéma 104). Une réaction de Barton-McCombie suivie d'une méthanolyse du pivaloate en β de l'amine conduit à la ($\pm$)-niruroïdine (**383**) avec 94% de rendement. Cependant, les auteurs n'en font pas mention, pour la simple raison que la molécule naturelle ne sera découverte que 4 ans plus tard.^[231] L'alcool secondaire de ($\pm$)-**383** est ensuite mésylé pour provoquer le réarrangement *in situ* vers un second composé naturel avec 91% de rendement, la ($\pm$)-norsécurinine (**395**). Dans un second temps, les auteurs inversent le stéréocentre en β de l'amine au travers d'une séquence d'oxydation/réduction pour conduire à son épimère, également naturel, la ($\pm$)-épibubbialine (**381**). Cette synthèse totale n'est pas non plus mentionnée par Magnus et ses collaborateurs, qui appellent alors cette molécule « prénirurine » en référence à l'hypothèse selon laquelle il s'agirait d'un métabolite précurseur de la nirurine (**403**).^[245] Ils infirment par ailleurs cette hypothèse en constatant qu'en conditions oxydantes la nirurine (**403**) n'est formée que très minoritairement à partir de ($\pm$)-**381**. Les auteurs supputent alors que l'oxydation de la position adjacente de l'azote sur la pyrrolidine doit intervenir plus tôt dans le mécanisme biosynthétique.

Magnus, 1992

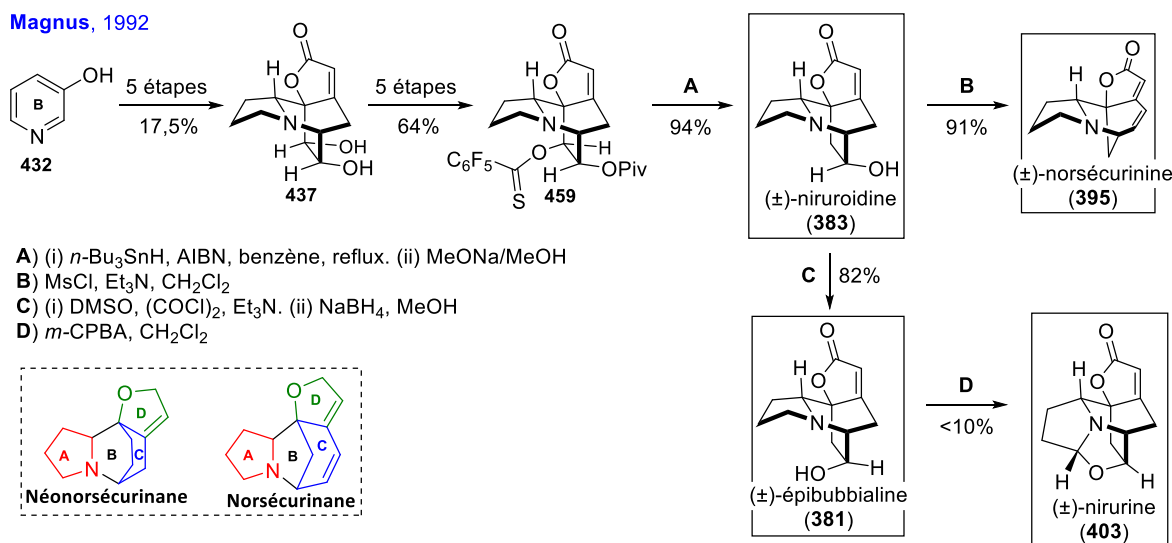


Schéma 105 – Synthèses totales des ($\pm$)-niruroïdine (**383**), ($\pm$)-norsécurinine (**395**), ($\pm$)-épibubbialine (**381**) et ($\pm$)-nirurine (**403**) par Magnus (1992).

La déhydroxysécu'amamine A/H (**495**), une molécule jusqu'à présent jamais isolée dans la nature, est synthétisée racémique par l'équipe de recherche de Snyder en 2013 (Schéma 105). La stratégie est novatrice puisqu'elle fait intervenir une fermeture en une seule étape du motif azabicyclo[3.2.1]octane et du buténolide *via* une réaction de type Stetter « alcynylogue ». Les auteurs synthétisent pour cela la pipéridine **462** en six étapes à partir du composé **460** avec un rendement global d'environ 20%. Malgré sa simplicité apparente, cette molécule réagit efficacement en présence de **463** et de tétraisopropoxyde de titane pour générer le système tricyclique **464** avec 47% de rendement. L'hydroboration/oxydation de l'oléfine, suivie par l'activation de l'alcool résultant, et son déplacement par l'atome d'azote conduisent finalement à la molécule *pseudo*-naturelle ($\pm$)-**465** avec un rendement global de 6,4% sur 9 étapes.

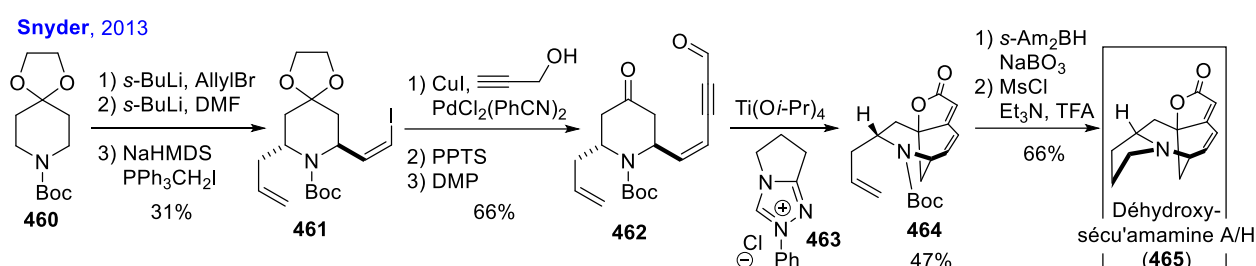


Schéma 106 – Synthèse racémique de la Déhydroxysécu'amamine A/H, par Snyder (2013).

I.4.b Synthèses asymétriques

Le défi synthétique que représente la construction du cœur tétracyclique des alcaloïdes de *Securinega* commence réellement à susciter l'intérêt de la communauté scientifique dès le début des années 2000. Ces molécules naturelles étant chirales, les voies d'accès asymétriques deviennent rapidement prépondérantes. Le Tableau 13 dresse une liste se voulant exhaustive de toutes les synthèses asymétriques totales des alcaloïdes de *Securinega* rapportées à ce jour. Les synthèses formelles ne sont pas mentionnées.

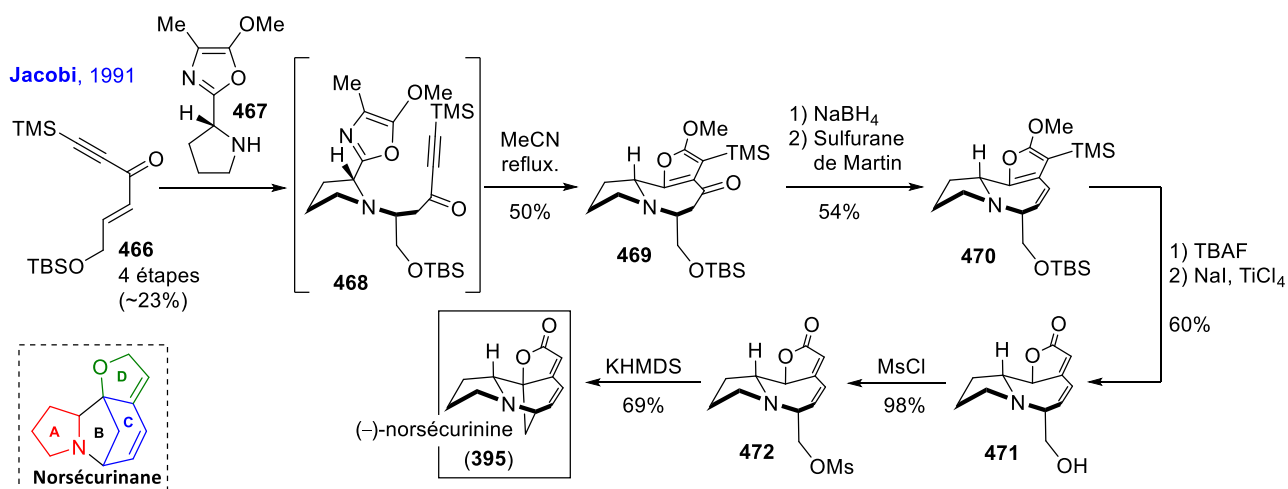


Schéma 107 – Synthèse asymétrique de la (-)-norsécurinine (**395**), par Jacobi (1991).

Jacobi et ses collaborateurs réalisent en 1991 la première synthèse asymétrique de la (-)-norsécurinine (**395**) (Schéma 107).^[300] Il s'agit là également de la toute première synthèse asymétrique d'un alcaloïde de *Securinega*. Les auteurs débutent leur synthèse à partir de l'énone **466**, synthétisée préalablement en 4 étapes à partir de l'anhydride maléique, sur laquelle ils additionnent le dérivé oxazoline de la proline **467**. La molécule résultante subit alors une cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder à chaud dans l'acétonitrile pour générer le système tricyclique **469**. En seulement cinq étapes de synthèse à partir de produits commerciaux bons marchés, Jacobi parvient à mettre en place l'intégralité du squelette carboné de la molécule naturelle. Les auteurs parviennent à oléfiner le cycle azépane par une réduction de la cétone au borohydrure de sodium suivie d'une déshydratation au réactif de Martin (*i.e.* (PhC(CF₃)O)₂SPh₂) pour donner l'intermédiaire **470**. Le buténolide est quant à lui désilylé puis déméthylé pour générer la molécule **471** avec 32% de rendement sur 4 étapes. L'alcool primaire est finalement mésylé et la molécule est traitée avec KHMDS pour refermer les cycles B et C, fournissant ainsi la molécule naturelle avec un rendement global de 2,5% pour 12 étapes de synthèse. Lors de leurs synthèses de la (-)-norsécurinine (**395**) et la (-)-sécurinine (**399**) en 2005 et 2009, Figueredo et ses collaborateurs suivront une stratégie similaire avec une construction progressive des cycles A, D, puis B/C au travers de d'un intermédiaire avancé *quasi* identique à **472**, en commun donc avec l'approche de Jacobi (voir Tableau 13).^[301,302]

Tableau 13 – Synthèses totales asymétriques des alcaloïdes de *Securinega*.

Auteur	Année	Alcaloïde(s) de <i>Securinega</i> (rendement)	Approche (ordre)*
Jacobi ^[300]	1991	(+)- & (-)-norsécurinine (2,5% – 12 étapes)	Linéaire (A, D, B/C)
Weinreb ^[303,304]	2000	(-)-norsécurinine (1,33% – 21 étapes) (-)-phyllanthine (4,6% – 19 étapes) (+)-14,15-dihydronorsécurinine (5,7% – 19 étapes) (-)-14,15-dihydrophyllanthine ^a (13,5% – 16 étapes)	Divergente (B, C, A, D) – 10 étapes communes
Alibés, de March ^[305]	2004	(-)-allonorsécurinine ^a (2,2% – 13 étapes) (-)-sécurinine (3,2% – 13 étapes)	Linéaire (A, D, C, B)
Honda ^[306]	2004	(-)-sécurinine (17,0% – 9 étapes)	Linéaire (A, C/D, B)
Honda ^[307]	2004	(+)-viroallosécurinine (24,8% – 10 étapes)	Linéaire (A, C/D, B)
Figueredo ^[301]	2005	(-)-norsécurinine (11,3% – 9 étapes)	Linéaire (A, +D, B/C)
Kerr ^[308]	2006	(+)- <i>ent</i> -phyllanthidine (5,9% – 12 étapes)	Linéaire (B, C, D, A)
Busqué, de March ^[289]	2008	(-)-allosécurinine (4,4% – 14 étapes) (+)-viroallosécurinine (3,8% – 14 étapes)	Linéaire ([C,D], +A, B)
Kerr ^[309]	2008	(-)-allosécurinine (0,71% – 24 étapes)	Linéaire (B, D, C, A)
Weinreb ^[310]	2008	(-)-secu'amamine A (8,9% – 15 étapes)	Linéaire (A, B, C/D)
Thadani ^[311]	2009	(-)-sécurinine (16,1% – 18 étapes)	Linéaire (B, A, D, C)
Bayón, Figueredo ^[302]	2009	(-)-sécurinine (21,2% – 8 étapes) (-)-norsécurinine (15,0% – 8 étapes)	Linéaire (A, +D, B/C)
Wood ^[312]	2010	(+)-norsécurinine (2,1% – 13 étapes) (+)-allonorsécurinine (0,97% – 13 étapes)	Divergente (B, C, A, D) – 6 étapes communes
Bélanger ^[313]	2012	(+)-virosine A (2,8% – 11 étapes)	Linéaire (C, D, A/B)
Srihari ^[314]	2012	(-)-allonorsécurinine ^a (6,4% – 10 étapes)	Linéaire (A, C, D, B)
Gademann ^[315]	2013	(-)-virosine A (0,39% – 19 étapes) (-)-bubbialidine (0,57% – 16 étapes)	Divergente ([C,D], +A, B) – 15 étapes communes
Yang, Li ^[316]	2013	(-)-norsécurinine (10,4% – 7 étapes) ⁽¹⁾ (+)-allonorsécurinine (13,2% – 7 étapes) ⁽²⁾ (-)-flueggine A (5,9% – 11 étapes) ⁽³⁾ (+)-virosine B (8,2% – 10 étapes) ⁽⁴⁾	Linéaire (A, C/D, B) (1) + (1) → (3) (2) → (4)
Ye, Jiang ^[235]	2014	(-)-norsécurinine (13,9%, 8 étapes) ⁽¹⁾ (-)-niruroidine (5,1% – 12 étapes) ⁽²⁾ (-)-épibubbialine ^{a-?} (3,0% – 14 étapes) ⁽³⁾ (-)-flueggine A (1,1% – 16 étapes) ⁽⁴⁾	Linéaire (A, C, B, D) (1) → (2) → (3) (1) + (3) → (4) également : (2) → (1)
Smith ^[317]	2015	(-)-secu'amamine A (8,1% – 13 étapes)	Linéaire (A, B, C, D)
Zheng ^[318]	2015	(-)-14,15-dihydrosécurinine (14,4% – 12 étapes) ⁽¹⁾ (+)-14,15-dihydrovirosécurinine ^a (72%) ⁽²⁾	Linéaire (B, C, D, A) (+)-virosécurinine ^b → (2)
Gademann ^[293]	2017	(-)- <i>ent</i> -virosine A (8,0% – 12 étapes) ⁽¹⁾ (+)-bubbialine ^c ⁽²⁾ (-)-allosécurinine (93%) ^c ⁽³⁾ (-)-allonorsécurinine (63%) ^c ⁽⁴⁾ (+)-allonorsécurinine (21%) ^c ⁽⁵⁾	Linéaire ([C,D], +A, B) (1) → (3) (2) → (5) (-)-bubbialidine → (4)
Gleason ^[319]	2017	(-)-virosine A (8,5%, 11 étapes)	Linéaire (C, A/B, D)
Han ^[320]	2017	(-)-flueggine C (1,7% – 12 étapes)	Linéaire (A, C, D, B)

* **Ordre de construction des cycles** – Doit être lu comme suit :

A, B annélation de B sur/après A ; A, B/C annélation double de B et C sur A ; A, +B addition du cycle préformé B sur A ; [X] intermédiaire naturel.
(1)→(2) la molécule (2) est synthétisée à partir de la molécule (1).

a) Jamais isolé dans la nature. -? Incertitude. b) Non synthétisé par les auteurs. c) Rendement global non spécifié.

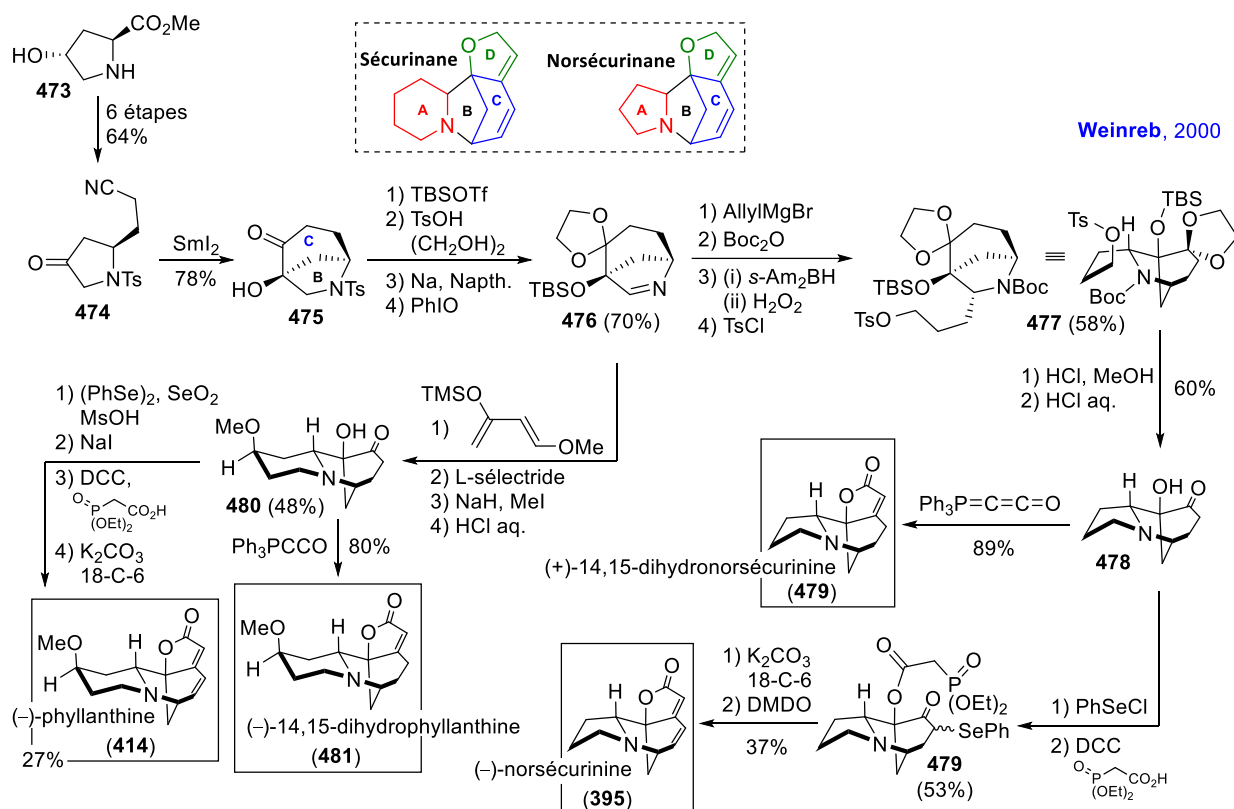


Schéma 108 – Synthèse divergente de Weinreb, 2000

Weinreb met au point en 2000 une synthèse élégante et divergente des (-)-norsécurinine (**395**) et (-)-phyllanthine (**414**) et de leurs analogues 14,15-dihydro (**479** et **481**) (Schéma 108).^[303,304] Il démarre pour cela de la proline hydroxylée **473**, qu'il fonctionnalise en 6 étapes pour accéder à la pyrrolidinone chirale **474** avec 64% de rendement. Un couplage pinacolique médié à l'iodure de Samarium(II) conduit à l'annélation du cycle **C** sur **B** avec 78% de rendement (**475**). Les fonctions cétone et hydroxyle de la molécule sont protégées respectivement sous forme de cétal et d'éther silylé ; le groupement tosyle porté par l'azote est clivé au naphthaléniure de sodium, et la position carbonée secondaire en α de l'azote est oxydée à l'iodosobenzène. L'intermédiaire commun à toutes les cibles, le composé **476**, est ainsi obtenu avec 35% de rendement après 10 étapes de synthèse. En vue de synthétiser la (-)-norsécurinine (**395**) et son congénère dihydrogéné (**479**), les auteurs entreprennent de construire le cycle **A**. Pour cela, un groupement allyle est installé au pied de l'imine *via* une réaction de Grignard, et l'amine résultante est protégée en présence de di-*tert*-butyldicarbonate (Boc_2O). Après une séquence d'hydroboration/oxydation et la tosylation de l'alcool primaire obtenu, Weinreb et ses collaborateurs obtiennent la molécule **477** avec 58% de rendement. En conditions acides dans le méthanol (*i.e.* clivage du Boc), l'azote vient déplacer le groupement tosylate de manière intramoléculaire, refermant ainsi le cycle **A**. Le cétal et le groupement silylé sont ensuite déprotégés par un traitement aqueux acide pour générer l'intermédiaire avancé tricyclique **478**

avec un rendement de 60%. Lorsque cette molécule est mise en réaction à haute pression (*i.e.* 12 kbar) avec le (triphénylphosphoranylidène)cétène ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$), la molécule naturelle (+)-14,15-dihydronorsécurinine (**479**) est obtenue avec 89% de rendement. L'intermédiaire **478** est également sélénié en α de la cétone, et couplé à l'acide 2-(diéthoxyphosphoryl)acétique pour générer **479** avec 53% de rendement. Finalement, l'oléfination intramoléculaire de la cétone est initiée en conditions basiques pour fermer le cycle **D**, et le sélénium est oxydé en sélénone puis éliminé pour fournir la molécule naturelle (-)-norsécurinine (**395**) avec 1,33% de rendement en 21 étapes de synthèse à partir de la proline **473**. Weinreb travaille en parallèle le matériel **476** pour construire le motif tétracyclique des phyllanthines. Il referme l'azacycle **A** à 6 chaînons par une réaction de Diels-Alder avec le diène de Danishefsky, et aménage les groupements fonctionnels pour former l'intermédiaire **480** avec 48% de rendement. Tout comme **478**, la molécule **480** est transformée en (-)-14,15-dihydrophyllanthine (**481**) en une seule étape par réaction avec le (triphénylphosphoranylidène)cétène. Finalement, les auteurs accèdent à la (-)-phyllanthine (**414**) au travers d'une séquence similaire à celle employée pour générer la (-)-norsécurinine (**395**).

Bien que sa séquence réactionnelle puisse être considérée comme longue, Steven M. Weinreb réalise brillamment la construction du motif (nor)sécurinane en faisant appel à des outils synthétiques qui inspireront de nombreux chimistes par la suite. La stratégie de couplage pinacolique à l'iodure de samarium(II) pour fermer le cycle B sur une proline énantio pure sera par exemple reprise en 2015 par Zheng et ses collaborateurs (*i.e.* synthèse de la (-)-14,15-dihydrosécurinine).^[318] L'annélation de l'azacycle **A** par $\text{S}_{\text{N}}2$ intramoléculaire telle que lors de la transformation de **477** en **478** (Schéma 108) est une approche que sera retrouvée dans les travaux de synthèse totale des équipes de recherche de Kerr (2006 et 2008)^[308,309], Snyder (2013)^[299] ou encore Zheng (2015)^[318]. Les tactiques de formation du buténolide par oléfination/condensation avec une molécule de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ou par estérification/oléfination avec le composé $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ seront de même reprises par Wood (2010 et 2012),^[298,312] Srihari (2012),^[314] ou encore Gademann (*i.e.* 2017, synthèse d'un aquilégiolide silylé, *vide infra*)^[293].

Les synthèses de totales de Heathcock, Jacobi et Magnus marquent le début de l'engouement du reste de la communauté autour des alcaloïdes de *Securinega*. Cette période coïncide avec la démocratisation d'un nouvel outil en synthèse organique, incarné dès le départ par les catalyseurs de métathèse d'oléfines au ruthénium de Grubbs.^[321] Il résulte de cela qu'à ce jour, près de la moitié des synthèses totales d'alcaloïdes de *Securinega* rapportées dans la littérature font état d'au moins une étape de métathèse cyclisante (RCM) (Schéma 109). Liras en 2001 ainsi que Wood en 2010 et 2012 font appel à la RCM pour refermer facilement le

cycle **C**.^[297,298,312,318] Les groupes d'Alibés en 2004 et de Thadani en 2009 se servent de cette technologie pour refermer le fragment buténolide avec de très bons rendements de 78%.^[305,311] Honda en 2004, et Yang/Li en 2013 font usage de catalyseurs de RCM pour anneler les cycles **C** et **D** simultanément.^[306,307,316] Figueredo quant à elle utilise cette approche pour refermer aisément le cycle azépane du substrat **489**.^[302] Finalement, Kerr et ses collaborateurs se démarquent par le fait qu'ils se servent de la métathèse pour incrémenter de la complexité structurale au système moléculaire travaillé.^[308,309] Lors de leur synthèse de la (+)-*ent*-phyllanthidine (**415**), les auteurs construisent le 1,2-oxazinane fonctionnalisé **493**, et traitent celui-ci en présence du catalyseur de métathèse de seconde génération de Grubbs pour générer en une seule étape le cœur oxazabicyclo[3.3.1]nonane de la phyllanthidine (**494**).^[308]

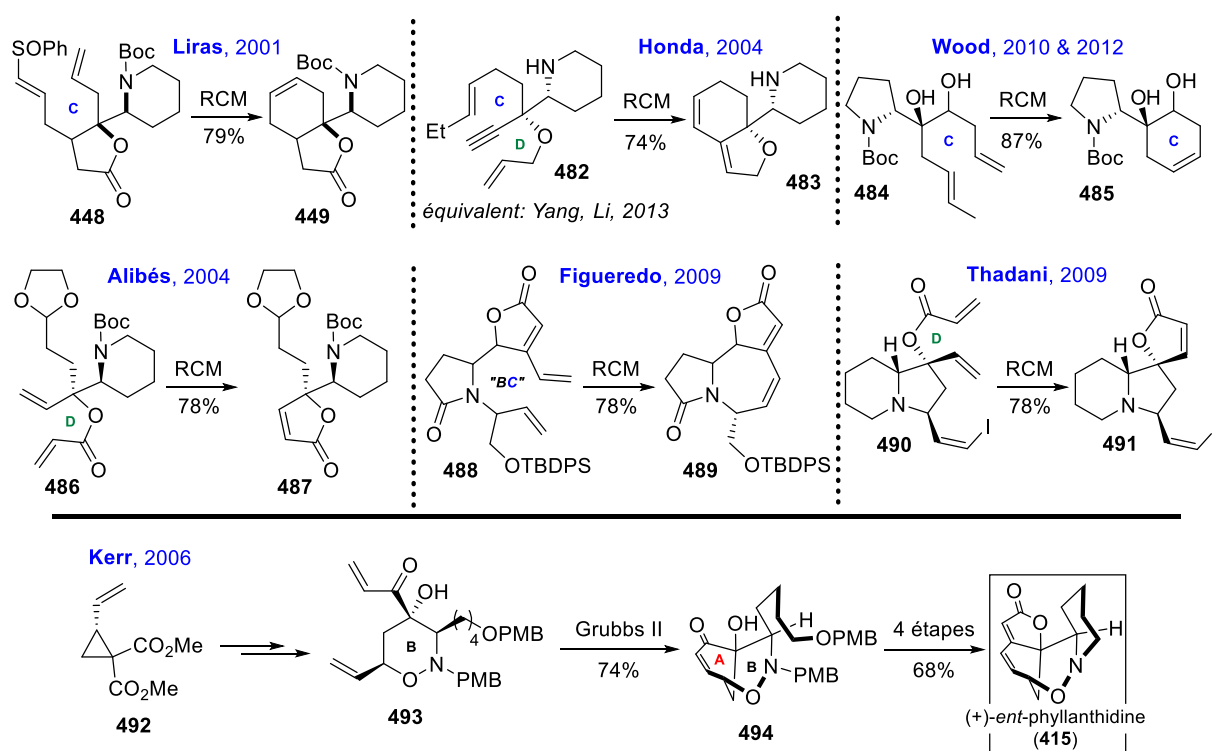


Schéma 109 – Métathèse cyclisante et synthèses d'alcaloïdes de *Securinega*.

Les équipes de recherche de Snyder en 2013,^[299] puis de Porée en 2015,^[322] s'attachent à développer une approche moderne de la construction du cœur tricyclique **BCD** des (nor)sécurinanes (Schéma 110). Dans les deux cas, les auteurs annèlent directement les cycles **C** et **D** sur un cycle dérivé de la proline (**B**). Snyder opte pour une réaction de type Stetter intramoléculaire sur le composé **496a** catalysée par le carbène *N*-hétérocyclique **463**, pour générer la molécule **497** avec 31% de rendement. L'auteur qualifie cette transformation de [3+2] formelle, et dresse une analogie avec la réaction de Pauson-Khand. Inspiré par ce travail, Porée développe à son tour une approche élégante du motif **497** via une réaction d'Hétéro-Pauson-Khand appliquée au substrat **496b**, avec un rendement chimique de 50% dans les meilleures

conditions. Les deux auteurs parviennent donc à introduire toute la complexité du motif buténolide-azabicyclo[3.2.1]octane en une seule étape de synthèse à partir d'une molécule de structure simple (**496**), issue d'un acide aminé naturel (*i.e.* la proline).

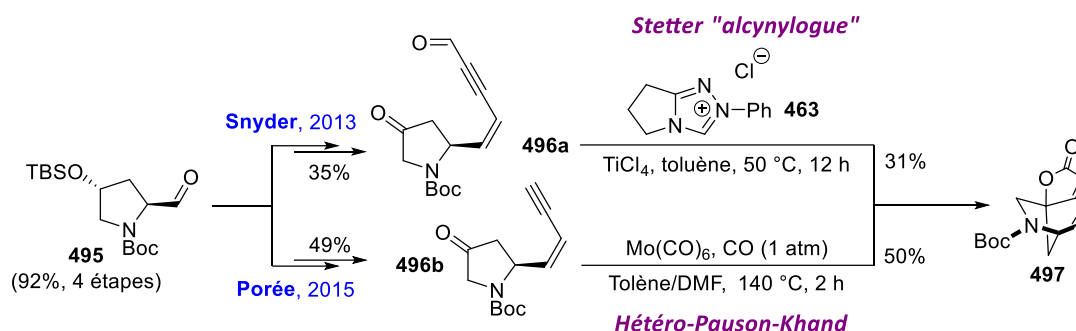


Schéma 110 – Approches modernes de la construction du cœur BCD des (nor)sécurinanes.

Weinreb publie en 2008 la première synthèse totale de la (–)-sécu'amamine A (Schéma 111). Comme c'est le cas pour beaucoup de chimistes, il débute sa synthèse avec une structure dérivée de la proline (**498**). La molécule est greffée en 7 étapes avec un bras fonctionnalisé comportant la totalité des atomes de carbones qui seront transposés dans la molécule finale. De manière élégante, Weinreb et ses collaborateurs initient une annélation du cycle B par addition de 1,4-aza-Michael de l'atome d'azote de la proline sur la chaîne aliphatique fonctionnalisée. La coupure oxydante de la seconde oléfine de la structure révèle ensuite une fonction carbonyle dans **500**. En présence de méthanolate de sodium dans le méthanol, Les cycles C et D sont successivement refermés par une condensation aldolique suivie d'une transestérification pour fournir la molécule **501** avec 33% de rendement à partir du matériel de départ ouvert **499**. L'aménagement fonctionnel de la structure en 5 étapes de synthèse conduit finalement à la molécule naturelle (**404**) avec un rendement global de 8,9% en 15 étapes. Smith emploiera en 2015 la même tactique de fermeture du cycle C dans sa synthèse de **404**.^[317]

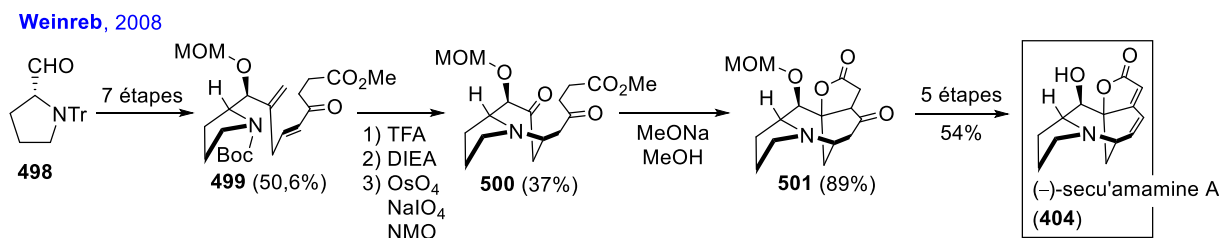


Schéma 111 – Synthèse asymétrique de la (–)-sécu'amamine A, Weinreb, 2008.

Jiang et ses collaborateurs développent récemment une synthèse asymétrique non peu similaire à celle de Magnus en 1992 (Schéma 112).^[235] Les auteurs construisent dans un premier temps la (–)-norsécurinine (**395**) *via* une stratégie classique de fermeture du cycle C par métathèse (*i.e.* similaire au travail de Wood, *vide supra* Schéma 109), une annélation du cycle B

par substitution nucléophile intramoléculaire, et une fermeture du buténolide **D** par oléfination de Wittig. Les auteurs montrent qu'il est aisé de rouvrir le squelette du norsécurinine (–)-**395** en quaternarisant l'atome d'azote puis en déplaçant l'ammonium résultant de la position allylique par traitement avec un nucléophile mou pour donner la molécule **503**. Le groupement carbamate de cette dernière est ensuite déprotégé en présence de zinc métallique, et une réaction de 1,6-aza-Michael est initiée en présence d'ammoniaque. La saponification de l'acétate conduit ensuite à la (–)-niruroïdine (**383**) avec 58% de rendement. Les auteurs montrent que dans les conditions de Mitsunobu, la molécule naturelle réarrange spontanément pour réadopter un cœur azabicyclo[3.2.1]octane (*i.e.* norsécurinine (**395**)). Jiang applique la séquence d'inversion du centre hydroxylé en α de l'azote, rapportée par Magnus en 1992,^[290,291] et obtient la (–)-épibubbialine (**381**) (voir ORTEP, Schéma 112).^[290,291]

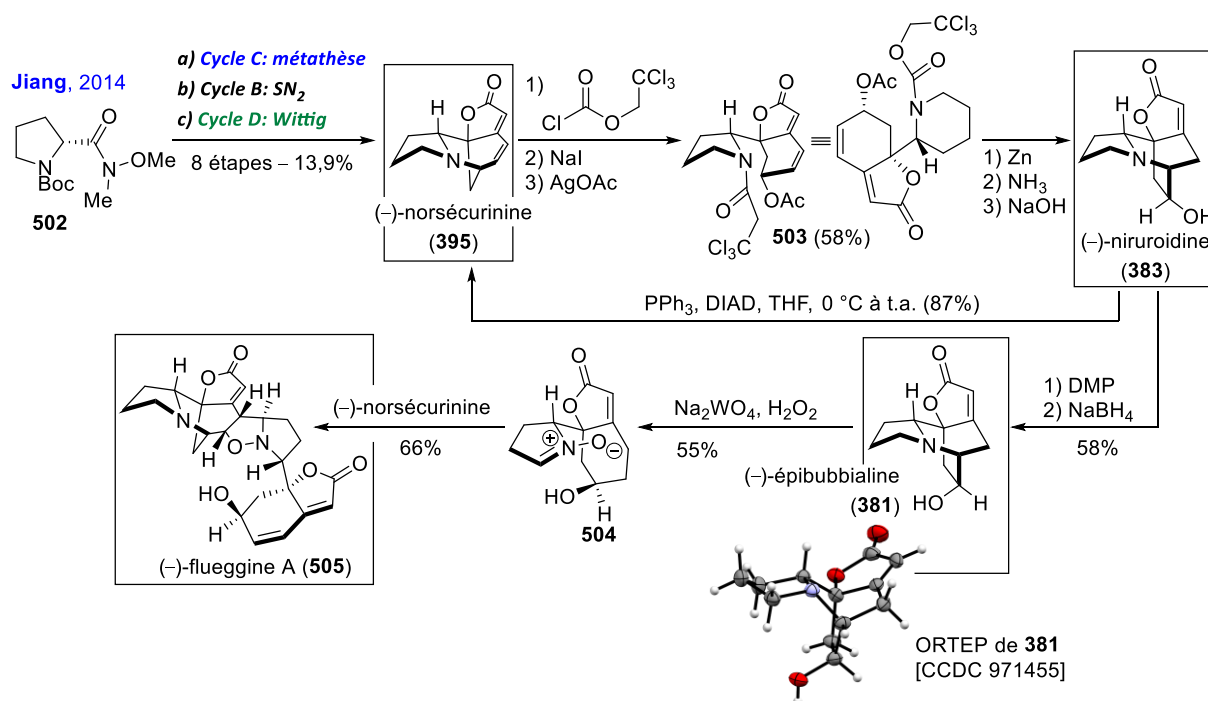


Schéma 112 – Synthèse linéaire de Jiang et réarrangement de la norsécurinine, 2014

La structure est de nouveau réouverte par traitement oxydatif pour former l'intermédiaire *N*-oxyde **504** avec 55% de rendement. Finalement, la molécule réagit avec un équivalent de (–)-norsécurinine (**395**) par cycloaddition 1,3-dipolaire intermoléculaire pour fournir la molécule naturelle dimérique (–)-flueggine A (**505**).

Gleason et ses collaborateurs s'attèlent dernièrement à la synthèse asymétrique de la (–)-virosaine A (**412**).^[319] La séquence réactionnelle s'articule autour d'une étape clé visant à construire un composé « cage » au squelette plus complexe encore que celui de la molécule naturelle (Schéma 113). Le bicycle **506**, préalablement construit en 5 étapes, est simplement chauffé en solution dans l'acide acétique dans un réacteur à microondes pour initier une réaction

domino d'ouverture de l'époxyde par l'azote / déprotection du groupement silylé / cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire. Le système tétracyclique **508** est obtenu avec 92% de rendement à l'issue de cette réaction. La molécule est alors porteuse de toutes les fonctionnalités nécessaires à la finalisation de la synthèse, accomplie en 6 étapes avec 36% de rendement.

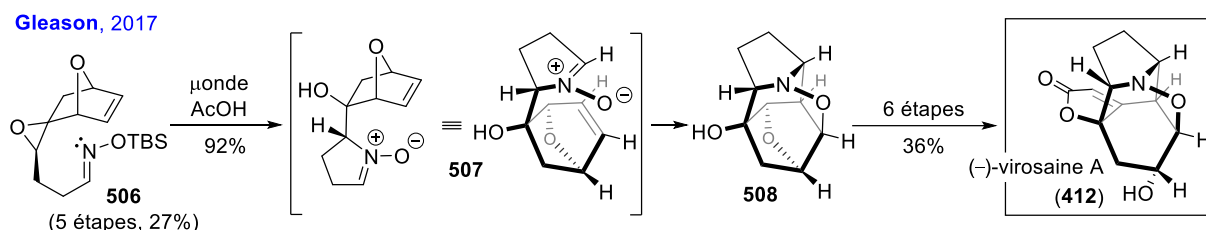


Schéma 113 – Synthèse asymétrique de la virosaine A de Gleason (2017), étape clé.

Gademann et ses collaborateurs mettent au point en 2013 et 2017 une synthèse divergente permettant d'accéder à la (-)-virosaine A (**412**), la (-)-bubbialidine (**379**) et la (+)-bubbialine (**376**) en respectant l'hypothèse biosynthétique selon laquelle l'aquilégolide (**427**) serait le métabolite précurseur de tous les alcaloïdes de *Securinega* (hypothèse initialement formulée par Busqué et de March^[289]).^[315] Les auteurs développent en 2013 et 2017 deux synthèses asymétriques de l'aquilégolide TBDPS-protégé **510**, permettant d'accéder à un matériel de pureté optique excellente en 11 et 7 étapes avec respectivement 1,6% et 15% de rendement global (*NB* : la molécule est obtenue en mélange 5:1 et 3,3:1 avec son épimère en jonction de cycle, le ménisdaurilide TBDPS-protégé) (Schéma 114).

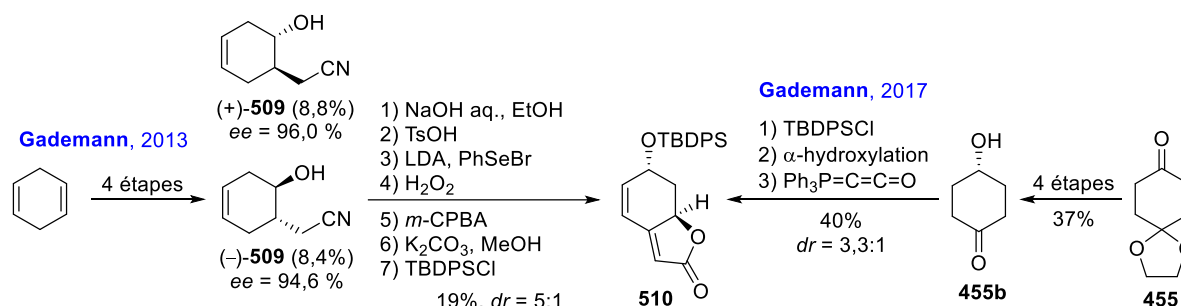


Schéma 114 – Synthèses de l'aquilégolide TBDPS-protégé **510**.

La synthèse de Gademann débute avec la formation du cétène acétal silylé **511** en présence de triflate de triisopropylsilyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane (Schéma 115). La molécule n'est pas chromatographiée, et est directement engagée dans une réaction de Mannich vinylogue selon la procédure de Busqué et de March.^[289] La réaction procède diastéréosélectivement avec un rendement chimique de 90% et seuls 2 produits (**512a,b**) sont formés dans un ratio 1:1, présentant tous deux une relation de stéréochimie antipériplanaire entre l'azote de la pyrrolidine et l'oxygène du buténolide. Le groupement protecteur de l'azote du composé **512b** est clivé en conditions acides pour donner l'ammonium **513** avec 96% de

rendement. Les auteurs initient une addition intramoléculaire de l'azote sur l'insaturation en δ du carbonyle (*i.e.* 1,6-aza-Michael) à chaud dans le DMF en présence de K_2HPO_4 , et obtiennent la bubbialidine protégée **514**. Le groupement silylé est aisément retiré par un traitement fluoré pour fournir la molécule naturelle (-)-bubbialidine (**379**), avec un rendement global de 35,7% (5 étapes) à partir de l'aquilégolide protégé (**510**) (ou 0,57% à partir du cyclohexadiène).^[315] De la même manière, à partir du diastéréoisomère **512a**, les auteurs annoncent synthétiser la (+)-bubbialine (**376**) (*NB* : pas de rendement donné).^[293,315]

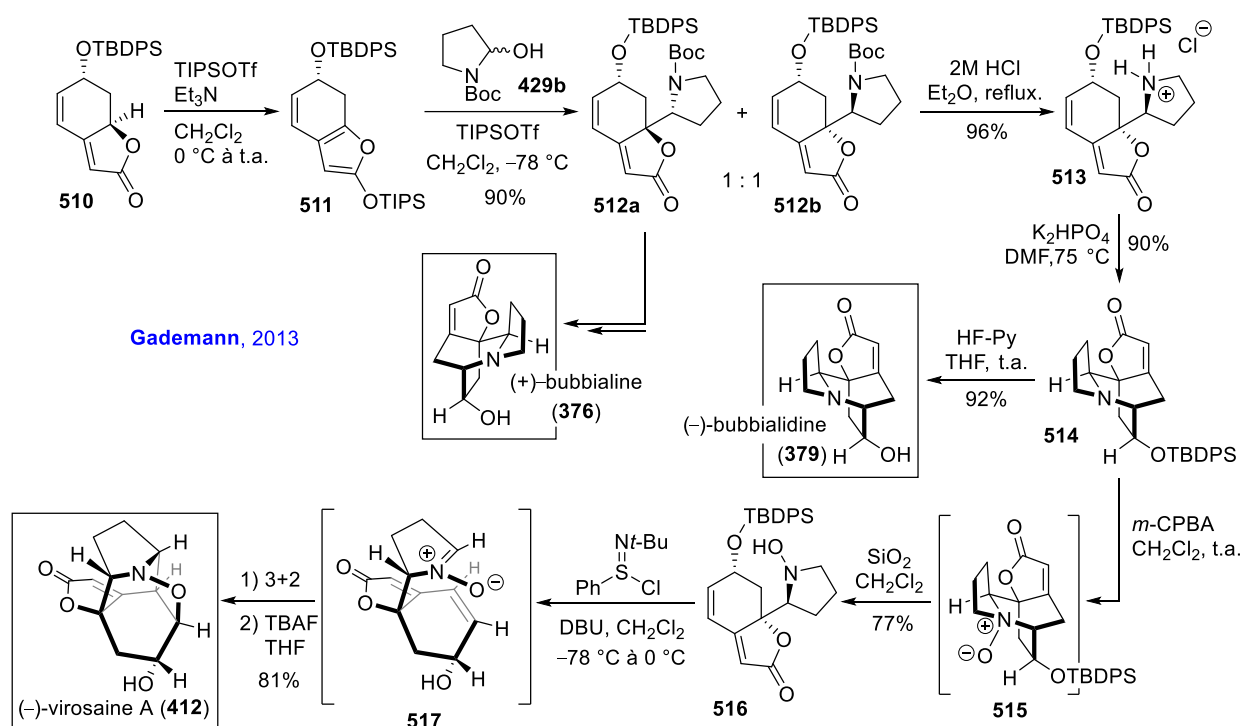


Schéma 115 – Synthèse divergente de Gademann (2013).

Gademmann exploite une réouverture du motif azabicyclo[2.2.2]octane en générant la nitronne de **515** par oxydation au *m*-CPBA de l'intermédiaire avancé **514**. Cette fonctionnalité subit une élimination de Cope au contact de l'acidité de la silice, conduisant à la molécule **516** avec 77% de rendement. Une oxydation du fragment azoté au chlorure de *N-tert*-butylbenzènesulfonimidoyl en présence de DBU conduit à la formation de la nitronne correspondante **517**, qui réagit alors à son tour spontanément avec l'oléfine dipolarophile de la structure pour fournir après déprotection au TBAF la (-)-virosaïne A (**412**).

Gademann, 2017

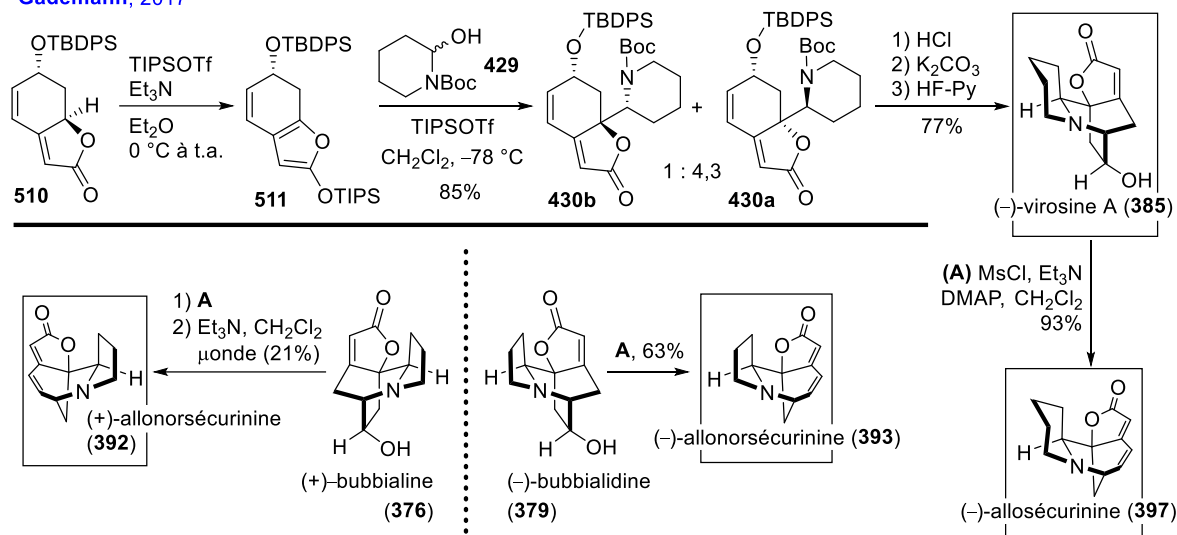


Schéma 116 – Synthèse totale de la (-)-viroisine A (**385**), Gademann (2017)

et réarrangements vers le squelette (nor)sécurinane.

Le même auteur décrit en 2017 la synthèse de la (-)-viroisine A (**385**) selon une séquence similaire (Schéma 116). Il synthétise la paire de diastéréoisomères **430a/430b** dans un ratio 4,3:1 identique à celui décrit par Busqué et de March pour les mêmes molécules. Il emmène par la suite le matériel dans une séquence réactionnelle de déprotection du Boc / 1,6-aza-Michael / déprotection du TBDPS pour générer le néosécurinane **385** avec 77% de rendement. Selon des conditions réactionnelles adaptées des travaux de Horii et Magnus,^[237,290-292] le mésylate de la (-)-viroisine A (**385**) réarrange spontanément *in situ* pour donner la (-)-allosécurinine (**397**) avec 93% de rendement. De la même manière, le mésylate de la (-)-bubbialidine (**379**) réarrange *in situ* pour fournir la (-)-allonorsécurinine (**393**) (jamais isolée dans la nature à ce jour). Finalement, lorsque la (+)-bubbialine est mésylée, le produit obtenu peut être chauffé dans un réacteur à microondes en présence de triéthylamine pour générer le norsécurinane (+)-allonorsécurinine (**392**) avec 21% de rendement.

La haute efficacité du processus de réarrangement déshydratant des néo(nor)sécurinanes que l'on dénommera TRANS (*vide infra*, Schéma 117) (*e.g.* **376**, **379**, **385**), car présentant une relation de stéréochimie antipériplanaire entre l'azote du cycle **A** et le groupement hydroxyle, est cohérent avec le mécanisme biosynthétique proposé par Jiang et Gademann.^[235,293] De même, au regard des faibles rendements obtenus dans la littérature pour le réarrangement des néo(nor)sécurinanes CIS [*e.g.* (+)-sécurinol A (**386**) (13%, Horii 1965)^[237], (+)-bubbialine (**376**) (21%, Gademann 2017)^[293]], il est raisonnable de penser que ces molécules ne sont pas les précurseurs biosynthétiques des (nor)sécurinanes.

I.5 Proposition d'une biogénèse aldolique et objectifs

À la vue des informations rapportées dans la littérature, il semble raisonnable de s'avancer pour dire que tous les diastéréoisomères des alcaloïdes de *Securinega* existent probablement dans la nature, dans des espèces variées de plantes de la famille Phyllanthaceae, mais également chez d'autres familles d'angiospermes telles que les Winteraceae, dans lesquels 2 néonorsécurinanes ont été retrouvés,^[229] ou encore chez les Ranunculaceae et Menispermaceae, dans lesquels ont été retrouvés les précurseurs biosynthétiques supposés des sécurinanes (*i.e.* aquilégiolide (**427**) et ménisdaurilide (**426**)).^[285,323]

La voie de la biogénèse explorée par Busqué/de March et Gademann est convaincante en ce sens que le ménisdaurilide (**426**) et l'aquilégiolide (**427**) occurent naturellement dans des plantes fabriquant des (néo)(nor)sécurinanes. Ces auteurs formulent l'hypothèse selon laquelle l'azacycle **A** serait installé sur la structure *via* une réaction de Mannich vinylogue. Cependant, ces mêmes auteurs montrent que le passage par une telle réaction ne génère que deux diastéréoisomères (parmi quatre potentiels). Par cette voie, il n'est donc possible de générer *in fine* que les molécules naturelles dans lesquelles l'atome hydrogène au pied de l'azote est « *exo* » (Schéma 117). Cette observation est contradictoire avec le fait que la nature puisse tout aussi aisément construire les diastéréoisomères « *endo* » de ces molécules. Le Schéma 117 explore la possibilité d'une autre voie biosynthétique, faisant intervenir une condensation aldolique entre le ménisdaurilide/aquilégiolide (**426/427**) et l'aldéhyde **512a**, qui serait issu d'une oxydation de la cadavérine (**419**) (*i.e.* elle-même est métabolite de la lysine (**418**)). Cette hypothèse biosynthétique s'étend bien entendu aux (néo)norsécurinanes, par simple suppression d'un méthylène dans l'aldéhyde de départ **512a** (*i.e.* issu de l'ornithine). Une condensation du motif **426** avec un acide activé dérivé de **512a** n'est pas à exclure, mais semble moins plausible.

Dans l'hypothèse exposée, l'alcool secondaire du système ouvert résultant de l'aldol **513** serait ensuite réoxydé pour permettre à l'amine terminale de condenser sur le carbonyle et ainsi conduire à une imine **514**. Les deux diastéréoisomères générés peuvent alors être réduits potentiellement sur les faces *exo* et *endo* de la pipéridéine (avant ou après la cyclisation du motif azoté sur la position insaturée en δ de la lactone). Une fois le cycle B refermé et l'imine réduite, on dénombre quatre produits néo(nor)sécurinanes possibles : (1) **TRANS-*exo*** ; (2) **TRANS-*endo*** ; (3) **CIS-*exo*** ; (4) **CIS-*endo***. Les produits **TRANS** sont ensuite prompt à subir le réarrangement déshydratant vers le squelette azabicyclo[3.2.1]octane. Les (nor)sécurinanes *exo* et *endo* peuvent ainsi être obtenus. Cela représente un total de 12 couples d'énantiomères (néo)(nor)sécurinanes. L'intégralité de ces molécules a précédemment été illustrée en Figure 31 (paragraphe I.1).

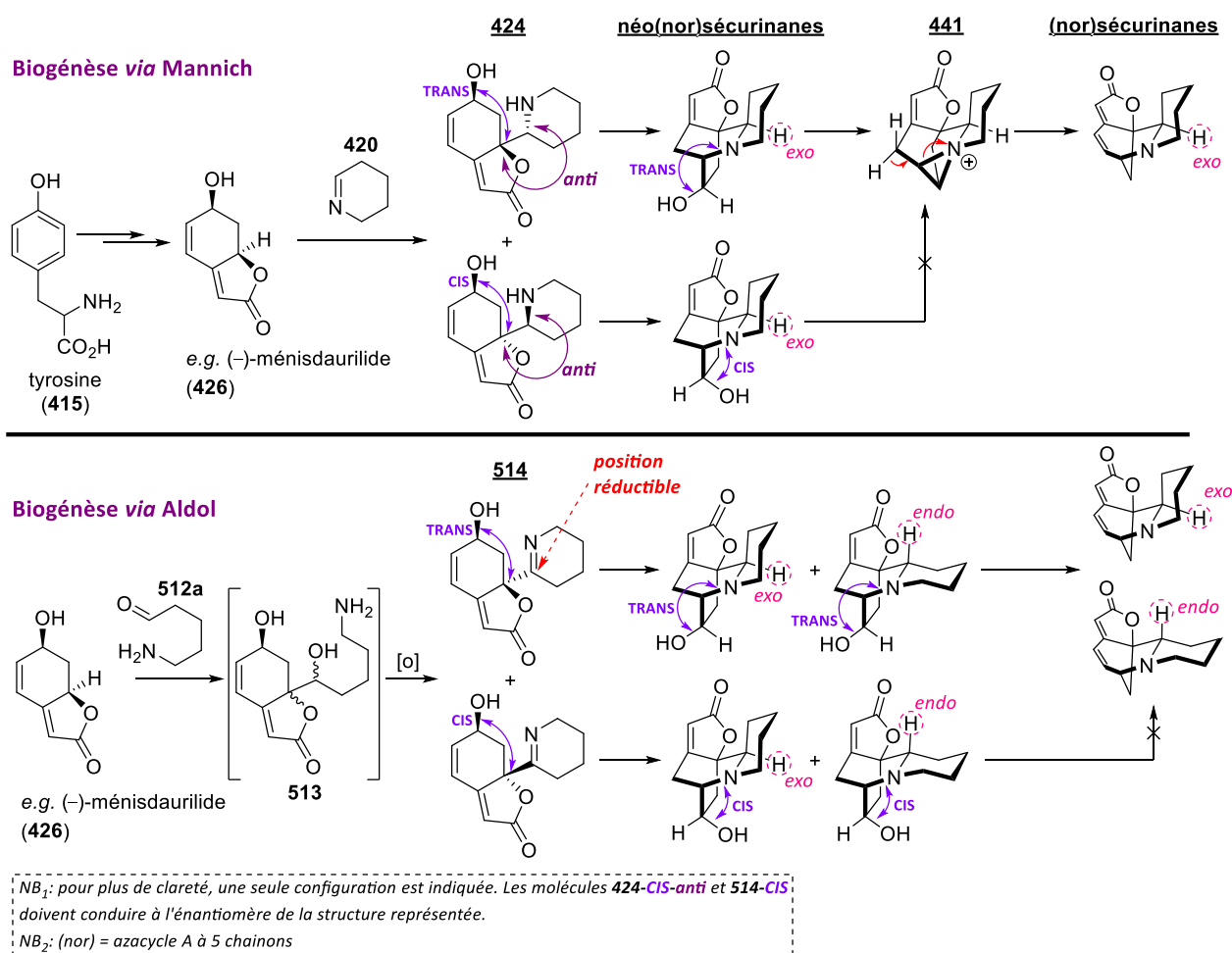


Schéma 117 – Biogénèse: Mannich versus Aldol.

Afin de tenter d'apporter des preuves pour étayer cette proposition de biogénèse aldolique, il sera nécessaire de développer une séquence synthétique analogue permettant de générer au moins un énantiomère de chacun des 12 couples de (néo)(nor)sécurinanes. La molécule de départ, le ménisdaurilide (426), pourra être synthétisée par désaromatisante oxygénante d'un motif phénolique simple et commercial, médiée à l'iode hypervalent.

II. Synthèse totale divergente et asymétrique de 12 alcaloïdes de *Securinega*

II.1 Analyse rétrosynthétique

Dans le but d'apporter des arguments supplémentaires en faveur du mécanisme biosynthétique proposé au paragraphe précédent, la stratégie de synthèse envisagée vise à faire apparaître un métabolite connu de la tyrosine chez les angiospermes, l'acide 4-hydroxyphénylacétique (**515**).^[324] L'analyse rétrosynthétique est illustrée au Schéma 118. Dans un premier temps, il est établi que les (nor)sécurinanes peuvent être obtenu par un réarrangement dans les conditions de Mitsunobu.^[235,290,291] Tout comme proposé précédemment, les néo(nor)sécurinanes pourraient à leur tour être obtenus à partir des imines **514** via une séquence de réduction/addition de Michael en δ du carbonyle. La fonctionnalité imine pourrait être établie au travers d'une réaction domino de Staudinger/aza-Wittig sur une cétone obtenue après oxydation des produits de condensation aldolique. Le ménisdaurilide (**426**) pourrait à son tour être obtenu après réduction de l'énone et élimination du groupement alkyloxy sur le bicyclic **517**. Cette molécule pourrait alors résulter d'une annélation selon un mode 1,4-oxa-Michael de l'acide carboxylique de **516** sur le motif diénone. Finalement, le composé **516** pourrait à son tour être obtenu par simple désaromatisation oxygénante de l'acide 4-hydroxyphénylacétique (**515**).

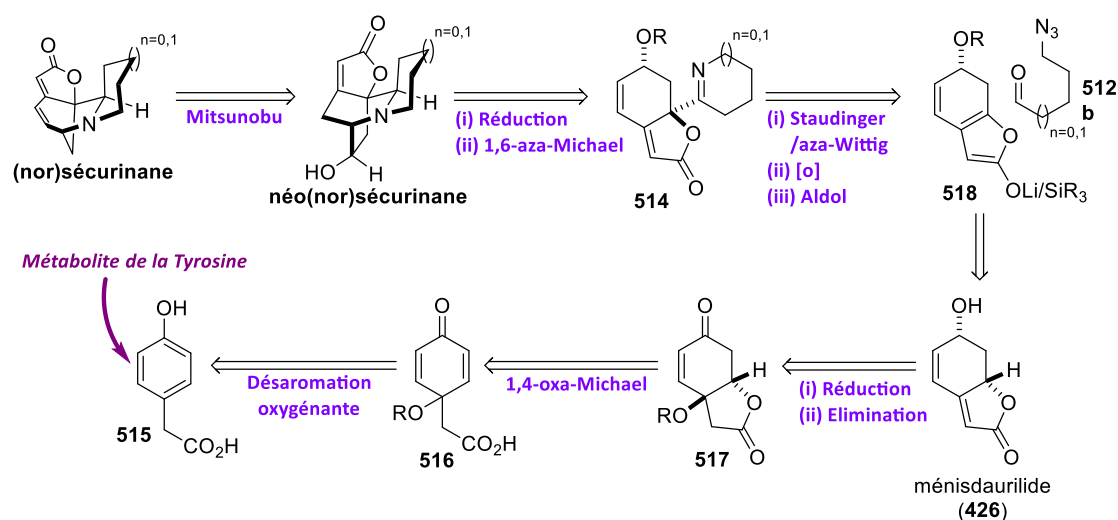


Schéma 118 – Analyse rétrosynthétique bioinspirée.

II.2 Synthèse du ménisdaurilide

II.2.a Synthèse racémique

La réaction d'aldol requérant un groupement protecteur sur l'alcool secondaire du ménisdaurilide, c'est vers le dérivé silylé **522** que les efforts de synthèse s'orientent dans un premier temps (Schéma 119). L'acide commercial **515** est soumis à une réaction de désaromatisation oxygénante dans les conditions classiques,^[37] médiée par le DIB dans le méthanol. Après une heure de réaction à température ambiante, l'analyse par RMN ¹H du brut réactionnel montre une conversion vers le produit désaromatisé **516** totale et propre (*vide infra*, Figure 33, spectre **b**). L'énone obtenue est instable au contact de la silice (*i.e.* réaromatisation, cyclisation, dégradation, *etc.*) et sa purification donne des résultats peu reproductibles, voire désastreux sur échelle multi-grammes (*e.g.* 26–60% sur 500 mg de **515**; 4% sur 5 g de **515**). De manière satisfaisante cependant, lorsque le milieu réactionnel de désaromatisation est directement acidifié (*i.e.* TsOH, TFA) dès qu'il est constaté par RMN ¹H que la réaction est totale, alors la molécule cyclise spontanément *in situ* selon une réaction d'oxa-Michael pour donner le bicycle **517** (*vide infra*, Figure 33, spectre **c**). Cette molécule est en revanche aisément sujette à la réaction inverse de rétro-Michael en conditions basiques, au contact de la silice ou encore à chaud (*i.e.* observé à 35 °C à l'évaporateur rotatif), et doit en conséquence être manipulée à froid avec précaution, une fois sa formation observée en RMN ¹H. Le brut réactionnel de cyclisation est donc directement réduit au borohydrure de sodium dans un mélange THF/MeOH (9:1) à 0 °C pour générer l'alcool secondaire **519** sous la forme d'un unique diastéréoisomère (*vide infra*, Figure 33, spectre **d**). Cette molécule est parfaitement stable en solution mais se montre sensible en conditions acides (*e.g.* silice, traitement aqueux acide prolongé) et tend à régénérer l'acide de départ de la séquence (**515**). En conséquence, l'hydrolyse acide des sels de bore en fin de réaction (HCl 1M) doit être écourtée pour éviter toute dégradation de la molécule.

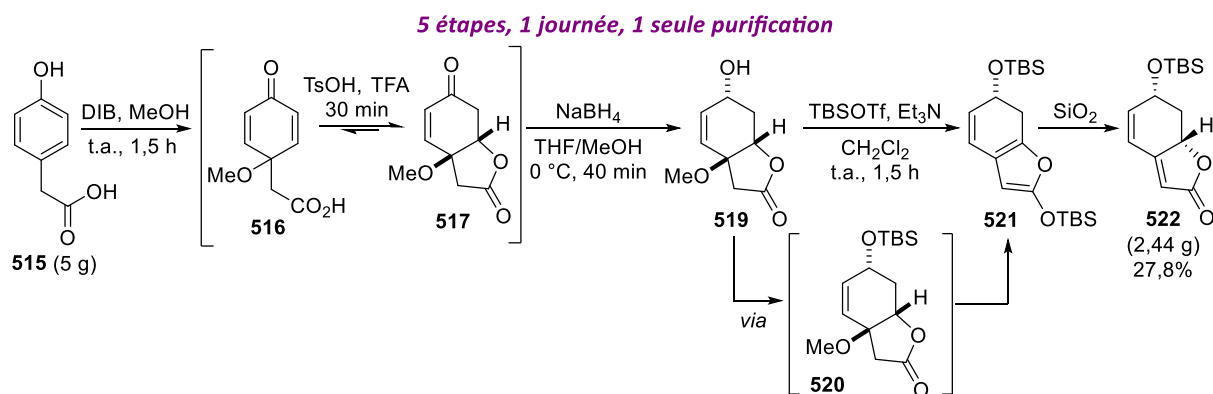
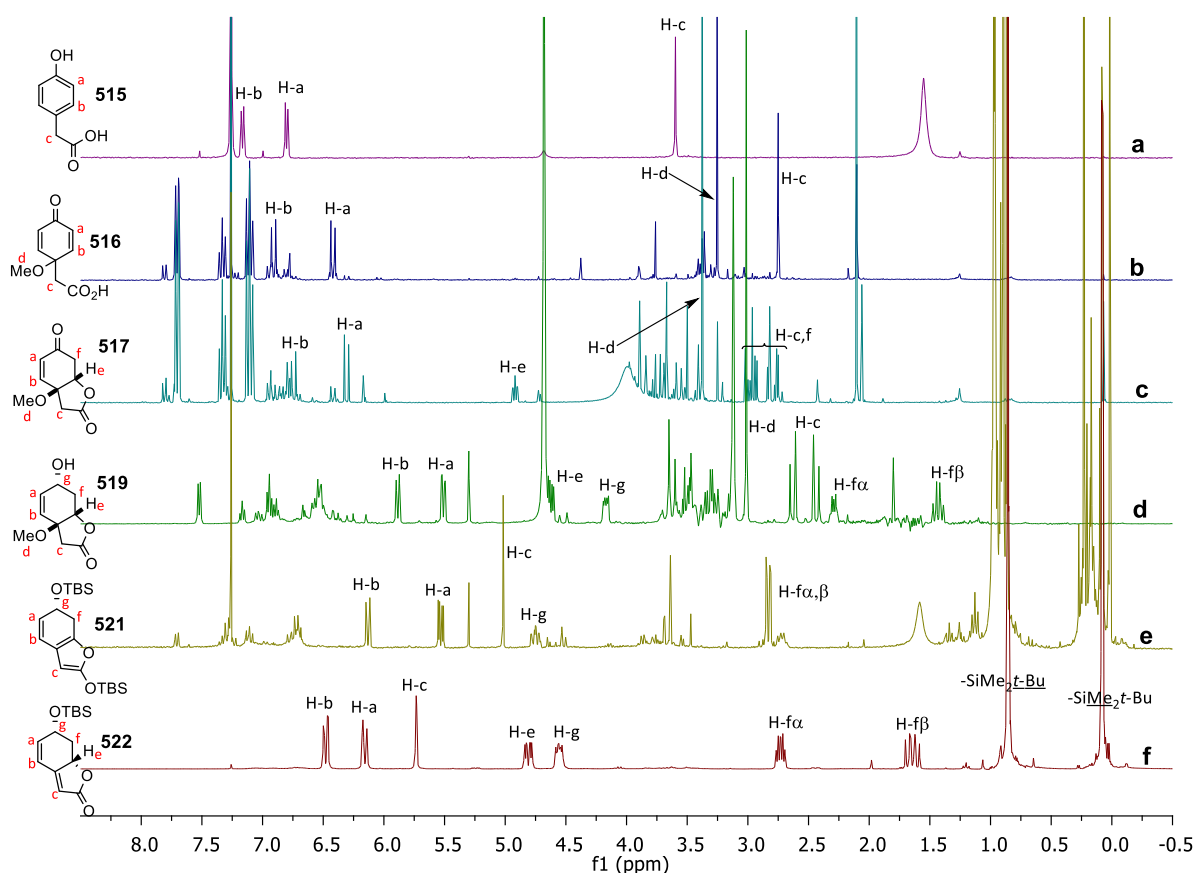


Schéma 119 – Synthèse en 1 journée du ménisdaurilide protégé **522**.



Spectres RMN ^1H dans CDCl_3 (300 MHz) : **a)** Composé **515**, pur. **b)** Brut réactionnel après désaromatisation au DIB. **c)** Brut réactionnel après 1,4-oxa-Michael. **d)** Brut réactionnel après réduction avec NaBH_4 . **e)** Brut réactionnel après traitement TBSOTf. **f)** Après purification.

Figure 33 – Suivi RMN ^1H de la séquence réactionnelle conduisant au ménisdaurilide.

De manière très satisfaisante, l'alcool **519** est le seul produit détectable en RMN ^1H , et les sels de bore (excès de masse) sont simplement méthanolysés et éliminés *in vacuo* sous la forme de $\text{B}(\text{OMe})_3$. Sans purification aucune, le matériel est ensuite directement traité avec un excès (3 equiv.) de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane pour générer avec une conversion quantitative le cétène-acétal silylé **521** (Figure 33, spectre **d**). Il est expérimentalement indispensable de procéder à la méthanolyse des sels de bore dans l'étape précédente, sans quoi l'intermédiaire monosilylé **520** est majoritairement isolé. De façon intéressante, le composé **521** est chromatographiable sur une silice désactivée à la triéthylamine. Au contraire, lorsque le brut réactionnel est déposé sur une silice non-désactivée, le fragment cétène-acétal silylé est hydrolysé en quelques minutes avec une excellente diastéréosélectivité (*i.e.* le produit est déposé sur la silice sans élution 3 à 4 minutes avant de procéder à la purification) pour générer en sortie de colonne chromatographique le ménisdaurilide TBS-protégé **522** avec 27,8% de rendement sur 5 étapes ($dr > 95:5$, séparables sur colonne de silice). Cette séquence réactionnelle ne comporte qu'une seule étape de

purification et les temps de réaction sont courts (*i.e.* < 1,5 heures), rendant par conséquent celle-ci réalisable par un seul opérateur en moins de 8 heures. Par ailleurs, le cétène-acétal silylé **521** peut aisément être régénéré en 5 minutes à 0 °C dans dichlorométhane à partir du (-)-ménisdaurilide TBS-protégé **522**, et ce par réaction avec le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine (Schéma 120). Comme stipulé plus haut, la molécule est parfaitement chromatographiable sur une silice désactivée avec Et₃N. Le composé est parfois isolé en mélange avec le sous-produit d'hydrolyse de l'agent de silylation, TBS-OH, qui est cependant aisément éliminé *in vacuo* à température ambiante (en quelques heures).

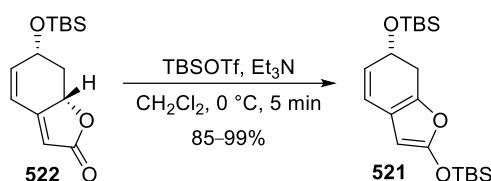
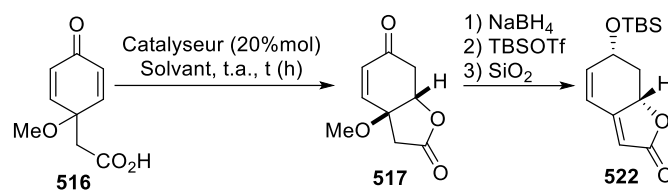


Schéma 120 – Formation du cétène-acétal silylé **521**.

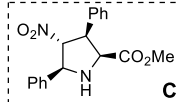
II.2.b Tentatives de désymétrisation

Dans le but de développer une synthèse asymétrique des alcaloïdes de *Securinega*, il est impératif d'accéder à l'intermédiaire **522** de manière énantio pure. La chiralité devrait naturellement être introduite lors de l'annélation du bras acide en β du carbonyle. Malheureusement toutes les tentatives de désymétrisation sur cette étape se sont soldées par un échec. Une liste non exhaustive des résultats obtenus est dressée au Tableau 14. Dans le meilleur cas, l'acide phosphorique chiral **C7** permet d'obtenir le ménisdaurilide avec un excès énantiomérique médiocre de 16% et un rendement chimique inexploitable de 5%. La faiblesse des énatioinductions observées est attribuée au caractère réversible et stéréo-incontrôlé de l'équilibre entre les formes ouverte **516** et fermée **517**.

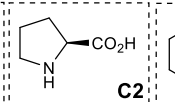
Tableau 14 – Tentative de désymétrisation : oxa-Michael.



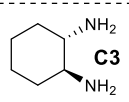
Entrée	Cata.	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (522)	ee (522)
1	C1	CH ₂ Cl ₂	t.a.	40	38%	4%
2	C2	MeCN	t.a.	16	8%	–
3	C3	CH ₂ Cl ₂	t.a.	16	17%	2%
4	C4	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	25%	–
5	C5	CH ₂ Cl ₂	t.a.	16	25%	–
6	C6	CH ₂ Cl ₂	t.a.	48	37%	4%
7	C7	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	5%	16%
8	C7	CH ₂ Cl ₂	0 °C	240	18%	8%
9	C8	CH ₂ Cl ₂	t.a.	48	42%	4%
10	C9	CH ₂ Cl ₂	t.a.	20	40%	–



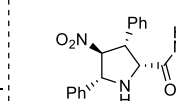
C1



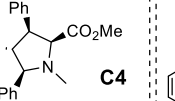
C2



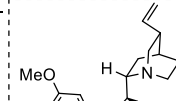
C3



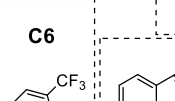
C4



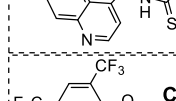
C5



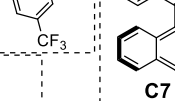
C6



C7



C8



C9

À la vue de ces résultats très décevants, il est envisagé d'altérer la séquence réactionnelle pour s'affranchir du caractère réversible de l'addition d'oxa-Michael. Le dérivé *tert*-butoxylé **523** est préparé préalablement avec 84% de rendement (Schéma 121). La molécule est désaromatisée au DIB en présence d'éthylène glycol, pour générer dans les meilleures conditions le produit **524** avec un faible rendement de 36%. De manière intéressante, le bras glycolique peut être amené à cycliser énantiosélectivement en présence de la diamine chirale **525** et de *N*-Boc-L-Proline (15 %mol pour chaque) dans le toluène. La molécule bicyclique **526** est obtenue avec 36% de rendement et 92% *ee* après 72 h de réaction. La déprotection du groupement *tert*-butyle au TFA, suivie de la cyclisation d'oxa-Michael en présence d'acide tosylique puis de la réduction diastéréosélective de la cétone (*dr* = 90:10) conduit au tricycle **527** avec 21% de rendement. Afin d'éliminer le bras dioxane, une large gamme de conditions opératoires sont testées sur le substrat, sans succès. Lorsque la molécule est traitée en présence d'un excès de DBU (6 equiv.) et de TBSCl

(5 equiv.) au reflux du toluène pendant 16 h, conduisant principalement à de la dégradation et seul le produit de mono-élimination **528** est isolé avec 15% de rendement.

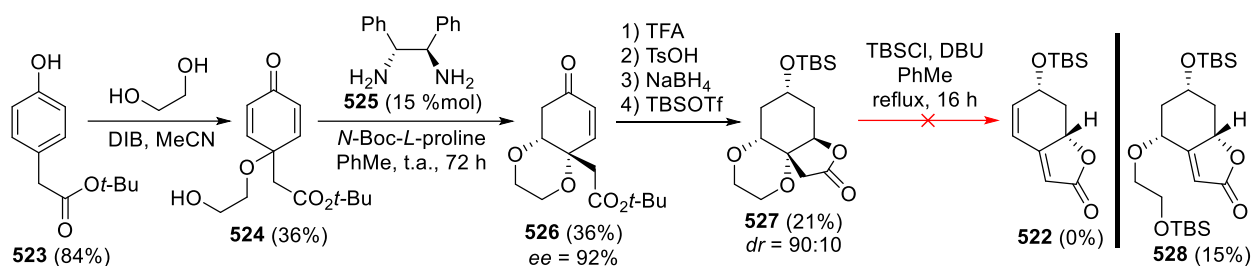


Schéma 121 – Tentative de modification de la séquence.

En résumé, la molécule **527** est obtenue après 6 étapes de synthèse avec un rendement médiocre de 2,7%. La faiblesse des rendements chimiques, la durée de la séquence (l'étape de cyclisation à elle-seule se déroule sur 3 jours) et la difficulté d'accéder à des excès énantiomériques acceptables sont des arguments allant contre la poursuite des efforts dans cette direction.

II.2.c Résolution par HPLC semi-préparative

En conséquence des résultats présentés au paragraphe précédent, la décision est prise de procéder à la résolution du mélange racémique par des méthodes conventionnelles. Dans un premier temps, de multiples copules chirales (acides aminés, esters mandéliques, *etc.*) sont installées sur l'alcool secondaire en vue d'essayer de séparer les diastéréoisomères résultants par simple colonne chromatographique sur gel de silice. Malheureusement aucune séparation n'a jamais été observée.

De manière tout à fait satisfaisante cependant, les deux énantiomères du ménisdaurilide protégé **522** sont aisément séparables par HPLC chirale semi-préparative (Figure 34). Typiquement, 1 g de matériel peut être injecté en 15 itérations de 40 mg sur une durée totale de 15 heures (colonne semi-préparative, 250 x 4,6 mm), générant *in fine* 400 mg de chaque énantiomère (*i.e.* rendement de purification 80%).

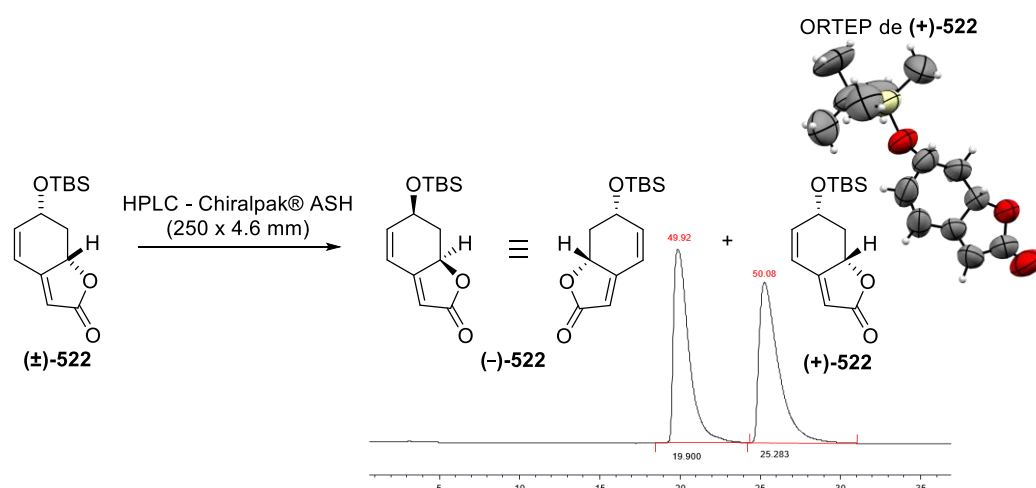


Figure 34 – Résolution sur HPLC chirale semi-préparative du racémique **522**.

En 1993, Yamasaki et ses collaborateurs obtiennent la structure cristalline par diffraction des rayons X du *p*-bromobenzoate de (-)-ménisdaurilide, et attribuent en conséquence à la molécule naturelle lévogyre la configuration absolue (6*S*,7*a*R).^[285] La déprotection de l'énantiomère lévogyre (-)-**522**, ($[\alpha]_D^{25} = -58,2$) en présence d'une quantité stœchiométrique d'acide tosylique dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH conduit à la molécule naturelle (-)-ménisdaurilide (**426**) ($[\alpha]_D^{25} = -26,1$), confirmant la configuration absolue de (-)-**522** comme étant (6*S*,7*a*R) (Schéma 122). Étonnamment, lorsque Busqué et de March synthétisent en 2008 l'équivalent TBDPS de la molécule **522**, ils constatent une inversion du pouvoir rotatoire entre la molécule naturelle et la molécule protégée.^[289] En parallèle, de fines lamelles cristallines de l'énantiomère (+)-**522** sont (difficilement) obtenues par la diffusion lente d'une atmosphère saturée en eau (*i.e.* milieu fermé) dans une solution de l'énantiomère dextrogyre dans le DMF (1–2 mg, 50–100 µL). Les cristaux formés diffractent les rayons X et le cliché cristallin résultant est illustré en Figure 34 (*vide supra*). Les configurations absolues sont donc désormais attribuées sans ambiguïté aucune (*i.e.* double preuve).

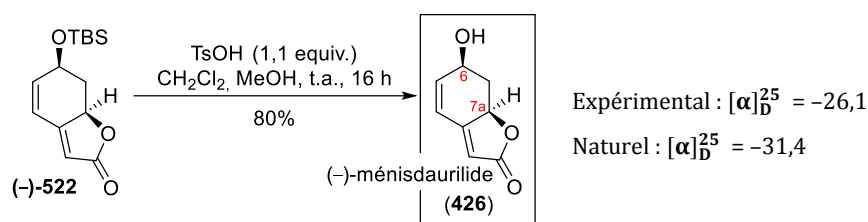


Schéma 122 – Déprotection de (-)-**522** et obtention du (-)-ménisdaurilide (**426**).

II.3 Synthèse totale des néonorsécurinanes & néosécurinanes

II.3.a Synthèse asymétrique des néonorsécurinanes

La séquence opératoire décrite au paragraphe précédent permet d'accéder rapidement à des quantités confortables de ménisdaurilide (protégé) énantiopur (**522**). C'est donc vers l'étape clé de condensation aldolique que les efforts de synthèse sont ensuite dirigés. Un couplage du cétène-acétal silylé dextrogyre (+)-**521** avec le 4-azidobutanal (**512c**) est mis en œuvre au travers d'une réaction de Mukaiyama-aldol vinylogue. Le mélange de diastéréoisomères obtenu (**529**) est ensuite oxydé au Périodinane de Dess-Martin pour générer les cétones (-)-**530a** (**TRANS**) et (+)-**530b** (**CIS**) avec un rendement chimique de 43%. La diastéréosélectivité de la réaction est excellente ($dr = 5:95$) et en faveur du produit présentant une relation de stéréochimie **CIS** entre l'appendice installé et l'alcool protégé. De façon surprenante, la sélectivité CIS/TRANS est à l'inverse de celle qui est observée dans la littérature pour la réaction de Mannich par Busqué/de March et Gademann.^[289,293,315]

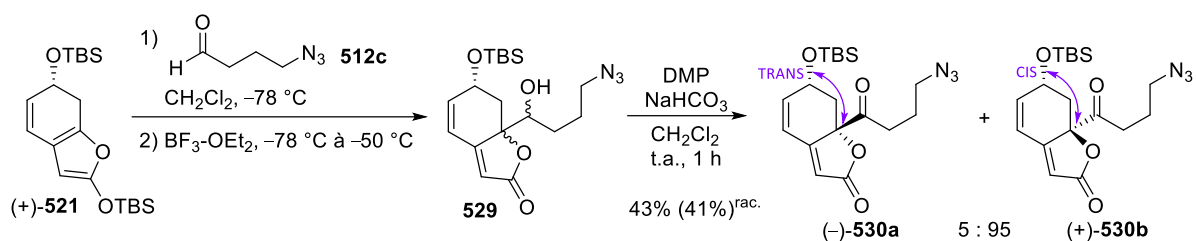


Schéma 123 – Séquence Mukaiyama-aldol / Oxydation. Synthèse des cétones **530a,b**.

Bien que les alcools diastéréoisomères **529** ne soient pas séparés après la réaction de Mukaiyama, il est possible de constater par RMN ^1H que l'un des quatre produits est formé de façon largement majoritaire ($> 80\%$). Afin de tenter d'expliquer la diastéréosélectivité du processus, il est nécessaire de comparer la stabilité des différents états de transition pouvant conduire aux stéréochimies observées dans les produits. Ces états de transitions,^[325] notés **ET11–16**, sont illustrés au Schéma 124. Ainsi, en faisant dans un premier temps abstraction de l'orientation dans l'espace des groupements silylés dans un modèle planaire, il est possible de constater que seules les géométries **ET12** et **ET16** ne font pas apparaître de répulsions stériques directes avec les groupements $-\text{OTBS}$. Le calcul semi-empirique (AM1-D3H4, UHF) fourni par ailleurs l'une des structures de plus basse énergie pour le substrat (+)-(*R*)-**521**, illustrée ci-après (Schéma 124). Cette géométrie calculée place le groupement $-\text{OTBS}$ du cyclohexadiène en position équatoriale, chassant également la partie silylée vers « l'extérieur ». C'est également ce qui est observé à l'état cristallin pour la molécule (+)-**522** (vue équatoriale illustrée au Schéma 124). Dans ce modèle, l'approche du substrat par la face inférieure (approche « **TRANS** », Schéma

124) est bloquée par des deux groupements silylés, tandis que la face supérieure (approche **CIS**) est totalement dégagée. Sur la base de ce modèle, il est possible de proposer que le produit majoritaire issu de la Mukaiyama aldol soit l'alcool (6R,7aR,S)-**529b** issu de l'état de transition **ET12**.

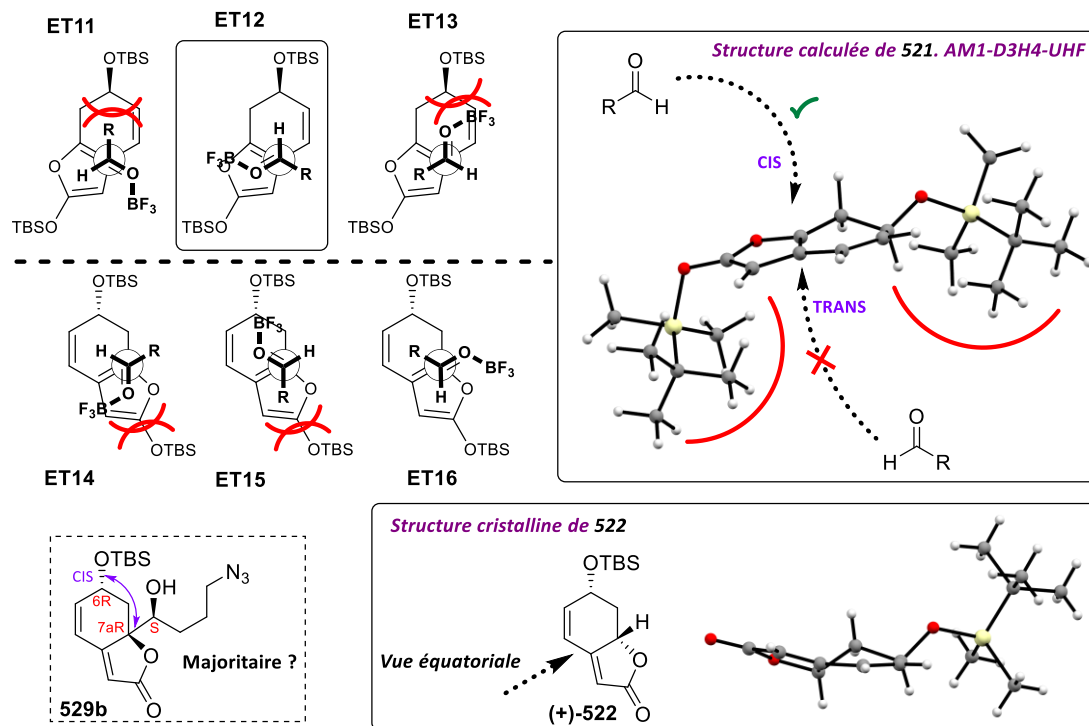


Schéma 124 – Rationnalisation de la diastéréosélectivité, réaction de Mukaiyama-aldol.

La réaction d'aldolisation est également conduite dans des conditions « classiques » en générant un énolate de lithium vinylogue de (+)-**522** avec LiHMDS, préalablement à l'addition de l'aldéhyde **512c** (Schéma 125). Après oxydation du mélange d'alcools **529** au Périodinane de Dess-Martin, le mélange des deux diastéréoisomères (-)-**530a**/(+)-**530b** est isolé avec un rendement global de 73% (74% en séquence racémique) pour un ratio de 86:14, cette fois-ci en faveur du produit **TRANS**. Bien que les alcools intermédiaires n'aient pas été séparés, il semble par RMN ^1H que les deux alcools **TRANS** ainsi que les deux alcools **CIS** soient formés dans des proportions comparables. Ces observations expérimentales traduisent une approche préférentielle de l'aldéhyde selon une trajectoire antipériplanaire au groupement -OTBS.

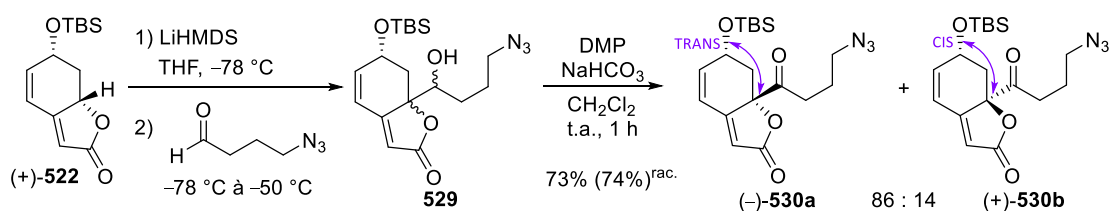


Schéma 125 – Aldolisation en conditions basiques. Synthèse des cétones **530a,b**.

La réaction d'aldolisation opère en conséquence comme un point de divergence stratégique dans la synthèse. En effet, la modulation des conditions réactionnelles permet ici de sélectionner aisément, et en amont de synthèse, la configuration absolue du seul centre quaternaire stéréogène des alcaloïdes de *Securinega*. En d'autres termes, il est possible d'orienter la synthèse vers les groupes de molécules **TRANS-*exo*/endo** (i.e. bubbialidine **378/379** et niruroidine **382/383**) et **CIS-*exo*/endo** (i.e. bubbialine **376/377** et épibubbialine **380/381**).

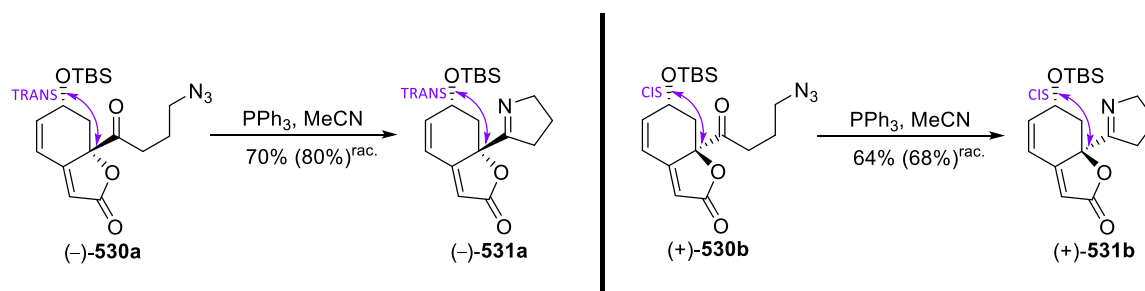


Schéma 126 – Séquence Stauding/aza-Wittig. Synthèse des imines **531a** et **531b**.

Les cétones **(-)-530a** et **(+)-530b** sont ensuite cyclisées selon une séquence domino de Staudinger/aza-Wittig en présence de triphénylphosphine dans l'acétonitrile à température ambiante (Schéma 126). Les imines **(-)-531a** et **(+)-531b** sont ainsi obtenues avec de bons rendements chimiques (respectivement 70–80% et 64–68%).

L'imine **(-)-531a** est ensuite réduite en présence de 10 équivalents de cyanoborohydrure de sodium dans un mélange 1:1 de THF et d'acide acétique (Schéma 127). Après 30 minutes à température ambiante, l'intégralité du matériel de départ est consommée et deux nouveaux produits très polaires sont détectés par CCM. L'analyse RMN ^1H semble ne montrer qu'un seul produit cependant (voir Schéma 127). Lorsque le matériel (non purifié) est repris dans le méthanol en présence d'un très large excès (> 100 equiv.) de triéthylamine, les signaux de l'oléfine du cycle **C** (nommés **a** et **b** au Schéma 127) disparaissent totalement après 30 minutes à température ambiante. Les signaux de résonnance caractéristiques du proton du buténolide apparaissent plus blindés et deux produits sont clairement observés (ratio ~3:1). Ces composés sont identifiés comme étant les produits d'addition de 1,6-aza-Michael **533a** et **533b**. Les molécules sont séparées par chromatographie sur gel de silice, mais les données RMN ^1H sont inconcluantes à ce stade. Le matériel est traité avec 100 équivalents de HF-Pyridine (70%) dans le THF, permettant d'isoler après purification la **(-)-bubbialidine (379)** et la **(-)-niruroidine (383)** avec respectivement 15% et 37% de rendement sur 3 étapes (21% et 37% en série racémique). La niruroidine lévogyre **(-)-383** cristallise aisément par simple évaporation lente du solvant, et fourni ainsi des aiguilles exploitables en diffraction des rayons X (ORTEP au Schéma 127). La configuration absolue de la molécule, maintenant confirmée, vient corroborer plusieurs points : (1) la relation de stéréochimie à l'issue de l'étape de l'aldol est bien **TRANS** ; (2) les configurations

absolues des deux molécules naturelles sont conformes aux données rapportées dans la littérature (synthétiques et naturelles) (*vide infra*, Tableau 18).

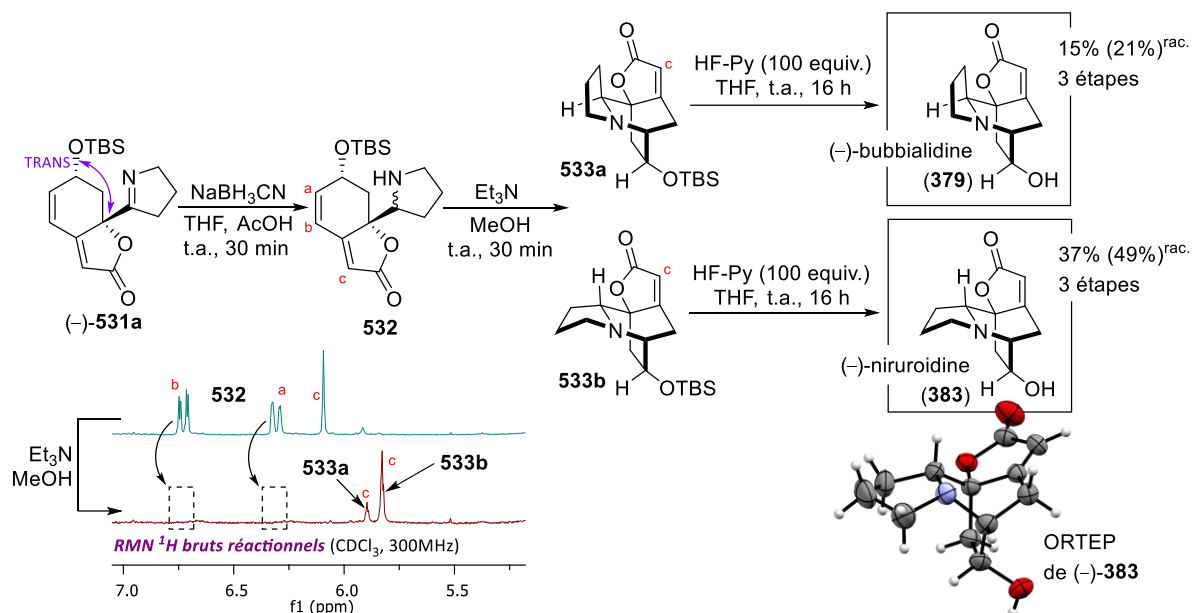


Schéma 127 – Synthèse de la (-)-bubbialidine (379) et de la (-)-niruroidine (383).

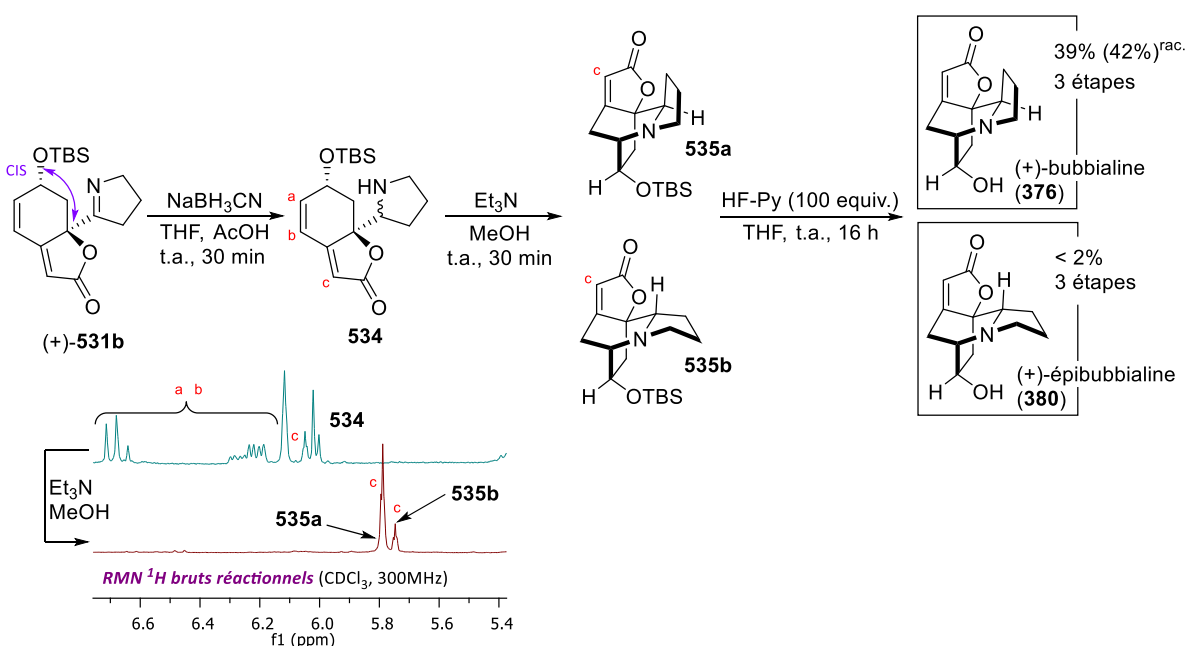


Schéma 128 – Synthèse de la (+)-bubbialine (376) et de la (+)-épibubbialine (380).

Dans un second temps, l'imine CIS (+)-531b est soumise aux mêmes conditions réactionnelles que son épimère en jonction de cycle (Schéma 128). La réduction au cyanoborohydrure de sodium donne deux produits très polaires clairement observés sur CCM

(**534**), avec des groupes de signaux de résonnance multiples visibles en RMN ^1H (*i.e.* très probablement des rotamères^[289,293,315]). Un simple traitement dans un solvant protique en présence d'un très large excès de triéthylamine suffit ensuite à enclencher la réaction de Michael pour construire le squelette azabicyclo[2.2.2]octane. Les deux diastéréoisomères **535a** et **535b** sont formés dans un ratio 1:9 (*NB* : jusqu'à 1,8:9), indiquant une nette préférence pour la face « *exo* » lors de l'étape de réduction. Par ailleurs, si le brut réactionnel de réduction vient à être traité avec une solution aqueuse basique (*e.g.* NaHCO_3), une réaction de rétro-Mannich conduit alors à un mélange ménisdaurilide/aquilégiolide (**426/427**). Le mélange des néonorsécurinanes silylés **535a** et **535b** est inséparable sur colonne chromatographique, et les molécules sont en conséquence déprotégées ensembles dans le THF en présence d'acide fluorhydrique pour fournir la (+)-bubbialine (**376**) avec un rendement chimique de 39% (42% en série racémique), et la (+)-épibubbialine (**380**) à l'état de traces. La sensibilité du composé **380** est avérée dans les conditions réactionnelles et le ratio entre les deux épimères est *quasi* divisé par deux à l'issue de la réaction de déprotection (observé en RMN ^1H). L'épibubbialine est également sensible aux conditions de purification sur petite échelle. La molécule est très faiblement UV-active et *quasi* insensible aux révélateurs chimiques de plaque CCM. Elle se dégrade en HPLC préparative, ainsi que sur colonne chromatographique. Seule une rapide purification sur CCM préparative permet d'en isoler des traces. La nature du produit est confirmée par RMN ^1H & ^{13}C (carbones quaternaires non observés), par spectroscopie *infra* rouge et spectrométrie de masse (haute résolution) ainsi que par la mesure de son pouvoir rotatoire (*vide infra*, Chapitre 4). Tout comme dans le cas de leurs congénères **TRANS**, les pouvoirs rotatoires de la (+)-bubbialine (**376**) et de la (+)-épibubbialine (**380**) sont en accord avec les valeurs données dans la bibliographie (*vide infra*, Tableau 18).

II.3.b Synthèse asymétrique des néosécurinanes

Dans le but d'orienter la synthèse vers la construction d'un azacycle **A** à 6 chaînons (*i.e.* (néo)sécurinanes), le cétène-acétal silylé **521** est couplé dans les conditions de Mukaiyama avec le 5-azidopentanal (**512b**) pour générer après oxydation au DMP les cétones **537a** (**TRANS**) et **537b** (**CIS**) avec 65 % de rendement dans un ratio diastéréoisomérique de 7:93 en faveur du produit **CIS** (Schéma 129). Cette stéréosélectivité est comparable à celle observée précédemment pour le 4-azidobutanal (**512c**) (*vide supra*). Dans un second temps, une réaction d'aldol « classique » *via* l'énolate de lithium de (-)-**522**, en présence de LiHMDS et de l'aldéhyde **512b**, conduit aux cétones (+)-**537a** et (-)-**537b** avec un rendement chimique de 62% (77% en série racémique) et une très bonne sélectivité (*dr* = 87:13). Encore une fois, la simple modulation des conditions d'aldolisation permet de sélectionner la configuration désirée.

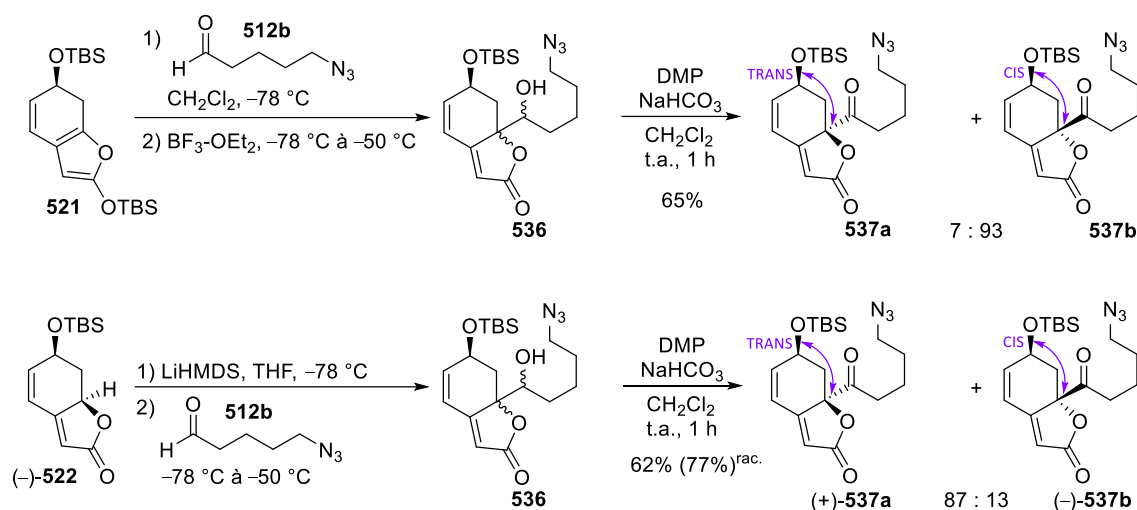


Schéma 129 – Synthèse des cétones *pro*-néosécurinanes (+)-**537a** et (-)-**537b**.

II.3.b.i Synthèses de la (+)-virosine A et de la (+)-virosine B

Pour accéder aux molécules naturelles **TRANS**, l'azido-cétone (+)-**537a** est soumise à la séquence réactionnelle illustrée au schéma 130. Les spectres RMN ^1H des différents intermédiaires, centrés sur la région 3,5–7 ppm, y sont également reportés. La réaction de Staudinger/aza-Wittig conduit de manière quantitative à l'imine **538**. Le matériel de subit pas de traitement aqueux et le solvant est simplement éliminé *in vacuo*. La molécule formée n'est pas chromatographiable et doit en conséquence être engagée sans purification dans la réaction suivante. De manière intéressante, lorsque l'imine **538** est maintenue dans les conditions de Staudinger pendant plusieurs jours, le produit cyclise spontanément selon un mode 1,6-aza-Michael pour générer l'énamine **539**. Cette molécule n'est pas isolable, et sa nature est déduite de l'interprétation du spectre RMN ^1H ainsi que de son analyse en spectrométrie de masse haute

résolution. La cinétique d'annélation est cependant très lente, et 75 heures sont nécessaires pour convertir intégralement l'intermédiaire. Heureusement, le composé cyclise également en solution dans un mélange de THF et d'acide acétique (1:1). Sans ajouter l'agent réducteur (*i.e.* NaBH₃CN), la molécule est simplement maintenue en solution dans le mélange protique et la conversion est suivie par RMN ¹H. Après 3 heures à température ambiante, approximativement 75% du matériel est cyclisé. La réaction est finalement totale en 6 heures. Il est difficile de conclure quant à la nature de l'espèce cyclisante, pouvant s'agir de la forme imine ou énamine de **538**. Quoi qu'il en soit, les conditions protiques et acides de la réaction favorisent probablement un équilibre tautomérique, pouvant lui-même être concerté avec la cyclisation en δ du carbonyle (très certainement protoné à ce moment-là).

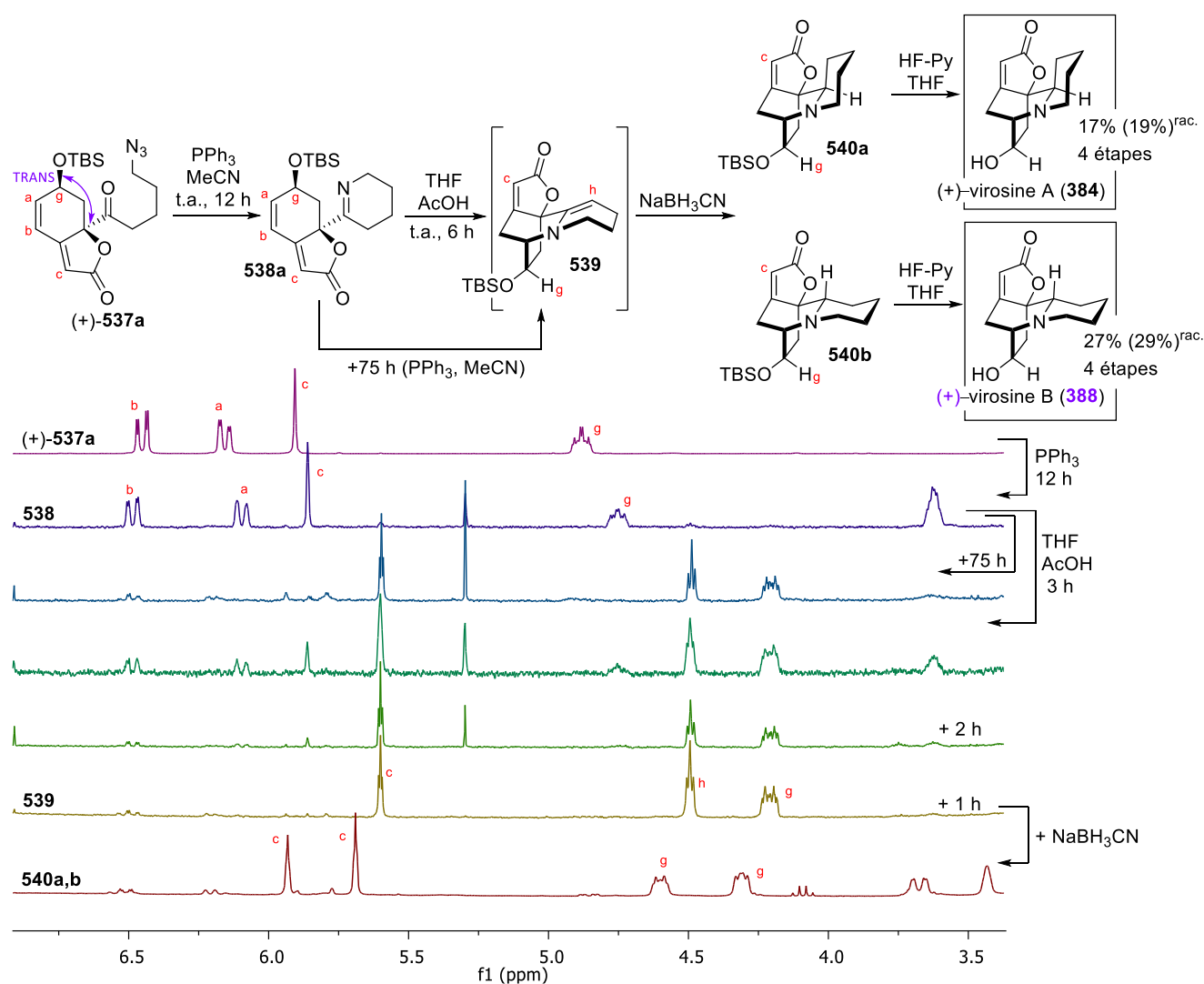


Schéma 130 – Synthèse des (+)-virosines A (**384**) et B (**388**)

Une fois la cyclisation terminée, l'addition d'un excès de cyanoborohydrure de sodium permet de figer l'équilibre pour fournir un mélange des deux néosécurinanes protégés **540a** et **540b** dans un ratio 2:3. Les molécules sont grossièrement séparables sur colonne de silice,

permettant d'éliminer la majeure partie de l'oxyde de triphénylphosphine formé dans la réaction précédente. Le matériel est ensuite déprotégé à l'acide fluorhydrique pour générer les deux molécules naturelles (+)-viroisine A (**384**) et (+)-viroisine B (**388**) avec des rendements respectifs de 17% (19% rac.) et 27% (29% rac.). La valeur du pouvoir rotatoire de la (+)-viroisine A (**384**) est parfaitement cohérente avec celle de la molécule naturelle de même configuration (*vide infra*, Tableau 18). Cependant, les résultats obtenus ici se sont pas en adéquation avec les propriétés chiroptiques attribuées dans la littérature à la (5*S*,10*aS*,10*bR*,12*S*)-viroisine B (**388**). Le sens de déviation de la lumière polarisée est en effet inversé par rapport à celui annoncé : +90,1 expérimental vs -37 dans la bibliographie.^[232] La figure 35 fait apparaître une superposition du spectre expérimental de dichroïsme circulaire de la virosine B synthétisée dans ce travail, avec les spectres obtenus pour les deux virosines B par Yue et ses collaborateurs lorsqu'ils les isolent de *Securinega (Flueggea) virosa* en 2017.^[232] La topologie de la courbe expérimentale de la (SSRS)-viroisine B synthétisée est totalement opposée à celle de la (SSRS)-viroisine B de Yue. En revanche, elle est parfaitement identique (décalage de 3 nm) à la courbe donnée par les auteurs pour la (RRSR)-viroisine B.

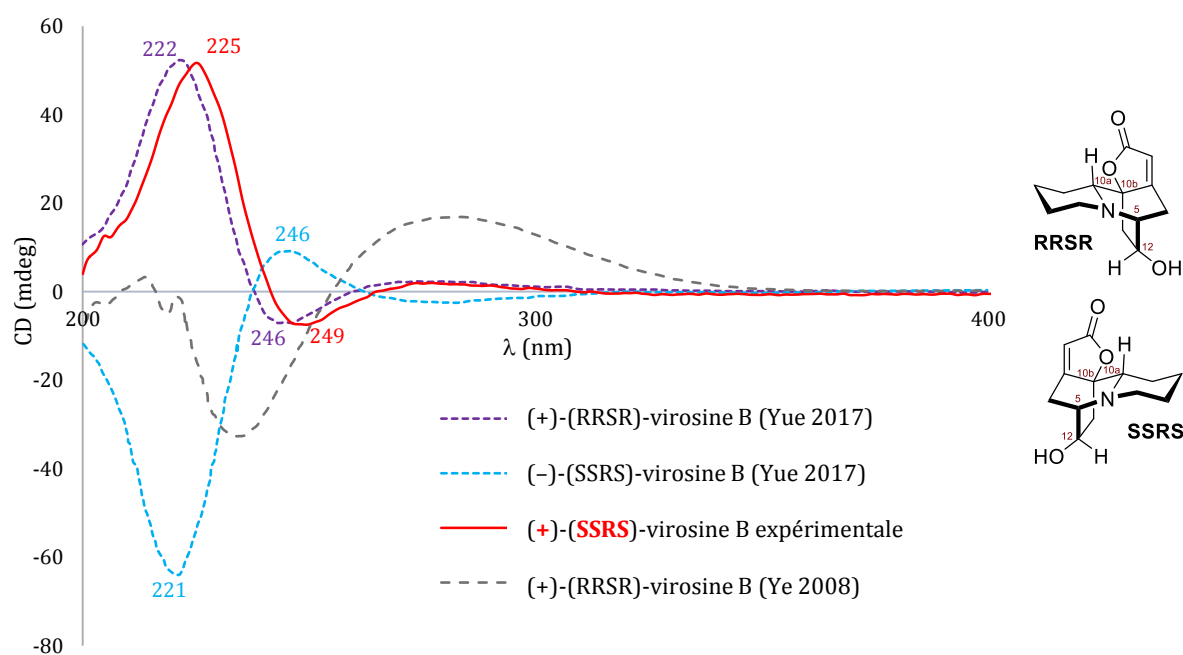
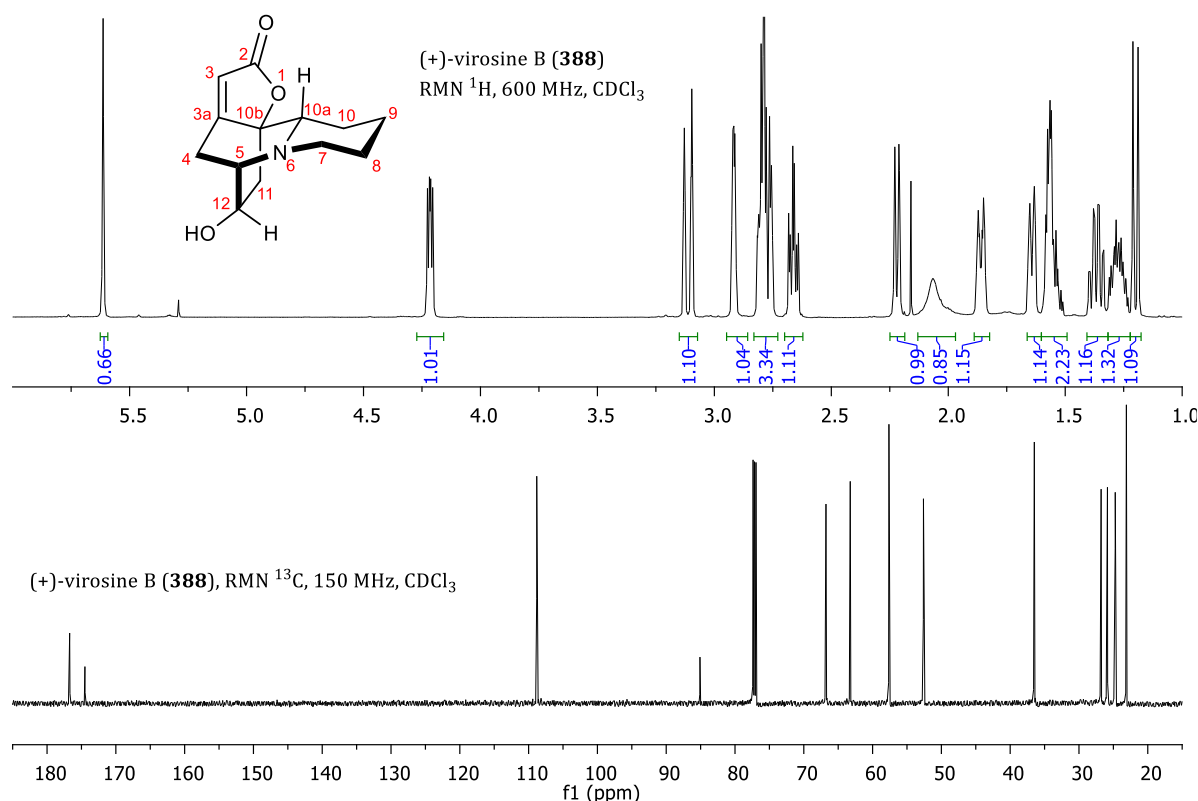


Figure 35 – Comparaison des données de dichroïsme circulaire de la littérature avec les données expérimentales : virosine B.

Ye et ses collaborateurs sont les premiers à isoler la (+)-viroisine B naturelle en 2008.^[236] Ils donnent une valeur de pouvoir rotatoire parfaitement en accord avec celle obtenue expérimentalement dans ce travail (+90,1 vs +92). Cependant, la topologie de la courbe de dichroïsme circulaire qu'ils rapportent est totalement différente de celle obtenue ici (Figure 35). Or, les auteurs se basent sur l'analyse de cette courbe pour déduire la configuration absolue de la

molécule. En conséquence de ces observations, il apparaît que la configuration absolue de la (+)-viroisine B a été révisée ici comme étant 5*S*, 10a*S*, 10b*R*, 12*S*. Il s'agit également ici de la première synthèse asymétrique de la (+)-viroisine B. Il n'est pas non plus fait état dans la littérature d'une synthèse de son énantiomère lévogyre. Une comparaison des données RMN ^1H et RMN ^{13}C expérimentales avec les données de la littérature est dressée dans le Tableau 15.

Tableau 15 – Comparaison des données RMN ^1H & ^{13}C avec la molécule naturelle : (+)-viroisine B.

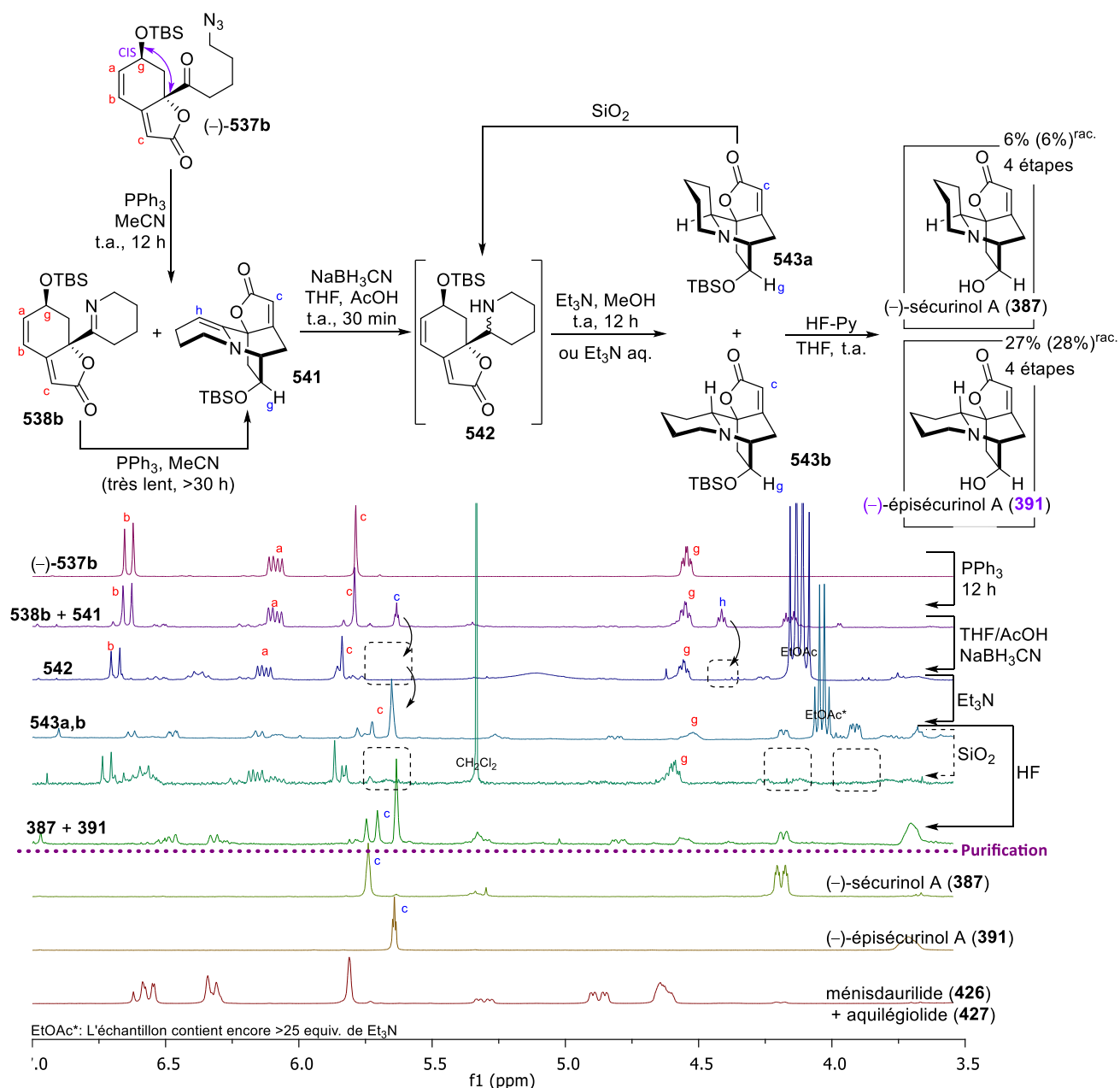


δ (^1H) exp.	δ (^1H) lit. ^[236]		δ (^{13}C) exp.	δ (^{13}C) lit. ^[236]	
5.61, t (1.8)	5.61, t (1.8)	H-3	176.7	176.1	C-2
4.22, dd (8.4, 5.1)	4.23, dd (8.5, 5.1)	H-12	174.5	174.1	C-3a
3.11, dt (19.2, 2.0)	3.11, td (19.3, 2.1)	Hα-4	108.8	108.8	C-3
2.94 – 2.90, m	2.95 – 2.91, m	H-5	85.1	84.8	C-10b
2.84 – 2.74, m (3H)	2.84 – 2.78, m (2H)	Hβ-4	66.8	66.7	C-12
		Hα-7	63.3	63.2	C-10a
	2.76, dd (13.1, 8.6)	Hα-11	57.6	57.5	C-5
2.66, td (10.6, 4.1)	2.64 – 2.72, m	Hβ-7	52.6	52.5	C-7
2.22, d (10.5)	2.24, brd (10.4)	H-10a	36.5	36.5	C-11
2.07, brs, -OH)	/	-OH	26.8	26.7	C-8
1.89 – 1.83, m	1.85, td (9.7, 3.1)	Hα-9	25.9	25.7	C-10
1.64, brd (11.6)	1.62 – 1.56, m (3H)	Hα-10	24.7	24.6	C-9
1.60 – 1.49, m (2H)		Hα,β-8	23.1	22.9	C-4
1.37, ddd (15.1, 11.9, 3.6)	1.39 – 1.46, m	Hβ-10			
1.33 – 1.23, m	1.36 – 1.28, m	Hβ-9			
1.20, d (13.2)	1.20, brd (13.1)	Hβ-11			

δ déplacement chimique exprimé en ppm. Constantes de couplage J entre parenthèses, exprimées en Hz. α/β dénomination arbitraire.

II.3.b.ii Synthèses du (-)-sécurinol A et du (-)-épisécurinol A

À son tour, l'azido-cétone (-)-**537b** (CIS) est engagée dans une séquence réactionnelle pour conduire aux molécules naturelles correspondantes (Schéma 130). Les RMN ^1H des différentes étapes sont également figurées au Schéma 130. L'annélation du cycle A en présence de triphénylphosphine conduit avec une excellente conversion en 12 heures de réaction à un mélange de l'imine **538b** et de l'énamine **541** (triplets caractéristiques assignés aux protons Hc du buténolide et Hh de l'énamine). En comparaison, l'imine analogue TRANS n'avait aucunement cyclisé à ce stade de la séquence. Cependant, le système évolue dès lors extrêmement lentement, signifiant que les deux formes **538b** et **541** sont à l'équilibre.



La réduction des deux formes en mélange (*i.e.* imine et énamine) au cyanoborohydrure de sodium conduit à la disparition du signal du proton de l'énamine (attendu) mais également à la disparition du triplet caractéristique du buténolide des néo(nor)sécurinanes, accompagné d'un retour des signaux de résonance de l'oléfine du cycle **C** dans la gamme 6,75–6 ppm. Cela signifie sans aucun doute qu'en conditions acides, l'édifice se ré-ouvre spontanément pour donner les amines **542**. Un tel résultat est peu surprenant, du fait que la réaction d'1-6-aza-Michael doit intervenir de manière synclinale au groupement –OTBS, créant une gêne stérique intramoléculaire importante probablement à l'origine de ce phénomène de réouverture. Cependant, lorsque la réaction est traitée avec une solution aqueuse de triéthylamine (équimolaire à l'acide acétique), et que la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, seuls les produits bicycliques **543a** et **543b** sont observés en RMN ^1H (ratio 1:4, présence de quelques impuretés sur le spectre). Le brut réactionnel de réduction peut également être repris en solution dans le méthanol en présence d'un très large excès de triéthylamine pour conduire après 12 heures de réaction au mélange des deux néosécurinanes protégés. Les molécules ne sont en revanche pas chromatographiables, puisqu'au contact de la silice les amines **542** sont régénérées (voir spectre RMN ^1H , Schéma 130), et le substrat est partiellement dégradé. Le brut réactionnel de réduction/cyclisation est finalement déprotégé en présence de 100 équivalents de HF-Py dans le THF. Une fois l'édifice émancipé de la gêne stérique des groupements silylés, les molécules sont alors parfaitement stables et chromatographiables. La purification est particulièrement compliquée par la présence d'oxyde de triphénylphosphine, mais le (–)-sécurinol A (**387**) est finalement isolé avec 6% de rendement (6% rac.) quand son épimère en C_{10a} , le (–)-épisécurinol A (**391**), est obtenu avec 27% de rendement (28% rac.) après 4 étapes consécutives de synthèse.

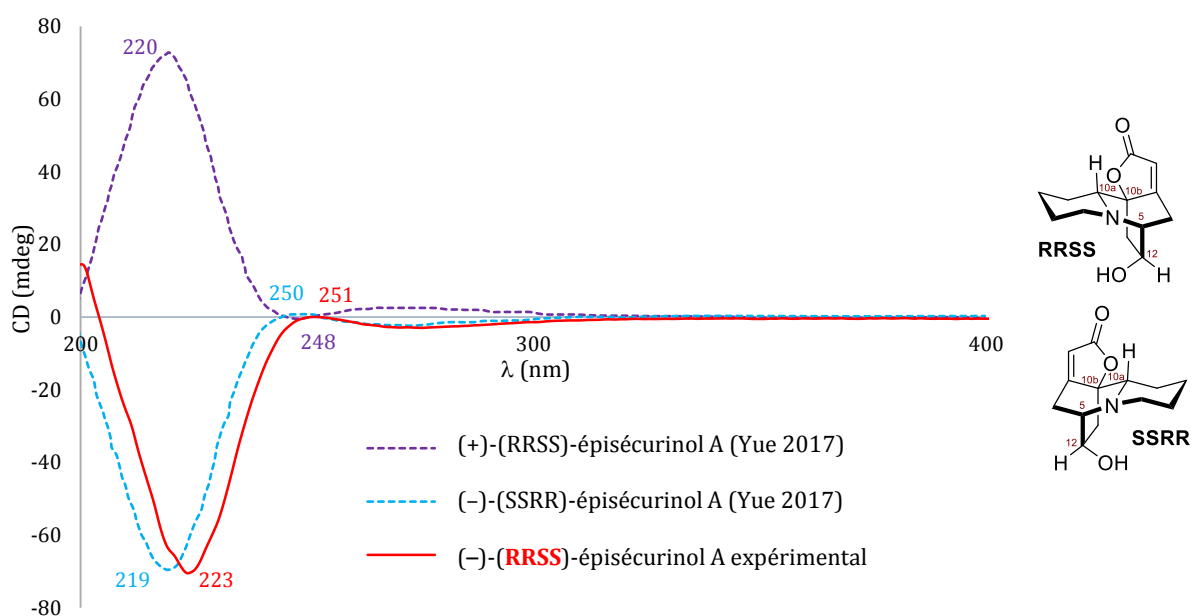


Figure 36 – Comparaison des données de dichroïsme circulaire de la littérature avec les données expérimentales : épisécurinol A.

Les propriétés chiroptiques du (-)-sécurinol A (**387**) sont en accord avec l'attribution de structure qui en est faite dans la littérature (*vide infra*, Tableau 18). En revanche, tout comme c'était le cas pour la (+)-virosine B (**388**), le (5R,10aR,10bS,12S)-épisécurinol A (**391**) synthétisé présente une valeur de pouvoir rotatoire opposée à celle attendue : -94,0 contre +94 dans la littérature.^[232] Le spectre expérimental de dichroïsme circulaire du produit de synthèse (-)-**391** est comparé en Figure 36 aux courbes de dichroïsmes rapportées par Yue en 2017 pour les deux énantiomères naturels. La molécule lévogyre de Yue, à laquelle la configuration « SSRR » est attribuée par les auteurs, est identique en tous point au (-)-(RRSS)-épisécurinol A (**391**) obtenu ici expérimentalement. En conclusion, la configuration absolue initialement attribuée dans la bibliographie au (-)-épisécurinol A est erronée,^[212,232] et est révisée dans le présent travail. La molécule cristallise aisément sous forme d'aiguilles analysables par diffraction des rayons X. La structure ORTEP résultante est illustrée en Figure 37, confirmant de manière incontestable la configuration absolue de la molécule.

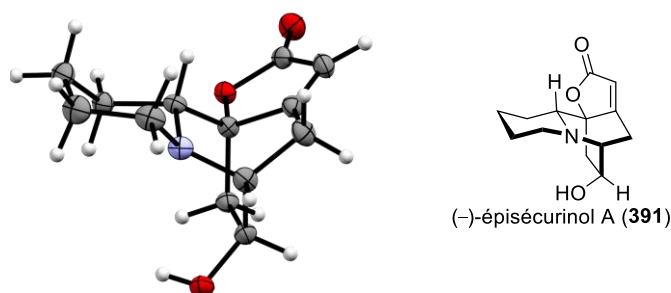
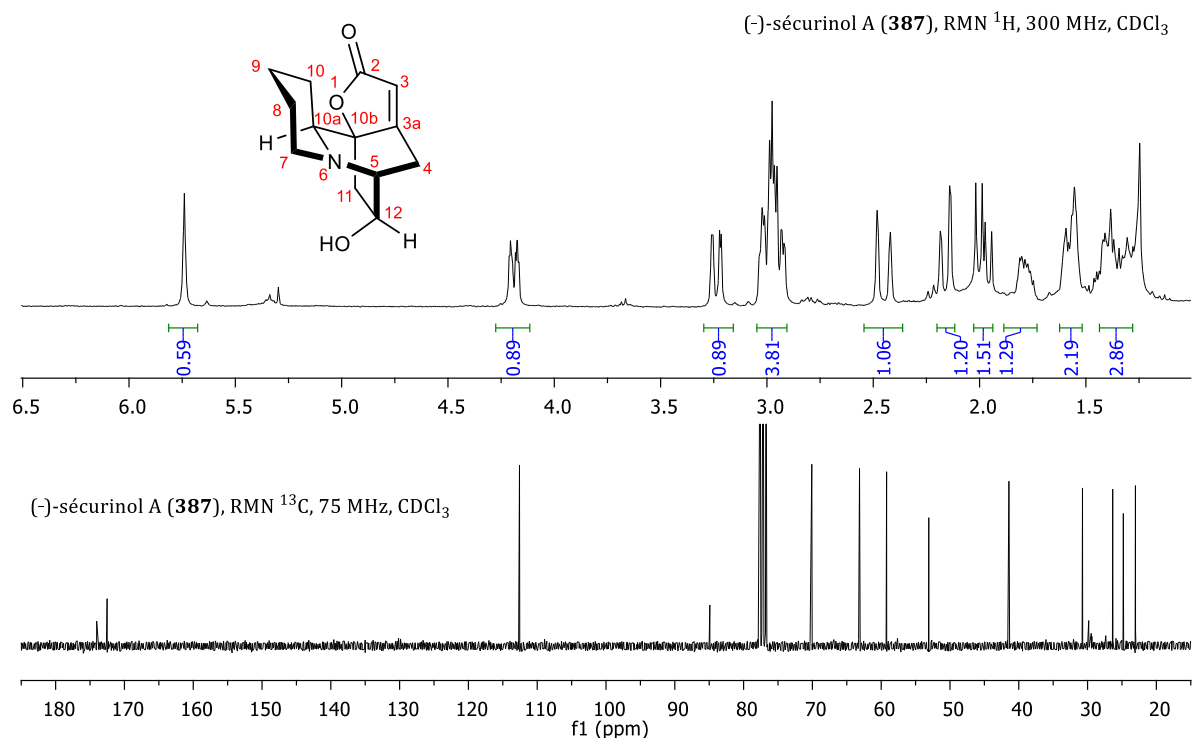


Figure 37 – Figure ORTEP du (-)-épisécurinol A (**391**).

Il s'agit également des premières synthèses totales et asymétriques des molécules (-)-sécurinol A (**387**) et (-)-épisécurinol A (**391**). Les comparaisons des données RMN ¹H et RMN ¹³C expérimentales avec les données de la littérature sont dressées dans les Tableaux 16 et 17. Les composés synthétisés correspondent parfaitement aux descriptions des molécules naturelles. Au travers de ce travail de comparaison, une incohérence est relevée dans la littérature : Guo et ses collaborateurs disent isoler le (-)-épisécurinol A (**391**) de *Securinega suffruticosa* en 2009.^[212] Cependant, les données RMN ¹H et ¹³C fournies sont incontestablement différentes des signaux de résonance observés en 1988 par Fouraste,^[241] en 2017 par Yue,^[232] ainsi que dans ce travail (Tableau 17). Sur la base d'une comparaison avec les données RMN ¹H et ¹³C des quatre diastéréoisomères néosécurinanes, il peut être conjecturé sans certitude que la molécule isolée par Guo est en réalité la (-)-virosine B (**389**).

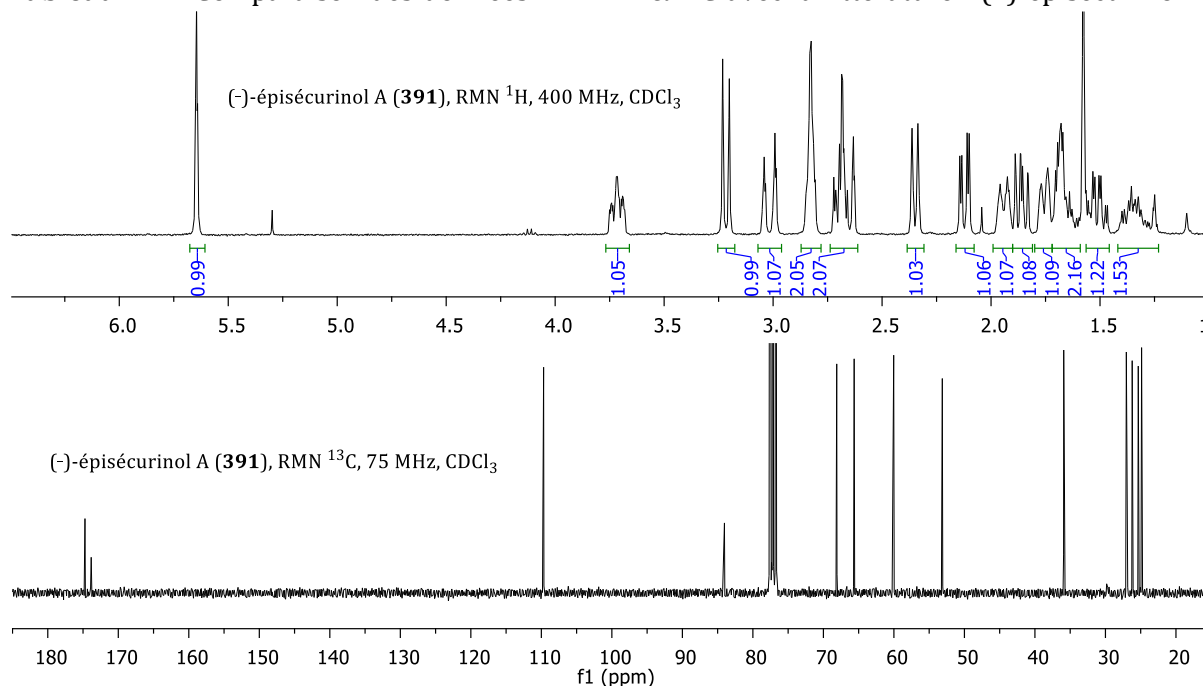
Tableau 16 – Comparaison des données RMN ^1H & ^{13}C avec la littérature : (-)-sécurinol A.



δ (^1H) expérimental	δ (^1H) lit. [240]	δ (^1H) lit. [232]		δ (^{13}C) exp.	δ (^{13}C) lit. [240]	δ (^{13}C) lit. [232]	
5.74, t (1.7)	5.74, dd (1.5, 1.5)	5.74, dd (1.8, 1.8)	H-3	174.0	173.63	174.1	C-2
4.19, ddd (9.1, 2.7, 1.6)	4.23, ddd (9.1, 2.9, 1.6)	4.19, ddd (9.1, 3.0, 1.8)	H-12	172.5	171.78	172.6	C-3a
3.24, dd (11.4, 2.3)	3.23, dd (11.3, 2.2)	3.24, dd (11.4, 2.4)	H-10a	112.6	112.66	112.6	C-3
3.06 – 2.91, m (4H)	3.05, ddd (4.4, 2.9, 1)	3.03, ddd (4.3, 3.0, 1.6)	H-5	84.9	84.48	85.0	C-10b
	3.00 – 2.96, m	2.99 – 2.95, m (2H)	H$\alpha\beta$-7	70.1	69.76	70.2	C-12
	2.95, ddd (18.6, 4.4, 1.5)	2.95, dddd (18.6, 4.3, 1.8, 0.6)	Hα-4	63.2	62.84	63.2	C-10a
2.45, d (18.3)	2.44, ddd (18.6, 1.5, 1)	2.45, ddd (18.6, 1.8, 1.6)	Hβ-4	59.2	59.24	59.3	C-5
2.16, dd (13.3, 1.6)	2.17, dd (13.2, 1.6)	2.16, dd (13.3, 1.8)	Hα-11	53.1	52.49	53.2	C-7
1.98, dd (13.3, 9.1)	1.98, dd (13.2, 9.1)	1.98, dd (13.3, 9.1)	Hβ-9	41.4	41.14	41.5	C-11
1.83 – 1.74, m	1.79, m	1.78, m	Hα-9	30.7	30.17	30.8	C-4
1.66 – 1.51, m (2H)	1.60 – 1.53, m)	1.58, m	Hα-10	26.3	25.62	26.4	C-8
		1.56, m	Hα-8	24.8	24.20	24.9	C-10
1.49 – 1.28, m (2H)	1.49 – 1.30, m, 2H)	1.36, m	Hβ-9	23.0	22.41	23.1	C-9
		1.42, m	Hβ-8				
1.00 – 0.83, m)	0.89, dddd (11.3 $\times$ 3, 4.5)	0.89, m	Hβ-10				

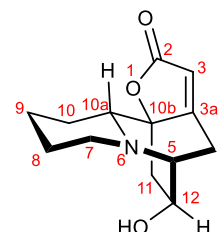
δ déplacement chimique exprimé en ppm. Constantes de couplage J entre parenthèses, exprimées en Hz. α/β dénomination arbitraire.

Tableau 17 – Comparaison des données RMN ^1H & ^{13}C avec la littérature : (-)-épisécurinol A.



δ (^1H) expérimental	δ (^1H) (Fouraste)	δ (^1H) (Guo)	δ (^1H) (Yue)	
5.65, t (1.9)	5.63, t (1.87)	5.60, s	5.65, dd (1.9, 1.9)	H-3
3.76 – 3.68, m	3.70, brs	4.20, dd (8.2, 4.9)	3.72, brd (9.4)	H-12
3.22, d (12.2)	3.23, brs	3.10, d (19.1)	3.22, brs	-OH
3.02, dt (19.6, 2.5)	3.00, dt (19.6, 2.5)	2.90, t (2.5)	3.02, brddd (19.7, 3.1, 1.9)	H α -4
2.87 – 2.78, m (2H)	2.77, m (2H)	2.79 – 2.78, m	2.83, m	H-5
			2.82, m	H α -7
2.74 – 2.60, m (2H)	2.70 – 2.59, m (2H)	2.77 – 2.74, m (2H)	2.69, m	H β -7
		2.68 – 2.62, m	2.65, ddd (19.7, 2.1, 1.9)	H β -4
2.35, d (10.8)	2.33, d (10.5)	2.20, dd (10.2, 1.6)	2.35, brd (10.8)	H-10a
2.12, dd (13.5, 3.8)	2.10, dd (10.5, 3.5)	1.86, dd (12.5, 2.6)	2.12, dd (13.5, 3.7)	H α -11
1.99 – 1.90, m		1.62 – 1.60, m	1.94, m	H α -9
1.86, dd (13.5, 9.4)		1.53 – 1.51, m (2H)	1.86, ddd (13.5, 9.4, 1.3)	H β -11
1.76, brd (12.5)		1.26 – 1.25, m	1.75, m	H α -10
1.72 – 1.59, m (2H)		1.20, d (13.3)	1.68, m ; 1.64, m	H α , β -8
1.51, ddd (23.0, 12.1, 3.6)	1.95 – 1.30, m, 7H)	0.89 – 0.87, m	1.51, m	H β -10
1.42 – 1.23, m			1.34, m	H β -9

δ (^{13}C) exp.	δ (^{13}C) (Fouraste)	δ (^{13}C) (Guo)	δ (^{13}C) (Yue)	
174.7	174.62	176.9	174.8	C-3a
173.8	173.73	174.5	174.0	C-2
109.7	109.53	108.5	109.7	C-3
84.0	83.90	85.0	84.1	C-10b
68.1	67.95	69.4	68.1	C-12
65.6	65.47	63.0	65.7	C-10a
60.0	59.87	59.4	60.1	C-5
53.1	52.98	52.4	53.2	C-7
35.9	35.76	41.1	36.0	C-11
27.0	26.89	28.0	27.1	C-8
26.2	26.06	26.5	26.3	C-10
25.3	25.21	25.6	25.4	C-4
24.9	24.73	22.5	24.9	C-9



δ déplacement chimique exprimé en ppm. Constantes de couplage J entre parenthèses, exprimées en Hz. α/β dénomination arbitraire.

II.4 Réarrangements et accès aux norsécurinanes & sécurinanes

Pour conclure ce travail, les quatre néo(nor)sécurinanes **TRANS** sont réarrangés dans les conditions de Mitsunobu décrites par Jiang (Schéma 132).^[235] Les conversions observées en RMN ¹H sont systématiquement quantitatives, pour des temps de réaction variant entre 1 et 12 heures à température ambiante. Cependant, certaines molécules se montrent particulièrement difficiles à séparer de l'oxyde de triphénylphosphine, sous-produit de la réaction. En conséquence, les rendements chimiques isolés varient sensiblement (*i.e.* 55–99%). Les (–)-allonorsécurinine (**393**), (–)-norsécurinine (**395**), (+)-viroallosécurinine (**396**) et (+)-virosécurinine (**398**) sont obtenues énantipures à l'issue du réarrangement. Les données de caractérisation des quatre (nor)sécurinanes sont parfaitement en accord avec les informations données par la bibliographie. Les propriétés chiroptiques mesurées sont également en accord avec les configurations annoncées dans la littérature.

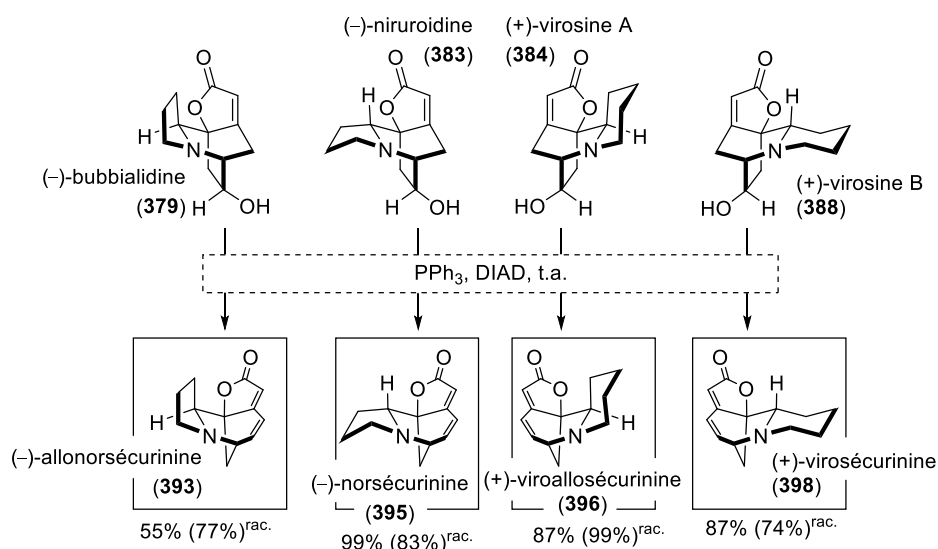


Schéma 132 – Réarrangement dans les conditions de Mitsunobu des néo(nor)sécurinanes.

Le Tableau 18 dresse une comparaison entre les valeurs expérimentales des pouvoirs rotatoires des produits énantipurs synthétisés et les valeurs retrouvées dans la bibliographie pour les molécules naturelles et synthétiques. La configuration absolue de 10 de ces stéréoisomères est en accord avec ce qui est décrit. Cependant, comme discuté précédemment, les configurations absolues de la (+)-virosine B (**388**) et du (–)-épisécurinol A (**391**) ont été révisées au cours de ce travail.

Tableau 18 – Comparatif des pouvoirs rotatoires expérimentaux avec ceux de la littérature.

Molécule	Configuration	$[\alpha]_D^{25}$ expérimental	$[\alpha]_D$ littérature	
			Synthétique	Naturelle
(-)-bubbialidine	5 R ,9a S ,9b S ,11 R	-88,3 (c = 0,13 ; MeOH)	-72,4 (c = 0,35 ; MeOH) ^[315]	-85 (c = 1,47 ; MeOH) ^[229]
(-)-niruroidine	5 R ,9a R ,9b S ,11 R	-41,4 (c = 0,50 ; CHCl ₃)	-38,2 (c = 0,1 ; CHCl ₃) ^[235] -12,0 (c = 0,1 ; CHCl ₃) ^[235]	-41,2 (c = 0,5 ; MeOH) ^[235]
(+)-bubbialine	5 S ,9a R ,9b R ,11 R	+176,9 (c = 0,10 ; MeOH)	+169 (c = 0,21 ; MeOH) ^[293]	+129 (c = 1,01 ; MeOH) ^[229]
(+)-épibubbialine	5 S ,9a S ,9b R ,11 R	+44 (c = 0,003 ; MeOD)	-30,3 (c = 0,1 ; CHCl ₃) ^{[235]a}	+11,7 (N.D.) ^[230]
(+)-viroisine A	5 S ,10a R ,10b R ,12 S	+71,7 (c = 0,15 ; MeOH)	+22,8 (c = 0,15 ; dioxane) ^{[313]b}	+120 (c = 0,15 ; EtOH) ^[292] +71 (c = 0,08 ; MeOH) ^[232] +71 (c = 0,10 ; MeOH) ^[236]
(+)-viroisine B	5 S ,10a S ,10b R ,12 S	+90,1 (c = 0,10 ; MeOH)	/	+49 (c = 0,17 ; MeOH) ^{[232]c} +92 (c = 0,10 ; MeOH) ^{[236]c}
(-)-sécurinol A	5 R ,10a S ,10b S ,12 S	-50,4 (c = 0,08 ; MeOH)	/	-57 (c = 0,27 ; MeOH) ^[232]
(-)-épisécurinol A	5 R ,10a R ,10b S ,12 S	-94,0 (c = 0,16 ; EtOH)	/	-96 (c = 0,48 ; EtOH) ^[241] -97 (c = 0,37 ; EtOH) ^{[232]c} -51,1 (c = 0,15 ; CHCl ₃) ^{[212]c,d}
(-)-allonorsécurinine	6 R ,10a S ,10b S	-715 (c = 0,01 ; EtOH)	-441 (c = 0,3 ; EtOH) ^[305] -40 (c = 0,53 ; EtOH) ^[314] -619 (c = 0,10 ; EtOH) ^[293]	+656 (c = 0,01 ; CHCl ₃) ^{[228]e}
(-)-norsécurinine	6 S ,10a R ,10b S	-247 (c = 0,55 ; EtOH)	-262 (c = 0,06 ; EtOH) ^[300] -256 (c = 0,1 ; EtOH) ^[235]	-272 (c = 6,9 ; EtOH) ^[233]
(+)-viroallosécurinine	6 R ,11a R ,11b R	+1033 (c = 0,05 ; EtOH)	+990 (c = 0,98 ; EtOH) ^[307] +1068 (c = 1,2 ; EtOH) ^[289]	+985 (c = 1 ; EtOH) ^[272] +1084 (c = 0,05 ; EtOH) ^[225] +1420 (CHCl ₃) ^[242]
(+)-virosécurinine	6 R ,11a S ,11b R	+978 (c = 0,25 ; EtOH)	+1049 (c = 1 ; EtOH) ^{[294]f}	+1035 (c = 0,43 ; EtOH) ^[224] +1029 (c = 1 ; EtOH) ^[272]

a) Seul l'énantiomère dextrogyre a été synthétisé.

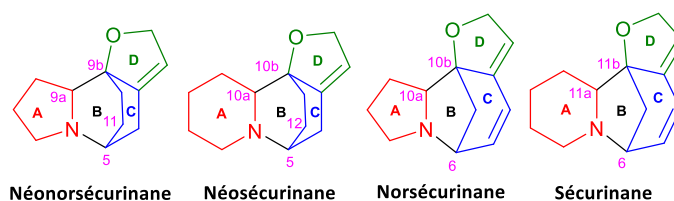
b) *ee* = 92%.

c) Décrit comme étant l'autre énantiomère.

d) Il existe un doute raisonnable quant à la nature de la molécule isolée par les auteurs.

e) Seul l'énantiomère dextrogyre a été isolé dans la nature.

f) synthèse racémique et résolution.



Pour conclure, au travers d'une étape clé de condensation aldolique, une synthèse collective et stéréodivergente de 12 alcaloïdes de *Securinega* a été mise en œuvre. Quand la réaction de Mannich interdisait formellement la formation des diastéréoisomères précédemment dénommés *endo*, la réaction d'aldol permet *in fine* d'accéder à la totalité des structures naturelles *TRANS-exo/endo* et *CIS-exo/endo*, constituant un argument favorable à la révision de la voie biosynthétique de ces molécules.

Conclusion générale et perspectives

Au long de ce manuscrit ont été couverts différents aspects de la chimie de l'iode hypervalent, allant de la construction de nouveaux iodanes hélicéniques à la synthèse totale de douze alcaloïdes de *Securinega*, en passant par la mise en point d'une méthodologie de spirolactonisation asymétrique.

Au cours du premier chapitre, les bases de la chimie des organoiodanes ont été posées au travers d'une analyse de la bibliographie principalement centrée sur la réactivité du centre hypervalent et son utilisation en synthèse asymétrique. L'accent a principalement été mis sur la réaction de spirolactonisation désaromatisante de Kita. Dans une seconde partie, une méthodologie biphasique asymétrique a été mise au point pour cette réaction, faisant appel à un iodane- λ^3 achiral, le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène, et à un ammonium quaternaire chiral issu des alcaloïdes du Quinquina en tant qu'agent de transfert de phase. Dans les meilleures conditions, la spirolactonisation de substrats naphtholiques procède avec jusqu'à 99% de rendement chimique et 58% d'excès énantiomérique. De plus amples modulations de la structure de l'ammonium chiral pourraient à l'avenir permettre d'apporter des améliorations à ce système.

Le second chapitre de ce manuscrit traite de l'élaboration d'un nouvel iodane à chiralité hélicoïdale pour des applications en synthèse asymétrique. La première partie du chapitre dresse un portrait bibliographique de la chimie des hélicènes, particulièrement centré sur les différentes méthodes de synthèse racémiques et asymétriques de ces objets fascinants. La réaction de photocyclisation de précurseurs stilbénoides et la cycloisomérisation $[2\pi+2\pi+2\pi]$ d'alcyne sont de nos jours reines en synthèse hélicénique. Cependant, l'accès à un matériel hélicoïdal énantio pur est généralement fastidieux et long. L'objectif de ce travail était en conséquence de développer également une voie synthétique rapide, efficace et bon marché pour accéder aux structures désirées. C'est en seconde partie de ce chapitre que la synthèse du motif hélicoïdal a été entreprise. Les tentatives d'accès à un squelette [5]hélicène ont été infructueuses dans un premier temps, et la construction d'objets de rangs supérieurs est devenue incontournable. La cible synthétique a été progressivement repensée pour contourner les impasses rencontrées dans la réactivité des différents intermédiaires. Les hélicénophanes (S,S,M)-(-)-**353M** et (S,S,P)-(+)-**353P** ont finalement été obtenus efficacement selon une séquence synthétique résumée au Schéma 133. La déprotection de la copule chirale et la fonctionnalisation du squelette carboné ont ensuite permis de mettre au point l'iodoarène hélicénique énantio pur (M)-(-)-**367**. Le composé est cependant sensible dans les conditions classiques de la chimie de l'iode hypervalent, et des modifications structurales sont nécessaires pour protéger la structure de la suroxydation et améliorer les excès énantiomériques. L'implantation des atomes d'iodes plus près de l'axe hélicoïdal (*i.e.* sur les

positions 2 et 17) pourrait par exemple permettre d'accroître la différenciation diastéréofaciale induite par le motif hélicénique.

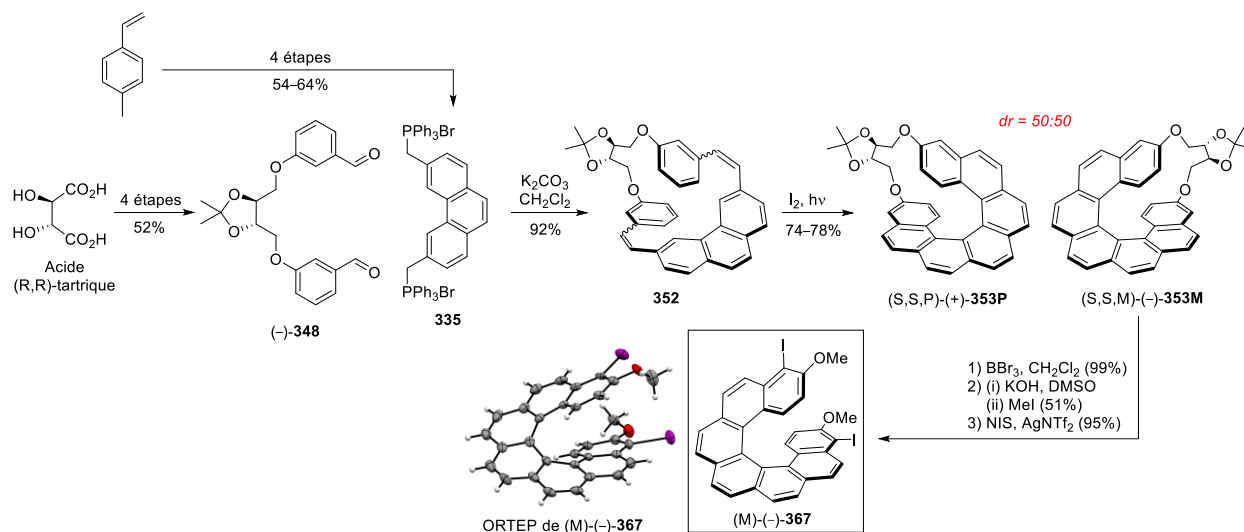


Schéma 133 – Résumé de la séquence réactionnelle conduisant à (M)-(-)-630.

Le troisième chapitre de cet ouvrage traite de la synthèse collective stéréodivergente de 12 alcaloïdes de *Securinega*. En premier lieu, une analyse bibliographique autour de la nature de ces molécules, de leurs activités biologiques et de leur biogénèse a été abordée. La discussion a été ensuite principalement recentrée sur les divers synthèses totales, racémiques et asymétriques, dont ces alcaloïdes ont fait l'objet au cours des quelques trente dernières années. En deuxième partie de ce chapitre, une synthèse nouvelle, rapide et efficace de l'intermédiaire biosynthétique supposé (-)-ménisdaurilide (**426**) a été mise au point. La forme TBS-protégée racémique de la molécule, **522**, est obtenue avec 27,8% de rendement sur 5 étapes en seulement 8 heures avec une purification terminale unique. Le mélange racémique est aisément séparé sur HPLC semi-préparative chirale, et chaque énantiomère est injecté dans une séquence réactionnelle conduisant à 6 molécules naturelles. Le déroulement de cette synthèse totale est illustré au Schéma 134. Une condensation aldolique aux conditions modulables permet d'accéder aux cétones (+)-**530b**, (-)-**530a**, (+)-**537a** et (-)-**537b**. Chacune de ces molécules est transformée au travers d'une séquence de 4 étapes pour donner deux néo(nor)sécurinanes. Sont ainsi synthétisées la (+)-bubbialine (**376**), la (+)-épibubbialine (**380**), la (-)-bubbialidine (**379**), la (-)-niruroidine (**383**), la (+)-virosine A (**384**), la (+)-virosine B (**388**), le (-)-sécurinol A (**387**) et le (-)-épisécurinol A (**391**).

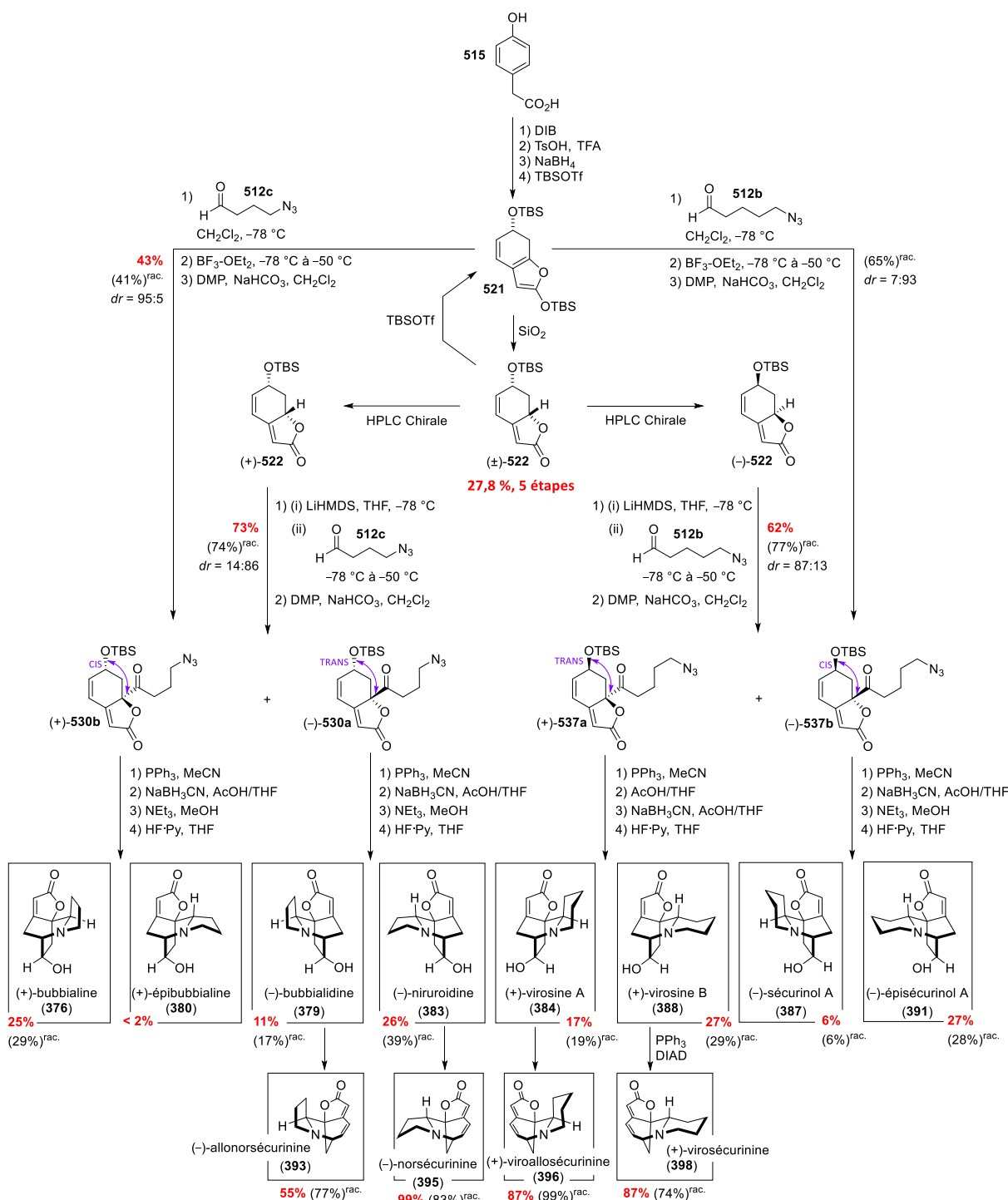


Schéma 134 – Synthèse totale stéréodivergente de 12 alcaloïdes de *Securinega*.

Finalement, les molécules naturelles « **TRANS** » (présentant une relation de stéréochimie antipériplanaire entre l'atome d'azote et le groupement hydroxyle) réarrangent spontanément dans les conditions de Mitsunobu pour générer quatre nouvelles molécules naturelles : la (-)-allonorsécurinine (393), la (-)-norsécurinine (395), la (+)-viroallosécurinine (396) et la (+)-virosécurinine (398). La comparaison des données expérimentales avec les données de la

littérature a permis de réviser les configurations absolues de deux de ces molécules : la (+)-virosine B (**388**) et le (-)-épisécurinol A (**390**).

Les hypothèses formulées dans la littérature sur la biogénèse de ces composés font état d'une possible réaction de Mannich pour introduire l'azacycle **A**. Il a été proposé dans ce manuscrit que cette transformation soit en réalité accomplie *via* condensation aldolique, plus stéréodivergente, permettant de construire aussi bien les produits naturels surnommés *exo* que *endo* (i.e. la réaction de Mannich est stéréoexclusive des produits *exo*). Au cours de ce travail, toutes les molécules naturelles *TRANS-exo/endo* et *CIS-exo/endo* ont pu être synthétisées au travers d'une étape clé de condensation aldolique. Ceci constitue un argument fort en faveur de la voie de biogénèse proposée ici. La mise en œuvre de cette chimie a également permis de mettre le doigt sur la remarquable capacité des imines *pro*-néosécurinanes à cycliser spontanément dans un milieu protique en présence d'un excès de base ou d'acide. Une telle observation conduit à penser que les énamines résultantes (**539** et **541**) sont des intermédiaires métaboliques réels dans la biosynthèse des alcaloïdes de *Securinega*. En effet, plusieurs alcaloïdes de cette famille présentent des squelettes moléculaires atypiques issus vraisemblablement d'une réactivité à ce jour mal comprise en α,β de l'azote sur le cycle A (Figure 38).^[218,246,326] Toutes ces structures pourraient théoriquement être issues d'une dérivatisation de la fonctionnalité énamine, contribuant *in fine* à exacerber la complexité de ces structures. De plus amples travaux seront nécessaires à l'avenir pour confirmer ou infirmer ces hypothèses.

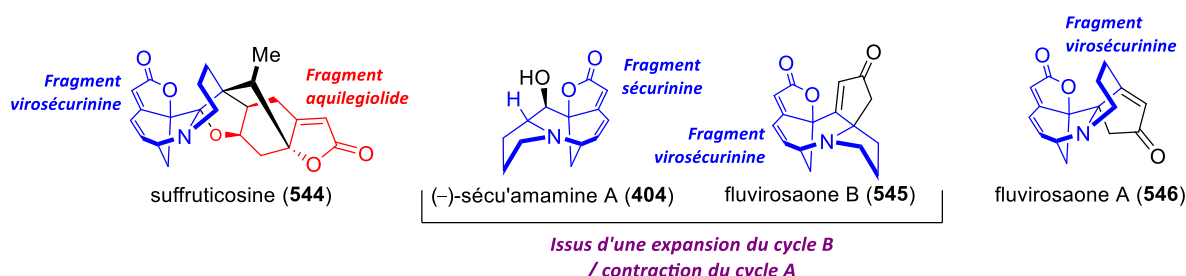


Figure 38 – Structures atypiques, biosynthèse *via* les énamines ?

Dans le quatrième et dernier chapitre de ce travail sont consignés en anglais les protocoles opératoires détaillés ainsi que les données expérimentales de caractérisation de la majorité des molécules synthétisées dans cet ouvrage. Une compilation des spectres RMN ^1H & ^{13}C des alcaloïdes de *Securinega* synthétisés ici figure à la fin du Chapitre 4.

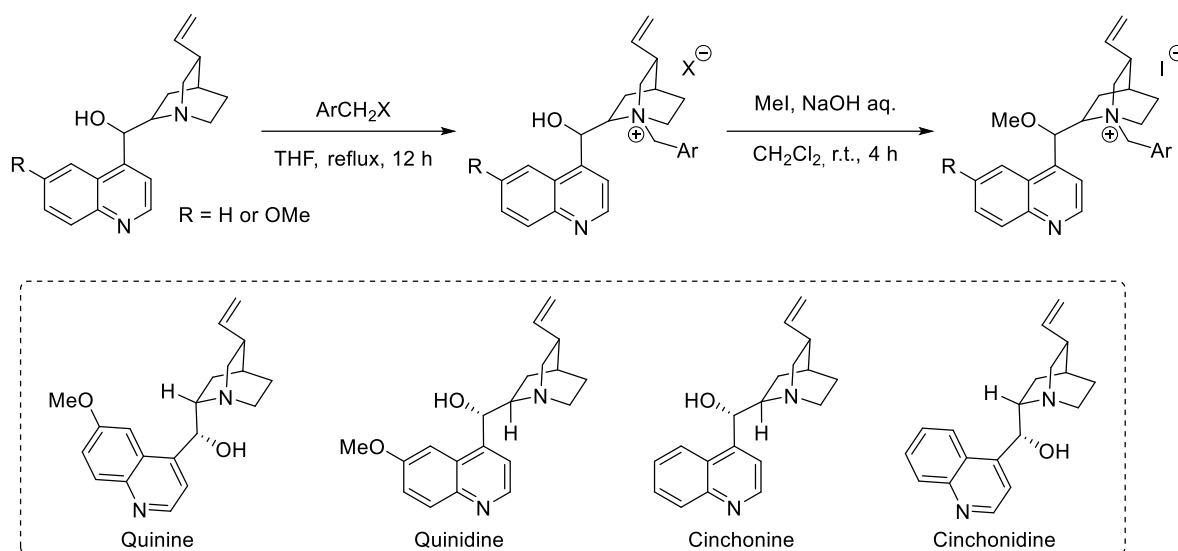
Chapitre 4. Experimental section

General

All reactions were carried out under a nitrogen or argon atmosphere using dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Dry dichloromethane (CH_2Cl_2) were obtained by passing commercially available pre-dried, oxygen-free formulations through activated alumina columns. Dry tetrahydrofuran (THF) was obtained by distillation over Na/benzophenone under argon atmosphere. Dry methanol (MeOH) was obtained by distillation over magnesium and molecular iodine and was stored over activated 3 Å molecular sieves for at least 120 h. Dry acetonitrile (MeCN) was obtained by distillation over calcium hydride. Dry dimethylsulfoxide (DMSO), dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA) were obtained by vacuum distillation over calcium hydride and were thoroughly degassed by freeze-pump-thaw cyclings when needed. Toluene was purchased at the highest commercial quality and distilled on a rotary evaporator to remove residual grease. Ethyl acetate (EtOAc), diethyl ether (Et_2O), acetone, ethanol (EtOH), cyclohexane, *n*-pentane and petroleum ether (PET) were purchased at the highest commercial quality and used without further purification. Reagents were purchased at the highest commercial quality and used without further purification, unless otherwise noted. Yields refer to chromatographically and spectroscopically (^1H NMR) homogeneous materials, unless otherwise noted. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on 0.25 mm Merck silica gel plates (60F-254). Ethanolic solution of phosphomolybdic acid, aqueous solution of cerium molybdate and aqueous solution of potassium permanganate were used as developing agents. Merck silica gel (60, particle size 40-63 μm) was used for column chromatography. NMR spectra were recorded on the following instruments: Bruker DPX-300, Bruker Avance I 300 MHz, Bruker Avance 400 MHz, Bruker Avance III 600 MHz. NMR spectra were calibrated using residual undeuterated solvent as an internal reference (CDCl_3 (^1H): δ = 7.26 ppm; CDCl_3 (^{13}C): δ = 77.16 ppm; DMSO-*d*6 (^1H): 2.50 ppm; DMSO-*d*6 (^{13}C): 39.52 ppm; Acetone-*d*6 (^1H): 2.05 ppm; Acetone-*d*6 (^{13}C): 29.84 ppm; CD_3CN (^1H): 1.94 ppm; CD_3CN (^{13}C): 1.32 ppm; MeOD (^1H): 3.31 ppm; MeOD (^{13}C): 49.00 ppm. The following abbreviations were used to describe the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, hept = heptuplet, m = multiplet, br = broad signal. IR spectra were recorded between 4000 and 550 cm^{-1} on a Bruker IFS55 (OPUS/IR 3.0.2) FT-IR spectrometer. Melting points (m.p.) were recorded on a digital Buchi B-540 melting point apparatus and are uncorrected. High resolution mass spectrometry (HRMS) and low resolution mass spectrometry (LRMS) analyses were obtained from the Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) at the Institut des Sciences Moléculaires (ISM, CNRS-UMR 5255, Talence, France) or at the mass spectrometry facility of the Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB, CNRS-UMS 3033, Pessac, France). Analytical HPLC experiments were performed using Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mm I.D.) and Chiralpak® ASH (250 x 4.6 mm) columns on a Thermo system equipped with P1500 pumps and a UV 6000LP diode array detector. Circular Dichroism (CD) spectra were recorded on a JASCO J-815 instrument in the wavelength range of 250-500 nm with a data pitch of 0.1 nm at 20 °C in a 2 mm quartz cell, under a nitrogen (99.9%) flow. Optical rotation measurements were carried out on a JASCO P-2000ST polarimeter using a sodium lamp (589 nm) at 25 °C. X-Ray analyses were carried out at the IECB X-ray facility (CNRS-UMS 3033): Crystallographic data was collected^[327] with a FR-X Rigaku diffractometer with rotating anode and monochromatic Cu-K α radiation (λ = 1.54190 Å) and a Dectris Pilatus 200K detector. Data reduction was performed with CrysAlisPro^[328] on the full dataset. The structure was solved by direct methods and refined using Shelx software suite^[329] which is integrated in the WinGX system.^[330] The positions of the H atoms were deduced from coordinates of non-H atoms and confirmed by Fourier synthesis. Non-H atoms were refined with anisotropic temperature parameters. H atoms were included for structure factor calculations but not refined. The program Mercury^[331] was used for analysis and drawing figures. Literature graphic data was digitized using Engauge Digitizer 10.10 software when needed.^[332] Semi-empirical calculations were carried out using AMPAC 9.^[333]

Experimental details and characterization data

Compound	Page	Compound	Page	Compound	Page
67	231	305c	233	374M	293
68	232	306	234	374P	295
70a	215	307	261	375P	299
70e	215	308	261	375M	301
70f	216	309	235	376	318
70g	216	310	236	379	322
71a	218	311	238	380	319
71b	219	312	240	383	320
71c	220	322	241	384	323
71d	221	323	242	387	327
71e	222	324	243	388	325
71f	223	325	244	391	329
71g	224	326	245	393	335
71h	225	327	249	395	334
85e	213	328	250	396/397	333
85f	214	329	251	398/399	332
87a'	195	330	252	426	308
87b	196	331	253	512b	309
87c	197	334	254	512c	310
87d	198	335	259	516	303
88a	199	337	256	517	303
88b	200	338	257	519	304
88c	201	339	258	521	305
88d	202	344	260	522	306
89	203	345	262	530a	311
90a	204	346	263	530b	313
90b	205	348	264	531a	316
90c	206	349	265	531b	317
90d	207	352	266	537a	314
90e	208	353M	268	537b	314
90f	209	353P	269	547P	291
90g	210	354	270	547M	292
98	226	360M	271	548P	297
99	227	360P	273	548M	298
100	228	361	275	550	305
102b	229	362	277	551	305
104b	230	363P	279	552	305
301D	239	364	280		
302	237	366	281		
303	247	367	284		
304	246	368	287		
305a	233	369	289		

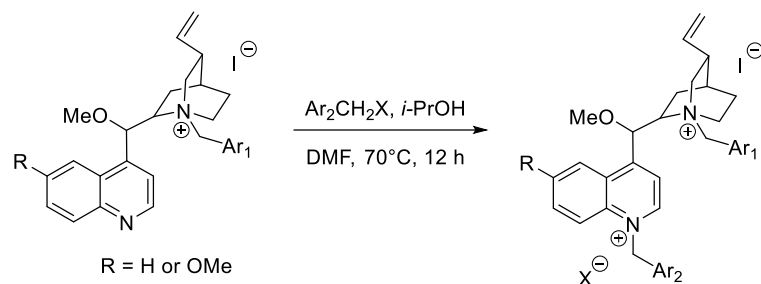


Scheme S1 - Synthesis of Cinchona alkaloid quaternary ammonium salts.

General procedure 1 - Synthesis of *Cinchona* alkaloid quaternary ammonium salts^[334] (Scheme S1):

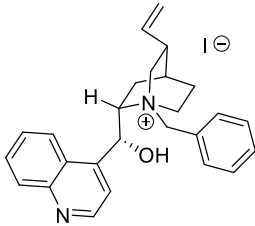
(Part 1) To a stirred solution of the precursor *Cinchona* alkaloid (either Quinine, Quinidine, Cinchonine or Cinchonidine) (1 equiv.) in THF (0.1 M) was added the required arylmethyl halide compound (1.2 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was refluxed overnight, cooled to room temperature and all volatiles were removed *in vacuo*. The residue was then dissolved in CH₂Cl₂ (typically 2 mL for 1 mmol of starting material) and the resulting solution was added dropwise onto Et₂O (typically 30 mL for 1 mmol of starting material) with vigorous stirring. The resulting precipitate was then filtered, washed thoroughly with Et₂O, and further dried under high vacuum for 2 hours, yielding the intermediate alcohol product in an excellent yield.

(Part 2) This product (1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.2 M). Methyl iodide (3 equiv.) and an aqueous sodium hydroxide solution (50 %w, 5 equiv.) were successively added at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h, before water (typically 20 mL for 1 mmol of starting material) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* (*NB*: washing with brine is prohibited to avoid the I[−]/Cl[−] anion exchange). Purification by column chromatography on silica gel, eluting with MeOH/Acetone/CH₂Cl₂ (0:10:90 to 10:10:90), afforded the desired *Cinchona* alkaloid quaternary ammonium salt in a moderate to excellent yield.

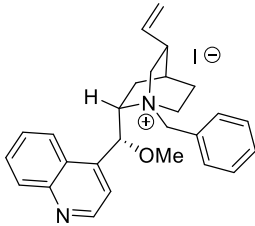
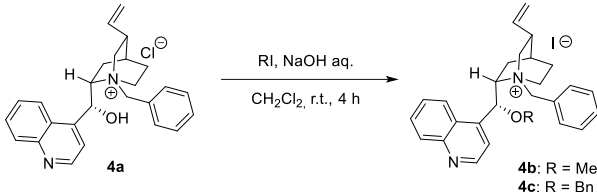


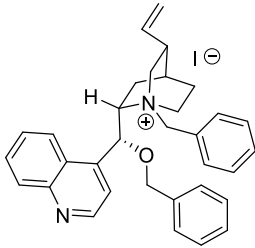
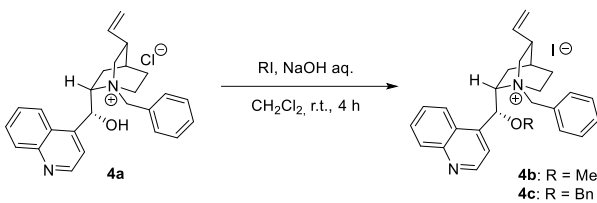
Scheme S2 - Synthesis of bis-quaternary Cinchona alkaloid ammonium salts.

General procedure 2 - Synthesis of bis-quaternary *Cinchona* alkaloid ammonium salts^[334] (Scheme S2): To a stirred solution of the *Cinchona* alkaloid quaternary ammonium salt (1 equiv.) and isopropanol (2.2 equiv.) in DMF (0.4 M) was added the required arylmethyl halide (2 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 70 °C overnight, cooled to room temperature and poured onto EtOAc (typically 4 mL for 1 mmol of starting material). The resulting precipitate was filtered and washed with cold EtOAc. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with MeOH/Acetone/CH₂Cl₂ (5:10:90 to 10:10:90), afforded the desired bis-quaternary *Cinchona* alkaloid ammonium salt in a low to moderate yield.

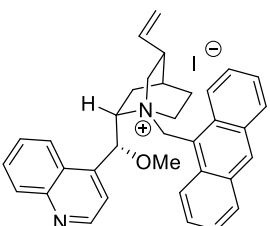
Catalyst 87a'	
	• MW : 512.44 g.mol⁻¹ • EM : 512.13 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₆H₂₉IN₂O
The title compound was prepared according to the first part of the general procedure 1 from Cinchonidine (450 mg, 1.53 mmol) and benzyl iodide^[335] (400 mg, 1.83 mmol), and was obtained as a white solid (760 mg, 1.48 mmol, 96 %).	
m.p. 186-188 °C. R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = -89.6 (<i>c</i> = 0.46, Acetone) [corresponding bromine salt: lit.^[336] 92.1 (<i>c</i> = 1.00, CHCl₃)]. FTIR (neat) 3254, 3069, 3038, 2949, 2885, 1590, 1509, 1458, 1267, 1214, 924, 760, 733, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.67 (m, 5H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 6.70 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.68 (ddd, <i>J</i> = 17.1, 10.5, 6.4 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 2H), 4.95 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 4.24 (brs, 1H), 3.93 (brt, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (brd, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.31 – 3.15 (m, 2H), 2.70 (brs, 1H), 2.22 – 2.03 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.82 (brs, 1H), 1.29 (brt, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 150.2, 147.6, 145.2, 138.1, 133.7 (2C), 130.1, 129.8, 129.4, 129.0 (2C), 127.8, 127.2, 124.3, 123.6, 120.0, 116.4, 67.6, 64.2, 62.9, 59.2, 50.7, 36.8, 25.8, 24.18, 20.9. LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 1409 (6) [3M+2I]⁺, 897 (57) [2M+I]⁺, 385 (100) [M]⁺.	

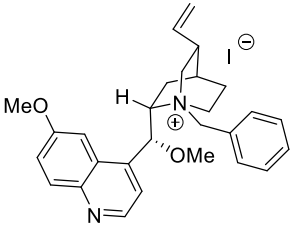
Physical and spectroscopic data from catalyst **87a'** are consistent with those reported in the literature for the corresponding bromine and chlorine salts.^[336]

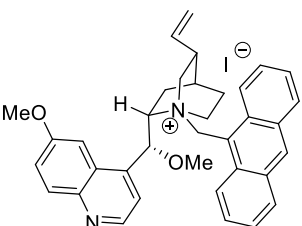
Catalyst 87b	
	• MW : 526.46 g.mol⁻¹ • EM : 526.15 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₇H₃₁IN₂O
 4b: R = Me 4c: R = Bn The title compound was prepared according to the second part of the general procedure 1 from commercially available 4a (1.00 g, 2.38 mmol) and methyl iodide (445 μL, 7.14 mmol), and was obtained as a pale-yellow solid (1.25 g, 2.37 mmol, 99 %). m.p. 203-204 °C. R_f = 0.46 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = -166.5 (<i>c</i> = 0.90, Acetone). FTIR (neat) 3417, 2923, 2852, 1657, 1510, 1461, 1377, 1074, 928, 763 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 3H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 5.68 (ddd, <i>J</i> = 17.2, 10.5, 6.5 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 4.96 (brd, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 4.06 (brt, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.95 (brt, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.72 (brd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.69 (brs, 1H), 2.22 (dd, <i>J</i> = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.84 (brt, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.39 (brt, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 150.2, 148.0, 140.9, 137.9, 133.8 (2C), 130.2, 129.9, 129.6, 128.9 (2C), 127.7, 127.4, 125.1, 123.5, 119.7, 116.5, 73.7, 67.6, 63.4, 58.9, 56.5, 50.9, 36.7, 25.9, 24.1, 20.9. HRMS (ESI): calculated for C₂₇H₃₁N₂O [M]⁺ 399.2430, found 399.2438.	

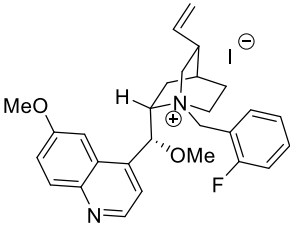
Catalyst 87c	
	• MW : 526,46 g.mol⁻¹ • EM : 526,15 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₇H₃₁IN₂O
 The title compound was prepared according to the second part of the general procedure 1 from commercially available 4a (300 mg, 0.71 mmol) and benzyl iodide^[335] (464 mg, 2.13 mmol), and was obtained as a pale-yellow solid (411 mg, 0.68 mmol, 96 %).	
m.p. 147-149 °C. R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = -82.0 (<i>c</i> = 0.45, Acetone) [corresponding bromine salt: lit.⁵ -109 (<i>c</i> = 1.00, CHCl₃)]. FTIR (neat) 3359, 2922, 2852, 1662, 1457, 1066, 704 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.04 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.28 (brd, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.72 – 7.51 (m, 7H), 7.51 – 7.34 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.69 (ddd, <i>J</i> = 17.2, 10.4, 6.7 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.96 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.93 – 4.80 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.99 (brs, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.37 – 3.11 (m, 2H), 2.68 (brs, 1H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.47 (brt, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 150.3, 148.1, 141.1, 137.8, 137.0, 133.8 (2C), 130.2, 130.0, 129.7, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 128.2, 127.6 (2C), 125.1, 123.5, 119.9, 116.6, 71.8, 70.4, 67.8, 63.4, 59.0, 50.8, 36.7, 25.9, 24.1, 20.7. HRMS (ESI): calculated for C₃₃H₃₅N₂O [M]⁺ 475.2743, found 475.2753	

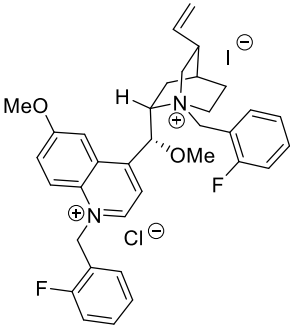
Physical and spectroscopic data from catalyst **87c** are consistent with those reported in the literature for the corresponding bromine salt.^[336]

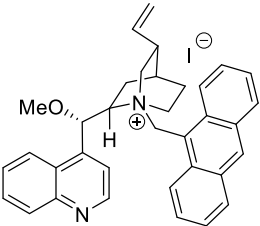
Catalyst 87d	
	• MW : 626,58 g.mol⁻¹ • EM : 626,18 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₅H₃₅IN₂O
The title compound was prepared according to the general procedure 1 from Cinchonidine (500 mg, 1.70 mmol), 9-chloromethylanthracene (462 mg, 2.04 mmol), and methyl iodide (317 µL, 5.10 mmol), and was obtained as a pale-yellow solid (492 mg, 0.78 mmol, 46 %).	
m.p. 149-151 °C. R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = -188.1 (<i>c</i> = 1.10, Acetone). FTIR (neat) 2955, 2923, 2852, 1665, 1650, 1461, 1453, 1263, 739 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.08 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 3H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 5.76 – 5.61 (m, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 2H), 4.56 (brt, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.23 (brt, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.12 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.92 – 2.74 (m, 1H), 2.41 (brs, 1H), 2.30 (dd, <i>J</i> = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 2.02 (brt, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 1.89 (brd, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 1.56 (brt, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 1.45 (b rt, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 150.2, 148.2, 140.9, 137.9, 133.2, 132.9, 132.2, 131.1 (2C), 129.9, 129.73 (2C), 129.67, 127.8, 127.7, 127.3, 125.5 (2C), 125.4, 125.0, 124.3, 124.1, 120.1, 118.8, 116.7, 74.3, 67.8, 60.2, 56.5, 55.6, 51.6, 37.2, 25.2, 24.6, 21.1. HRMS (ESI): calculated for C₃₅H₃₅N₂O [M]⁺ 499.2743, found 499.2758.	

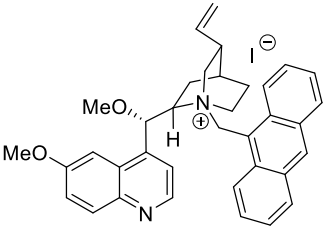
Catalyst 88a	
	• MW : 556,49 g.mol⁻¹ • EM : 556,16 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₈H₃₃IN₂O₂
The title compound was prepared according to the general procedure 1 from Quinine (648 mg, 2.00 mmol), benzyl chloride (303 mg, 2.40 mmol) and methyl iodide (373 μL, 6.00 mmol), and was obtained as a pale-yellow solid (492 mg, 0.88 mmol, 44 %).	
m.p. 162-164 °C. R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = -139.2 (<i>c</i> = 0.92, Acetone). FTIR (neat) 3369, 2922, 2852, 1620, 1508, 1459, 1378, 1239, 1075, 828, 713 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 3H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.73 (ddd, <i>J</i> = 17.3, 10.4, 6.9 Hz, 1H), 5.48 (brd, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.62 (brd, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.31 (brd, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 (brt, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 1.52 (brt, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 157.4, 147.5, 144.1, 139.6, 137.8, 133.6 (2C), 131.5, 130.2, 129.0 (2C), 127.7, 126.2, 121.8, 119.8, 116.7, 102.0, 73.2, 68.3, 63.9, 58.7, 56.4, 55.5, 50.9, 36.8, 26.0, 24.1, 20.2. HRMS (ESI): calculated for C₂₈H₃₃N₂O₂ [M]⁺ 429.2536, found 429.2537.	

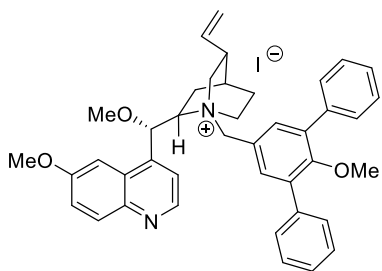
Catalyst 88b	
	• MW : 656.61 g.mol⁻¹ • EM : 656.19 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₆H₃₇IN₂O₂
The title compound was prepared according to the general procedure 1 from Quinine (162 mg, 0.50 mmol), 9-chloromethylantracene (136 mg, 0.60 mmol) and methyl iodide (93 μL, 1.50 mmol), and was obtained as a pale-yellow solid (122 mg, 0.18 mmol, 37 %).	
m.p. 182-184 °C. R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = -362.1 (<i>c</i> = 0.24, Acetone). FTIR (neat) 3359, 3214, 2923, 2852, 1663, 1621, 1457, 1074, 913, 736 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.61 (m, 5H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 5.78 – 5.54 (m, 2H), 5.02 – 4.84 (m, 2H), 4.58 (brs, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.70 – 1.44 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 157.3, 147.5, 144.2, 139.6, 137.7, 133.2, 132.7, 132.2, 131.4, 131.2, 131.1, 129.8, 129.7, 127.9, 127.8, 126.3, 125.49, 125.45, 124.6, 124.4, 122.0, 120.0, 118.5, 116.7, 102.7, 73.9, 68.2, 59.5, 56.5, 56.0, 55.3, 52.0, 37.2, 25.2, 24.7, 20.6. HRMS (ESI): calculated for C₃₆H₃₇N₂O₂ [M]⁺ 529.2849, found 529.2835.	

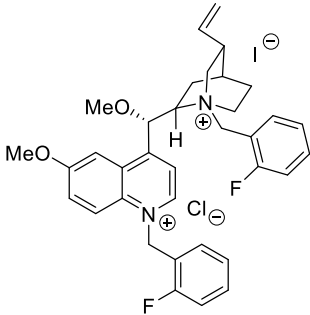
Catalyst 88c	
	• MW : 574,48 g.mol⁻¹ • EM : 574,15 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₈H₃₂FIN₂O₂
The title compound was prepared according to the general procedure 1 from Quinine (1.00 g, 3.08 mmol), 1-(chloromethyl)-2-fluorobenzene (535 mg, 3.70 mmol) and methyl iodide (0.58 mL, 9.25 mmol), and was obtained as a pale-yellow solid (766 mg, 1.63 mmol, 53 %).	
m.p. 219-220 °C. R_f = 0.43 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = -182.0 (<i>c</i> = 0.96, Acetone). FTIR (neat) 3351, 3197, 2923, 2851, 1745, 1508, 1456, 1266, 1067, 920 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.41 (m, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.75 (ddd, <i>J</i> = 17.2, 10.4, 7.0 Hz, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (brd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.26 (brd, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.05 (m, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (m, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 1.87 (brt, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 1.48 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 161.7 (d, ¹<i>J</i>_{C,F} = 249.1 Hz), 157.4, 147.5, 144.1, 139.3, 137.8, 135.8 (d, ⁴<i>J</i>_{C,F} = 1.6 Hz), 133.4 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 8.8 Hz), 131.5, 126.2, 125.3 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 3.3 Hz), 121.7, 119.8, 116.7, 116.4 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 21.9 Hz), 115.1 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 13.8 Hz), 102.2, 73.5, 68.0, 59.0, 57.4, 56.4, 55.5, 51.1, 37.0, 25.7, 24.3, 20.4. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -111.76 (s). HRMS (ESI): calculated for C₂₈H₃₂N₂O₂F [M]⁺ 447.2442, found 447.2431.	

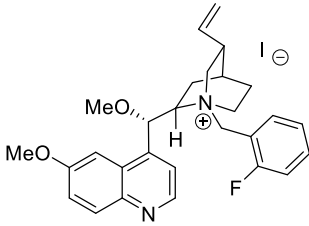
Catalyst 88d	
	• MW : 719,05 g.mol⁻¹ • EM : 718,16 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₅H₃₈ClF₂IN₂O₂
The title compound was prepared according to the general procedure 2 from catalyst 5c (287 mg, 0.50 mmol) and 1-(chloromethyl)-2-fluorobenzene (145 mg, 1.00 mmol), and was obtained as a yellow solid (116 mg, 0.16 mmol, 32 %).	
m.p. 168-171 °C. R_f = 0.31 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = -65.7 (<i>c</i> = 0.70, Acetone). FTIR (neat) 3369, 2954, 2923, 2852, 1655, 1632, 1462, 1377, 1036, 764 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.57 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 7.29 (m, 5H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.75 (ddd, <i>J</i> = 17.3, 10.4, 7.2 Hz, 1H), 5.51 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (brt, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 – 3.40 (m, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.24 (brd, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.89 (brt, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 1.60 (brt, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 161.7 (d, ¹<i>J</i>_{C,F} = 248.9 Hz), 160.0 (d, ¹<i>J</i>_{C,F} = 247.0 Hz), 159.3, 152.1, 146.9, 137.8, 135.9, 133.5 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 8.3 Hz), 133.3, 131.5 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 8.5 Hz), 129.9 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 2.9 Hz), 129.1, 127.2, 125.3 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 2.8 Hz), 125.2 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 3.5 Hz), 121.7 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 14.5 Hz), 120.6 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 13.8 Hz), 116.9, 116.6, 116.3, 116.1 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 20.7 Hz), 114.8 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 13.7 Hz), 105.0, 73.9, 67.3, 59.5, 57.6, 57.1, 56.4, 55.4, 51.3, 37.0, 25.8, 24.3, 20.6. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -111.67 – -111.91 (m), -115.46 – -115.59 (m). HRMS (ESI): calculated for C₃₅H₃₇N₂O₂F₂ [M]⁺ 555.2817, found 555.2827.	

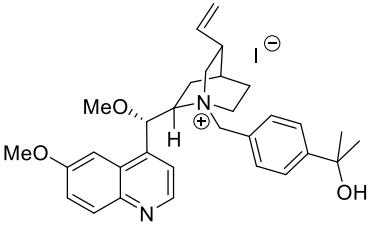
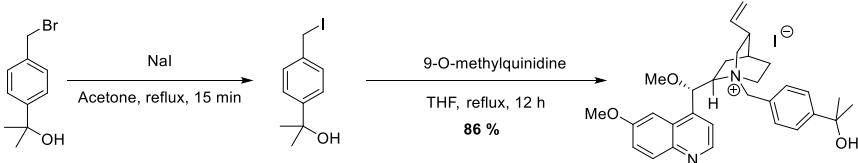
Catalyst 89	
	• MW : 626,58 g.mol⁻¹ • EM : 626,18 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₅H₃₅IN₂O
The title compound was prepared according to the general procedure 1 from Cinchonine (400 mg, 1.36 mmol), 9-chloromethylantracene (370 mg, 1.63 mmol) and methyl iodide (254 μL, 4.08 mmol), and was obtained as a pale-yellow solid (343 mg, 0.54 mmol, 40 %).	
m.p. 144-146 °C. R_f = 0.47 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = +129.7 (<i>c</i> = 0.48, Acetone). FTIR (neat) 3351, 3197, 2923, 2851, 1745, 1681, 1508, 1456, 1266, 1067, 734 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.09 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.76 (m, 5H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.12 – 6.00 (m, 2H), 5.92 (ddd, <i>J</i> = 17.3, 10.4, 6.6 Hz, 1H), 5.16 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.02 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 4.54 (brt, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.36 (brt, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.17 (brt, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.89 – 2.71 (m, 1H), 2.35 (brt, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.49 (m, 1H), 1.15 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 150.2, 148.2, 140.0, 137.0, 133.2, 133.1, 132.2, 131.2, 131.1, 130.0, 129.9, 129.7, 129.6, 128.0, 127.7, 127.4, 125.5, 125.5, 125.4, 125.2, 124.3, 123.6, 120.2, 118.8, 116.9, 75.7, 66.5, 56.8, 56.5, 54.8, 54.7, 36.8, 25.5, 23.3, 21.6. HRMS (ESI): calculated for C₃₅H₃₅N₂O [M]⁺ 499.2743, found 499.2749.	

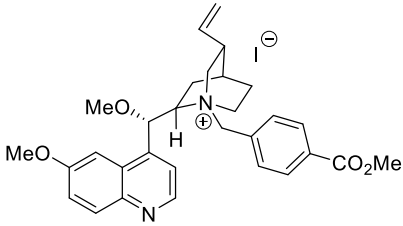
Catalyst 90a	
	• MW : 656,61 g.mol⁻¹ • EM : 656,19 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₆H₃₇IN₂O₂
The title compound was prepared according to the general procedure 1 from Quinidine (1.00 g, 3.08 mmol), 9-chloromethylantracene (839 mg, 3.70 mmol), and methyl iodide (576 µL, 9.25 mmol), and was obtained as a pale-yellow solid (977 mg, 1.48 mmol, 48 %).	
m.p. 149-151 °C. R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = +334.0 (<i>c</i> = 0.42, Acetone). FTIR (neat) 3362, 3205, 2923, 2852, 1657, 1631, 1536, 1461, 1377, 1266, 731 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (app t, <i>J</i> = 7.1 Hz 1H), 7.83 – 7.63 (m, 5H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 5.97 (ddd, <i>J</i> = 17.3, 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.19 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 4.46 (brt, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.77 – 2.61 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.29 – 1.12 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 157.5, 147.5, 144.2, 138.6, 138.5, 137.2, 132.9, 132.2, 131.4, 131.14, 131.11, 130.0, 129.8, 128.2, 128.1, 127.8, 126.4, 125.51, 125.48, 124.5, 123.6, 121.9, 120.2, 118.3, 118.2, 117.0, 102.6, 66.9, 56.5, 56.1, 55.5, 55.4, 36.9, 25.5, 23.4, 21.3. HRMS (ESI): calculated for C₃₆H₃₇N₂O₂ [M]⁺ 529.2849, found 529.2868.	

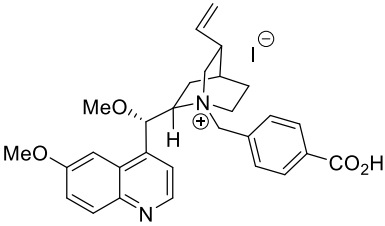
Catalyst 90b	
	• MW : 738,71 g.mol⁻¹ • EM : 738,23 g.mol⁻¹ • Formula : C₄₁H₄₃IN₂O₃
The title compound was prepared according to the general procedure 1 from Quinidine (195 mg, 0.60 mmol), 4-(bromomethyl)-2,6-diphenylanisole^[337] (424 mg, 0.72 mmol) and methyl iodide (112 μL, 1.80 mmol), and was obtained as a white solid (267 mg, 0.36 mmol, 60 %).	
m.p. 178-180 °C. R_f = 0.46 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = +158.5 (<i>c</i> = 0.69, Acetone). FTIR (neat) 3625, 3418, 3055, 2952, 2834, 1620, 1509, 1472, 1262, 1241, 749, 733 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 5H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.01 (ddd, <i>J</i> = 17.4, 10.6, 6.8 Hz, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.85 (brs, 2H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.81 (brt, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.66 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.09 (brq, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, <i>J</i> = 16.6, 7.6 Hz, 1H), 2.44 (brt, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 1.75 (brd, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 1.30 – 1.15 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 157.6, 155.7, 147.4, 144.1, 139.0, 137.4 (2C), 137.4, 135.6 (2C), 135.5 (2C), 131.5, 129.2 (4C), 128.4 (4C), 127.7 (2C), 126.4, 123.8, 121.5, 120.0, 116.9, 102.4, 74.6, 67.4, 63.0, 60.3, 56.6, 55.8, 55.6, 54.4, 36.6, 26.4, 23.0, 20.9. HRMS (ESI): calculated for C₄₁H₄₃N₂O₃ [M]⁺ 611.3268, found 611.3261.	

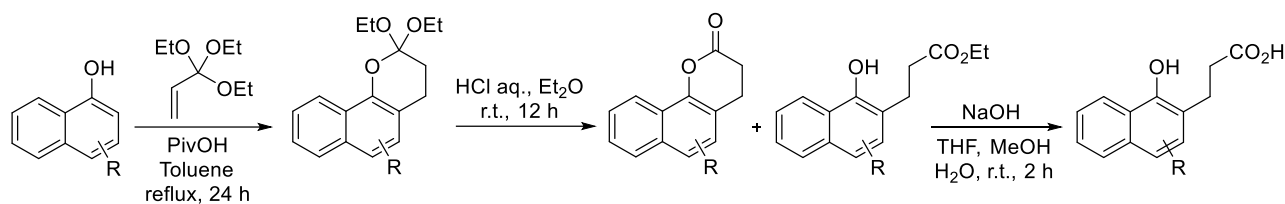
Catalyst 90c	
	• MW : 719,05 g.mol⁻¹ • EM : 718,16 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₅H₃₈ClF₂IN₂O₂
The title compound was prepared according to general procedure 2 from catalyst 7d (287 mg, 0.50 mmol) and 1-(chloromethyl)-2-fluorobenzene (145 mg, 1.00 mmol), and was obtained as a yellow solid (70 mg, 0.097 mmol, 19 %).	
m.p. 201-203 °C. R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = +25.0 (<i>c</i> = 0.25, Acetone). FTIR (neat) 3355, 2923, 2852, 1657, 1631, 1536, 1461, 1377, 1266, 731 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 0.2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 0.8H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 3H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.04 (ddd, <i>J</i> = 17.3, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.14 – 3.87 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.50 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.14 (brq, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 2.73 (brq, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.36 (brt, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 1.96 (brs, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 161.7 (d, ¹<i>J</i>_{C,F} = 248.7 Hz), 160.0 (d, ¹<i>J</i>_{C,F} = 247.0 Hz), 159.4, 151.6, 146.9, 136.9, 135.7, 133.5, 133.3, 131.4 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 8.4 Hz), 129.7 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 2.9 Hz), 129.2, 127.2, 125.4 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 2.7 Hz), 125.2 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 3.5 Hz), 121.6 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 19.9 Hz), 120.7 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 13.8 Hz), 117.3, 116.5, 116.2, 116.1 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 20.5 Hz), 114.7 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 13.5 Hz), 105.3, 74.9, 66.5, 57.5, 57.1, 56.5, 55.8, 55.4, 54.7, 36.7, 26.0, 22.9, 20.8. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -112.71 (brs), -115.46 – -115.70 (m). HRMS (ESI): calculated for C₃₅H₃₇N₂O₂F₂ [M]⁺ 555.2817, found 555.2813.	

Catalyst 90d	
	• MW : 574,48 g.mol⁻¹ • EM : 574,15 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₈H₃₂FIN₂O₂
The title compound was prepared according to general procedure 1 from Quinidine (500 mg, 1.54 mmol) and 1-(chloromethyl)-2-fluorobenzene (267 mg, 1.85 mmol) and methyl iodide (288 μL, 4.62 mmol) and was obtained as a white solid (713 mg, 1.23 mmol, 80 %).	
m.p. 149-151 °C. R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = +178.2 (<i>c</i> = 1.06, Acetone). FTIR (neat) 3413, 2923, 2852, 1619, 1508, 1460, 1261, 1071, 769 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.01 (ddd, <i>J</i> = 17.5, 10.4, 6.9 Hz, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 4.93 (brd, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.04 – 3.84 (m, 3H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.11 (brq, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 2.72 (brq, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.26 – 1.12 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 161.6 (d, ¹<i>J</i>_{C,F} = 248.4 Hz), 157.5, 147.4, 144.1, 138.6, 137.1, 135.7, 133.3 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 8.7 Hz), 131.4, 126.3, 125.3 (d, ³<i>J</i>_{C,F} = 3.1 Hz), 121.7, 119.9, 117.0, 116.3 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 22.1 Hz), 115.0 (d, ²<i>J</i>_{C,F} = 13.5 Hz), 102.3, 74.7, 67.1, 64.9, 57.3, 56.4, 55.6, 54.5, 36.6, 26.0, 22.9, 20.9. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -112.52 – -112.76 (m). HRMS (ESI): calculated for C₂₈H₃₂N₂O₂F [M]⁺ 447.2442, found 447.2443.	

Catalyst 90e	
	• MW : 614,57 g.mol⁻¹ • EM : 614,20 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₁H₃₉IN₂O₃
	
To a stirred solution of 2-(4-(bromomethyl)phenyl)propan-2-ol^[338] (83 mg, 0.36 mmol) in acetone (1.5 mL) was added a solution of sodium iodide (114 mg, 0.96 mmol) in acetone (0.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 15 minutes, after which time it was cooled to room temperature. The resulting precipitate was filtered off and washed with acetone (10 mL). The filtrate was concentrated <i>in vacuo</i> and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and water (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. The resulting crude 2-(4-(iodomethyl)phenyl)propan-2-ol compound was further dried 3 hours under high vacuum, after which time it was dissolved in THF (3 mL) and stirred at room temperature. A solution of 9-O-methylquinidine^[339] (100 mg, 0.295 mmol) in THF (0.5 mL) was then added and the reaction mixture was refluxed overnight, after which time it was cooled to room temperature, and all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. The solid residue was then dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL), and the resulting solution was added dropwise onto Et₂O (15 mL) under vigorous stirring. The precipitate was filtered and washed with Et₂O (30 mL). Purification by column chromatography on silica gel, eluting with MeOH/Acetone/CH₂Cl₂ (0:10:90 to 4:10:90), afforded catalyst 7e (86 mg, 0.14 mmol, 47 %) as a white solid.	
m.p. 177-179 °C. R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 9:1:1). [α]_D²⁵ = +129.1 (<i>c</i> = 0.47, Acetone). FTIR (neat) 3397, 2968, 1620, 1509, 1241, 1071, 830, 732 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 4H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.00 (ddd, <i>J</i> = 17.3, 10.0, 6.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 4.00 – 3.76 (m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.86 (brq, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.71 (brq, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 2.42 (brt, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.29 – 1.16 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 157.5, 152.6, 147.5, 144.1, 138.9, 137.2, 133.2 (2C), 131.5, 126.3, 125.2 (2C), 125.0, 121.6, 119.9, 117.0, 102.3, 74.4, 70.7, 67.2, 63.7, 56.5, 55.9, 55.5, 54.2, 36.5, 31.9 (2C), 26.3, 22.9, 20.8. HRMS (ESI): calculated for C₃₁H₃₉N₂O₃ [<i>M</i>]⁺ 487.2955, found 487.2933.	

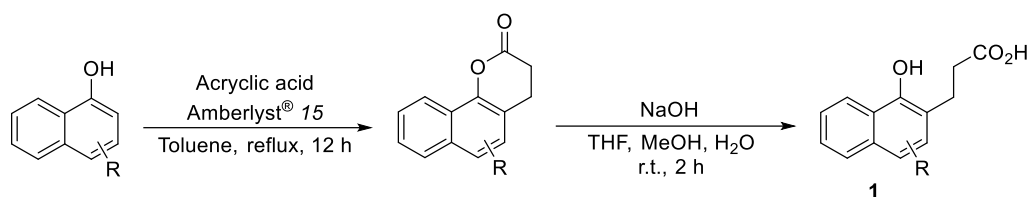
Catalyst 90f	
	• MW : 614,52 g.mol⁻¹ • EM : 614,16 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₀H₃₅IN₂O₄
To a stirred solution of 9-<i>O</i>-methylquinidine^[339] (100 mg, 0.295 mmol) in THF (3 mL) was added methyl 4-(iodomethyl)benzoate^[340] (100 mg, 0.36 mmol) at room temperature. The reaction mixture was refluxed overnight, cooled to room temperature, and all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. The residue was then dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and the resulting solution was added dropwise onto Et₂O (15mL) with vigorous stirring. The precipitate was filtered and washed with Et₂O. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with MeOH/Acetone/CH₂Cl₂ (0:10:90 to 4:10:90), afforded Catalyst 90f (105 mg, 0.17 mmol, 58 %) as a white solid.	
m.p. 214-216 °C. R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/Acetone/MeOH 90:10:10). [α]_D²⁵ = +180.5 (<i>c</i> = 0.95, Acetone). FTIR (neat) 3432, 2951, 1720, 1620, 1509, 1434, 1286, 1111 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.7 Hz, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.08 – 5.90 (m, 1H), 5.31 – 5.19 (m, 2H), 4.84 (q, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 – 3.80 (m, 5H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 20.6, 9.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.2 Hz, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.29 – 1.16 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 165.8, 157.6, 147.5, 144.1, 138.7, 137.1, 134.2, 132.7, 131.5, 131.1, 129.6, 126.4, 121.5, 120.0, 117.0, 102.5, 74.6, 67.4, 63.2, 56.5, 56.0, 55.6, 54.4, 52.5, 36.6, 26.3, 22.9, 20.9. HRMS (ESI): calculated for C₃₀H₃₅N₂O₄ [M]⁺ 487.2591, found 487.2570.	

Catalyst 90g	
	• MW : 600,50 g.mol⁻¹ • EM : 600,15 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₉H₃₂IN₂O₄
To a stirred solution of catalyst 90f (30 mg, 0.049 mmol) in THF (0.5 mL) and MeOH (0.5 mL) was added water (0.15 mL) and NaOH (10 mg, 0.24 mmol). The reaction mixture was stirred 2 hours at room temperature before an aqueous solution of HI (0,1 M, 1 mL) and KI (0.2M, 1mL) was added to quench the reaction. The aqueous solution was extracted with EtOAc (8 x 1 mL), and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was then dissolved in MeOH (1 mL) and the resulting solution was added dropwise onto Et₂O (3mL) with vigorous stirring. The precipitate was filtered and washed with Et₂O, affording Catalyst 90g (25.5 mg, 0.043 mmol, 87 %) as an insoluble off-white solid.	
¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (brs, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.00 (ddd, <i>J</i> = 17.2, 11.0, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.81 (q, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.98 – 3.82 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.21 – 3.10 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.74 – 2.61 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.27 (brs, 1H), 1.91 (brs, 1H), 1.76 (brs, 1H), 1.24 (brs, 2H).	



Scheme S3 - Synthesis of the naphthol acid derivatives.

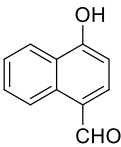
General procedure 3 –Synthesis of the naphthol acid derivatives^[61] (Scheme S3): To a stirred solution of the 1-naphthol precursor (1 equiv.) in toluene (0.5 M) were successively added 3,3,3-triethoxyprop-1-ene (2 equiv.) and pivalic acid (1 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 24 h before a saturated aqueous solution of sodium carbonate (typically 8 mL for 1 mmol of starting material) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and all volatiles were removed *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in Et₂O (0.1 M), and aqueous HCl (1 M, 10 equiv.) was added to the solution at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The organic layer was then separated and the aqueous layer was diluted with water (typically 20 mL for 1 mmol of starting material), and extracted with Et₂O (typically 3 x 20 mL for 1 mmol of starting material). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and all volatiles were removed *in vacuo*. The resulting orange residue was then dissolved in THF (0.2 M), and diluted with MeOH and water (THF/MeOH/water volume ratio is 1:3:3). Sodium hydroxide (5 equiv.) was added at room temperature, and stirring of the reaction mixture was continued for 2 h, before it was diluted with EtOAc (3 times the reaction volume), and an aqueous solution of citric acid (5 %w, typically 10 mL for 1 mmol of starting material) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with PET/EtOAc (90:10 to 0:100), afforded the desired naphthol acid derivative in a good to excellent yield.



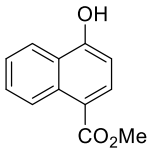
Scheme S4 - Synthesis of the naphthol acid derivatives.

General procedure 4 – Synthesis of the naphthol acid derivatives^[341] (Scheme S4): To a stirred solution of the 1-naphthol precursor (1 equiv.) in toluene (0.3 M) were successively added acrylic acid (2 equiv.) and Amberlyst® 15 (typically 1 g for 10 mmol of starting material). The reaction mixture was refluxed overnight, cooled down to room temperature, and all insolubles were filtered off and washed with toluene. The filtrate was then concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/PET (30:70 to 60:40), followed by recrystallization from Et₂O afforded the lactone intermediate as colorless crystals, which were then dissolved in THF (0.2 mL) and diluted with MeOH (1:1 ratio with THF) and water (1:3:3 ratio with THF and MeOH). Sodium hydroxide (5 equiv.) was added portionwise at room temperature and the reaction mixture was stirred 2 h, before it was diluted with EtOAc (3 times the reaction volume) and an aqueous solution of citric acid (5 %w, typically 10 mL for 1 mmol of starting material) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (100:0 then 0:100), afforded the desired naphthol acid derivative in a moderate to excellent yield.

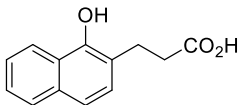
All literature-known naphthol acid derivatives (spiro-lactone precursors) were not described below. *Vide infra* for references (characterization data).

4-hydroxy-1-naphthaldehyde (85e):	
	• MW : 172,18 g.mol⁻¹ • EM : 172,05 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₈O₂ • CAS 7770-45-8
A stirred solution of 1-naphthol 85a (1.00 g, 6.94 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL) was cooled at – 20 °C, and titanium tetrachloride (1 M in CH₂Cl₂, 20.8 mL, 20.8 mmol) was added dropwise to the solution. Dichloro(methoxy)methane (0.94 mL, 10.4 mmol) was then added dropwise to the resulting dark solution over 5 minutes at – 20 °C, and stirring was continued for another 30 minutes, before the solution was allowed to warm to room temperature. After an additional 30 minutes of stirring, the reaction mixture was cooled down to 0 °C, and ice-cold water (70 mL) was added. The heterogeneous mixture was stirred vigorously at 0 °C for 10 minutes, after which time aqueous HCl 1 M (100 mL) was added to the resulting suspension. Stirring was continued until all titanium salts had dissolved. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Petroleum ether/EtOAc (95:5 to 50:50), afforded 4-hydroxy-1-naphthaldehyde 85e (1.00 g, 5.81 mmol, 84 %) as a white solid.	
m.p. 181-182 °C (lit.^[342] 181 °C). R_f = 0.25 (Petroleum ether/EtOAc 70:30). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (s, 1H), 9.32 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 1.2, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H, –OH). ¹H NMR (300 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 10.26 (s, 1H, –OH), 10.18 (s, 1H), 9.34 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 1.2, 0.7 Hz, 1H), 8.37 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 192.6, 160.2, 140.9, 133.3, 130.2, 126.8, 125.7, 125.6, 125.2, 123.5, 108.4.	

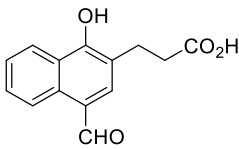
Physical and spectroscopic data from compound **85e** were consistent with those reported in the literature.^[342,343]

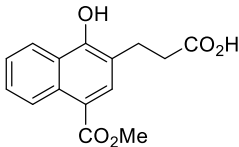
methyl 4-hydroxy-1-naphthoate (85f)	
	• MW : 202,21 g.mol⁻¹ • EM : 202,06 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₂H₁₀O₃ • CAS 13041-63-9
To a stirred suspension of 85e (500 mg, 2.90 mmol) in methanol (30 mL) was added acetic acid (0.5 mL, 8.7 mmol) at room temperature. To the resulting yellow-orange homogeneous solution, potassium cyanide (944 mg, 14.5 mmol) was added. Upon addition of the latter, a dark precipitate was observed, followed by its complete dissolution. The mixture was stirred for 30 minutes, exhibiting several color changes from orange to deep-blue, then slowly changing to a blue-greenish color. Activated manganese (IV) dioxide (5.04 g, 58 mmol) (from Sigma Aldrich, used as received) was added, and the reaction mixture was stirred for 20 hours at room temperature. The Manganese was then filtered off over Celite®, which was rinsed with EtOAc (3 x 30 mL). The filtrate was concentrated <i>in vacuo</i>, and the obtained residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and water (50 mL). The organic layer was separated and an aqueous solution of citric acid (5 %w, 15 mL) was slowly added to the aqueous layer until a pH of 2-3 was reached. The aqueous layer was then extracted with EtOAc (3 x 30 mL), the combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with PET/Et₂O (80:20 to 70:30), afforded compound 85f (349 mg, 1.73 mmol, 60 %) as a yellow solid.	
R_f = 0.30 (Silica gel, PET/EtOAc 70:30). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H). ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 9.87 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 167.9, 158.7, 134.4, 133.4, 128.9, 126.6, 125.9, 123.4, 118.5, 107.8, 51.9.	

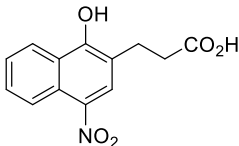
Physical and spectroscopic data from compound **85f** were consistent with those reported in the literature.^[344]

3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)propanoic acid (70a)	
	• MW : 216,24 g.mol⁻¹ • EM : 216,08 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₁₂O₃ • CAS 91903-12-7
The title compound was synthesized from commercially available 1-naphthol (2.50 g, 17.3 mmol) according to the general procedure 4, and was obtained as a white solid (1.17 g, 5.4 mmol, 31 %).	
m.p. 106-108 °C (lit.^[345] 104-107 °C). ¹H NMR (300 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 8.33 – 8.24 (m, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.09 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 176.8, 150.6, 134.7, 129.4, 128.3, 126.7, 126.3, 125.7, 122.8, 122.1, 120.7, 35.2, 25.7.	

Physical and spectroscopic data from naphthol **70a** are consistent with those reported in the literature.^[345]

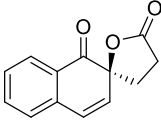
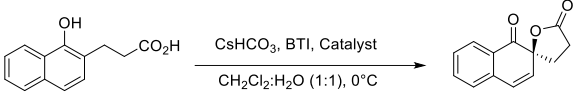
3-(4-formyl-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propanoic acid (70e)	
	• MW : 244,25 g.mol⁻¹ • EM : 244,07 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₄H₁₂O₄ • CAS 2097828-38-9
The title compound was synthesized from 85e (250 mg, 1.45 mmol) according to general procedure 3, and was obtained as a brownish solid (238 mg, 0.97 mmol, 67 %).	
m.p. 173-174 °C. FTIR (neat) 2929, 2850, 1698, 1647, 1507, 1259, 1215, 764 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.28 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 8.39 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 192.7, 176.9, 157.2, 143.0, 132.0, 129.5, 126.9, 126.5, 125.4 (2C), 123.4, 121.5, 34.9, 25.4. HRMS (ESI): calculated for C₁₄H₁₁O₄ [M – H]⁻ 243.0662, found 243.0657.	

3-(1-hydroxy-4-(methoxycarbonyl)naphthalen-2-yl)propanoic acid (70f)	
	• MW : 274,27 g.mol⁻¹ • EM : 274,08 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₅H₁₄O₅
The title compound was synthesized from 85f (150 mg, 0.74 mmol) according to general procedure 3, and was obtained as a yellow solid (165 mg, 0.60 mmol, 81 %).	
m.p. 148-150 °C. R_f 0.19 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). FTIR (neat) 3216, 2952, 2929, 1710, 1572, 1434, 1246, 1205, 1178, 784 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 9.09 – 8.88 (m, 1H), 8.43 – 8.31 (m, 1H), 7.71 – 7.40 (m, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 176.9, 167.9, 155.5, 135.5, 133.1, 128.2, 126.7, 126.4, 126.1, 123.3, 120.9, 119.1, 51.9, 35.0, 25.6. HRMS (ESI): calculated for C₁₅H₁₄O₅Na⁺ [<i>M</i> + Na]⁺ 297.0733, found 297.0726.	

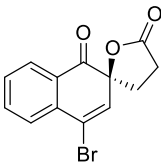
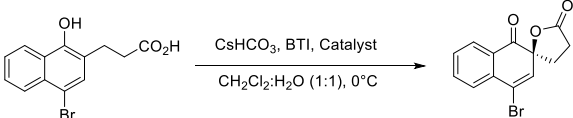
3-(1-hydroxy-4-nitronaphthalen-2-yl)propanoic acid (70g)	
	• MW : 261,23 g.mol⁻¹ • EM : 261,06 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₁₁NO₅
The title compound was synthesized from 4-nitro-1-naphthol (340 mg, 1.80 mmol) according to the general procedure 3, and was obtained as a yellow solid (460 mg, 1.76 mmol, 98 %). The spectroscopic data was considered to be conclusive and compound 70g was not further characterized.	
m.p. 113-115 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 177.0, 171.7, 157.3, 139.3, 130.2, 127.2, 126.8, 126.5, 123.8, 121.0, 34.7, 25.4. HRMS (ESI): calculated for C₁₃H₁₁NO₅Na⁺ [<i>M</i> + Na]⁺ 284.0529, found 284.0520.	

General procedure 5 – Spirolactonization procedure: To a stirred solution of the naphthol precursor (0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) were added water (5 mL) and cesium bicarbonate (0.5 mmol) at room temperature. The biphasic solution was stirred for 15 min before the phase-transfer agent (0.03 mmol) was added. After stirring at room temperature for 10 min, the heterogeneous mixture was cooled down to 0 °C, and a solution of BTI (0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added dropwise over 1 h using a syringe pump. After completion of the reaction was observed by TLC (usually 10 to 30 min after completion of the addition of BTI), a solution composed of 0.5 mL of saturated aqueous sodium thiosulfate, 1 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate, and 1.5 mL of water was added to the reaction mixture. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (8 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (90:10 to 70:30), afforded the desired spirolactone product in good to excellent yields.

Alternative procedure for Chapter 4: To a stirred solution of the naphthol precursor (1 equiv.) and the organoiodine helicenic pre-catalyst in CH₂Cl₂ (0.02 M) was added *m*-CPBA (>95%, 1,2 equiv.) at the given temperature. The reaction mixture was stirred at the given temperature until completion of the reaction was observed by TLC, after which time a solution composed of saturated aqueous sodium thiosulfate, saturated aqueous sodium bicarbonate, and water (1:2:3) was added to the reaction mixture. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine (8 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (90:10 to 70:30), afforded the desired spirolactone product.

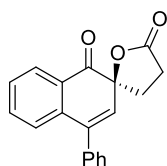
3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (71a)	
	• MW : 214,22 g.mol⁻¹ • EM : 214,06 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₁₀O₃ • CAS 1169766-27-1
 The title compound was synthesized from naphthol 70a (0.1 mmol) according to the general procedure 5 and was obtained as a white solid. See Chapitre 1 for yields.	
m.p. 104–105 °C. (lit.^[345] 104-105 °C) R_f 0.42 (EtOAc/cyclohexane 40:60). FTIR (neat): 3373, 2949, 1780, 1681, 1597, 1294, 1174, 1030, 928, 785 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.91 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 11.3, 9.6 Hz, 1H), 2.59 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.42 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.18 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 11.3, 9.6 Hz, 1H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.6, 176.5, 136.9, 135.8, 132.4, 129.1, 128.05, 128.04, 127.9, 127.5, 83.5, 31.4, 26.6 HRMS (FD): calculated for C₁₃H₁₀O₃ [M]⁺ 214.0630, found 214.0633. HPLC: Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mm). <i>n</i>-hexane/<i>i</i>-PrOH (85:15), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t_{R1} = 15.2 min; t_{R2} = 19.1 min.	

Physical and spectroscopic data from **71a** are consistent with those reported in the literature.^[345]

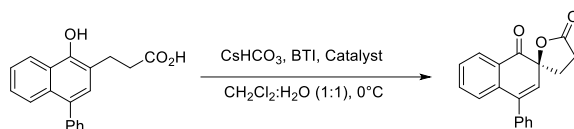
4'-bromo-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (71b)	
	• MW : 293,12 g.mol⁻¹ • EM : 291,97 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₉BrO₃ • CAS 1169766-36-2
 The title compound was synthesized from naphthol 70b^[64] (29.5 mg, 0.1 mmol) according to the general procedure 5 and was obtained as a white solid (25.2 mg, 86%).	
m.p. 155–156 °C. (lit.^[64] 156 °C) R_f 0.55 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). FTIR (neat): 3550, 3069, 2944, 1785, 1695, 1625, 1590, 1540, 1454, 1166, 1034, 839, 765 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.87 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 11.1, 9.6 Hz, 1H), 2.60 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 9.6, 2.3 Hz, 1H), 2.45 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 9.6, 2.3 Hz, 1H), 2.24 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 11.1, 9.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.9, 175.8, 136.0, 135.2, 133.6, 130.2, 128.9, 128.1, 127.5, 122.6, 84.3, 31.3, 26.6. HRMS (EI): calculated for C₁₃H₉BrO₃ [M]⁺ 291.9735, found 291.9746. HPLC: Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mm). <i>n</i>-hexane/<i>i</i>-PrOH (85:15), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t_{R1} = 15.2 min; t_{R2} = 18.5 min.	

Physical and spectroscopic data from **71b** are consistent with those reported in the literature.^[49,64]

4'-Phenyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (**71c**)



- MW : 290,32 g.mol⁻¹
- EM : 290,09 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₁₄O₃
- CAS 1305343-37-6



The title compound was synthesized from naphthol **70c**^[49,65] (29.2 mg, 0.1 mmol) according to the general procedure 5 and was obtained as a white solid (24.1 mg, **83%**).

m.p. 172-174 °C. (lit.^[65] 172-174 °C).

R_f 0.22 (EtOAc/Cyclohexane 20:80).

FTIR (neat): 3564, 3060, 1784, 1693, 1591, 1175, 777, 703 cm⁻¹.

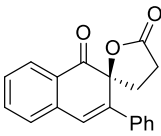
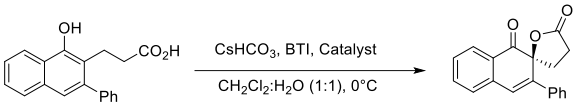
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 17.6, 11.3, 9.5 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 17.6, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 13.4, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 13.4, 11.3, 9.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 196.6, 176.5, 139.9, 137.7, 137.5, 135.4, 130.7, 129.0, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.5, 128.2, 127.7, 127.5, 83.8, 31.6, 26.8.

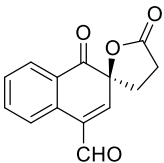
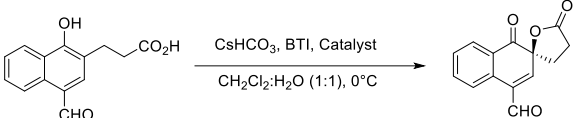
HRMS (EI): calculated for C₁₉H₁₄O₃ [M]⁺ 290.0943, found 290.0944.

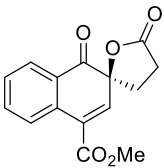
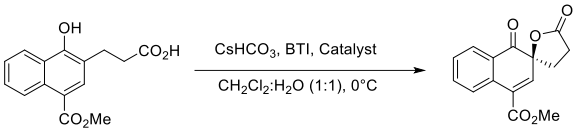
HPLC: Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mm). *n*-hexane/*i*-PrOH (85:15), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t_{R1} = 16.6 min; t_{R2} = 22.1 min.

Physical and spectroscopic data from **71c** are consistent with those reported in the literature.^[49,65]

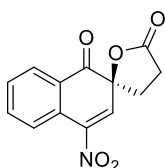
3'-Phenyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (71d)	
	• MW : 290,32 g.mol⁻¹ • EM : 290,09 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₉H₁₄O₃ • CAS 1169766-41-9
 The title compound was synthesized from naphthol 70d^[65] (29.2 mg, 0.1 mmol) according to the general procedure 5 and was obtained as a white solid (22.9 mg, 79%).	
m.p. 168-170 °C. R_f 0.57 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). FTIR (neat): 3557, 3056, 3960, 1789, 1687, 1596, 1289, 1171, 1030, 767 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.87 – 2.69 (m, 1H), 2.43 – 2.13 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.6, 176.6, 143.3, 137.3, 136.7, 135.9, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6 (2C), 128.4, 127.9, 127.4 (2C), 126.4, 85.5, 30.7, 26.4. HRMS (EI): calculated for C₁₉H₁₄O₃ [M]⁺ 290.0946, found 290.0943. HPLC: Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mm). <i>n</i>-hexane/<i>i</i>-PrOH (85:15), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t_{R1} = 15.5 min; t_{R2} = 21.4 min.	

Physical and spectroscopic data from **71d** are consistent with those reported in the literature.^[65]

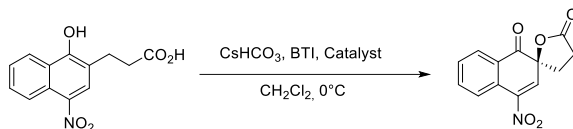
1',5-dioxo-4,5-dihydro-1'H,3H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-4'-carbaldehyde (71e)	
	• MW : 242,23 g.mol⁻¹ • EM : 242,06 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₄H₁₀O₄ • CAS 2097828-39-0
 The title compound was synthesized from naphthol 70e (24.4 mg, 0.1 mmol) according to the general procedure 5 and was obtained as a white solid (24.0 mg, 99%).	
m.p. 169-171 °C. R_f 0.26 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). FTIR (neat): 3059, 3030, 2944, 2920, 2872, 2850, 1786, 1693, 1591, 1278, 1175, 1032, 778, 703 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.90 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 11.5, 9.4 Hz, 1H), 2.65 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.49 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.31 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 11.5, 9.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 194.6, 191.2, 175.5, 150.3, 136.0, 134.7, 132.3, 130.3, 128.7, 127.2, 127.1, 83.5, 31.2, 26.1. LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 241.1 (100) [M-H]⁻. HRMS (ESI): calculated for C₁₄H₉O₄ [M-H]⁻ 241.0506, found 241.0502. HPLC: Chiralpak® IA (250 x 4.6 mm). <i>n</i>-hexane/CHCl₃ (70:30 to 35:65 over 60 min), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t_{R1} = 32.6 min; t_{R2} = 37.9 min.	

methyl 1',5-dioxo-4,5-dihydro-1'H,3H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-4'-carboxylate (71f)	
	• MW : 272,26 g.mol⁻¹ • EM : 272,07 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₅H₁₂O₅
 The title compound was synthesized from naphthol 70f (15.9 mg, 0.058 mmol) according to the general procedure 5 and was obtained as a white solid (11.5 mg, 0.042 mmol, 72%).	
m.p. 148-150 °C. R_f 0.56 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). FTIR (neat): 3066, 298, 2847, 1790, 1698, 1242, 1179, 1031, 784 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 2.85 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 11.4, 9.4 Hz, 2H), 2.61 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 9.4, 2.2 Hz, 2H), 2.43 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 9.4, 2.2 Hz, 2H), 2.26 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 11.4, 9.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.2, 175.8, 165.4, 139.4, 135.8, 133.3, 129.65, 129.63, 128.4, 127.6, 127.5, 83.3, 52.7, 31.0, 26.2. LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 295.1 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₅H₁₂O₅Na [M+Na]⁺ 295.0576, found 295.0582. HPLC: Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mm). <i>n</i>-hexane/<i>i</i>-PrOH (85:15), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t_{R1} = 27.2 min; t_{R2} = 30.7 min.	

4'-nitro-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (**71g**)



- MW : 259,22 g.mol⁻¹
- EM : 259,05 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₃H₉NO₅



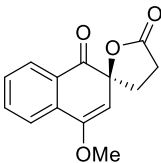
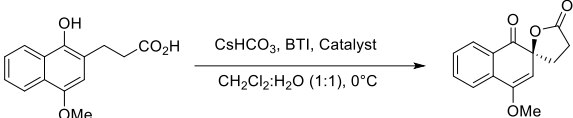
To a stirred solution of naphthol **70g** (21.3 mg, 0.082 mmol) in CH₂Cl₂ (2,1 mL) was added CsHCO₃ (79 mg, 0,41 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred 10 minutes at 0 °C, before catalyst **7d** was added to the reaction mixture. Once the catalyst had dissolved, a solution of BTI (42 mg, 0,097 mmol) in CH₂Cl₂ (2,1 mL) was then added dropwise over 1 hour using a syringe pump. The reaction mixture was worked-up and purified according to the general procedure 5 and the title compound was obtained as a colorless oil (4.0 mg, **19%**). The spectroscopic data was considered to be conclusive and compound **71g** was not further characterized.

R_f: 0.42 (EtOAc/Cyclohexane 40:60).

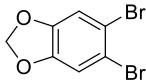
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 17.6, 11.3, 9.4 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 17.6, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 13.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 13.5, 11.3, 9.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.3, 175.0, 136.1 (2C), 131.3, 131.0, 129.3, 128.4, 127.0, 125.5, 82.2, 31.1, 25.9.

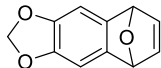
HPLC: Chiralpak® IA (250 x 4.6 mm). *n*-hexane/CHCl₃ (30:70 to 65:35, 60 min), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t_{R1} = 25.8 min; t_{R2} = 30.8 min.

4'-methoxy-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (71h)	
	• MW : 244,25 g.mol⁻¹ • EM : 244,07 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₄H₁₂O₄ • CAS 1041266-98-1
 The title compound was synthesized from naphthol 70h (24.6 mg, 0.1 mmol) according to the general procedure 5 and was obtained as a yellow oil (17.6 mg, 72%).	
R_f: 0.40 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). FTIR (neat): 3539, 3074, 3007, 2941, 2842, 1787, 1693, 1173, 934, 771 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.94 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 11.1, 9.7 Hz, 1H), 2.61 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 9.7, 2.3 Hz, 1H), 2.47 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 9.7, 2.3 Hz, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 11.1, 9.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 195.9, 176.7, 152.2, 135.4, 134.8, 129.5, 127.7, 127.3, 123.3, 100.1, 84.0, 55.5, 33.2, 27.8. HPLC: Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mm). <i>n</i>-hexane/<i>i</i>-PrOH (85:15), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t_{R1} = 15.7 min; t_{R2} = 19.2 min.	

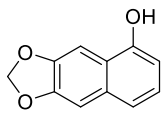
Physical and spectroscopic data from **71h** are consistent with those reported in the literature.^[345]

5,6-dibromobenzo[d][1,3]dioxole (98)	
	• MW : 279,92 g.mol⁻¹ • EM : 277,86 g.mol⁻¹ • Formula : C₇H₄Br₂O₂ • CAS 5279-32-3
To a stirred solution of 4,5-dibromobenzene-1,2-diol^[70] 97 (2.00 g, 7.46 mmol) and cesium carbonate (3.89 g, 11.94 mmol) in DMF (75 mL) was added CH₂Cl₂ (762 μL, 11.94 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then heated at 120 °C for 2 hours, after which time it was cooled to room temperature. Water (150 mL) was added to quench the reaction and the resulting solution was extracted with EtOAc (5 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with water (5 x 150 mL) and brine (2 x 150 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with PET/Et₂O (100:0 to 95:5), afforded compound 98 (1.54 g, 5.50 mmol, 74 %) as a white crystalline solid.	
m.p. 85-86 °C (lit.^[346] 86 °C). R_f = 0.45 (PET/Et₂O 95:5). FTIR (neat): 3110, 1701, 1469, 1379, 1320, 1138, 930 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 2H), 5.99 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (2C), 115.5 (2C), 113.3 (2C), 102.5.	

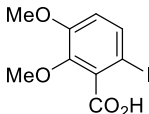
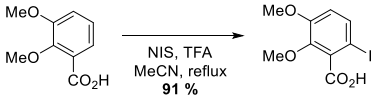
Physical and spectroscopic data from **98** are consistent with those reported in the literature.^[70,346,347]

5,8-dihydro-5,8-epoxynaphtho[2,3-d][1,3]dioxole (99)	
	• MW : 188.18 g.mol⁻¹ • EM : 188.05 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₈O₃ • CAS 94670-77-6
A stirred solution of 98 (400 mg, 1.43 mmol) in toluene (15 mL) was cooled at –78 °C, and freshly distilled furan (0.51 mL, 7.15 mmol) was added to the solution. <i>n</i>-BuLi (1.38 M in THF, 1.14 mL, 1.57 mmol) was added dropwise to the resulting solution over 5 minutes at –78 °C. The reaction mixture was stirred for 10 additional minutes before it was warmed up to –40 °C. Stirring was continued for another 2 hours before water (20 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (4 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Petroleum ether/Et₂O (80:20), afforded compound 99 (241 mg, 1.28 mmol, 90 %) as a white crystalline solid.	
m.p. 105-107 °C (lit.^[71] 105-106 °C). R_f = 0.25 (Petroleum ether/Et₂O 80:20). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.64 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (2C), 143.6 (2C), 143.5 (2C), 104.1 (2C), 101.4, 82.7 (2C). HRMS (FD): calculated for C₁₁H₈O₃ [M]⁺ 188.0473, found 188.0470.	

Physical and spectroscopic data from **99** are consistent with those reported in the literature.^[70,71]

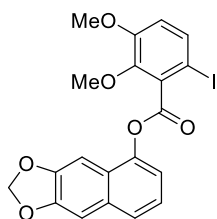
naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-ol (100)	
	• MW : 188,18 g.mol⁻¹ • EM : 188,05 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₈O₃ • CAS 77784-64-6
To a stirred solution of 99 (800 mg, 4.25 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added <i>p</i>-toluenesulfonic acid monohydrate (161 mg, 0.85 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then stirred overnight before it was quenched with water (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Petroleum ether/Et₂O (80:20), afforded 100 (619 mg, 3.29 mmol, 77 %) as a white solid.	
m.p. 128-130 °C (lit.^[71] 129-130 °C). R_f = 0.25 (Petroleum ether/Et₂O 80:20). ¹H NMR (300 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 8.82 (s, 1H, -OH), 7.54 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 153.4, 148.8, 147.8, 133.0, 125.5, 122.0, 119.3, 108.2, 104.3, 101.9, 99.2.	

Physical and spectroscopic data from **100** are consistent with those reported in the literature.^[71,348]

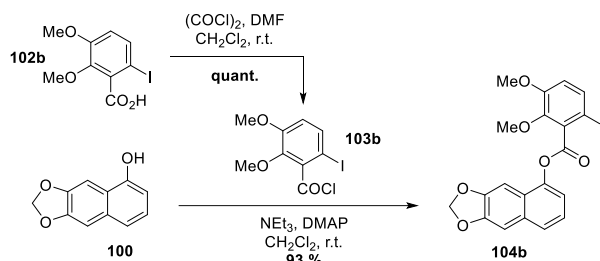
6-iodo-2,3-dimethoxybenzoic acid (102b)	
	• MW : 308,07 g.mol⁻¹ • EM : 307,95 g.mol⁻¹ • Formula : C₉H₉IO₄ • CAS 56221-41-1
 To a stirred solution of 2,3-dimethoxybenzoic acid 101 (500 mg, 2.74 mmol) in freshly distilled acetonitrile (30 mL) were successively added <i>N</i>-iodosuccinimide (740 mg, 3.29 mmol) and trifluoroacetic acid (62 µL, 0.82 mmol). The reaction mixture was then refluxed for 48 hours, before additional <i>N</i>-iodosuccinimide (185 mg, 0.82 mmol) and trifluoroacetic acid (62 µL, 0.82 mmol) were added to the dark-red homogeneous solution. The reaction mixture was refluxed another 48 h, after which time it was quenched with water (100 mL) and diluted with EtOAc (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 40 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. The crude product was re-dissolved in acetonitrile (2 mL), and was diluted with water (50 mL) and aqueous HCl (1 M, 10 mL). The aqueous solution was extracted with Et₂O (3 x 50 mL), and the combined organic extracts were washed with aqueous HCl (0.5 M, 2 x 40 mL) and acidic brine (HCl 0.5 M, NaCl 3.0 M, 2 x 40 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/MeOH (99:1 to 90:10) afforded 102b (770 mg, 2.50 mmol, 91 %) as an orange oily solid. R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 97:3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.47 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 153.0, 146.8, 134.7, 134.4, 115.6, 79.0, 61.9, 56.1.	

Spectroscopic data from **102b** are consistent with those reported in the literature.^[349]

naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl 6-iodo-2,3-dimethoxybenzoate (**104b**)



- MW : 478.24 g.mol⁻¹
- EM : 477.99 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₀H₁₅IO₆
- CAS 205178-57-0



To a stirred solution of 6-iodo-2,3-dimethoxybenzoic acid **102b** (770 mg, 2.50 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) were successively added oxalyl chloride (1.29 mL, 15 mmol) and DMF (10 µL, 0.13 mmol). Upon addition of the latter, bubbling was observed in the solution, indicating that the reaction had started. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours, and all volatiles were removed *in vacuo*, affording a brownish oil which was then dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL). The resulting solution was added dropwise to a stirred solution of **100** (391 mg, 2.08 mmol) and triethylamine (1.74 mL, 12.5 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour after which time a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (25 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/(CH₂Cl₂/Petroleum ether 20:80) (3:97 to 10:90), and then CH₂Cl₂/Petroleum ether (70:30), afforded compound **104b** (925 mg, 1.93 mmol, **93 %**) as a white solid.

m.p. 158-160 °C (lit.^[350] 162 °C).

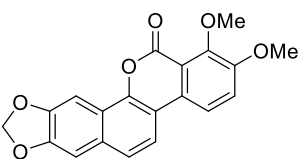
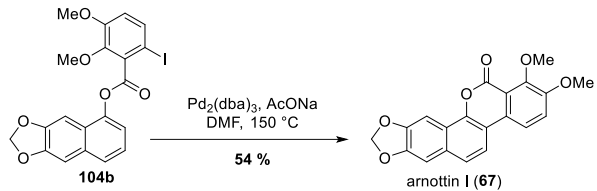
R_f = 0.39 (EtOAc/CH₂Cl₂/Petroleum ether 10:20:70).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

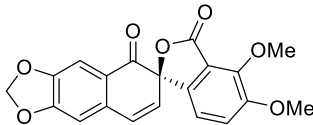
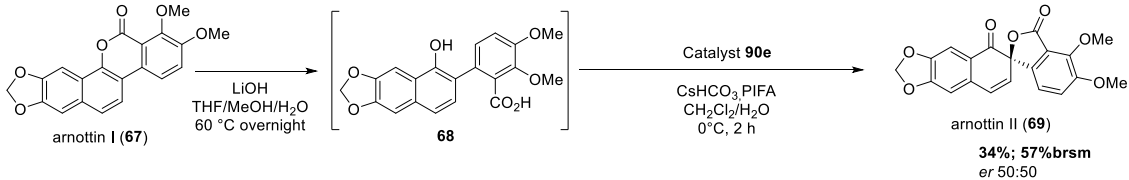
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 153.2, 148.6, 148.4, 147.2, 146.4, 135.1, 134.7, 132.3, 125.6, 124.2, 124.1, 116.9, 115.8, 104.1, 101.4, 98.7, 79.5, 61.9, 56.3.

HRMS (FD): calculated for C₂₀H₁₅IO₆ [M]⁺ 477.9913, found 477.9918.

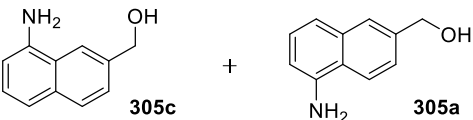
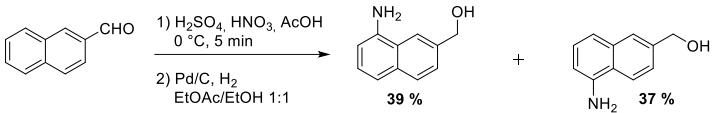
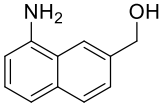
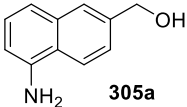
Physical and spectroscopic data from **104b** are consistent with those reported in the literature.^[348,350]

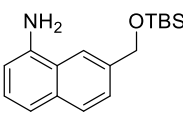
arnottin I (67)	
	• MW : 350,33 g.mol⁻¹ • EM : 350,08 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₀H₁₄O₆ • 64666-98-4
 104b $\xrightarrow[\text{DMF, 150 } ^\circ\text{C}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{AcONa}}$ arnottin I (67) 54 % Compound 104b (100.0 mg, 0.210 mmol), anhydrous sodium acetate (34.5 mg, 0.420 mmol) and Pd₂(dba)₃ (68.5 mg, 0.075 mmol) were placed in a flame-dry round-bottom flask, and dissolved in freshly distilled and argon-degassed DMF (2.1 mL). The dark reaction mixture was immediately heated to 150 °C, and stirred for 3 hours. The resulting blue solution was diluted with EtOAc (30 mL), and the palladium black was filtered off over Celite®. The latter was washed thoroughly with EtOAc (150 mL) to recover all precipitated Arnottin I. The filtrate was then washed with water (5 x 10 mL) and brine (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with toluene/EtOAc (99:1 to 60:40), afforded arnottin I (67) (40.0 mg, 0.114 mmol, 54 %) as a white crystalline solid. m.p. 295-296 °C (lit.^[71] 295-297 °C). R_f 0.28 (Toluene/EtOAc 90:10). FTIR (neat): 2976, 2922, 2843, 1738, 1493, 1468, 1282, 1261, 1204, 1041, 850 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, 120 °C) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, 120 °C) δ 155.7, 152.5, 150.9, 148.1, 147.9, 144.8, 130.5, 128.7, 122.5, 120.8, 118.8, 117.72, 117.68, 114.1, 111.5, 103.5, 101.0, 96.9, 60.2, 56.3. LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 373.1 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₂₀H₁₄O₆Na [M+Na]⁺ 373.0682, found 373.0675.	

Physical and spectroscopic data from arnottin I (**67**) are consistent with those reported in the literature.^[44,70,71,350–352]

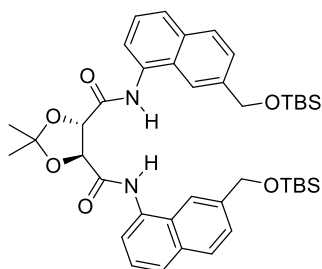
Arnottin II (68)	
	• MW : 366,33 g.mol⁻¹ • EM : 366,07 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₀H₁₄O₇ • 64666-98-4
 arnottin I (67) LiOH THF/MeOH/H₂O 60 °C overnight 68 Catalyst 90e CsHCO₃, PIFA CH₂Cl₂/H₂O 0 °C, 2 h arnottin II (69) 34%; 57%brsm or 50:50	
To a stirred suspension of arnottin I (67) (6.0 mg, 0.017 mmol) in THF (0.6 mL) and MeOH (0.6 mL) were successively added water (0.2 mL) and lithium hydroxide monohydrate (10.7 mg, 0.255 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated to 60 °C and stirred overnight, after which time the saponification was assumed to be complete. The resulting red mixture was then cooled down to 0 °C, and diluted with a pre-cooled aqueous solution of citric acid (50 mg in 1 mL) until the solution became yellow (pH ≈ 3). Crushed ice was then added into the separating funnel to maintain the temperature near 0 °C during this work-up procedure, and the solution was extracted with Et₂O (3 × 1 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i> while maintaining the temperature below 10 °C. The resulting orangish residue was immediately dissolved in CH₂Cl₂ (0.4 mL), and cesium bicarbonate (16.5 mg, 0.085 mmol), water (0.8 mL) and the phase-transfer agent 90e (10.4 mg, 0.017 mmol) were successively added to the solution at room temperature. The resulting biphasic solution was stirred at room temperature for 15 min before cooling it down to 0 °C, whereafter a solution of BTI (8 mg, 0.019 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) was added dropwise over 1 hour using a syringe pump. The reaction mixture was then stirred for 2 hours, after which time a solution composed of 0.1 mL of saturated aqueous sodium thiosulfate, 0.1 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate, and 1 mL of water was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 2 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (10:90 to 40:60), afforded recovered arnottin I (2.5 mg) and arnottin II (69) (2.0 mg, 32%, 54% brsm) as a yellow solid.	
m.p. 225-226 °C (lit.^[353] 225-226 °C). R_f 0.46 (EtOAc/cyclohexane 50:50). FTIR (neat): 2954, 2922, 2852, 1769, 1679, 1599, 1496, 1481, 1392, 1270, 1032, 1020, 932 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 167.6, 154.1, 153.6, 149.2, 148.6, 139.3, 134.6, 130.4, 128.4, 123.2, 119.3, 117.4, 115.6, 108.1, 107.8, 102.6, 84.5, 62.9, 57.1. LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 389.1 (100) [M+Na]⁺, 755.1 (12) [2M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₂₀H₁₄O₇Na [M+Na]⁺ 389.0631, found 389.0624.	

Physical and spectroscopic data from arnottin II (**69**) are consistent with those reported in the literature.^[44,351,353]

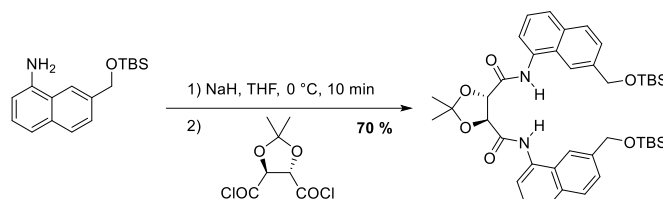
(8-aminonaphthalen-2-yl)methanol (305c) and (5-aminonaphthalen-2-yl)methanol (305a)	
	• MW : 173.22 g.mol⁻¹ • EM : 173.08 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₁H₁₁NO
	
A stirred solution of 2-naphthaldehyde (136) (6.186 g, 39.6 mmol) in acetic acid (120 mL) and nitric acid (69 %, 84 mL) was cooled at 0 °C. Sulfuric acid (98 %, 84 mL) was then added dropwise over 5 minutes at 0 °C to the resulting yellow solution. Immediately after the addition was over, crushed ice (500 g) was added to quench the reaction. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 200 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. The crude material was then filtered through a short pad of silica, eluting with CH₂Cl₂, affording the intermediate aldehydes as a mixture of regioisomers (7.72 g, 38.4 mmol, 97%). The latter was partially dissolved in ethyl acetate (380 mL) and ethanol (380 mL) and the resulting suspension was degassed with nitrogen for 30 minutes before palladium on carbon (10 % Pd, 1.54 g, 20 %w) was added at room temperature. The mixture was further degassed 30 minutes with nitrogen, before vacuum was applied to the reaction vessel. The reaction mixture was then placed under a hydrogen atmosphere. Hydrogen was bubbled through the solution another 30 minutes, and the reaction mixture was vigorously stirred overnight at room temperature. The hydrogen atmosphere was removed and the reaction mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, before it was filtered on Celite®. The Celite® was washed with EtOAc (100 mL), and the filtrate was concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (20:80 to 60:40), afforded 305c (2.66 g, 15.4 mmol, 39%, 2 steps) and 305a (2.52 g, 14.5 mmol, 37%, 2 steps) as brownish solids.	
m.p. 106-109 °C. R_f: 0.20 (EtOAc/CH₂Cl₂ 40:60). FTIR (neat): 3366, 3164, 2870, 1579, 1383, 1035, 880 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.86 (brs 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.68 (brs, 2H), 3.54 (brs, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) δ 144.6, 139.1, 134.8, 129.3, 127.3, 126.2, 124.1, 119.9, 118.2, 109.8, 65.2. LRMS (FD): <i>m/z</i> (%) = 173.1 (100) [M]⁺. HRMS (FD): calculated for C₁₁H₁₁NO [M]⁺ 173.0841, found 173.0847	 305c
m.p. 102-104 °C. R_f: 0.40 (EtOAc/CH₂Cl₂ 40:60). FTIR (neat): 3356, 3046, 2922, 1633, 1579, 1515, 1446, 1378, 1282, 1020, 788 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.23 (brd, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.47 (brs, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) δ 144.6, 140.4, 135.5, 127.8, 126.2, 124.7, 123.5, 122.5, 118.3, 109.5, 64.8. LRMS (FD): <i>m/z</i> (%) = 173.1 (100) [M]⁺. HRMS (FD): calculated for C₁₁H₁₁NO [M]⁺ 173.0841, found 173.0844	 305a

7-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)naphthalen-1-amine (306)	
	• MW : 287.48 g.mol⁻¹ • EM : 287.17 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₇H₂₅NOSi
To a stirred suspension of 305c (2.66 g, 15.4 mmol) in CH₂Cl₂ (120 mL) were successively added NEt₃ (13 mL, 93.3 mmol), TBSCl (6.96 g, 46.2 mmol) and TBAI (950 mg, 1.54 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred 3 hours at room temperature before a saturated aqueous NaHCO₃ solution (100 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 80 mL). The combined organic layers were concentrated to 20 mL and stirred with an aqueous solution of citric acid (5 %w, 100 mL) for 10 minutes at room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 80 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CyH (10:90), afforded the title compound (4.04 g, 14.05 mmol, 91 %) as a brownish sticky solid.	
m.p. 39-41 °C. R_f 0.37 (EtOAc/Cyclohexane 10:90, two elutions). FTIR (neat): 3469, 3367, 3055, 2953, 2928, 2883, 2855, 1621, 1578, 1513, 1471, 1390, 1255, 1094, 837 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.76 (brd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (brdd, <i>J</i> = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (brdd, <i>J</i> = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.10 (brs, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142.1, 138.0, 133.8, 128.7, 126.1, 124.7, 123.6, 118.9, 117.6, 110.0, 65.5, 26.1 (3C), 18.6, -5.0 (2C). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 288.2 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₇H₂₆NOSi [M+H]⁺ 288.1778, found 288.1782.	

Compound 309



- MW : 729.08 g.mol⁻¹
- EM : 728.37 g.mol⁻¹
- Formula : C₄₁H₅₆N₂O₆Si₂



To a stirred solution of **306** (2.16 g, 7.5 mmol) in THF (10 mL) was added NaH (60 %w in mineral oil, 600 mg, 15 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 minutes, before a solution of freshly prepared (4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonyl dichloride **308** (*vide infra for procedure*) (681 mg, 3 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise at 0 °C. The dark reaction mixture was stirred another 2 hours at 0 °C, before an aqueous solution of citric acid (5 %w, 125 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CyH (10:90 to 30:70), afforded the title compound (1.532 g, 2.1 mmol, **70 %**) as a white solid.

m.p. 188-190 °C.

R_f: 0.40 (EtOAc/PET 20:80).

[α]_D²⁵ = +55.2 (*c* = 0.86, CH₂Cl₂).

FTIR (neat): 3344, 2954, 2927, 2884, 2855, 1698, 1682, 1526, 1501, 1459, 1373, 1255, 1221, 1101, 836, 779 cm⁻¹.

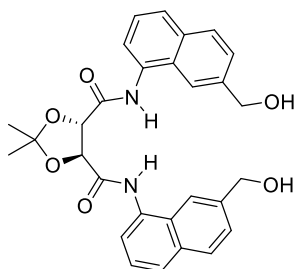
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 2H), 8.21 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, A of ABX, *J*_{AB} = 4.6 Hz, *J*_{AX} = 3.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, B of ABX, *J*_{AB} = 4.6 Hz, *J*_{BX} = 3.7 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.92 (s, 4H), 1.73 (s, 6H), 0.94 (s, 18H), 0.11 (s, 12H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (2C), 139.9 (2C), 133.5 (2C), 131.6 (2C), 129.0 (2C), 126.5 (2C), 125.8 (2C), 125.5 (2C), 125.1 (2C), 120.0 (2C), 117.0 (2C), 113.5, 78.2 (2C), 65.5 (2C), 26.5 (2C), 26.1 (6C), 18.6 (2C), -5.0 (4C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 751.4 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₄₁H₅₆N₂O₆Si₂Na [M+Na]⁺ 751.3569, found 751.3558.

Compound 310



- MW : 500.55 g.mol⁻¹
- EM : 500.19 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₉H₂₈N₂O₆

To a stirred solution of **309** (307 mg, 0.421 mmol) in THF (4 mL) were successively added acetic acid (96 µL, 1.68 mmol) and TBAF (1 M in THF, 1.68 mL, 1.68 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, before a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (50:50 to 70:30), afforded the title compound (198 mg, 0.395 mmol, **94 %**) as a white solid.

m.p. 238-240 °C.

R_f: 0.15 (EtOAc/CH₂Cl₂ 50:50).

[α]_D²⁵ = +52.0 (*c* = 0.83, Acetone).

FTIR (neat): 3391, 3054, 2991, 2924, 2854, 1693, 1681, 1537, 1503, 1384, 1261, 1212, 1084, 876, 826, 734 cm⁻¹.

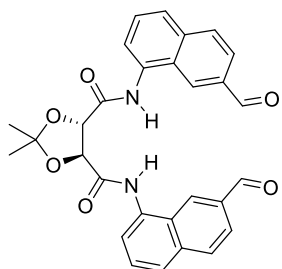
¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 9.68 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 7.49 (brt, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 4.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 169.5 (2C), 141.5 (2C), 134.3 (2C), 133.4 (2C), 129.3 (2C), 128.3 (2C), 126.4 (2C), 126.2 (2C), 126.0 (2C), 121.7 (2C), 119.2 (2C), 113.9, 79.3 (2C), 64.9 (2C), 26.8 (2C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 523.2 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₂₉H₂₈N₂O₆Na [M+Na]⁺ 523.1845, found 523.1820.

Compound 302



- MW : 496.52 g.mol⁻¹
- EM : 496.16 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₉H₂₄N₂O₆

To a stirred solution of **310** (99.4 mg, 0.199 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) were successively added NaHCO₃ (206 mg, 2.45 mmol), DMP (97 %w, 196 mg, 0.448 mmol) and water (5 µL, 0.28 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature, after which time a solution consisting of saturated aqueous Na₂S₂O₃ (3 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL), and water (3 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 5 mL). The combined organic extracts were washed twice with a solution consisting of saturated aqueous Na₂S₂O₃ (1 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL), and water (1 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. No further purification was required, affording the title compound (98.5 mg, 0.199 mmol, **quant.**) as a white solid.

m.p. 158-160 °C.

R_f 0.80 (EtOAc/Cyclohexane 70:30).

[α]_D²⁵ = +78.4 (*c* = 0.95, CH₂Cl₂).

FTIR (neat): 3383, 3296, 3057, 2990, 2926, 2853, 2716, 1695, 1627, 1536, 1503, 1378, 1107, 833, 764 cm⁻¹.

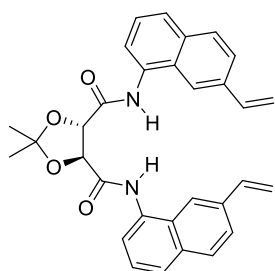
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 2H), 9.47 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.23 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 2H), 7.90 (appd, *J* = 0.7 Hz, 4H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 1.73 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 192.0 (2C), 168.6 (2C), 137.0 (2C), 134.2 (2C), 133.1 (2C), 130.0 (2C), 129.3 (2C), 126.6 (2C), 125.95 (2C), 125.89 (2C), 123.6 (2C), 120.9 (2C), 113.7, 78.0 (2C), 26.3 (2C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 519.2 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₂₉H₂₄N₂O₆Na [M+Na]⁺ 519.1510, found 519.1526.

Compound 311



- MW : 492.58 g.mol⁻¹
- EM : 492.20 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₁H₂₈N₂O₄

To a stirred solution of freshly prepared PPh₃MeI (700 mg, 1.73 mmol) in THF (20 mL) was added tBuOK (95 %w, 213 mg, 1.80 mmol) at room temperature. The resulting bright-yellow suspension was stirred 15 minutes at room temperature, before a solution of **302** (98.3 mg, 0.198 mmol) in THF (5 mL) was added. The resulting pale-yellow reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature, after which time a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (20:80 to 30:70), afforded the title compound (96 mg, 0.195 mmol, **98 %**) as a white solid.

m.p. 70-72 °C.

R_f 0.70 (EtOAc/Cyclohexane 50:50).

[α]_D²⁵ = +15.3 (*c* = 0.76, CH₂Cl₂).

FTIR (neat): 3294, 3055, 2988, 2930, 1696, 1680, 1633, 1538, 1502, 1384, 1260, 1213, 1110, 833 cm⁻¹.

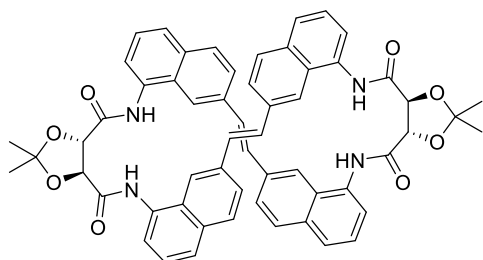
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (s, 2H), 8.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (brt, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 2H), 5.94 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H), 5.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 1.75 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (2C), 137.0 (2C), 135.8 (2C), 133.9 (2C), 131.8 (2C), 129.2 (2C), 126.6 (2C), 125.9 (2C), 125.7 (2C), 123.9 (2C), 120.0 (2C), 118.7 (2C), 115.1 (2C), 113.4, 78.1 (2C), 26.4 (2C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 515.2 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₃₁H₂₈N₂O₄Na [M+Na]⁺ 515.1941, found 515.1930.

Macrocycle **301D**



- MW : 929.04 g.mol⁻¹
- EM : 928.35 g.mol⁻¹
- Formula : C₅₈H₄₈N₄O₈

To a stirred solution of **311** (12.0 mg, 0.024 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Grubbs' 2nd generation catalyst (2.5 mg, 0.003 mmol) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 4 hours, before it was cooled down to room temperature. All volatiles were removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (10:90 to 50:50), afforded the title compound (5.2 mg, 0.011 mmol, **46 %**) as a white solid.

m.p. 256-258 °C.

R_f 0.20 (EtOAc/Cyclohexane 40:60).

FTIR (neat): 3385, 3259, 2956, 2923, 2852, 1681, 1539, 1503, 1383, 1260, 1212, 830 cm⁻¹.

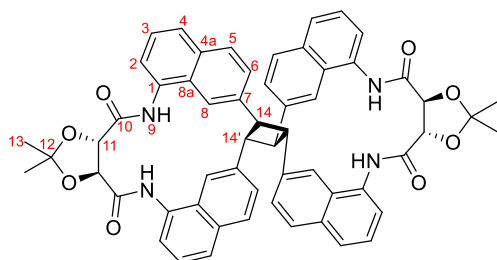
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (s, 4H), 8.04 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 4H), 7.93 (s, 4H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.50 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 4H), 7.13 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 4H), 6.94 (s, 4H), 5.13 (s, 4H), 1.76 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (4C), 135.5 (4C), 133.8 (4C), 132.3 (4C), 129.4 (4C), 129.1 (4C), 127.0 (4C), 126.3 (4C), 125.8 (4C), 123.6 (4C), 121.4 (4C), 120.3 (4C), 113.7 (2C), 77.9 (4C), 26.1 (4C).

LRMS (ESI⁻): *m/z* (%) = 927.2 (100) [M-H]⁻. **LRMS** (ESI⁺): *m/z* (%) = 929.3 (100) [M+H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₅₈H₄₈N₄O₈Na [M+Na]⁺ 951.3364, found 951.3355.

Compound 312



- MW : 929.04 g.mol⁻¹
- EM : 928.35 g.mol⁻¹
- Formula : C₅₈H₄₈N₄O₈

To a stirred solution of **301D** (263.0 mg, 0.534 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added Grubbs' 2nd generation catalyst (14 mg, 0.017 mmol) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 8 hours, before it was cooled down to room temperature. The resulting brownish suspension was then irradiated with a UV lamp (365 nm, 4 W) for 5 hours. All volatiles were removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (0:100 to 30:70), afforded the title compound (191 mg, 0.206 mmol, **77 %**) as a white solid.

m.p. 276-278 °C.

R_f 0.30 (EtOAc/CH₂Cl₂ 30:50).

[α]_D²⁵ = -11.8 (*c* = 1.02, Acetone).

FTIR (neat): 3270, 3053, 2988, 2924, 2852, 1706, 1660, 1538, 1502, 1382, 1252, 1212, 1109, 830, 747, 734 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 10.35 (s, 4H, **H₉**), 8.10 (s, 4H, **H₈**), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, **H₅**), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, **H₄**), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, **H₂**), 7.69 – 7.60 (m, 4H, **H₆**), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, **H₃**), 5.30 (s, 4H, **H₁₁**), 4.30 (s, 4H, **H₁₄**), 1.53 (s, 12H, **H₁₃**).

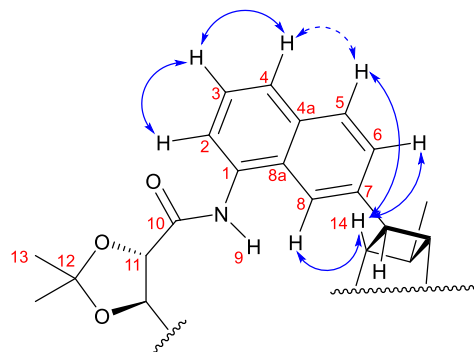
¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 170.1 (4C, **C₁₀**), 142.0 (4C, **C₇**), 134.2 (4C, **C_{4a}**), 133.9 (4C, **C₁**), 130.0 (4C, **C₅**), 128.3 (4C, **C_{8a}**), 126.6 (4C, **C₂**), 126.1 (4C, **C₆**), 125.9 (4C, **C₃**), 122.3 (4C, **C₄**), 121.9 (4C, **C₈**), 112.5 (2C, **C₁₂**), 78.1 (4C, **C₁₁**), 52.1 (4C, **C₁₄**), 25.9 (4C, **C₁₃**).

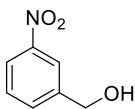
LRMS (ESI): *m/z* (%) = 951.3 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₅₈H₄₈N₄O₈Na [M+Na]⁺ 951.3364, found 951.3369.

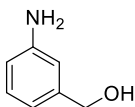
Relevant ¹HMR & ¹³C NMR correlation data.

COSY ¹H – ¹H

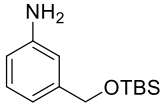


(3-nitrophenyl)methanol (322)	
	• MW : 153.14 g.mol⁻¹ • EM : 153.04 g.mol⁻¹ • Formula : C₇H₇NO₃ • CAS 619-25-0
To a stirred solution of 3-nitrobenzaldehyde (321) (3.02 g, 20 mmol) in methanol (100 mL) was added NaBH₄ (1.513 g, 40 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30 minutes at 0 °C before an aqueous solution of HCl (0.5 M, 100 mL) was added to quench the reaction. The resulting aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (5 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (40:60), afforded the title product (3.06 g, 20 mmol, quant.) as a white solid.	
R_f 0.72 (EtOAc/CH₂Cl₂ 40:60). FTIR (neat): 3363, 3352, 3091, 2931, 2871, 1620, 1683, 1628, 1481, 1452, 1442, 1352, 1200, 1167, 1094, 1044, 930, 803, 732 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (brt, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.6, 143.0, 132.8, 129.6, 122.6, 121.7, 64.1.	

Physical and spectroscopic data from compound **322** are consistent with those reported in the literature.^[354]

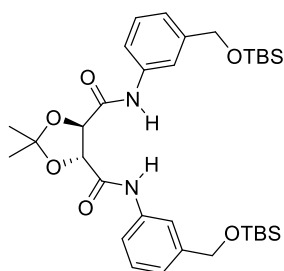
(3-aminophenyl)methanol (323)	
	• MW : 123.16 g.mol⁻¹ • EM : 123.07 g.mol⁻¹ • Formula : C₇H₉NO • CAS 1877-77-6
A stirred solution of 322 (3.03 g, 19.8 mmol) in ethanol (100 mL) was degassed with nitrogen for 30 minutes before palladium on carbon (10%w Pd, 600 mg) was added at room temperature. The resulting suspension was further degassed 30 minutes with nitrogen, before vacuum was applied to the reaction vessel, which was then placed under hydrogen atmosphere. Hydrogen was bubbled through the solution another 30 minutes, and the reaction mixture was vigorously stirred overnight at room temperature. The hydrogen atmosphere was removed and the reaction mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, before it was filtered on Celite®. The Celite® was washed with EtOAc (300 mL), and the filtrate was concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (0:100 to 100:0), afforded the title product (2.08 g, 16.9 mmol, 85 %) as a white crystalline solid.	
m.p. 95-97 °C. R_f 0.38 (EtOAc/CH₂Cl₂ 40:60). FTIR (neat): 3366, 3296, 3207, 3040, 2911, 2866, 2728, 1608, 1593, 1495, 1466, 1373, 1313, 1031, 772, 686 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.94 (brt, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (brs, 1H), 6.43 (brt, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.97 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.95 (brs, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 148.4, 143.1, 128.5, 114.1, 112.4, 112.1, 63.2.	

Physical and spectroscopic data from compound **322** are consistent with those reported in the literature.^[355]

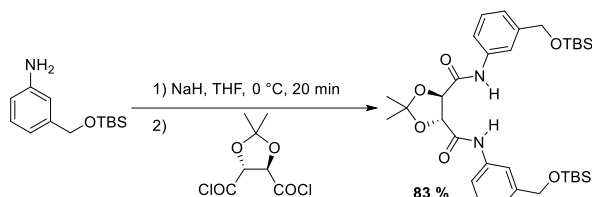
3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)aniline (324)	
	• MW : 237.42 g.mol⁻¹ • EM : 237.15 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₂₃NOSi • CAS 159217-95-5
To a stirred solution of 323 (2.07 g, 16.81 mmol) in CH₂Cl₂ (84 mL) were successively added NEt₃ (14 mL, 101 mmol), TBSCl (7.6 g, 50.4 mmol) and TBAI (1.86 g, 5 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred 3 hours at room temperature before a saturated aqueous NaHCO₃ solution (100 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The combined organic extracts were concentrated to 20 mL and stirred with an aqueous solution of citric acid (5 %w, 100 mL) for 10 minutes at room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CyH (10:90), afforded the title product (3.79 g, 15.97 mmol, 95 %) as an orangish oil.	
R_f: 0.48 (EtOAc/Cyclohexane 10:90). R_f: 0.44 (Et₂O/Petroleum ether 40:60). FTIR (neat): 3444, 3361, 3216, 2954, 2929, 2885, 2856, 1620, 1593, 1493, 1463, 1255, 1093, 1068, 837 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (brt, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.74 – 6.66 (m, 2H), 6.57 (brd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.5, 142.9, 129.3, 116.5, 113.8, 112.9, 65.1, 26.1 (3C), 18.6, -5.1 (2C). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 238.1 (100) [M+H]⁺.	

Physical and spectroscopic data from compound **322** are consistent with those reported in the literature.^[356]

Compound 325



- MW : 628.96 g.mol⁻¹
- EM : 628.34 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₃H₅₂N₂O₆Si₂



To a stirred solution of **324** (1.00 g, 4.21 mmol) in THF (14 mL) was added NaH (60%w, 336 mg, 8.42 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 minutes, before a solution of freshly prepared (4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonyl dichloride **308** (*vide infra* for procedure) (382 mg, 1.68 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise at 0 °C. The dark reaction mixture was stirred another 2 hours at 0 °C, before a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/Petroleum ether (10:90 to 40:60), afforded the title product (880 mg, 1.40 mmol, **83 %**) as a reddish oil.

R_f: 0.23 (Et₂O/Petroleum ether 40:60).

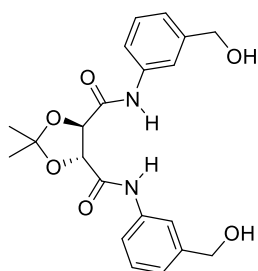
FTIR (neat): 2954, 2930, 2886, 2857, 1688, 1615, 1598, 1543, 1445, 1255, 1105, 1081, 839 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (brt, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.76 (s, 4H), 1.60 (s, 6H), 0.96 (s, 18H), 0.12 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.8 (2C), 142.9 (2C), 137.0 (2C), 129.2 (2C), 122.6 (2C), 118.5 (2C), 117.5 (2C), 113.2, 77.7 (2C), 64.8 (2C), 26.2 (2C), 26.1 (6C), 18.6 (2C), -5.1 (4C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 629.4 (100) [M+H]⁺.

Compound 326



- MW : 400.43 g.mol⁻¹
- EM : 400.16 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₁H₂₄N₂O₆

To a stirred solution of **325** (225 mg, 0.358 mmol) in THF (2 mL) were successively added acetic acid (80 μ L, 1.4 mmol) and TBAF (1 M in THF, 1.4 mL, 1.4 mmol). The reaction mixture was stirred 7 hours at room temperature, after which time a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 15 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with MeOH/EtOAc/CH₂Cl₂ (0:30:70 then 10:45:45), afforded the title product (142 mg, 0.355 mmol, **99 %**) as a colorless oil.

R_f: 0.17 (EtOAc/ CH₂Cl₂ 30:70).

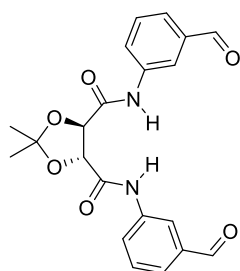
FTIR (neat): 3383, 3312, 2989, 2936, 2874, 1678, 1614, 1596, 1541, 1489, 1445, 1263, 1211, 1092, 873 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 9.37 (s, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (brt, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.63 (s, 4H), 4.09 (brs, 2H), 1.53 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 168.9 (2C), 144.19 (2C), 138.9 (2C), 129.4 (2C), 123.2 (2C), 119.3 (2C), 119.0 (2C), 113.7, 79.1 (2C), 64.5 (2C), 26.6 (2C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 401.2 (100) [M+H]⁺.

Compound 304



- MW : 396.40 g.mol⁻¹
- EM : 396.13 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₁H₂₀N₂O₆

To a stirred solution of **326** (125 mg, 0.312 mmol) in CH₂Cl₂ (8.8 mL) were successively added NaHCO₃ (352 mg, 4.2 mmol), DMP (345 g, 0.81 mmol) and water (8 µL, 0.49 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred 3 hours at room temperature, before a solution consisting of saturated aqueous Na₂S₂O₃ (5 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL), and water (5 mL) was added to quench the reaction. The resulting aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (5 x 15 mL). The combined organic layers were washed twice with a solution consisting of saturated aqueous Na₂S₂O₃ (5 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (5mL), and water (5mL), then were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Petroleum ether (50:50), afforded the title product (98 mg, 0.247 mmol, **79%**) as a colorless oil.

R_f: 0.26 (EtOAc/Petroleum ether 50:50).

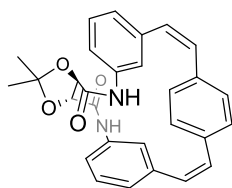
FTIR (neat): 3320, 2990, 2933, 2844, 2734, 1695, 1594, 1537, 1486, 1443, 1384, 1260, 1094, 792, 683 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 8.10 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (brt, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 1.54 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 191.9 (2C), 168.2 (2C), 137.9 (2C), 137.3 (2C), 130.0 (2C), 126.2 (2C), 125.7 (2C), 120.6 (2C), 113.5, 77.6 (2C), 26.2 (2C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 397.1 (100) [M+H]⁺.

Macrocycle **303**



- MW : 466,54 g.mol⁻¹
- EM : 466,19 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₉H₂₆N₂O₄

To a stirred solution of **304** (35 mg, 0.088 mmol) in MeOH (6.6 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (1 M, 2.2 mL, 2.2 mmol) at room temperature. To the resulting mixture, (1,4-phenylenebis(methylene))bis(triphenylphosphonium) bromide **207** (70 mg, 0.088 mmol) was added portionwise over 2 hours at room temperature (5-6 mg every 10 minutes). The resulting slightly blurry solution was stirred another 15 minutes, after which time a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL) was added to quench the reaction. The resulting aqueous solution was diluted with water (20 mL), and was extracted with EtOAc (5 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/PET (10:90 to 40:60), afforded the title compound (16 mg, 0.034 mmol, **39 %**) as a white crystalline solid and as one single C₂-symmetrical stereoisomer.

m.p. 208-209 °C.

R_f: 0.62 (EtOAc/Petroleum ether 40:60 x 2).

[α]_D²⁵ = -2405 (*c* = 1.15, CH₂Cl₂).

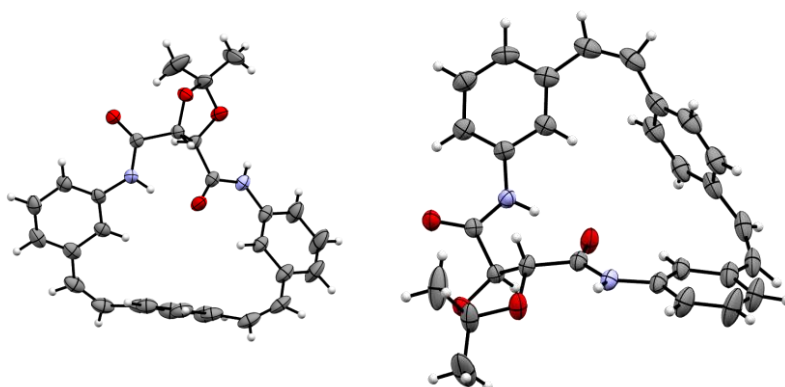
FTIR (neat): 3300, 3008, 2985, 2925, 2853, 1704, 1666, 1626, 1568, 1484, 1444, 1252, 1214, 1108, 874 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 2H), 8.00 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 8.0, 1.9, 0.9 Hz, 2H), 7.37 (s, 4H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.55 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.0 (2C), 137.7 (2C), 136.8 (2C), 136.7 (2C), 130.7 (2C), 129.5 (2C), 129.2 (4C), 129.2 (2C), 127.0 (2C), 119.2 (2C), 118.8 (2C), 112.6, 76.9 (2C), 26.2 (2C).

LRMS (ESI⁺): *m/z* (%) = 467.1 (100) [M + H]⁺. **LRMS** (ESI⁻): *m/z* (%) = 465.1 [M - H]⁻.

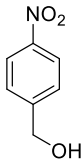
X-ray crystallographic data:



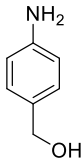
ORTEP

Crystal data and structure refinement for (-)-303.

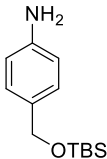
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₄	
Formula weight	466.52	
Temperature	406(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	
Unit cell dimensions	a = 10.601(6) Å	α = 90°
	b = 11.859(6) Å	β = 90°
	c = 18.738(10) Å	γ = 90°
Volume	2356(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.315 mg/m ³	
Absorption coefficient	0.711 mm ⁻¹	
F(000)	984	
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.20 mm ³	
Theta range for data collection	4.412 to 72.891°	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -23 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected	18393	
Independent reflections	4604 [R _(int) = 0.0483]	
Completeness to theta = 67.679°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	n/a	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4604 / 0 / 323	
Goodness-of-fit on F ²	1.139	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0375, wR ₂ = 0.1123	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0382, wR ₂ = 0.1129	
Absolute structure parameter	-0.01(5)	
Extinction coefficient	0.0041(6)	
Largest diff. peak and hole	0.219 and -0.228 e.Å ⁻³	

(4-nitrophenyl)methanol (327)	
	• MW : 153.14 g.mol⁻¹ • EM : 153.04 g.mol⁻¹ • Formula : C₇H₇NO₃ • CAS 619-73-8
To a stirred solution of 4-nitrobenzaldehyde (3.02 g, 20 mmol) in methanol (100 mL) was added sodium borohydrate (1.513 g, 40 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30 minutes at 0 °C before an aqueous HCl 0.5 M solution (100 mL) was added to quench the reaction. The resulting aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (5 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (40:60), afforded the title product (3.06 g, 20 mmol, quant.) as a white solid.	
m.p. 106-110 °C. R_f 0.52 (EtOAc/CH₂Cl₂ 20:80). FTIR (neat): 3519, 2924, 2874, 1601, 1510, 1341, 1057, 736 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 147.3, 127.1 (2C), 123.8 (2C), 64.01.	

Physical and spectroscopic data from compound **322** are consistent with those reported in the literature.^[357]

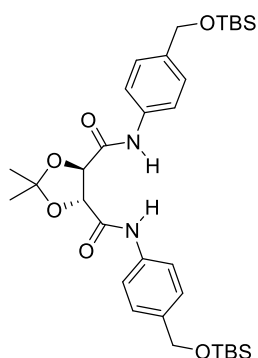
(4-aminophenyl)methanol (328)	
	• MW : 123.16 g.mol⁻¹ • EM : 123.07 g.mol⁻¹ • Formula : C₇H₉NO • CAS 623-04-1
A stirred solution of compound 327 (3.26 g, 21.29 mmol) in ethanol (106 mL) was degassed with nitrogen for 30 minutes before palladium on carbon (10 % Pd, 650 mg, 20 %w) was added at room temperature. The resulting suspension was further degassed 30 minutes with nitrogen, before vacuum was applied to the reaction vessel, which was then placed under hydrogen atmosphere. Hydrogen was bubbled through the solution another 30 minutes, and the reaction mixture was vigorously stirred overnight at room temperature. The hydrogen atmosphere was removed and the reaction mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, before it was filtered on Celite®. The Celite® was washed with EtOAc (300 mL), and the filtrate was concentrated <i>in vacuo</i>. (NB: ¹H NMR of the crude showed a 37:63 mixture of 328 and <i>p</i>-methylaniline). Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CyH (30:70 to 90:0), afforded the title product (875 mg, 7.10 mmol, 33%) as a white crystalline solid.	
m.p. 72-74 °C. R_f 0.38 (EtOAc/Cyclohexane 70:30). FTIR (neat): 3344, 2930, 2872, 1618, 1518, 1272, 1176, 999, 826 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.67 – 6.60 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (brs, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone) δ 148.0, 131.3, 128.9, 128.2, 120.2, 115.0, 64.8.	

Physical and spectroscopic data from compound **322** are consistent with those reported in the literature.^[358]

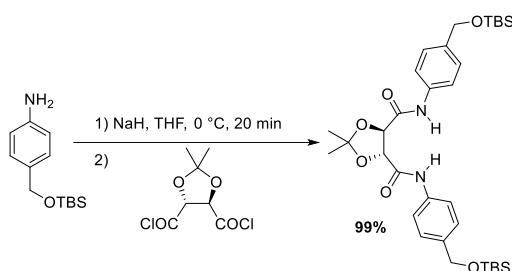
4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)aniline (329)	
	• MW : 237.42 g.mol⁻¹ • EM : 237.15 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₂₃NOSi • CAS 131230-76-7
To a stirred solution of 328 (865 mg, 7.02 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) were successively added NEt₃ (5.85 mL, 42.12 mmol), TBSCl (3.17 g, 21.04 mmol) and TBAI (780 mg, 2.11 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred 3 hours at room temperature before a saturated aqueous NaHCO₃ solution (35 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic extracts were concentrated to 20 mL and stirred with an aqueous solution of citric acid (5 %w, 20 mL) for 10 minutes at room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Petroleum ether (5:95 to 20:80), afforded the title product (1.596 g, 6.72 mmol, 96 %) as a reddish oil.	
R_f: 0.50 (EtOAc/ Petroleum ether 20:80). FTIR (neat): 3446, 3361, 3220, 2954, 2929, 2885, 2856, 1624, 1518, 1471, 1463, 1254, 1073, 839 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 – 7.08 (m, 2H), 6.69 – 6.63 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.5, 131.7, 127.8 (2C), 115.1 (2C), 65.1, 26.1 (3C), 18.6, -5.0 (2C). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 238.2 (100) [M+H]⁺.	

Physical and spectroscopic data from compound **322** are consistent with those reported in the literature.^[359]

Compound 330



- MW : 628.96 g.mol⁻¹
- EM : 628.34 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₃H₅₂N₂O₆Si₂



To a stirred solution of **329** (795 mg, 3.35 mmol) in THF (17 mL) was added NaH (60 %w in mineral oil, 268 mg, 6.7 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 minutes, before a solution of freshly prepared (4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonyl dichloride **308** (*vide infra* for procedure) (304 mg, 1.34 mmol) in THF (6 mL) was added dropwise at 0 °C. The dark reaction mixture was stirred another 2 hours at 0 °C, before a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/Petroleum ether (40:60), afforded the title product (830 mg, 1.32 mmol, **99 %**) as an orangish solid.

m.p. 46-50 °C.

R_f 0.22 (Et₂O/ Petroleum ether 40:60).

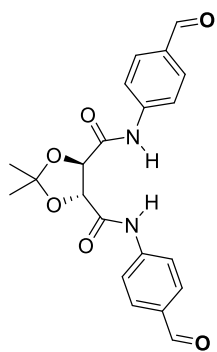
FTIR (neat): 3392, 3313, 2955, 2930, 2857, 2885, 1681, 1694, 1608, 1538, 1531, 1414, 1254, 1089, 838 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 4.80 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 1.60 (s, 6H), 0.94 (s, 18H), 0.09 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7 (2C), 138.3 (2C), 135.8 (2C), 127.0 (4C), 119.9 (4C), 113.2, 77.6 (2C), 64.7 (2C), 26.2 (2C), 26.1 (6C), 18.53 (2C), -5.09 (4C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 629.4 (100) [M+H]⁺.

Compound **331**



- MW : 396.40 g.mol⁻¹
- EM : 396.13 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₁H₂₀N₂O₆

To a stirred solution of **330** (201 mg, 0.32 mmol) in CH₂Cl₂ (11 mL) was added 1.1 mL of an aqueous phosphate buffer solution (pH 7) at room temperature. Freshly recrystallized DDQ (181 mg, 0.80 mmol) was then added and the dark heterogeneous reaction mixture was stirred overnight at room temperature, after which time a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (20:80 to 60:40), afforded the title product (127 mg, 0.32 mmol, **quant.**) as a colorless oil.

R_f: 0.29 (EtOAc/Cyclohexane 50:50).

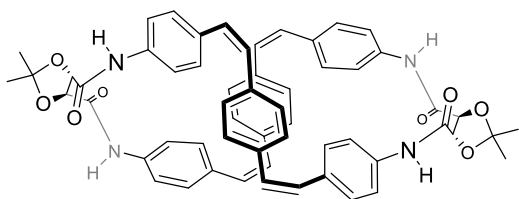
FTIR (neat): 3309, 3198, 2990, 2936, 2834, 2742, 1692, 1593, 1523, 1416, 1310, 1245, 1213, 1165, 1096, 833 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 4.85 (s, 2H), 1.60 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 191.0 (2C), 168.2 (2C), 142.3 (2C), 133.1 (2C), 131.3 (4C), 119.8 (4C), 113.7, 77.6 (2C), 26.2 (2C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 397.1 (100) [M+H]⁺.

Macrocycle **334**



- MW : 933.07 g.mol⁻¹
- EM : 932.38 g.mol⁻¹
- Formula : C₅₈H₅₂N₄O₈

To a stirred solution of **331** (10 mg, 0.025 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added (1,4-phenylenebis(methylene))bis(triphenylphosphonium) bromide **207** (20 mg, 0.025 mmol) at room temperature. To the resulting suspension was added a saturated aqueous solution of K₂CO₃ (8.1 M, 31 µL, 0.25 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature, after which time a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (50:50), afforded the title compound (3.6 mg, 0.008 mmol, **31** %) as a white crystalline solid.

R_f: 0.69 (EtOAc/Cyclohexane 50:50).

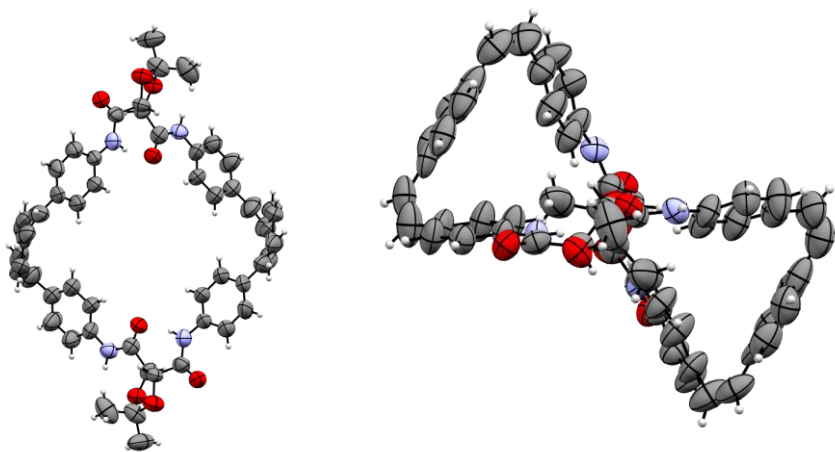
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 4H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 8H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 8H), 7.13 (s, 8H), 6.62 (d, *J* = 12.1 Hz, 4H), 6.57 (d, *J* = 12.2 Hz, 4H), 5.01 (s, 4H), 1.59 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.03 (4C), 136.22 (4C), 135.96 (4C), 133.80 (4C), 129.97 (4C), 129.83 (4C), 129.75 (8C), 128.81 (8C), 119.41 (8C), 113.2 (2C), 77.8 (4C), 26.41 (4C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 955.4 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₅₈H₅₂N₄O₈Na [M+Na]⁺ 955.3683, found 955.3690.

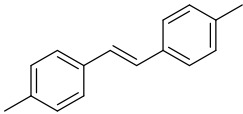
X-ray crystallographic data:



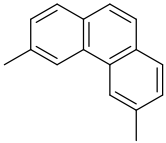
ORTEP

Crystal data and structure refinement for (-)-303.

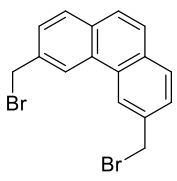
Empirical formula	C ₅₈ H ₅₂ N ₄ O ₈	
Formula weight	933.07	
Temperature	113(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2 (5)	
Unit cell dimensions	a = 30.41(3) Å	α = 90°.
	b = 9.868(4) Å	β = 128.838(9)°.
	c = 19.086(10) Å	γ = 90°.
Volume	4460.81 Å ³	
Z	2	
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.20 mm ³	
Data	2401	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0811, wR ₂ = 0.1095	
Absolute structure parameter	0.132	
Largest diff. peak and hole	0.352 and -0.424 e.Å ⁻³	

(E)-1,2-di-p-tolylolethene (337)	
	• MW : 208,30 g.mol⁻¹ • EM : 208,13 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₆H₁₆ • CAS 18869-29-9
A stirred solution of <i>p</i>-Methylstyrene (15.6 g, 132 mmol, freshly filtered over a small pad of neutral alumina) in CH₂Cl₂ (25 mL) was degassed with argon for 30 minutes, before Grubbs 2nd generation catalyst (100 mg, 0.118 mmol, 0.09 mol%) was added at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 3 hours, after which time all volatiles were removed in vacuo. The resulting gray-ish crystalline solid was washed with petroleum ether (3 x 50 mL), and dried under high vacuum, yielding pure compound 337 (12.94 g, 62.12 mmol, 94%) as a white crystalline solid. Yields up to 99% were also obtained when downscaling to 4–8 g. m.p. 180-182 °C (lit.^[360] 180 °C). R_f 0.57 (petroleum ether x3). FTIR (neat): 3053, 3019, 2987, 2926, 1265, 971, 821, 738 531 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 7.08 (s, 2H), 2.39 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.4 (2C), 134.9 (2C), 129.5 (4C), 127.8 (2C), 126.5 (4C), 21.4 (2C).	

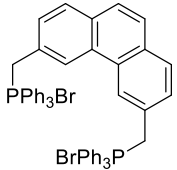
Physical and spectroscopic data from compound **337** were consistent with those reported in the literature.^[360]

3,6-dimethylphenanthrene (338)	
	• MW : 206,29 g.mol⁻¹ • EM : 206,11 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₆H₁₄ • CAS 1576-67-6
In a 1.3 L photochemical reactor (see General for details), a stirred solution of compound 337 (2.29 g, 11 mmol) and (diacetoxy)iodobenzene (4.25 g, 13.2 mmol) in toluene (1.10 L) was irradiated for 7 hours, after which time the reaction mixture was transferred <i>via</i> a Teflon® cannula to a 2 L round bottom flask. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 mL) and water (10 mL) were added to the toluene solution, and the work-up mixture was stirred until the iodine color had disappeared. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. The resulting greenish solid was triturated in MeOH (50 mL), and the solvent was removed by filtration. The white solid was washed with small volumes of ice-cold methanol (2 x 10 mL), and was dried under high vacuum overnight, yielding pure compound 338 as a white solid (1.91 g, 9.26 mmol, 84%). <i>NB1: The reaction was clean for concentrations up to 30 mM but separation of the iodobenzene byproduct could not be achieved in a time-efficient manner.</i> <i>NB2: Running the reaction at 1 mM with 2 equiv. of I₂ and 100 equiv. of propylene oxide gave quantitative conversions to the desired product, but could not be upscaled.</i>	
m.p. 142-144 °C (lit.^[361] 140-141 °C). R_f 0.61 (Petroleum ether x3). FTIR (neat): 3053, 3030, 3017, 2969, 2938, 2913, 2865, 2732, 1621, 1610, 1518, 1461, 1350, 1290, 1187, 1035, 975, 812, 786, 642, 633, 527 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (brs, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (2C), 130.3 (2C), 130.2 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 125.9 (2C), 122.5 (2C), 22.3 (2C).	

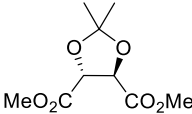
Physical and spectroscopic data from compound **338** were consistent with those reported in the literature.^[361]

3,6-bis(bromomethyl)phenanthrene (339)	
	• MW : 364,08 g.mol⁻¹ • EM : 361,93 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₆H₁₂Br₂ • CAS 52650-37-2
To a stirred solution of compound 338 (2.84 g, 13.77 mmol) and NIS (4.90 g, 27.54 mmol) in argon-degassed carbon tetrachloride (138 mL) was added benzoyl peroxide (167 mg, 0.69 mmol). The reaction mixture was refluxed overnight, after which time it was diluted with Et₂O (500 mL). The resulting solution was washed with water (3 x 50 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. The resulting brownish solid was triturated in MeOH (50 mL) and the solvent was filtered off. The resulting white solid was washed thoroughly with small volumes of MeOH (3 x 15 mL), and was dried under high vacuum, yielding compound 339 as a white solid (3.58 g, 9.83 mmol, 71%).	
m.p. 170-174 °C (lit.^[362] 184-185 °C). R_f 0.37 (Et₂O/Petroleum ether 1:99). FTIR (neat): 2952, 2851, 1617, 1436, 1399, 1223, 1209, 1195, 888, 816, 615 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (brd, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 4.79 (s, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (2C), 132.0 (2C), 130.0 (2C), 129.4 (2C), 127.7 (2C), 127.2 (2C), 123.1 (2C), 34.2 (2C).	

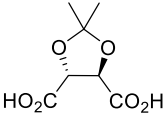
Physical and spectroscopic data from compound **339** were consistent with those reported in the literature.^[362]

mono(triphenyl((6-((triphenyl-4-phosphanyl)methyl)phenanthren-3-yl)methyl)phosphonium) dibromide (335)	
	• MW : 888,66 g.mol⁻¹ • EM : 886,11 g.mol⁻¹ • Formula : C₅₂H₄₂Br₂P₂ • CAS 52650-98-3
To a stirred solution of compound 339 (3.58 g, 9.83 mmol) in argon-degassed MeCN (150 mL) was added PPh₃ (10.31 g, 39.32 mmol). The reaction mixture was refluxed overnight, after which time it was cooled to room temperature and all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. The resulting orangish solid was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and the solution was added dropwise onto a vigorously stirred ice-cold toluene (750 mL) solution. The precipitate was filtered off and washed with toluene (2 x 100 mL) and Et₂O (2 x 100 mL), and was dried under high vacuum overnight, yielding pure compound 335 (8.45 g, 9.51 mmol, 97%) as an off-white solid.	
m.p. 199-200 °C (lit.^[363] 300-302 °C). FTIR (neat): 3398, 3054, 2871, 1437, 1110, 855, 741, 725, 690 cm⁻¹ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.01 – 7.64 (m, 36H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.41 (d, ²<i>J</i>_{H-P} = 15.4 Hz, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 135.20 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P} = 2.3 Hz, 6C), 134.10 (d, ²<i>J</i>_{C-P} = 9.9 Hz, 12C), 131.22 (dd, ⁴<i>J</i>_{C-P} = 3.3 Hz, ⁵<i>J</i>_{C-P} = 1.1 Hz, 2C), 130.25 (d, ³<i>J</i>_{C-P} = 12.5 Hz, 12C), 129.36 (d, ^{3/4}<i>J</i>_{C-P} = 3.9 Hz, 2C), 129.10 (2C), 128.83 (d, ^{3/4}<i>J</i>_{C-P} = 2.6 Hz, 2C), 127.14 (2C), 126.46 (d, ²<i>J</i>_{C-P} = 8.7 Hz, 2C), 124.89 (d, ³<i>J</i>_{C-P} = 6.2 Hz, 2C), 117.75 (d, ¹<i>J</i>_{C-P} = 85.5 Hz, 6C), 29.19 (d, ¹<i>J</i>_{C-P} = 47.2 Hz, 2C). ³¹P NMR (122 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 22.78.	

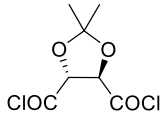
Physical and spectroscopic data from compound **335** were consistent with those reported in the literature.^[363]

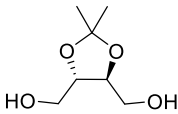
dimethyl (4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate ((-)- 344)	
	• MW : 218,21 g.mol⁻¹ • EM : 218,08 g.mol⁻¹ • Formula : C₉H₁₄O₆ • CAS 37031-29-1
To a stirred solution of L-(+)-tartaric acid (20.0 g, 133.2 mmol) in MeOH (64 mL) was added TsOH (252 mg, 1.32 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight, after which time all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. The resulting greenish oil was dissolved in acetone (200 mL) and cooled at – 78°C before BF₃·OEt₂ (10.14 mL, 80 mmol) was added dropwise over 2 minutes. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred overnight, after which time a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (250 mL) was added to quench the reaction. The mixture was further diluted with brine (250 mL) and EtOAc (150 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by vacuum distillation (150 °C, 5 mbar) afforded compound (-)-344 (19.8 g, 90.7 mmol, 68%) as an orangish oil.	
b.p. 95-100 °C, 5 mbar [lit.^[364] 85-89°C, 0.5 Torr).	
R_f 0.29 (EtOAc/Cyclohexane 10:90).	
[α]_D²⁵ = –36.0 (<i>c</i> = 2.69, CH₂Cl₂) [lit.^[365] –36.9 (<i>c</i> = 5.1, CHCl₃, 24°C); lit.^[366] –43.3 (<i>c</i> = 2.1, CH₂Cl₂, 20°C)].	
FTIR (neat): 2994, 2957, 1752, 1439, 1384, 1375, 1212, 1111, 858 cm⁻¹.	
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.81 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).	
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (2C), 114.0, 77.13 (2C), 53.0 (2C), 26.4 (2C).	

Physical and spectroscopic data from compound (-)-**344** were consistent with those reported in the literature.^[365,366]

(4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylic acid ((-)- 307)	
	• MW : 190,15 g.mol⁻¹ • EM : 190,05 g.mol⁻¹ • Formula : C₇H₁₀O₆ • CAS 83529-40-2
To a stirred solution of (-)-344 (1.01 g, 4.63 mmol) in EtOH (22 mL) were successively added water (2 mL) and NaOH (426 mg, 10.65 mmol) at room temperature. The reaction mixture refluxed for 1 hour, after which time all volatiles were carefully removed <i>in vacuo</i>. The resulting sticky white solid was dissolved back in water (15 mL) and AcOH (3.6 mL). An aqueous solution of HCl (1 M, 5 mL) was then added to the stirring mixture, and the resulting aqueous solution was quickly extracted with EtOAc (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>, yielding pure compound (-)-307 (763 mg, 4.01 mmol, 87%) as an off-white solid.	
m.p. 88-90 °C	
[α] _D ²⁵ = -49.5 (c = 1.50, MeOH)	
¹ H NMR (300 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 4.82 (s, 2H), 1.44 (s, 6H).	
¹³ C NMR (75 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 171.4, 114.0, 78.0, 26.8.	

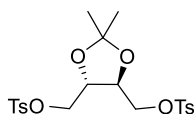
Physical and spectroscopic data from compound (-)-**344** were consistent with those reported in the literature.^[367]

(4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonyl dichloride (308)	
	• MW : 227.04 g.mol⁻¹ • EM : 225,98 g.mol⁻¹ • Formula : C₇H₈Cl₂O₄ • 88797-37-9
To a stirred solution of (-)-307 (150 mg, 0.79 mmol) in CH₂Cl₂ were successively added (COCl)₂ (0.54 mL, 6.31 mmol) and DMF (1 drop, ~10 μL) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, after which time all volatiles were removed <i>in vacuo</i>, yielding pure compound 308 (180 mg, 0.79 mmol, quant.) as a crystalline yellow solid. Purity could not be directly assessed by ¹H NMR, therefore a small portion of product (~ 5 mg) was stirred in dry MeOH for 2 minutes, and concentrated <i>in vacuo</i> to yield quantitatively pure dimethylester (-)-344 (<i>vide supra</i> for characterization data). Acyl chloride 308 was then used immediately in the subsequent reaction.	

((4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)dimethanol ((+)- 345)	
	• MW : 162,19 g.mol⁻¹ • EM : 162,09 g.mol⁻¹ • Formula : C₇H₁₄O₄ • CAS 50622-09-8
A stirred solution of compound (–)-344 (5.00 g, 22.9 mmol) in MeOH (76 mL) was cooled at 0 °C, and NaBH₄ (4.34 g, 114.6 mmol) was added portion-wise over 10 minutes. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred overnight, before a saturated aqueous solution of NH₄Cl (80 mL) was added to quench the reaction. The mixture was further diluted with water (40 mL) and EtOAc (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (12 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography, eluting with MeOH/CH₂Cl₂ (10:90), afforded compound (+)-345 (3.13 g, 19.3 mmol, 84%) as a colorless oil.	
R_f: 0.20 (EtOAc/cyclohexane 65:35). [α]_D²⁵ = +1.43 (<i>c</i> = 3.00, CHCl₃) [lit.^[368] +2.3 (<i>c</i> = 1.0, CHCl₃, 20°C)]. FTIR (neat): 3362, 2988, 2936, 2883, 1382, 1373, 1252, 1217, 1055, 845 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, C=10 mg/mL) δ 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.82 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 2.5, 1.4 Hz, 2H), 3.70 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 2.5, 1.4 Hz, 2H), 1.88 (s, 4H), 1.44 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 109.4, 78.4 (2C), 62.2 (2C), 27.1 (2C).	

Physical and spectroscopic data from compound (+)-**345** were consistent with those reported in the literature.^[366,368]

((4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(methylene) bis(4-methylbenzenesulfonate) ((-)-**346**)



- MW : 470,55 g.mol⁻¹
- EM : 470,11 g.mol⁻¹
- Formula : C₂₁H₂₆O₈S₂
- CAS 37002-45-2

To a stirred solution of compound (+)-**345** (6.00 g, 37.0 mmol) in pyridine (47 mL) was added TsCl (21.20 g, 111.2 mmol) in one portion at room temperature. The reaction mixture was stirred 24 hours at room temperature, after which time it was diluted with water (500 mL), and stored at 0 °C for 24 hours. The resulting white crystalline solid was filtered off, washed with water (200 mL), and dried under high vacuum overnight, yielding pure compound (-)-**346** (16.0 g, 34.0 mmol, **92%**) as white crystalline solid.

m.p. 70-72 °C [lit.^[369] 90-92 °C].

$[\alpha]_D^{25} = -13.6$ ($c = 1.05$, CH₂Cl₂) [lit.^[370] -12.8 ($c = 1.09$, CHCl₃)].

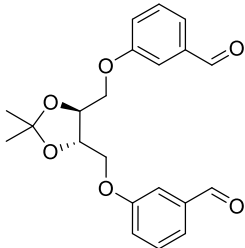
FTIR (neat): 2988, 2937, 1598, 1452, 1362, 1190, 1177, 1096, 983, 815, 554 cm⁻¹.

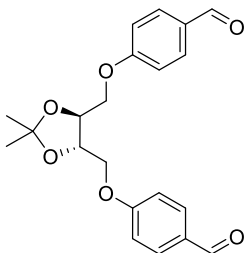
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 4.12 – 4.04 (m, 4H), 4.03 – 4.00 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.99 (brs, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).

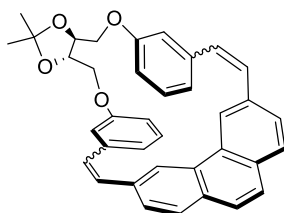
¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 145.1 (2C), 132.1 (2C), 130.1 (4C), 127.7 (4C), 109.9, 74.2 (2C), 69.4 (2C), 26.6 (2C), 21.1 (2C).

Physical and spectroscopic data from compound (-)-**346** were consistent with those reported in the literature.^[369,370]

Compound (-)- 348	
	• MW : 370,40 g.mol⁻¹ • EM : 370,14 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₁H₂₂O₆
To a stirred solution of compound (-)-346 (10.00 g, 21.25 mmol) in DMF (71 mL), were successively added K₂CO₃ (6.46 g, 46.75 mmol) and 3-hydroxybenzaldehyde (5.19 g, 42.50 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then stirred at 95 °C for 24 hours, after which time it was diluted with EtOAc (700 mL), water (200 mL) and brine (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of NaOH (0.1 M)/brine (1:1) (8 x 15 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography, eluting with Et₂O/petroleum ether (70:30), afforded compound (-)-348 (7.80 g, 21.05 mmol, 99%) as a light-yellow oil.	
R_f: 0.17 (Et₂O/petroleum ether 70:30). [α]_D²⁵ = -47.5 (<i>c</i> = 1.08, CH₂Cl₂). FTIR (neat): 2987, 2932, 2731, 1696, 1595, 1485, 1449, 1384, 1260, 1170, 787 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 6H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 4H), 1.51 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 192.0 (2C), 159.1 (2C), 137.9 (2C), 130.3 (2C), 124.3 (2C), 122.1 (2C), 112.8 (2C), 110.8, 76.7 (2C), 68.8 (2C), 27.1 (2C). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 393.1 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₂₁H₂₂O₆Na [M+Na]⁺ 393.1308, found 393.1316.	

Compound (-)- 349	
	• MW : 370,40 g.mol⁻¹ • EM : 370,14 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₁H₂₂O₆
To a stirred solution of compound (-)-346 (740 mg, 1.57 mmol) in DMF (5.2 mL), were successively added K₂CO₃ (651 mg, 4.71 mmol) and 4-hydroxybenzaldehyde (480 mg, 3.93 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then stirred at 90 °C for 24 hours, after which time it was diluted with EtOAc (100 mL), water (50 mL) and brine (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of NaOH (0.1 M)/brine (1:1) (8 x 5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/petroleum ether (30:70), afforded compound (-)-349 (483 mg, 1.30 mmol, 83%) as a light-yellow oil.	
R_f: 0.20 (EtOAc/petroleum ether 30:70). [α]_D²⁵ = -55 (<i>c</i> = 1.00, CH₂Cl₂). FTIR (neat): 2987, 2934, 2875, 2831, 2805, 2741, 1693, 1683, 1601, 1579, 1520, 1312, 1253, 1215, 1162, 1021, 832 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 4.45 – 4.35 (m, 2H), 4.35 – 4.21 (m, 4H), 1.49 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.8 (2C), 163.4 (2C), 132.1 (4C), 130.6 (2C), 114.9 (4C), 110.9, 76.6 (2C), 68.63 (2C), 27.08 (2C). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 393.1 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₂₁H₂₂O₆Na [M+Na]⁺ 393.1308, found 393.1323.	

(1⁴S,1⁵S)-1²,1²-dimethyl-3,11-dioxa-1(4,5)-dioxolana-7(3,6)-phenanthrena-4,10(1,3)-dibenzenacyclododecaphane-5,8-diene (**352**)



- MW : 540,66 g.mol⁻¹
- EM : 540,23 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₇H₃₂O₄

To a stirred solution of compound (–)-**348** (2.65 g, 7.15 mmol) and compound **335** (7.00 g, 7.88 mmol) in argon-degassed CH₂Cl₂ (716 mL) was added an aqueous solution of K₂CO₃ (8.1M, 26.5 mL, 214.7 mmol). The reaction mixture turned green upon addition of the latter, and slowly turned orange overtime. The reaction mixture was shielded from light and was stirred vigorously for 5 days at room temperature, after which time water (200 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/Cyclohexane (30:70), afforded compound **352** as a mixture of 4 diastereomers (ZZ/ZE-EZ/EE = 1:2:1) (3.56 g, 6.59 mmol, **92%**), as a yellow solid.

Pure fractions of (Z,Z)-**352**, (E,E)-**352**, and an indissociable mixture of (Z,E)-**352** and (E,Z)-**352** were isolated during the above purification on column chromatography.

m.p. 70-72 °C.

R_f 0.54 (EtOAc/cyclohexane 15:85).

[α]_D²⁵ = +47.4 (*c* = 0.60, CH₂Cl₂).

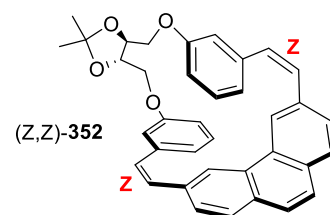
FTIR (neat): 3053, 3010, 2958, 2986, 2930, 1597, 1581, 1486, 1436, 1251, 1217, 1092, 1031, 851 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 5.8, 0.8 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 6.50 (brs, 2H), 3.47 – 3.33 (m, 4H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 1.16 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (2C), 138.5 (2C), 135.8 (2C), 131.4 (2C), 131.1 (2C), 131.0 (2C), 129.9 (2C), 129.6 (2C), 128.6 (2C), 128.1 (2C), 126.7 (2C), 123.1 (2C), 122.5 (2C), 116.8 (2C), 112.5 (2C), 110.1, 76.0 (2C), 68.2 (2C), 26.8 (2C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 563.2 (100) [M+Na]⁺, 337.2 (22) [C₁₉H₂₂O₄+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₃₇H₃₂O₄Na [M+Na]⁺ 563.2192, found 563.2199.



m.p. 281-283 °C.

R_f 0.48 (EtOAc/cyclohexane 15:85).

[α]_D²⁵ = -463 (*c* = 0.99, CH₂Cl₂).

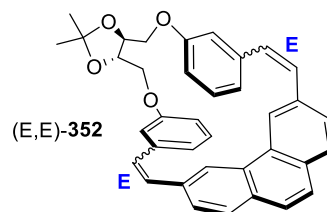
FTIR (neat): 3052, 3024, 2986, 2932, 2875, 1597, 1581, 1489, 1441, 1231, 1162, 849 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (s, 2H), 8.02 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.70 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 4.27 – 4.11 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.3 (2C), 138.4 (2C), 135.7 (2C), 131.3 (2C), 130.9 (2C), 129.9 (2C), 129.8 (2C), 128.8 (2C), 127.8 (2C), 127.3 (2C), 126.4 (2C), 118.1 (2C), 116.4 (2C), 116.2 (2C), 113.6 (2C), 110.0, 75.5 (2C), 68.9 (2C), 27.1 (2C).

LRMS (FD): *m/z* (%) = 540.2 (100) [M]⁺.

HRMS (FD): calculated for C₃₇H₃₂O₄ [M]⁺ 540.2301, found 540.2297.



m.p. 198-200 °C.

R_f 0.52 (EtOAc/cyclohexane 15:85).

[α]_D²⁵ = -9.0 (*c* = 0.18, CH₂Cl₂).

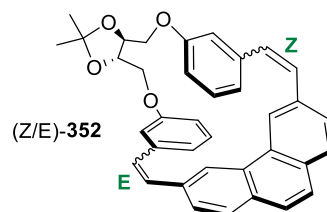
FTIR (neat): 3052, 2985, 2932, 2882, 1593, 1583, 1488, 1440, 1253, 1215, 1164, 1094, 1032, 849 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.1, 0.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 15.6, 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 12.8, 1.8 Hz, 1H), 4.61 (td, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.15 (td, *J* = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

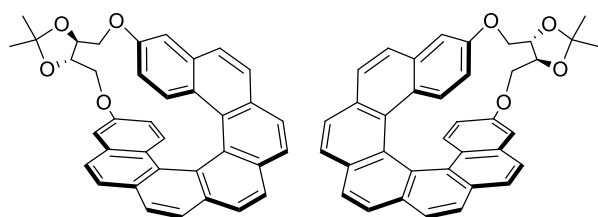
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 158.9, 140.1, 138.8, 135.1, 134.0, 131.9, 131.5, 131.2, 130.6, 130.6, 130.2, 130.1, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 126.9, 126.6, 126.0, 123.2, 122.1, 119.9, 119.1, 117.9, 115.3, 112.0, 110.8, 110.1, 78.7, 75.0, 69.8, 69.0, 27.3, 26.9.

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 563.2 (43) [M+Na]⁺, 337.2 (100) [C₁₉H₂₂O₄+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₃₇H₃₂O₄Na [M+Na]⁺ 563.2192, found 563.2202.



Helicenophanes (S,S,M)-(-)-**353M** and (S,S,P)-(+)-**353P**



- MW : 536,63 g.mol⁻¹
- EM : 536,20 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₇H₂₈O₄

In a 1.3 L photochemical reactor (see General for details), a stirred solution of compound **352** (622 mg, 1.15 mmol), I₂ (146 mg, 0.575 mmol) and propylene oxide (16.1 mL, 230 mmol) in toluene (1.15 L) was degassed with argon for 30 minutes. The reaction mixture was irradiated for 1 hour, during which time a solution of I₂ (453 mg, 1.785 mmol) in toluene (15 mL) was added dropwise *via* a Teflon® cannula using a syringe pump directly at the bottom of the reactor. Irradiation was continued for 30 minutes, after which time the reaction mixture was transferred to a 2 L round bottom flask and all volatiles were removed *in vacuo*. *NB: Whenever an iodine coloration subsisted, the reaction mixture was only reduced in vacuo to approximately 200 mL and was washed with small volumes of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ until the color of iodine had disappeared. The aqueous layer was then separated and the organic layer was dried over Na₂SO₄ and all volatiles were removed in vacuo.* Purification by column chromatography, eluting with Et₂O/toluene/petroleum ether (20:20:60), afforded compounds (M)-(-)-**353M** (216 mg, 0.40 mmol, **35%**) as a yellow solid, and (P)-(+)-**353P** (240 mg, 0.45 mmol, **39%**) as a yellow solid.

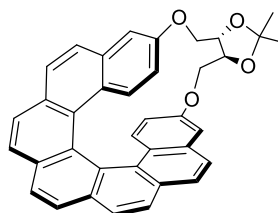
This procedure was repeated 4 times in a row and all batches were combined. Purification by column chromatography afforded compounds (M)-(-)-**353M** (952 mg, 1.77 mmol, **38%**) as a yellow solid, and (P)-(+)-**353P** (976 mg, 1.82 mmol, **40%**) as a yellow solid.

m.p. 108-110 °C.

R_f: 0.60 (Et₂O/toluene 10:90).

[α]_D²⁵ = -2970 (*c* = 0.25, Acetone).

FTIR (neat): 3045, 2984, 2927, 2853, 1609, 1470, 1447, 1369, 1231, 1181, 1109, 1022, 852 cm⁻¹.



(S,S,M)-(-)-**353M**

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.94 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 2H), 4.71 (dd, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 2H), 4.54 – 4.51 (m, 2H), 4.16 (dd, *J* = 13.4, 1.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 155.3 (2C), 133.5 (2C), 133.2 (2C), 130.9 (2C), 128.1 (2C), 128.0 (2C), 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.2 (2C), 126.6 (2C), 125.7 (2C), 125.7 (2C), 125.5 (2C), 115.8 (2C), 110.0, 109.0 (2C), 82.9 (2C), 71.2 (2C), 28.3 (2C).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 559.2 (100) [M+Na]⁺.

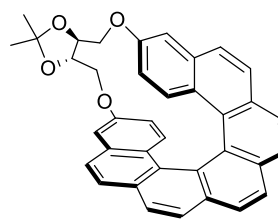
HRMS (ESI): calculated for C₃₇H₂₈O₄Na [M+Na]⁺ 559.1879, found 559.1881.

m.p. 109-111 °C.

R_f 0.49 (Et₂O/toluene 10:90).

[α]_D²⁵ = +3270 (*c* = 0.31, Acetone).

FTIR (neat): 3045, 2984, 2926, 2853, 1610, 1470, 1447, 1369, 1231, 1182, 1109, 1021, 852 cm⁻¹.



(S,S,P)-(+)-**353P**

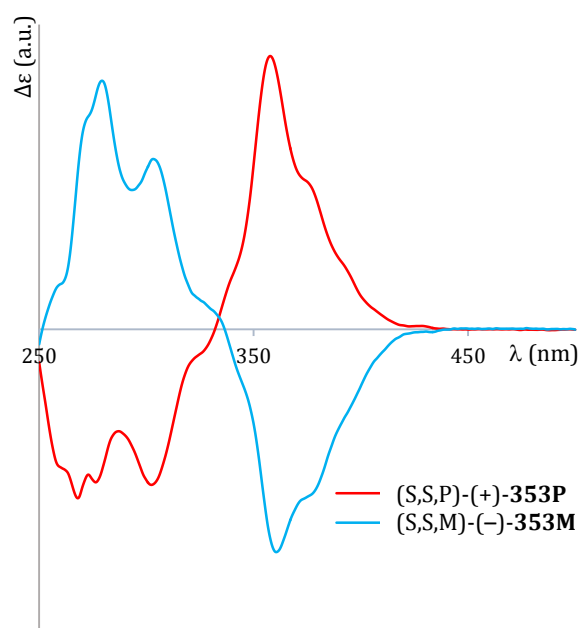
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.88 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 2H), 4.75 – 4.71 (m, 2H), 4.45 (app dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 2H), 4.10 (app dd, *J* = 13.0, 5.7 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (2C), 133.8 (2C), 133.4 (2C), 131.0 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.7 (2C), 126.8 (2C), 126.7 (2C), 126.3 (2C), 126.1 (2C), 115.9 (2C), 110.63 (2C), 110.58, 73.2 (2C), 67.7 (2C), 28.5 (2C).

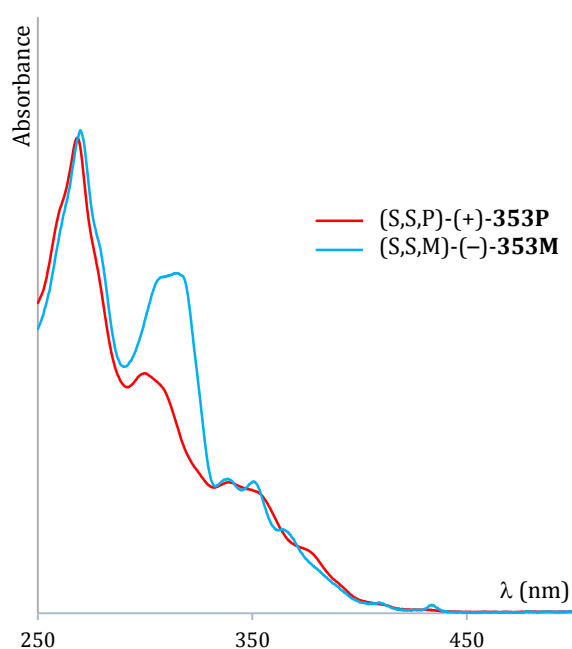
LRMS (ESI): *m/z* (%) = 559.2 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₃₇H₂₈O₄Na [M+Na]⁺ 559.1879, found 559.1880.

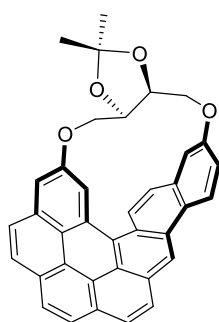
Circular Dichroism



UV



Byproduct **354**



Structure proposée

- MW : 534.61 g.mol⁻¹
- EM : 534.18 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₇H₂₆O₄

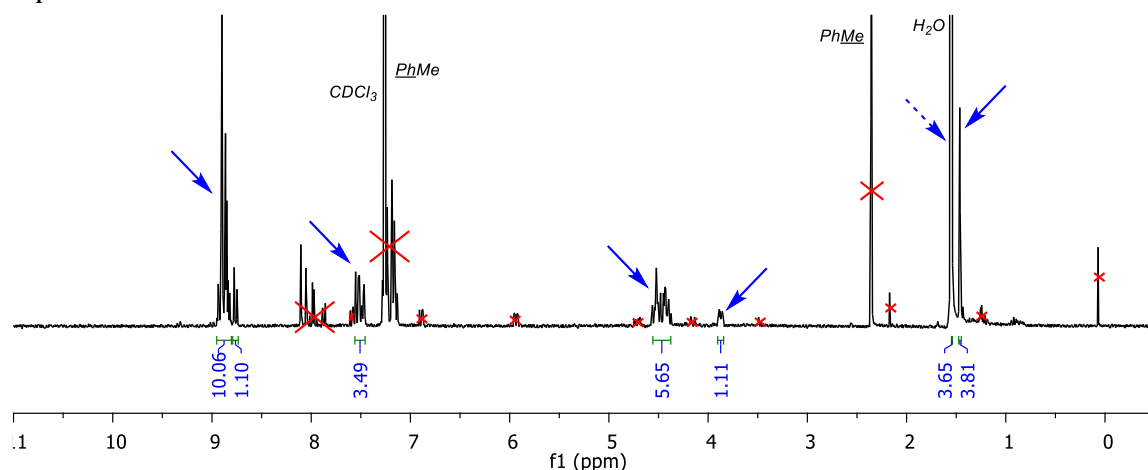
The title compound was observed as a byproduct in the photocyclisation reaction of **352** to **353** in the presence of molecular iodine. Compound **354** could never be isolated in pure form. The proposed structure is therefore purely speculative, and relies mainly on the interpretation of multiple crude ¹H NMR spectra and ¹H NMR analysis of **354**-enriched fractions during the purification of compounds **353M** & **P** by column chromatography.

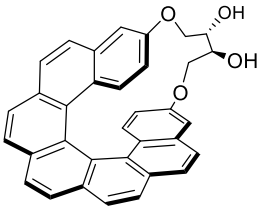
R_f 0.70 (Et₂O/Toluene 10:90, two elutions).

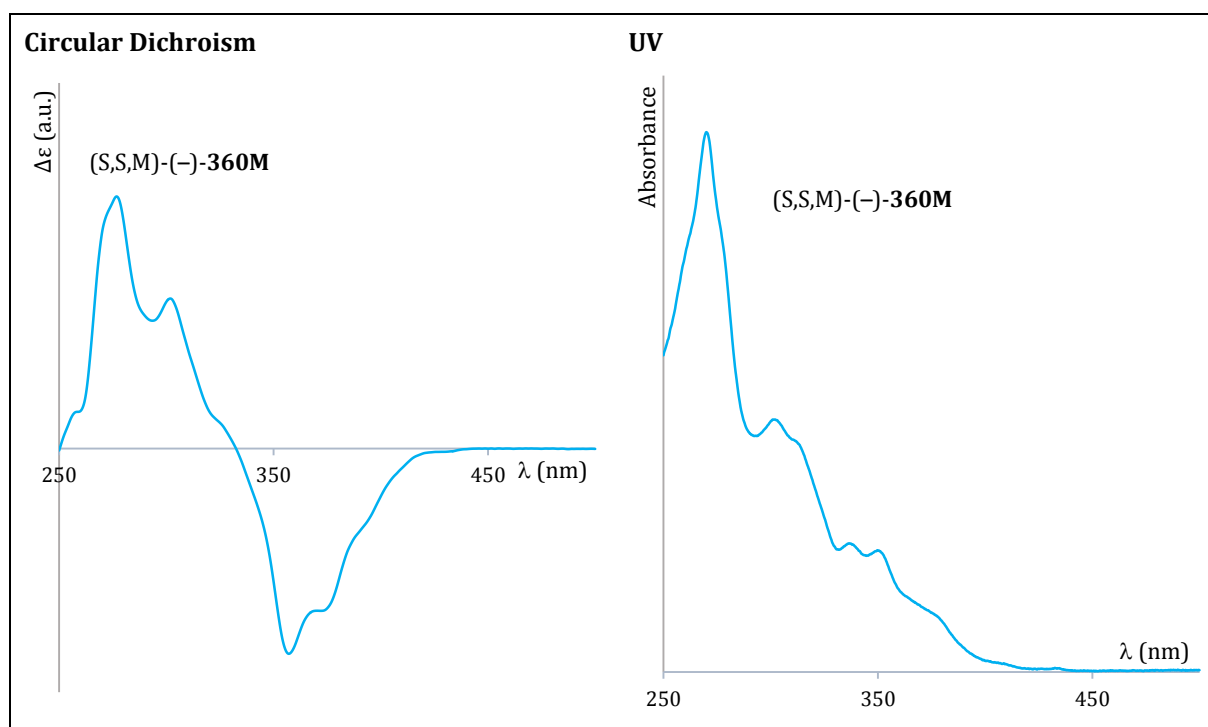
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.96 – 8.81 (m, 10H), 8.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 4.57 – 4.36 (m, 5H), 4.57 – 4.36 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

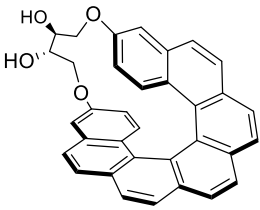
LRMS (FD): *m/z* (%) = 534.2 (100) [M]⁺.

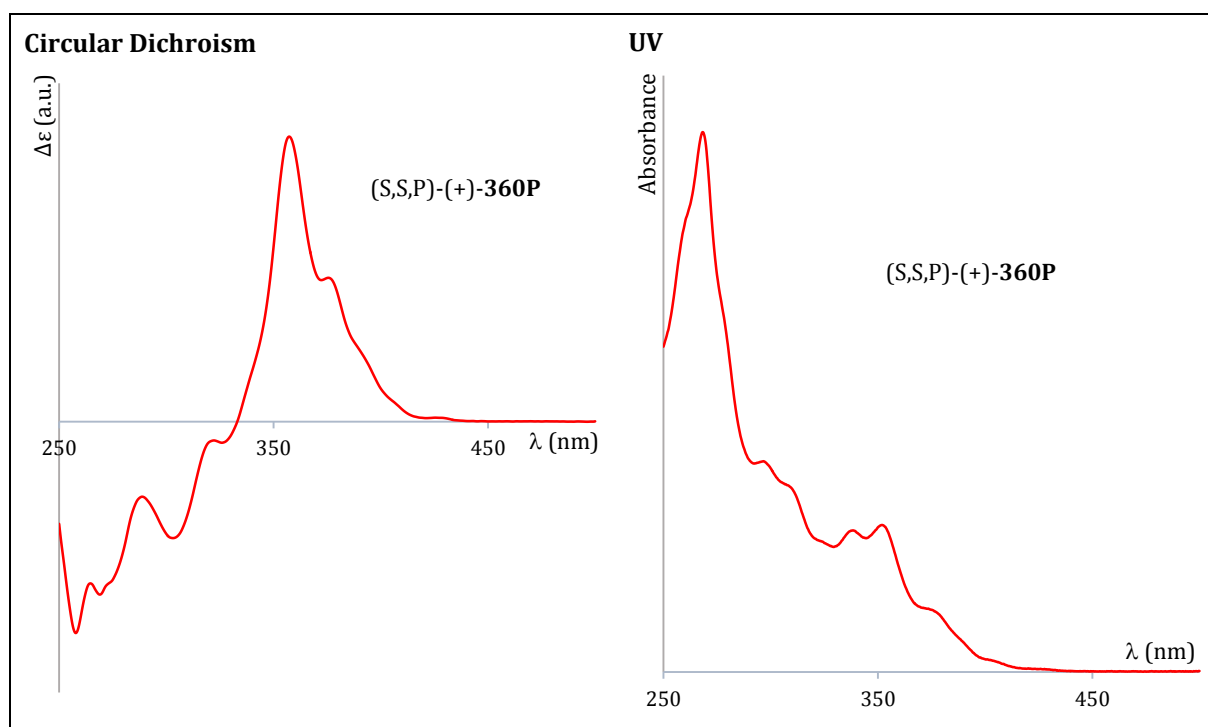
¹H NMR of a 354-enriched mixture. Systematically-recurring ¹H resonance signals are identified by blue arrows. Partly hidden signals are indicated by a dashed arrow. The main impurities were identified as toluene and **353M**.

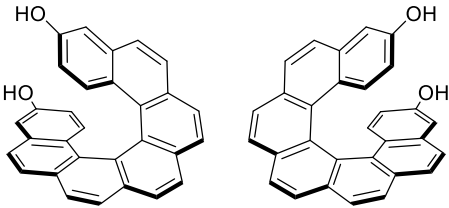


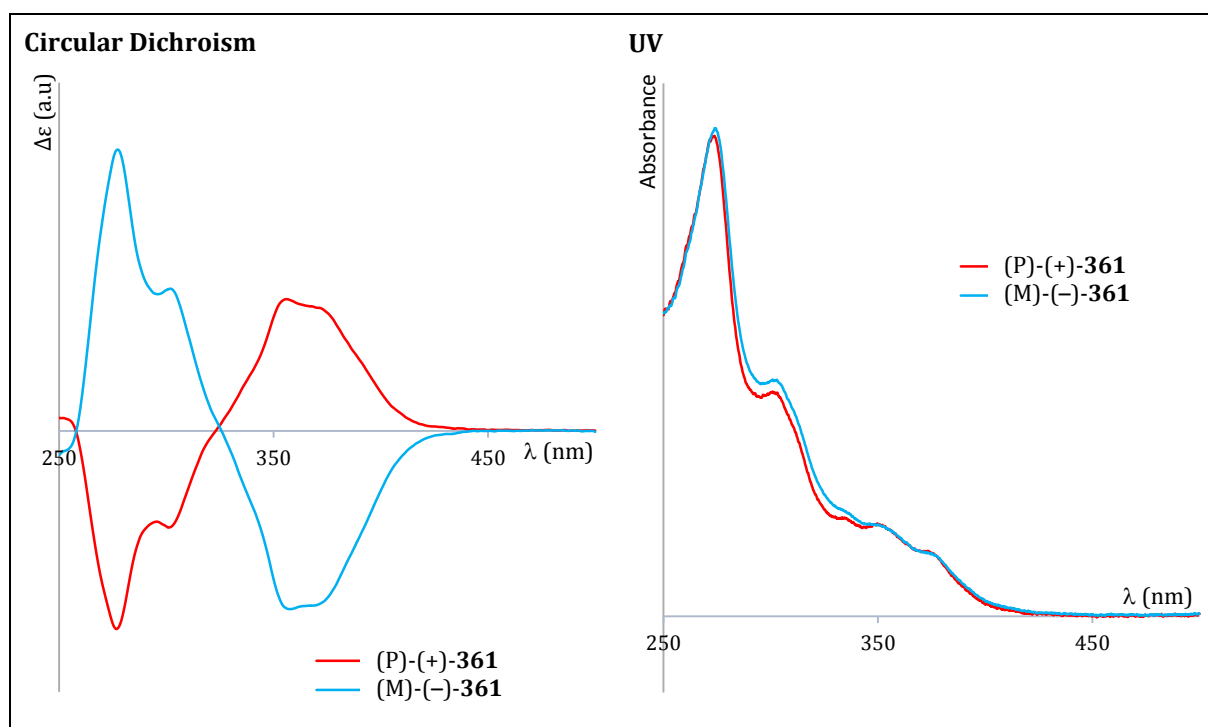
Helicenophane (S,S,M)-(-)- 360M	
	• MW : 496,56 g.mol⁻¹ • EM : 496,17 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₄H₂₄O₄
A stirred solution of compound (M)-(-)-353M (140 mg, 0.261 mmol) in argon-degassed CH₂Cl₂ (5.2 mL) was cooled down to -78 °C, and BBr₃ (1M in CH₂Cl₂, 1.3 mL, 1.3 mmol) was added dropwise over 2 minutes. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 15 minutes, after which time an aqueous solution of HCl (3M, 10 mL) was added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with MeOH (40 mL) and the resulting homogenous solution was stirred for 1 hour at room temperature (<i>NB: Hydrolysis of the cycloboronate byproduct is monitored by ¹H NMR</i>). The mixture was again diluted with water (50 mL) and CH₂Cl₂ (15 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 to 15:85), afforded compound (S,S,M)-(-)-360M (128 mg, 0.258 mmol, 99%) as a greenish solid.	
m.p. (degradation) > 300 °C. R_f: 0.24 (EtOAc/CH₂Cl₂ 10:90 x2). [α]_D²⁵ = -5130 (<i>c</i> = 0.24, Acetone). FTIR (neat): 3417(br), 3046, 2953, 2924, 2854, 1702, 1609, 1520, 1472, 1447, 1272, 1229, 1180, 1123, 1113, 1017, 852, 842, 828 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.19 (s, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 2H), 4.96 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.75 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 12.7, 4.1 Hz, 2H), 3.54 – 3.49 (m, 2H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 154.9 (2C), 132.9 (2C), 132.6 (2C), 130.1 (2C), 128.1 (2C), 127.6 (2C), 127.3 (2C), 127.1 (2C), 127.0 (2C), 126.7 (2C), 124.5 (2C), 124.1 (2C), 123.7 (2C), 115.7 (2C), 110.4 (2C), 73.0 (2C), 70.9 (2C). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 519.2 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₃₄H₂₄O₄Na [M+Na]⁺ 519.1566, found 519.1564.	

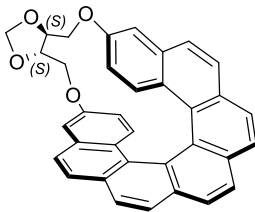


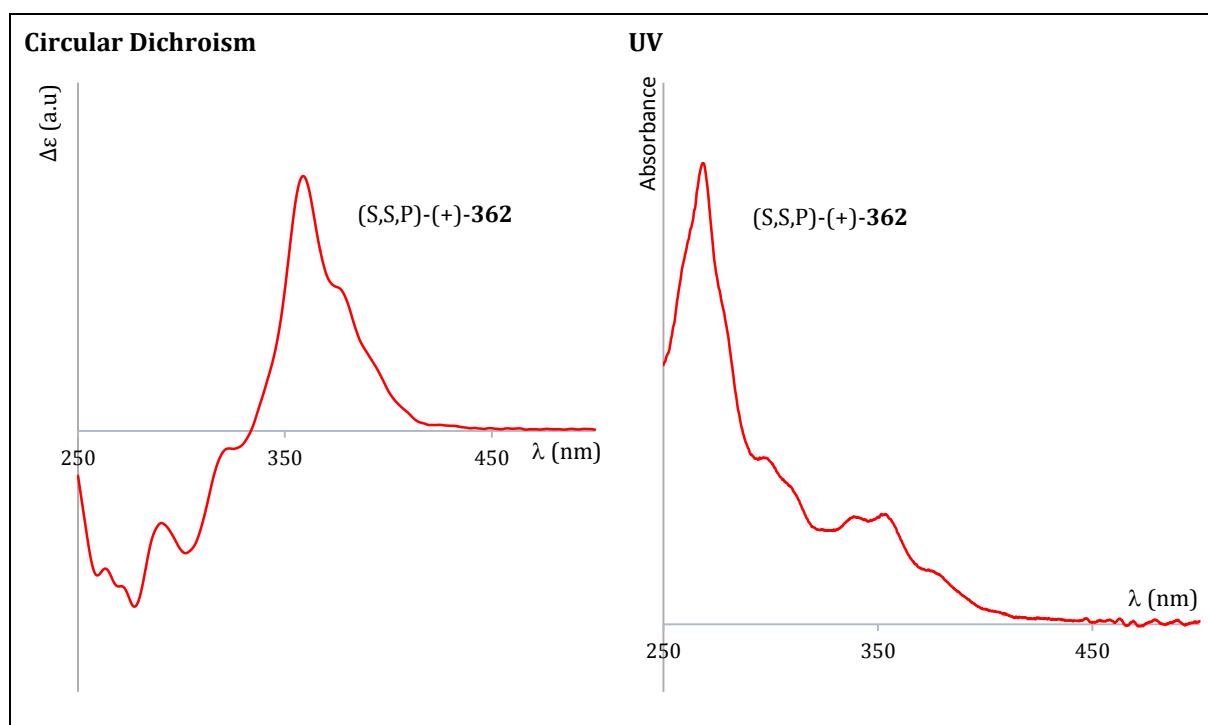
Helicenophane (S,S,P)-(+)- 360P	
	• MW : 496,56 g.mol⁻¹ • EM : 496,17 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₄H₂₄O₄
A stirred solution of compound (P)-(+)-353P (600 mg, 1.12 mmol) in argon-degassed CH₂Cl₂ (23 mL) was cooled down to -78 °C, and BBr₃ (1M in CH₂Cl₂, 5.6 mL, 5.6 mmol) was added dropwise over 2 minutes. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 15 minutes, after which time an aqueous solution of HCl (3M, 40 mL) was added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with MeOH (150 mL) and the resulting homogenous solution was stirred for 1 hour at room temperature (<i>NB: Hydrolysis of the cycloboronate byproduct is monitored by ¹H NMR</i>). The mixture was again diluted with water (200 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 to 15:85), afforded (S,S,P)-(+)-360P (554 mg, 1.12 mmol, 99%) as a greenish solid.	
m.p. (degradation) > 300 °C. R_f: 0.35 (EtOAc/CH₂Cl₂ 10:90 x2). [α]_D²⁵ = +4960 (<i>c</i> = 0.27, Acetone). FTIR (neat): 3417(br), 3045, 2953, 2924, 2853, 1702, 1609, 1521, 1472, 1447, 1272, 1229, 1181, 1123, 1112, 1017, 852, 841, 828 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 2H), 8.03 (brs, 4H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 2H), 4.81 (dd, <i>J</i> = 11.0, 3.7 Hz, 2H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.7 Hz, 2H), 4.14 (brt, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5 (2C), 134.0 (2C), 133.3 (2C), 130.8 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (4C), 127.6 (2C), 127.0 (2C), 126.9 (2C), 126.2 (2C), 125.4 (2C), 114.8 (2C), 108.1 (2C), 64.9 (2C), 61.4 (2C). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 519.1 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₃₄H₂₄O₄Na [M+Na]⁺ 519.1566, found 519.1570.	

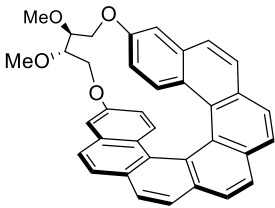


(M) & (P)-[7]helicene-3,16-diol (361)	
	• MW : 410,47 g.mol⁻¹ • EM : 410,13 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₀H₁₈O₂
(P)-(+)-361: To a stirred solution of compound (S,S,P)-(+)-360P (359 mg, 0.724 mmol) in argon-degassed DMSO (72.4 mL) was added an aqueous solution of KOH (1.6 g/mL, 1.27 mL, 36.2 mmol). The reaction mixture was immediately heated to 100 °C and was stirred for 1 hour, after which time an aqueous solution of HCl (1M, 150 mL) was added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with Et₂O (200 mL) and Brine (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (4 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (5 x 40 mL) and brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>, affording pure compound P-(+)-361 (280 mg, 0.683 mmol, 94%) as a yellow-ish solid. (M)-(-)-361: The title compound was prepared according to the above procedure from (S,S,M)-(-)-360M (55 mg, 0.11 mmol) and KOH (1.6 g/mL, 200 µL, 5.71 mmol) and was obtained as a yellow-ish solid (46 mg, 0.11 mmol, 99%). <i>NB1: phenols 361 were seen to be unstable on silica gel.</i> <i>NB2: highly reproducible results were obtained when (i) DMSO was distilled from CaH₂ and stored for a few days over activated molecular sieves (4Å); (ii) DMSO was degassed via freeze-pump-thaw cyclings; (iii) KOH was added as an aqueous solution (1.6 g of KOH in 1 mL of degassed water); (iv) the reaction mixture was never allowed to stir with KOH below 100 °C.</i>	
m.p. (degradation) > 200 °C R_f 0.43 (EtOAc/Cyclohexane 40:60 x 2). (P)-(+)-361: [α]_D²⁵ = +4300 (<i>c</i> = 1.00, Acetone). (M)-(-)-361: [α]_D²⁵ = -4210 (<i>c</i> = 1.00, Acetone). FTIR (neat): 3340(br), 3047, 2958, 2924, 2853, 2853, 1618, 1530, 1505, 1445, 1263, 1231, 1179, 856, 839 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 6.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.7 (2C), 133.4 (2C), 132.2 (2C), 129.8 (2C), 128.5 (2C), 127.5 (2C), 126.9 (2C), 126.7 (2C), 126.5 (2C), 126.2 (2C), 126.0 (2C), 125.2 (2C), 124.8 (2C), 114.3 (2C), 109.4 (2C). LRMS (FD): <i>m/z</i> (%) = 410.1 (100) [M]⁺ HRMS (FD): calculated for C₃₀H₁₈O₂ [M]⁺ 410.1307, found 410.1312.	

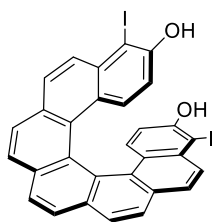


Helicenophane (S,S,P)-(+)- 362	
	• MW : 508,57 g.mol⁻¹ • EM : 508,17 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₅H₂₄O₄
To a stirred solution of compound (S,S,P)-(+)-360P (10 mg, 0.020 mmol) in argon-degassed DMSO (2 mL) was added KOH (56 mg, 0.1 mmol). The reaction mixture was immediately heated to 95 °C and was stirred for 3 hours, after which time an aqueous solution of HCl (1M, 2 mL) was added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with Et₂O (10 mL) and Brine (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/Cyclohexane (10:90), afforded compound (S,S,P)-(+)-362 (8 mg, 0.016 mmol, 78%) as a yellow-ish solid.	
m.p. (degradation) 180 °C. R_f 0.70 (EtOAc/cyclohexane 40:60). [α]_D²⁵ = +5690 (<i>c</i> = 0.10, Acetone). FTIR (neat): 3048, 2960, 2919, 1722, 1612, 1450, 1232, 1108, 1030, 853 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 5.79 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.21 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.5 Hz, 2H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.5 Hz, 2H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 12.6, 9.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.8 (2C), 133.9 (2C), 133.7 (2C), 130.8 (2C), 128.4 (2C), 128.4 (4C), 128.3 (2C), 127.6 (2C), 126.8 (2C), 126.7 (2C), 126.2 (2C), 125.7 (2C), 115.0 (2C), 107.6 (2C), 95.3, 71.3 (2C), 64.4 (2C). LRMS (FD): <i>m/z</i> (%) = 508.2 (100) [M]⁺. HRMS (FD): calculated for C₃₅H₂₄O₄ [M]⁺ 508.1675, found 508.1663.	



Helicenophane (S,S,P)-(+)- 363P	
	• MW : 524,62 g.mol⁻¹ • EM : 524,20 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₆H₂₈O₄
To a stirred solution of compound (S,S,P)-(+)-353P (50 mg, 0.10 mmol) in THF (2.5 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 35 mg, 1.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 minutes at room temperature until all bubbling had stopped, and methyl iodide (62 µL, 1.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature, after which time an aqueous solution of HCl (1 M, 10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was further diluted with Et₂O (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (4 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/Cyclohexane (30:70), afforded compound (S,S,P)-(+)-363P (46 mg, 0.088 mmol, 88%) as a yellow-ish solid.	
m.p. 292-294 °C. R_f 0.50 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). [α]_D²⁵ = +4960 (<i>c</i> = 0.31, Acetone). FTIR (neat): 3049, 2980, 2926, 2853, 1629, 1613, 1521, 1449, 1361, 1274, 1230, 1180, 1091, 1025, 932, 857, 827 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 2H), 8.07 (s, 4H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 2H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.15 (m, 4H), 3.77 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5 (2C), 134.1 (2C), 133.1 (2C), 130.8 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (4C), 127.6 (2C), 127.1 (2C), 126.9 (2C), 126.3 (2C), 125.4 (2C), 115.1 (2C), 108.4 (2C), 70.8 (2C), 62.4 (2C), 60.0 (2C). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 525.2 (16) [M+H]⁺, 547.2 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₃₆H₂₈O₄Na [M+Na]⁺ 547.1879, found 547.1876.	

(M)-4,15-diiodo[7]helicène-3,16-diol (M)-(-)-**364**



- MW : 662.26 g.mol⁻¹
- EM : 661,92 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₀H₁₆I₂O₂

To a stirred solution of compound (M)-(-)-**361** (53 mg, 0.129 mmol) in argon-degassed CH₂Cl₂ (13 mL) were successively added at room temperature NIS (58 mg, 0.258 mmol) and AgNTf₂ (5 mg, 0.013 mmol). The dark reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, after which time an aqueous solution of HCl (1M, 10 mL) was added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with Et₂O (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/Cyclohexane (15:85), afforded compound (M)-(-)-**364** (29 mg, 0.044 mmol, **34%**) as a yellow oil.

R_f: 0.51 (EtOAc/Cyclohexane 40:60).

[α]_D²⁵ = -2460 (*c* = 0.10, CH₂Cl₂).

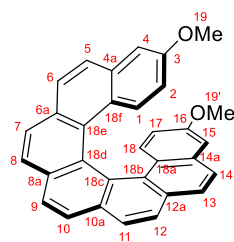
FTIR (neat): 3049, 2955, 2923, 2851, 1729, 1714, 1615, 1607, 1489, 1455, 1439, 1375, 1343, 1292, 1188, 840, 786 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.8 (2C), 133.4 (2C), 132.2 (2C), 129.9 (2C), 129.6 (2C), 128.3 (2C), 127.2 (2C), 127.04 (2C), 126.96 (2C), 126.7 (2C), 125.9 (2C), 125.6 (2C), 125.0 (2C), 112.5 (2C), 85.6 (2C).

HRMS (FD): calculated for C₃₀H₁₆I₂O₂ [M]⁺ 661.9240, found 661.9248.

(M)-3,16-dimethoxy[7]helicene (M)-(-)-**366**



- MW : 438,53 g.mol⁻¹
- EM : 438,16 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₂H₂₂O₂

To a stirred solution of compound (S,S,M)-(-)-**360M** (350 mg, 0.705 mmol) in argon-degassed DMSO (71 mL) was added an aqueous solution of KOH (1.6 g/mL, 1.23 mL, 50 mmol). The reaction mixture was immediately heated to 100 °C, turning red after a few minutes, and was stirred for 1 hour, after which time it was cooled to room temperature in a water bath. After 3 minutes, MeI (0.66 mL, 10.6 mmol) was added to the reaction mixture, which almost instantly turned yellow, and stirring was continued for another 25 minutes. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (200 mL) was then added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with water (50 mL) and EtOAc (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of NaCl (1.2 M, 5 x 30 mL) and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (7:93), afforded compound (M)-(-)-**366** (158 mg, 0.360 mmol, **51%**) as a yellow-ish solid. *NB: Compound 366 was seen to be unstable on silica gel. Degradation occurred during the purification.*

NB: The NMR resonance signals were attributed by comparison with 2D data from **367**.

m.p. 198-201 °C.

R_f 0.22 (EtOAc/Cyclohexane 10:90).

[α]_D²⁵ = -2405 (*c* = 1.15, CH₂Cl₂).

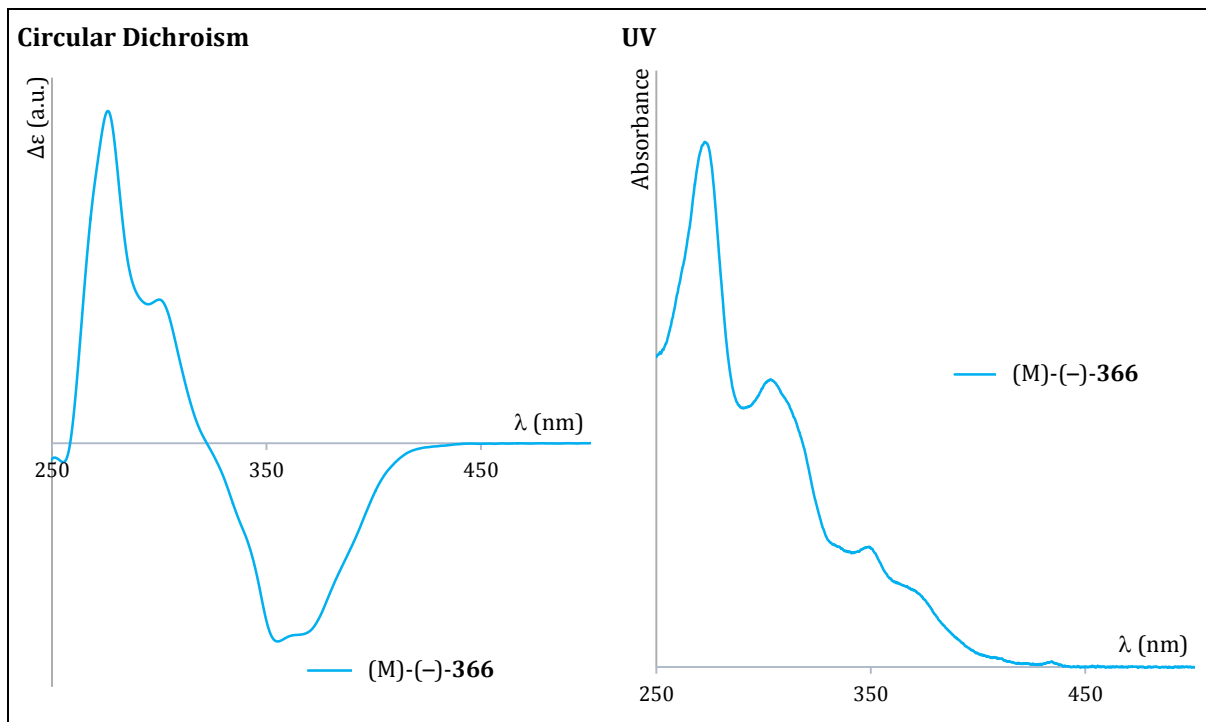
FTIR (neat): 3051, 2955, 2920, 2850, 1620, 1608, 1463, 1432, 1265, 1236, 1033, 852, 738, 704 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 2H, **H_{9,10}**), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{8,11}**), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{7,12}**), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **H_{5,14}**), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **H_{6,13}**), 7.11 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, **H_{1,18}**), 6.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, **H_{4,15}**), 6.08 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 2H, **H_{2,17}**), 3.72 (s, 6H, **H_{19,19'}**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.9 (2C, **C_{3,16}**), 133.4 (2C, **C_{4a,14a}**), 132.2 (2C, **C_{8a,10a}**), 129.9 (2C, **C_{5,14}**), 128.4 (2C, **C_{6a,12a}**), 127.5 (2C, **C_{6,13}**), 126.87 (2C, **C_{18b,18e}**), 126.86 (2C, **C_{9,10}**), 126.5 (2C, **C_{7,12}**), 125.9 (2C, **C_{8,11}**), 125.7 (2C, **C_{1,18}**), 125.2 (2C, **C_{18a,18f}**), 124.8 (2C, **C_{18c,18d}**), 114.6 (2C, **C_{4,15}**), 106.4 (2C, **C_{1,17}**), 55.4 (2C, **C_{19,19'}**).

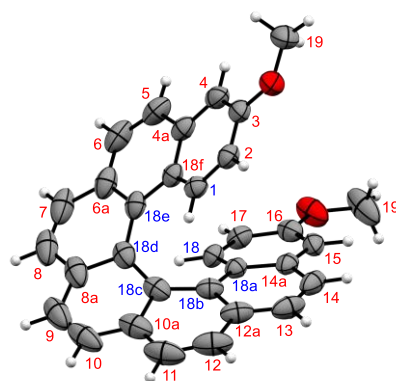
LRMS (FD): *m/z* (%) = 438.2 (100) [M]⁺, 876.3 (2) [2M]⁺.

HRMS (FD): calculated for C₃₂H₂₂O₂ [M]⁺ 438.1620, found 438.1630.



X-ray crystallography:

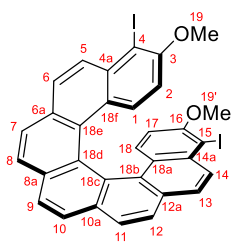
Bond Length (Å)				Torsion angles (°)	
C ₁ -C _{18f}	1.418	C ₃ -C ₄	1.364	(φ_1) C ₁ -C _{18f} -C _{18e} -C _{18d}	-15.04
C _{18f} -C _{18e}	1.447	C ₅ -C ₆	1.342	(φ_2) C _{18f} -C _{18e} -C _{18d} -C _{18c}	-24.43
C _{18e} -C _{18d}	1.452	C ₇ -C ₈	1.349	(φ_3) C _{18e} -C _{18d} -C _{18c} -C _{18b}	-29.08
C _{18d} -C _{18c}	1.443	C ₉ -C ₁₀	1.340	(φ_4) C _{18d} -C _{18c} -C _{18b} -C _{18a}	-24.13
C _{18c} -C _{18b}	1.448	C ₁₁ -C ₁₂	1.345	(φ_5) C _{18c} -C _{18b} -C _{18a} -C ₁₈	-13.49
C _{18b} -C _{18a}	1.454	C ₁₃ -C ₁₄	1.344		
C _{18a} -C ₁₈	1.416	C ₁₅ -C ₁₆	1.364		
Distance (non-bonded atoms) (Å)					
C ₁ -C _{18a}	3.254	C ₃ -C ₁₅	5.212		
C _{18f} -C ₁₈	3.240	C _{2a} -C _{14a}	4.266		
C _{4a} -C ₁₇	4.271				
C ₄ -C ₁₆	5.238				



ORTEP

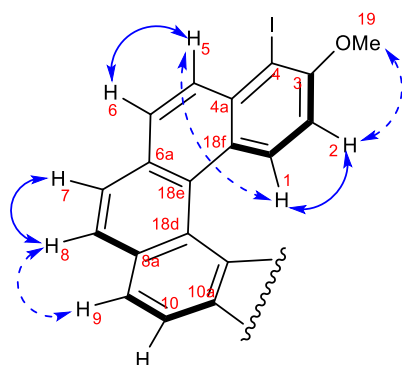
Crystal data and structure refinement for (M)-(-)-366

Empirical formula	C ₃₂ H ₂₂ O ₂	
Formula weight	438.49	
Temperature	153(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 9.3418(2) Å b = 14.2827(2) Å c = 16.6764(3) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	2225.07(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.309 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.629 mm ⁻¹	
F(000)	920	
Crystal size	0.080 x 0.060 x 0.030 mm ³	
Theta range for data collection	4.075 to 73.223°	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 17, -19 ≤ l ≤ 20	
Reflections collected	12943	
Independent reflections	4402 [R _(int) = 0.0149]	
Completeness to theta = 67.684°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.86629	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4402 / 0 / 309	
Goodness-of-fit on F ²	1.050	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0341, wR ₂ = 0.0936	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0354, wR ₂ = 0.0949	
Absolute structure parameter	-0.05(7)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.146 and -0.198 e.Å ⁻³	

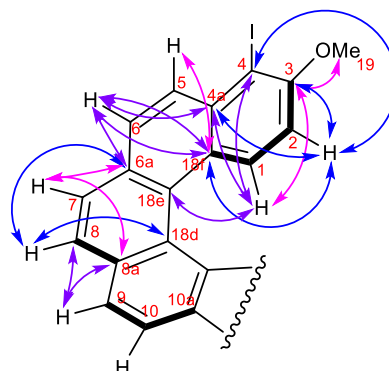
(M)-4,15-diiodo-3,16-methoxy[7]helicene (M)-(-)- 367	
	• MW : 690.32 g.mol⁻¹ • EM : 689.96 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₂H₂₀I₂O₂
(Method A) To a stirred solution of compound (M)-(-)-364 (29 mg, 0.044 mmol) in argon-degassed DMF (1 mL) were successively added at room temperature K₂CO₃ (74 mg, 0.535 mmol) and MeI (22 μL, 0.353 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, after which time an aqueous solution of HCl (1M, 5 mL) was added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with Et₂O (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/cyclohexane (4:96), afforded compound (M)-(-)-367 (21 mg, 0.030 mmol, 69%) as a yellow solid. (Method B) To a stirred solution of compound (M)-(-)-366 (155 mg, 0.354 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) were successively added NIS (159 mg, 0.708 mmol) and AgNTf₂ (14 mg, 0.035 mmol) at room temperature. The dark-greenish reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, after which time an aqueous solution consisting of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) and water (10 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (7:93), afforded compound (M)-(-)-367 (231 mg, 0.335 mmol, 95%) as a yellow solid.	
m.p. 208-209 °C. R_f 0.29 (EtOAc/Cyclohexane 10:90). [α]_D²⁵ = -2405 (<i>c</i> = 1.15, CH₂Cl₂). FTIR (neat): 3035, 2996, 2924, 2830, 1610, 1588, 1490, 1458, 1423, 1324, 1267, 1119, 1064, 841, 815, 779 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 2H, H_{9,10}), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H_{8,11}), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.8, 0.7 Hz, 2H, H_{5,14}), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H_{7,12}), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, H_{6,13}), 7.11 (dd, <i>J</i> = 9.2, 0.7 Hz, 2H, H_{1,18}), 6.00 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H, H_{2,17}), 3.83 (s, 6H, H_{19,19'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.29 (2C, C_{3,16}), 134.27 (2C, C_{4a,14a}), 132.47 (2C, C_{8a,10a}), 130.36 (2C, C_{5,14}), 130.05 (2C, C_{6a,12a}), 128.37 (2C, C_{6,13}), 127.48 (2C, C_{18b,18e}), 127.19 (2C, C_{9,10}), 127.10 (2C, C_{7,12}), 126.94 (2C, C_{8,11}), 125.86 (2C, C_{1,18}), 125.58 (2C, C_{18a,18f}), 125.10 (2C, C_{18c,18d}), 109.66 (2C, C_{2,17}), 86.72 (2C, C_{4,15}), 57.56 (2C, C_{19,19'}). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 712.9 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₃₂H₂₀O₂NaI₂ [M+Na]⁺ 712.9445, found 712.9436.	

Relevant ^1H NMR & ^{13}C NMR correlation data.

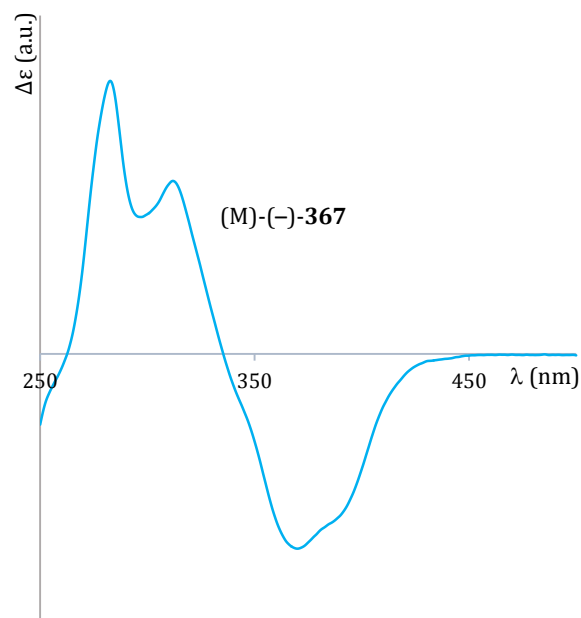
COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$



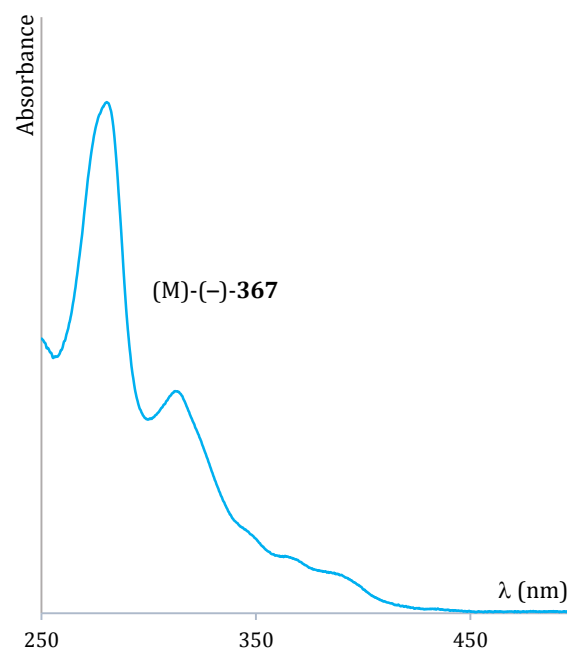
HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$



Circular Dichroism

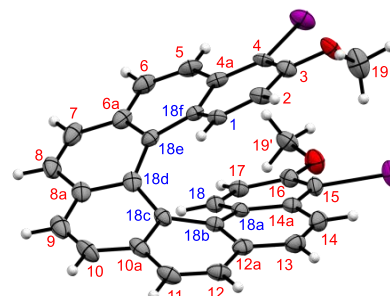


UV



X-ray crystallography:

Bond Length (Å)		Torsion angles (°)	
C ₁ -C _{18f}	1.413	C ₃ -C ₄	1.375
C _{18f} -C _{18e}	1.448	(φ_1) C ₁ -C _{18f} -C _{18e} -C _{18d}	-22.07
C _{18e} -C _{18d}	1.447	(φ_2) C _{18f} -C _{18e} -C _{18d} -C _{18c}	-25.96
C _{18d} -C _{18c}	1.459	(φ_3) C _{18e} -C _{18d} -C _{18c} -C _{18b}	-22.14
C _{18c} -C _{18b}	1.435	(φ_4) C _{18d} -C _{18c} -C _{18b} -C _{18a}	-20.55
C _{18b} -C _{18a}	1.458	(φ_5) C _{18c} -C _{18b} -C _{18a} -C ₁₈	-24.40
C _{18a} -C ₁₈	1.405		
Distance (non-bonded atoms) (Å)			
O ₃ -I ₁₅	4.369	C ₁ -C _{18a}	3.085
O ₃ -I ₄	3.062	C _{18f} -C ₁₈	3.027
O ₁₆ -I ₄	4.247	C _{4a} -C ₁₇	3.484
O ₁₆ -I ₁₅	3.062	C ₄ -C ₁₆	3.817

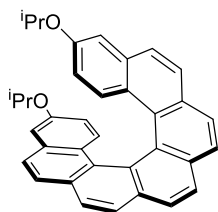


ORTEP

Crystal data and structure refinement for (M)-(-)-367.

Empirical formula	C ₆₄ H ₄₀ I ₄ O ₄	
Formula weight	1380.56	
Temperature	153(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 8.87120(10) Å b = 21.5380(2) Å c = 13.53040(10) Å	α = 90°. β = 105.4510(10)°. γ = 90°.
Volume	2491.79(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.840 Mg/m ³	
Absorption coefficient	20.049 mm ⁻¹	
F(000)	1336	
Crystal size	0.200 x 0.100 x 0.040 mm ³	
Theta range for data collection	3.389 to 72.116°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 10, -26 ≤ k ≤ 26, -16 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	27813	
Independent reflections	9710 [R _{int}] = 0.0287]	
Completeness to theta = 67.684°	99.3 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.16419	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	9710 / 1 / 654	
Goodness-of-fit on F ²	1.086	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0278, wR ₂ = 0.0754	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0281, wR ₂ = 0.0756	
Absolute structure parameter	-0.007(3)	
Extinction coefficient	0.00033(5)	
Largest diff. peak and hole	0.776 and -0.953 e.Å ⁻³	

(P)-3,16-diisopropoxy[7]helicene (P)-(+)-368



- MW : 494,63 g.mol⁻¹
- EM : 494,22 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₆H₃₀O₂

To a stirred solution of compound (S,S,P)-(+)-**360P** (30 mg, 0.060 mmol) in degassed DMSO (6 mL) was added an aqueous solution of KOH (1.6 g/mL, 105 μ L, 3.02 mmol). The reaction mixture was immediately heated to 100 °C, turning red after a few minutes, and was stirred for 1 hour, after which time it was cooled to room temperature in a water bath. After 3 minutes, Isopropyl iodide (90 μ L, 0.9 mmol) was added to the reaction mixture, which slowly turned yellow over 20 minutes, and stirring was continued for another 25 minutes. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL) was then added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with water (2 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (5 x 5 mL) and brine (3 x 5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/Cyclohexane (10:90), afforded compound P-(+)-**368** (14 mg, 0.028 mmol, **47%**) as a yellow oil. *NB: Compound 368 was seen to be unstable on silica gel. Degradation occurred during purification.*

R_f: 0.34 (EtOAc/Cyclohexane 10:90).

[α]_D²⁵ = +4730 (*c* = 0.10, Acetone).

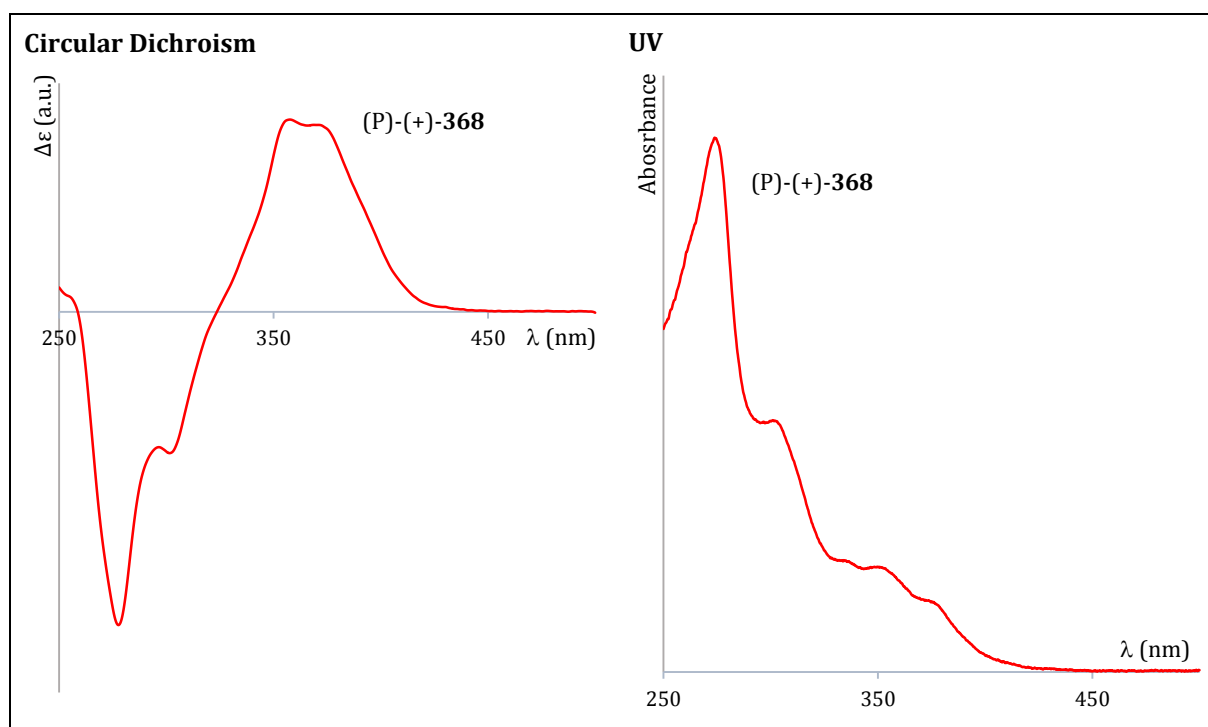
FTIR (neat): 2956, 2923, 2853, 1620, 1607, 1467, 1444, 1271, 1234, 981, 837, 749 cm⁻¹.

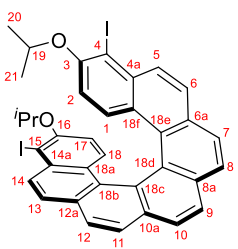
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.07 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 2H), 4.42 (hept, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

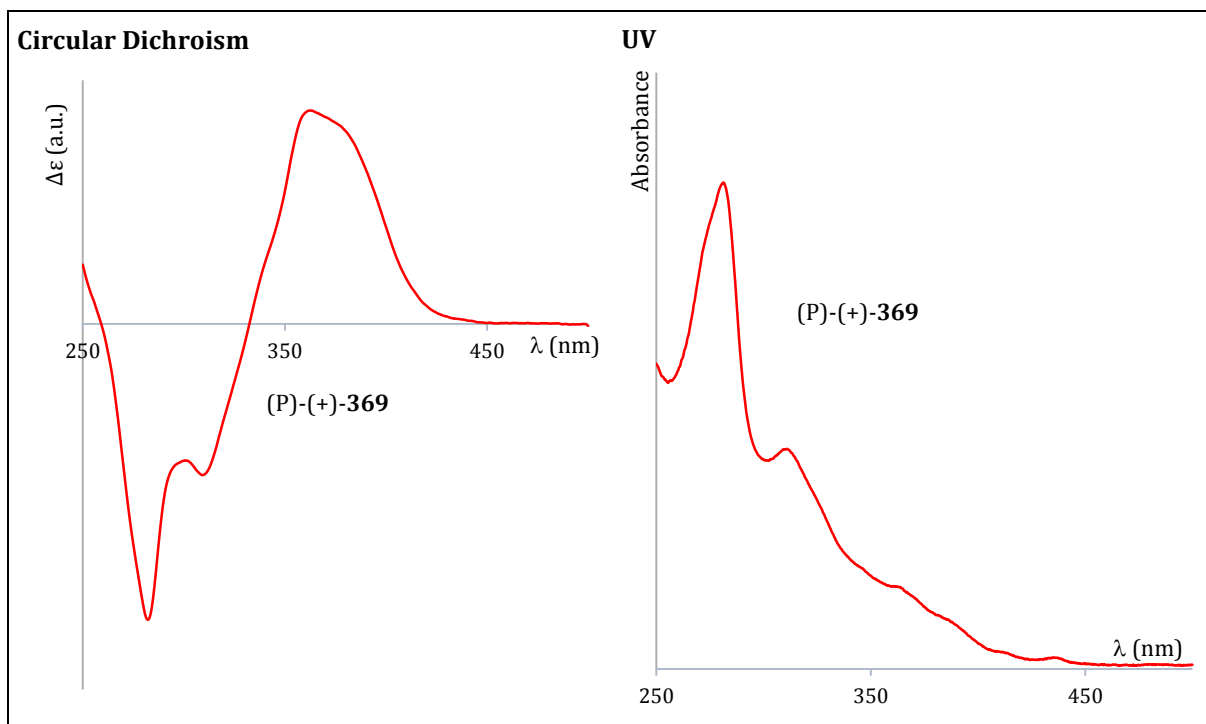
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (2C), 133.2 (2C), 132.2 (2C), 129.8 (2C), 128.5 (2C), 127.5 (2C), 126.9 (2C), 126.8 (2C), 126.4 (2C), 126.0 (2C), 125.8 (2C), 125.2 (2C), 124.7 (2C), 115.7 (2C), 110.2 (2C), 70.2 (2C), 22.1 (4C).

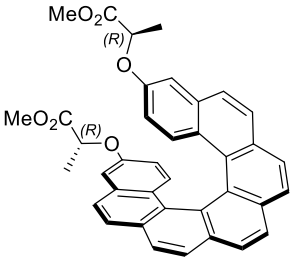
LRMS (APCI): *m/z* (%) = 492.5 (100) [M+H]⁺, 453.2 (30) [M-C₃H₆+H]⁺, 411.1 (19) [M-C₆H₁₂+H]⁺.

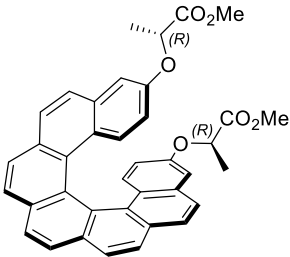
HRMS (APCI): calculated for C₃₆H₃₁O₂ [M+H]⁺ 495.2318, found 495.2299.



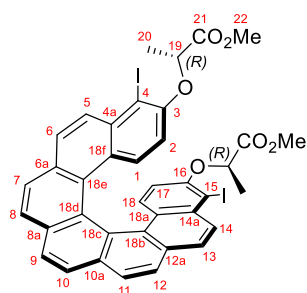
(P)-4,15-diiodo-3,16-diisopropoxy[7]helicene (P)-(+)- 369	
	• MW : 746.43 g.mol⁻¹ • EM : 746.02 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₆H₂₈I₂O₂
To a stirred solution of compound (P)-(+)-368 (13.0 mg, 0.026 mmol) in CH₂Cl₂ (2.6 mL) were successively added NIS (12 mg, 0.053 mmol) and AgNTf₂ (1 mg, 0.003 mmol) at room temperature. The dark-greenish reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, after which time an aqueous solution consisting of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (0.15 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2.5 mL) and water (2.5 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (10:90), afforded compound (P)-(+)-369 (16.5 mg, 0.022 mmol, 85%) as a yellow sticky solid. <i>NB:</i> The NMR resonance signals were attributed by comparison with 2D data from 367.	
R_f: 0.40 (EtOAc/Cyclohexane 10:90). [α]_D²⁵ = +4150 (<i>c</i> = 0.13, Acetone). FTIR (neat): 3046, 2959, 2926, 2854, 1725, 1611, 1591, 1489, 1459, 1380, 1286, 1261, 1120, 1108, 1016, 842 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 2H, H_{9,10}), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H_{8,11}), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.9, 0.7 Hz, 2H, H_{5,14}), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H_{7,12}), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, H_{6,13}), 7.12 (dd, <i>J</i> = 9.3, 0.7 Hz, 2H, H_{1,18}), 6.03 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H, H_{7,12}), 4.35 (hept, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H, H_{19,19'}), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H, H_{20,20'}), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H, H_{21,21'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (2C, C_{3,16}), 134.2 (2C, C_{4a,14a}), 132.5 (2C, C_{8a,10a}), 131.1 (2C, C_{5,14}), 129.9 (2C, C_{6a,12a}), 128.1 (2C, C_{18b,18e}), 127.9 (2C, C_{6,13}), 127.3 (2C, C_{9,10}), 127.1 (2C, C_{7,12}), 126.9 (2C, C_{8,11}), 126.3 (2C, C_{1,18}), 125.8 (2C, C_{18a,18f}), 125.2 (2C, C_{18c,18d}), 113.1 (2C, C_{2,17}), 89.7 (2C, C_{4,15}), 73.1 (2C, C_{19,19'}), 23.0 (2C, C_{20,20'}), 22.8 (2C, C_{21,21'}). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 712.9 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₃₂H₂₀O₂NaI₂ [M+Na]⁺ 712.9445, found 712.9436.	



Helicene (R,R,P)-(+)- 547P	
	• MW : 582,65 g.mol⁻¹ • EM : 582,20 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₈H₃₀O₆
To a stirred solution of compound (P)-(+)-361 (41 mg, 0.10 mmol) in THF (10 mL) were successively added at room temperature PPh₃ (105 mg, 0.40 mmol), (-)-Methyl-(L)-Lactate (39 µL, 0.40 mmol) and DIAD (79 µL, 0.40 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature after which time all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/Cyclohexane (10:90 to 20:80), afforded compound (R,R,P)-(+)-547P (42 mg, 0.072 mmol, 72%) as an unseperable mixture with DIAD residues. <i>NB: Compound (R,R,P)-(+)-547P was seen to be unstable on silica gel.</i> The spectroscopic data was considered to be conclusive and compound (R,R,P)-(+)-547P was not further characterized. The obtained product was used without further purification.	
R_f: 0.56 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 2H), 4.64 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (2C), 154.6 (2C), 133.1 (2C), 132.2 (2C), 130.0 (2C), 128.2 (2C), 127.5 (2C), 126.9 (2C), 126.8 (2C), 126.7 (2C), 126.2 (2C), 125.9 (2C), 125.2 (2C), 125.1 (2C), 114.2 (2C), 110.0 (2C), 72.9 (2C), 52.5 (2C), 18.5 (2C).	

Helicene (R,R,M)-(-)- 547M	
	• MW : 582,65 g.mol⁻¹ • EM : 582,20 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₈H₃₀O₆
To a stirred solution of compound (M)-(-)-361 (41 mg, 0.10 mmol) in THF (10 mL) were successively at room temperature PPh₃ (105 mg, 0.40 mmol), (-)-Methyl-(L)-Lactate (39 µL, 0.40 mmol) and DIAD (79 µL, 0.40 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature after which time all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography, eluting with EtOAc/Cyclohexane (10:90 to 20:80), afforded compound (R,R,M)-(-)-547M (35 mg, 0.060 mmol, 60%) as an unseperable mixture with DIAD residues. <i>NB: Compound (R,R,M)-(-)-547M was seen to be unstable on silica gel.</i> The spectroscopic data was considered to be conclusive and compound (R,R,M)-(-)-547M was not further characterized. The obtained product was used without further purification.	
R_f 0.20 (EtOAc/ Cyclohexane 20:80). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 6.07 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 2H), 4.66 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	

Helicene (R,R,M)-(-)-**374M**



- MW : 834.44 g.mol⁻¹
- EM : 834.00 g.mol⁻¹
- Formula : C₃₈H₂₈I₂O₆

To a stirred solution of compound (R,R,M)-(-)-**547M** (29 mg, 0.050 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) were successively added NIS (22.5 mg, 0.10 mmol) and AgNTf₂ (2.0 mg, 0.005 mmol) at room temperature. The dark-greenish reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, after which time an aqueous solution consisting of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (1 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL) and water (5 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (4 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂/Cyclohexane (8:12:80), afforded compound (R,R,M)-(-)-**374M** (14 mg, 0.017 mmol, **34%**) as a yellow sticky solid.

NB: The NMR resonance signals were attributed by comparison with 2D data from **367**.

R_f: 0.43 (EtOAc/CH₂Cl₂/Cyclohexane 8:12:80 x 2).

[α]_D²⁵ = -5550 (*c* = 0.18, Acetone).

FTIR (neat): 3041, 2985, 2952, 2925, 2854, 1760, 1738, 1733, 1612, 1591, 1489, 1453, 1432, 1265, 1130, 1092, 1056, 842, 784 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 2H, **H_{9,10}**), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{8,11}**), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, **H_{5,14}**), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{7,12}**), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, **H_{6,13}**), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, **H_{1,18}**), 5.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, **H_{2,17}**), 4.53 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H_{19,19'}**), 3.92 (s, 6H, **H_{22,22'}**), 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, **H_{20,20'}**).

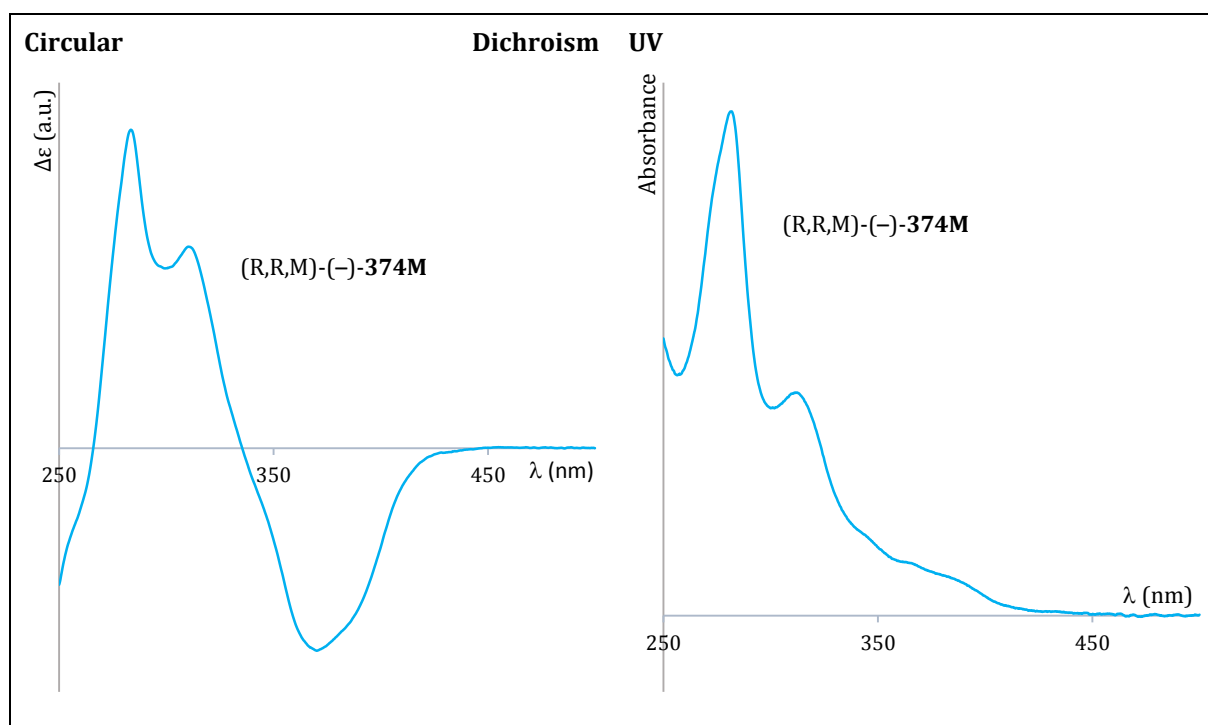
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (2C, **C_{21,21'}**), 154.7 (2C, **C_{3,16}**), 134.1 (2C, **C_{4a,14a}**), 132.5 (2C, **C_{8a,10a}**), 131.2 (2C, **C_{5,14}**), 130.1 (2C, **C_{6a,12a}**), 128.1 (2C, **C_{6,13}**), 127.9 (2C, **C_{18b,18e}**), 127.4 (2C, **C_{9,10}**), 127.23 (2C, **C_{7,12}**), 127.19 (2C, **C_{8,11}**), 126.54 (2C, **C_{18a,18f}**), 126.45 (2C, **C_{1,18}**), 125.0 (2C, **C_{18c,18d}**), 113.8 (2C, **C_{2,17}**), 90.1 (2C, **C_{4,15}**), 75.8 (2C, **C_{19,19'}**), 52.7 (2C, **C_{22,22'}**), 18.9 (2C, **C_{20,20'}**).

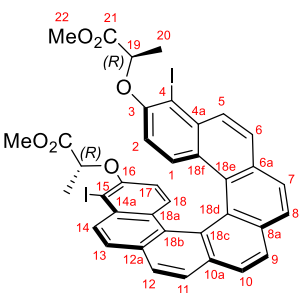
LRMS (ESI): *m/z* (%) = 857.0 (100) [M+Na]⁺

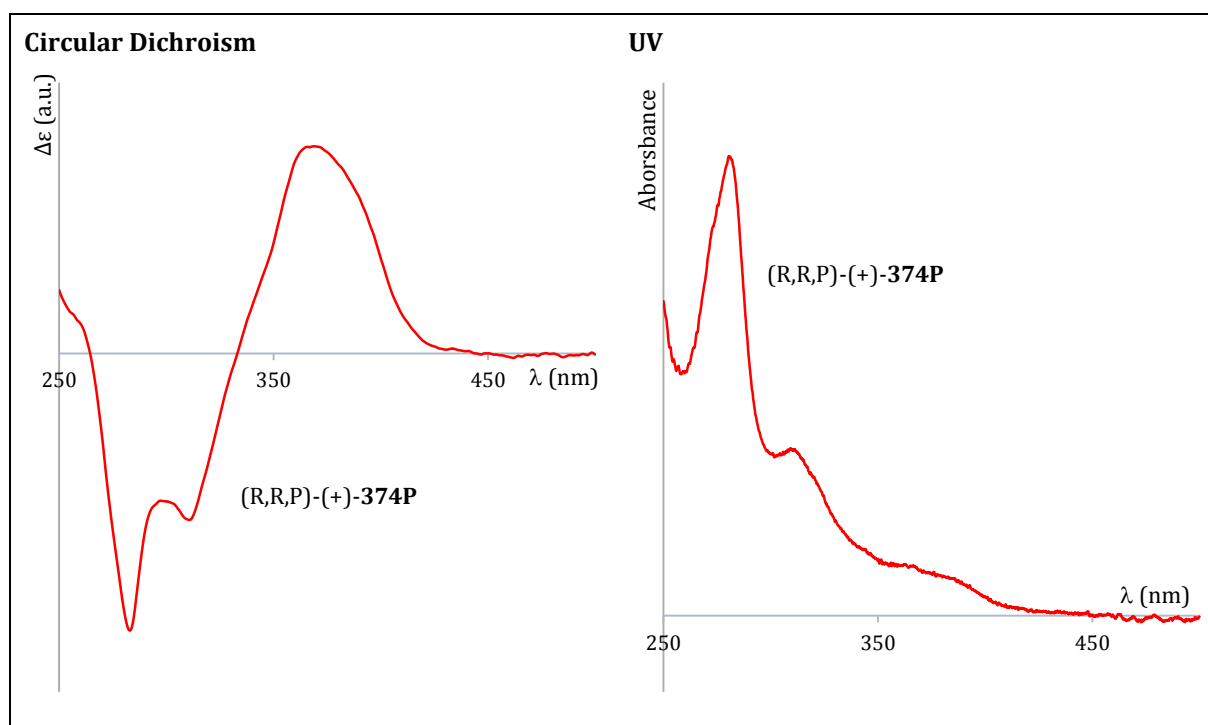
LRMS (APCI): *m/z* (%) = 708.1 (100) [M-I+H]⁺.

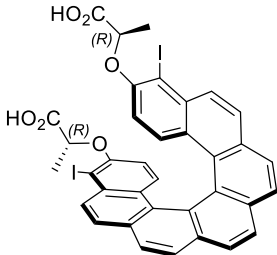
HRMS (ESI): calculated for C₃₈H₂₈O₆Na [M+Na]⁺ 856.9873, found 856.9863.

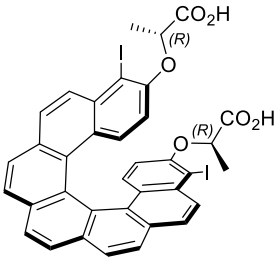
HRMS (APCI): calculated for C₃₈H₂₉O₆I [M-I+H]⁺ 708.1003, found 708.1013.



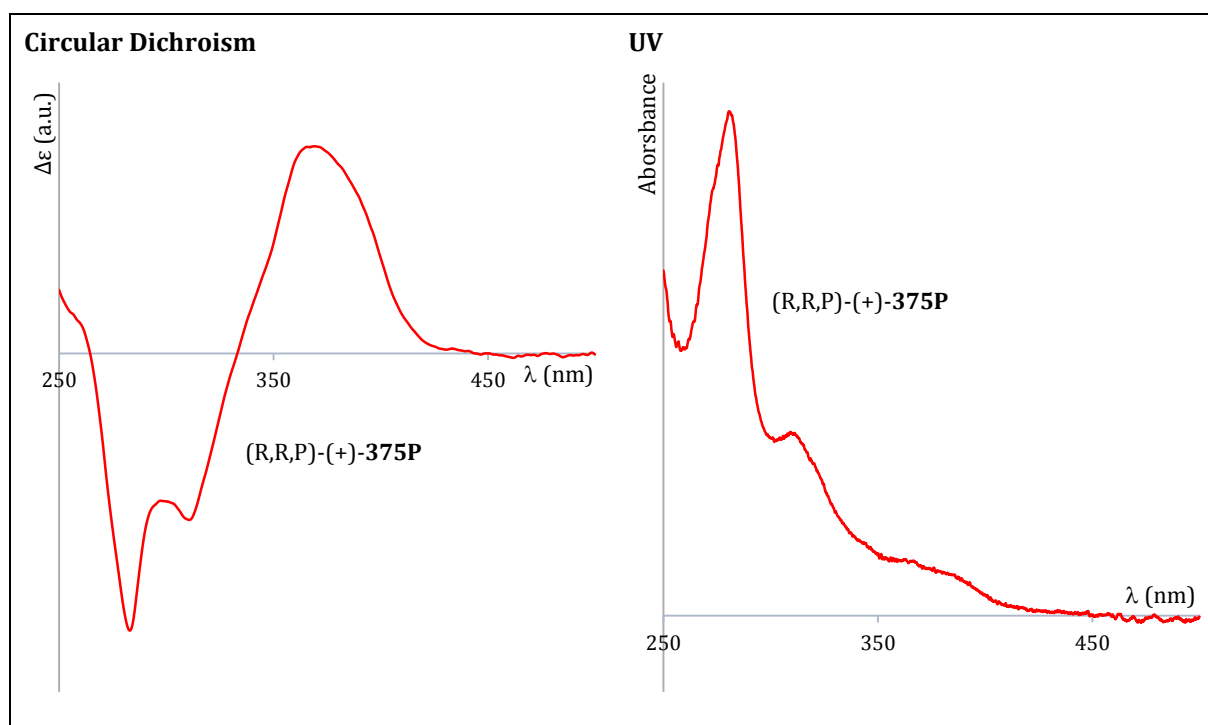
Helicene (R,R,P)-(+)- 374P	
	• MW : 834.44 g.mol⁻¹ • EM : 834.00 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₈H₂₈I₂O₆
To a stirred solution of compound (R,R,P)-(+)-547P (42 mg, 0.072 mmol) in CH₂Cl₂ (7.2 mL) were successively added NIS (33 mg, 0.147 mmol) and AgNTf₂ (2.7 mg, 0.007 mmol) at room temperature. The dark-greenish reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, after which time an aqueous solution consisting of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (1 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL) and water (5 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (4 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Toluene/Cyclohexane (5:40:55), afforded compound (R,R,P)-(+)-374P (14 mg, 0.017 mmol, 23%) as a yellow sticky solid. <i>NB:</i> The NMR resonance signals were attributed by comparison with 2D data from 367.	
R_f: 0.32 (EtOAc/Toluene/Cyclohexane 5:40:55 x 2). [α]_D²⁵ = +5210 (<i>c</i> = 0.15, Acetone). FTIR (neat): 3043, 2985, 2952, 2925, 2855, 1760, 1738, 1733, 1612, 1591, 1490, 1453, 1432, 1266, 1130, 1092, 1056, 841, 784 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 2H, H_{9,10}), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H_{8,11}), 7.87 (brd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4H, H_{7,12,5,14}), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, H_{6,13}), 7.08 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H, H_{1,18}), 5.83 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H, H_{2,17}), 4.59 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H, H_{19,19'}), 3.70 (s, 6H, H_{22,22'}), 1.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H, H_{20,20'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (2C, C_{21,21'}), 154.9 (2C, C_{3,16}), 134.2 (2C, C_{4a,14a}), 132.5 (2C, C_{8a,10a}), 130.5 (2C, C_{5,14}), 130.2 (2C, C_{6a,12a}), 128.6 (2C, C_{6,13}), 127.5 (2C, C_{18b,18e}), 127.3 (2C, C_{9,10}), 127.24 (2C, C_{7,12}), 127.19 (2C, C_{8,11}), 126.2 (2C, C_{1,18}), 126.1 (2C, C_{18a,18f}), 125.1 (2C, C_{18c,18d}), 111.2 (2C, C_{2,17}), 88.0 (2C, C_{4,15}), 75.5 (2C, C_{19,19'}), 52.5 (2C, C_{22,22'}), 19.5 (2C, C_{20,20'}). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 857.0 (100) [M+Na]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₃₈H₂₈O₆Na [M+Na]⁺ 856.9873, found 856.9856.	



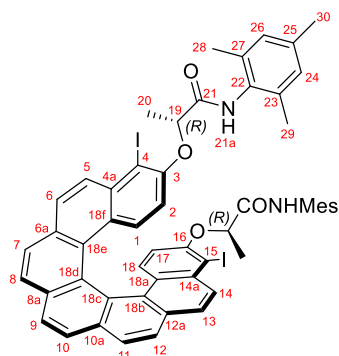
Helicene (R,R,P)-(+)- 548P	
	• MW : 806,39 g.mol⁻¹ • EM : 805,97 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₆H₂₄I₂O₆
To a stirred solution of compound (R,R,P)-(+)-374P (5 mg, 0.006 mmol) in THF (0.6 mL) and MeOH (0.6 mL) was added an aqueous solution of NaOH (5 mg, 0.12 mmol, 0.2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, after which time an aqueous solution of HCl (1 M, 4 mL) was added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with EtOAc (4 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>, affording crude compound (R,R,P)-(+)-548P (5 mg, 0.006 mmol, 99%) as a yellow solid. The spectroscopic data was considered conclusive and compound (R,R,P)-(+)-548P was not further characterized, and used without further purification.	
R_f 0.28 (EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 5.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.64 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	

Helicene (R,R,M)-(-)- 548M	
	• MW : 806,39 g.mol⁻¹ • EM : 805,97 g.mol⁻¹ • Formula : C₃₆H₂₄I₂O₆
To a stirred solution of compound (R,R,M)-(-)-374M (14 mg, 0.017 mmol) in THF (0.9 mL) and MeOH (0.9 mL) was added an aqueous solution of NaOH (0.225 M, 300 µL, 0.067 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature, after which time an aqueous solution of HCl (1 M, 4 mL) was added to quench the reaction. The work-up mixture was further diluted with EtOAc (4 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>, affording compound (R,R,M)-(-)-548M (14 mg, 0.017 mmol, 99%) as a yellow solid. The spectroscopic data was considered conclusive and compound (R,R,M)-(-)-548M was not further characterized, and used without further purification.	
R_f 0.28 (EtOAc). ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 8.14 (s, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.62 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, Acetone) δ 172.5 (2C), 155.6 (2C), 134.9 (2C), 133.3 (2C), 132.0 (2C), 131.1 (2C), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.0 (2C), 126.8 (2C), 125.5 (2C), 114.4 (2C), 90.1 (2C), 75.9 (2C), 19.0 (2C).	

Helicene (R,R,P)-(+)- 375P	
	• MW : 1040.78 g.mol⁻¹ • EM : 1040.15 g.mol⁻¹ • Formula : C₅₄H₄₆I₂N₂O₄
To a stirred solution of compound (R,R,P)-(+)-548P (5 mg, 0.006 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) were successively added oxalyl chloride (100 μL, 1.17 mmol) and DMF (10 μL, 0.13 mmol). The reaction mixture was stirred 1.5 hours at room temperature, after which time all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. The resulting orangish solid was dissolved back in CH₂Cl₂ (3 mL). Mesitylaniline (68 μL, 0.48 mmol) and Pyridine (38 μL, 0.47 mmol) were then successively added to the resulting solution at room temperature. The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature, after which time it was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL). The organic solution was transferred to a separating funnel and was washed with an aqueous solution of HCl (1M, 5 x 2 mL). Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (30:70), afforded compound (R,R,P)-(+)-375P (5 mg, 0.005 mmol, 80%) as a yellow oily solid. <i>NB:</i> The NMR resonance signals were attributed by comparison with 2D data from 367.	
R_f: 0.28 (EtOAc/Cyclohexane 30:70). [α]_D²⁵ = +2580 (<i>c</i> = 0.10, Acetone) FTIR (neat): 3429(br), 2955, 2924, 2853, 1652, 1645, 1501, 1458, 1431, 1376, 1252, 1084, 843, 782 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 2H, H_{9,10}), 8.03 (s, 2H, H_{21a,21a'}), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H_{8,11}), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H_{7,12}), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, H_{5,14}), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, H_{6,13}), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H, H_{1,18}), 6.84 (s, 4H, H_{24,24',26,26'}), 6.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H, H_{2,17}), 4.79 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H, H_{19,19'}), 2.23 (s, 6H, H_{30,30'}), 2.07 (s, 12H, H_{28,28',29,29'}), 1.86 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H, H_{20,20'}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (2C, C_{21,21'}), 152.9 (2C, C_{3,16}), 137.3 (2C, C_{22,22'}), 135.2 (4C, C_{23,23',27,27'}), 134.2 (2C, C_{4a,14a}), 132.7 (2C, C_{8a,10a}), 130.26 (4C, C_{5,14,25,25'}), 130.22 (2C, C_{6a,12a}), 129.10 (4C, C_{24,24',26,26'}), 129.07 (2C, C_{6,13}), 127.6 (2C, C_{18b,18e}), 127.46 (2C, C_{9,10}), 127.45 (2C, C_{7,12}), 127.43 (2C, C_{8,11}), 126.5 (2C, C_{1,18}), 126.3 (2C, C_{18a,18f}), 125.0 (2C, C_{18c,18d}), 110.4 (2C, C_{2,17}), 87.8 (2C, C_{4,15}), 76.2 (2C, C_{19,19'}), 21.0 (2C, C_{30,30'}), 19.8 (2C, C_{20,20'}), 18.5 (4C, C_{28,28',29,29'}). LRMS (FD): <i>m/z</i> (%) = 1040.2 (100) [M]⁺. HRMS (FD): calculated for C₅₄H₄₆I₂N₂O₄ [M]⁺ 1040.1547, found 1040.1550.	



Helicene (R,R,M)-(-)-**375M**



- MW : 1040.78 g.mol⁻¹
- EM : 1040.15 g.mol⁻¹
- Formula : C₅₄H₄₆I₂N₂O₄

To a stirred solution of compound (R,R,M)-(-)-**548M** (10 mg, 0.012 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) were successively added oxalyl chloride (100 µL, 1.17 mmol) and DMF (10 µL, 0.13 mmol). The reaction mixture was stirred 1.5 hours at room temperature, after which time all volatiles were removed *in vacuo*. The resulting orangish solid was dissolved back in CH₂Cl₂ (3 mL). Mesitylaniline (68 µL, 0.48 mmol) and Pyridine (38 µL, 0.47 mmol) were then successively added to the resulting solution at room temperature. The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature, after which time it was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL). The organic solution was transferred to a separating funnel and was washed with an aqueous solution of HCl (1M, 5 x 2 mL). Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (30:70), afforded compound (R,R,M)-(-)-**375M** (9.5 mg, 0.009 mmol, **76%**) as a yellow sticky solid.

NB: The NMR resonance signals were attributed by comparison with 2D data from **367**.

R_f: 0.50 (EtOAc/Cyclohexane 40:70).

[α]_D²⁵ = -2970 (*c* = 0.47, Acetone).

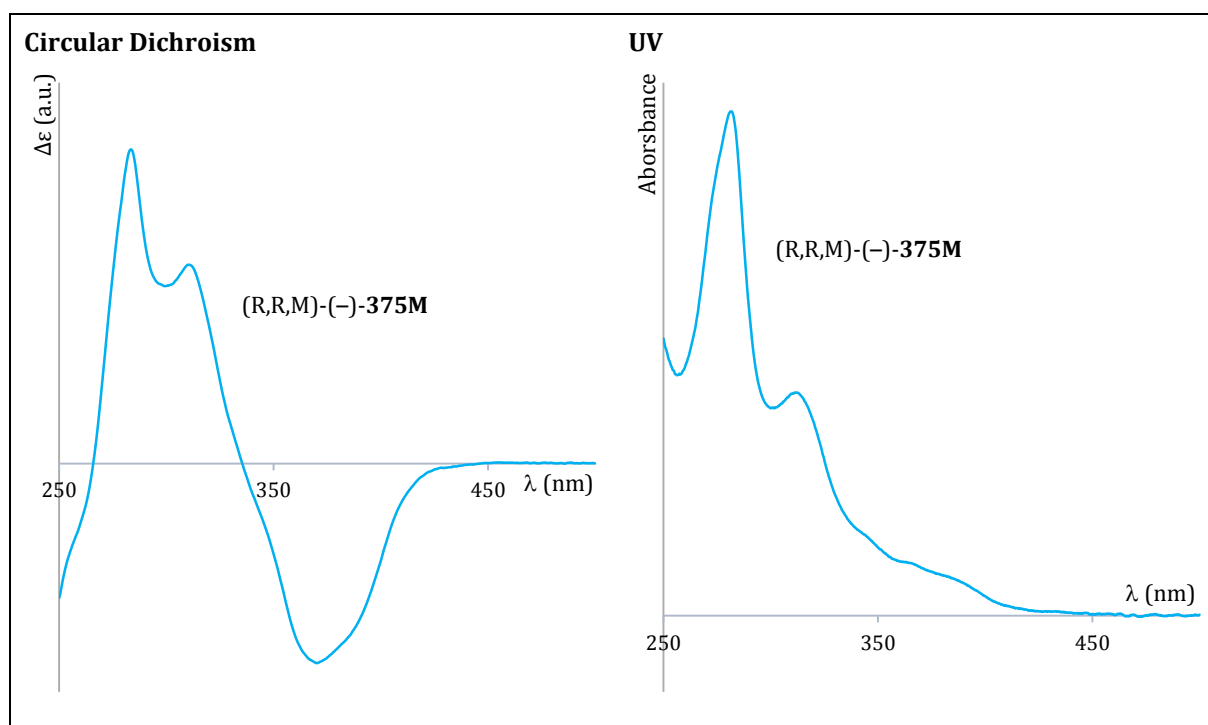
FTIR (neat): 3425(br), 2955, 2924, 2852, 1652, 1644, 1500, 1458, 1431, 1376, 1251, 1084, 843, 782 cm⁻¹.

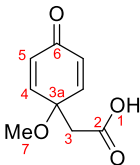
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 2H, **H_{21a,21a'}**), 8.06 (s, 2H, **H_{9,10}**), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{8,11}**), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{7,12}**), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, **H_{5,14}**), 7.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, **H_{6,13}**), 7.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, **H_{1,18}**), 6.96 (s, 4H, **H_{24,24',26,26'}**), 6.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, **H_{2,17}**), 4.83 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H_{19,19'}**), 2.33 (s, 18H, **H_{28,28',29,29',30,30'}**), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, **H_{20,20'}**).

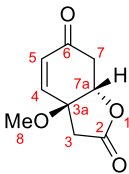
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (2C, **C_{21,21'}**), 152.9 (2C, **C_{3,16}**), 137.3 (2C, **C_{22,22'}**), 135.2 (4C, **C_{23,23',27,27'}**), 134.4 (2C, **C_{4a,14a}**), 132.7 (2C, **C_{8a,10a}**), 130.6 (2C, **C_{25,25'}**), 130.4 (2C, **C_{5,14}**), 130.2 (2C, **C_{6a,12a}**), 129.2 (4C, **C_{24,24',27,27'}**), 129.1 (2C, **C_{6,13}**), 127.51 (4C, **C_{18b,18e,9,10}**), 127.47 (2C, **C_{7,12}**), 127.3 (2C, **C_{8,11}**), 126.6 (2C, **C_{1,18}**), 126.3 (2C, **C_{18a,18f}**), 125.0 (2C, **C_{18c,18d}**), 111.2 (2C, **C_{2,17}**), 88.9 (2C, **C_{4,15}**), 76.4 (2C, **C_{19,19'}**), 21.1 (2C, **C_{30,30'}**), 19.2 (4C, **C_{28,28',29,29'}**), 18.9 (2C, **C_{20,20'}**).

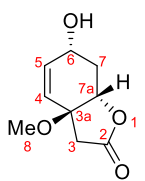
LRMS (ESI): *m/z* (%) = 1063.1 (100) [M+Na]⁺.

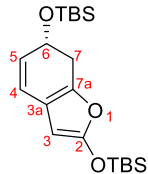
HRMS (ESI): calculated for C₅₄H₄₆I₂N₂O₄Na [M+Na]⁺ 1063.1439, found 1063.1413.

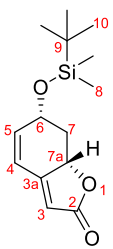


2-(1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)acetic acid (516)	
	• MW : 182,18 g.mol⁻¹ • EM : 182,06 g.mol⁻¹ • Formula : C₉H₁₀O₄
The title compound was prepared according to the first part of the procedure describing the synthesis of compound 522, and could be purified by rapid filtration through a short pad of silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (20:80 to 50:50), affording intermediate 516 as a yellow-ish solid (<i>NB: Partial cyclisation occurs upon loading onto the silica column, the purification should not take longer than 5 minutes</i>).	
m.p. 102-104 °C. R_f 0.19 (EtOAc/CH₂Cl₂ 25:75). FTIR (neat): 3320, 2939, 2833, 1715, 1672, 1518, 1464, 1398, 862 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H, H₄), 6.39 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H, H₅), 3.19 (s, 3H, H₇), 2.72 (s, 2H, H₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.2 (C₆), 173.6 (C₂), 149.1 (2C, C_{4,4'}), 131.7 (2C, C_{5,5'}), 72.7 (C_{3a}), 53.2 (C₇), 44.3 (C₃). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 183.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₉H₁₁O₄ [M+H]⁺ 183.0657, found 183.0666.	

3a-methoxy-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2,6-dione (517)	
	• MW : 182,18 g.mol⁻¹ • EM : 182,06 g.mol⁻¹ • Formula : C₉H₁₀O₄
The title compound was prepared according to the second part of the procedure describing the synthesis of compound 522, and was seen to be unstable on silica gel. (<i>NB: In the absence of TFA and TsOH, spontaneous cyclisation occurs at room temperature over 5-10 days</i>).	
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H₄), 6.31 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H, H₅), 4.93 (td, <i>J</i> = 5.4, 1.4 Hz, 1H, H_{7a}), 3.38 (s, 3H, H₈), 2.99 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.5 Hz, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H) LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 183.1 (100) [M+H]⁺.	

6-hydroxy-3a-methoxy-3a,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(3H)-one (519)	
	• MW : 184,19 g.mol⁻¹ • EM : 184,07 g.mol⁻¹ • Formula : C₉H₁₂O₄
The title compound was prepared according to the third part of the procedure describing the synthesis of compound 522, and could be purified by rapid filtration through a short pad of silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (40:60), affording intermediate 519 as a colorless oil (<i>NB: The title compound is unstable on silica gel and tends to double-eliminate to generate the starting 4-hydroxyphenylacetic acid</i>).	
R_f: 0.40 (EtOAc/CH₂Cl₂ 50:50). FTIR (neat): 3433, 2926, 2852, 1767, 1453, 1359, 1169, 1058, 996 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.4 Hz, 1H, H₄), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.3, 1.7 Hz, 1H, H₅), 4.69 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.5 Hz, 1H, H_{7a}), 4.43 – 4.29 (m, 1H, H₆), 3.22 (s, 3H, H₈), 3.15 (s, 1H), 2.80 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H, H₃), 2.69 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H, H_{3'}), 2.44 (dt, <i>J</i> = 13.4, 4.5 Hz, 1H, H₇), 1.90 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 9.5, 7.6 Hz, 1H, H₇). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C₂), 136.3, 126.34, 78.8, 78.2, 63.9 (C₆), 51.7 (C₈), 41.5, 36.1. LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 185.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₉H₁₁O₄ [M+H]⁺ 185.0814, found 185.0818.	

((6,7-dihydrobenzofuran-2,6-diyl)bis(oxy))bis(tert-butyldimethylsilane) (521)	
	• MW : 380,68 g.mol⁻¹ • EM : 380,22 g.mol⁻¹ • Formula : C₂₀H₃₆O₃Si₂
(±)-521: (Method A) The title compound was prepared according to the fourth part of the procedure describing the synthesis of compound 522, and could be purified by rapid filtration through a short pad of Et₃N–deactivated silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane/ Et₃N (10:89:1), affording compound 522 as an orangish oil. (Method B) The title compound could also be prepared directly from compound 522: A stirred solution of compound 522 (300 mg, 1.13 mmol) and Et₃N (0.94 mL, 6.78 mmol) in CH₂Cl₂ (5.7 mL) was cooled at 0 °C, and TBSOTf (0.68 mL, 3.39 mmol) was added. The reaction mixture was stirred 5 minutes at 0 °C, after which time a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (15 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Rapid purification by column chromatography on Et₃N–buffered silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane/Et₃N (10:89:1), afforded compound 521 (430 mg, 1.13 mmol, 99%) as an orangish oil (<i>NB: Removal of residual TBSOH is achieved under high vacuum</i>). (+)-(R)-521: The title compound was prepared according to the above procedure (method B) from (+)-522 (197 mg, 0.739 mmol), Et₃N (0.62 mL, 4.47 mmol) and TBSOTf (0.51 mL, 2.22 mmol) in CH₂Cl₂ (3.6 mL) and was obtained as an orangish oil (239 mg, 0.628 mmol, 85%).	
R_f: 0.78 (EtOAc/Cyclohexane/ Et₃N 10:89:1). (+)-(R)-521: [α]_D²⁵ = +26.0 (<i>c</i> = 0.4, CH₂Cl₂). FTIR (neat): 2954, 2930, 2889, 2858, 1713, 1600, 1472, 1463, 1288, 1253, 1095, 968, 838, 782 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.13 (dd, <i>J</i> = 9.6, 1.7 Hz, 1H, H₄), 5.54 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.3 Hz, 1H, H₅), 5.02 (s, 1H, H₃), 4.76 (tdd, <i>J</i> = 9.3, 3.3, 1.7 Hz, 1H, H₆), 2.87 (dd, A of ABX, <i>J</i>_{AB} = 14.0 Hz, <i>J</i>_{AX} = 9.6 Hz, 1H, H₇), 2.81 (dd, B of ABX, <i>J</i>_{AB} = 14.0 Hz, <i>J</i>_{BX} = 3.2 Hz, 1H, H₇), 0.97 (s, 9H, -SiMe₂t-Bu), 0.91 (s, 9H, -SiMe₂t-Bu), 0.24 (s, 6H, -SiMe₂t-Bu), 0.09 (s, 3H, -SiMe₂t-Bu), 0.09 (s, 3H, -SiMe₂t-Bu). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (C₂), 139.5, 126.1, 120.9, 116.8, 82.4, 68.4 (C₆), 32.2 (C₇), 26.04 (3C), 25.6 (3C), 18.4, 18.2, -4.4 (2C), -4.8 (2C). LRMS (APCI): <i>m/z</i> (%) = 381.2 (100) [M+H]⁺. HRMS (APCI): calculated for C₂₀H₃₇O₃Si₂ [M+H]⁺ 381.2276, found 381.2284.	

TBS-menisdaurilide (522)	
	• MW : 266,41 g.mol⁻¹ • EM : 266,13 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₄H₂₂O₃Si
A stirred solution of 4-hydroxyphenylacetic acid (5.00 g, 32.86 mmol) in MeOH (110 mL) was cooled at 0 °C, and DIB (16.37 g, 49.29 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred 1.5 hours until all of the starting material had converted into compound 516 (monitored by TLC and ¹H NMR). TFA (0.5 mL, 6.57 mmol) and TsOH (311 mg, 1.63 mmol) were then successively added at room temperature to the reaction mixture. All volatiles were slowly removed <i>in vacuo</i> over 30 min using a rotary evaporator and a 20 °C water bath, yielding crude compound 517. The latter was then dissolved in THF (110 mL) and cooled to 0 °C, before NaBH₄ (3.72 g, 98.58 mmol) was added in one portion to the resulting solution. MeOH (11 mL) was then added dropwise at 0 °C over 10 minutes and the reaction mixture was stirred another 30 min at 0 °C, after which time an aqueous solution consisting of HCl 1 M (120 mL) and brine (80 mL) was added to quench the reaction. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was quickly extracted with EtOAc (10 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. The crude material was dissolved back in MeOH (50 mL) and the solvent was concentrated <i>in vacuo</i> (x3), yielding crude compound 519 (approx. 3.5 g, 19.0 mmol) with complete diastereoselectivity. The latter was then dissolved in CH₂Cl₂ (45 mL) and stirred at room temperature. Et₃N (15.8 mL, 114 mmol) was added to the resulting solution, followed by TBSOTf (13.1 mL, 57 mmol). The reaction mixture was stirred 1.5 hours at room temperature, after which time a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel (hydrolysis of the silyl ketene acetal moiety of intermediate 521 occurs upon column loading), eluting with EtOAc/Cyclohexane (10:90), afforded compound 522 (2.44 g, 9.16 mmol, 27,8 % over 5 steps) as a pale-brown solid (<i>vide supra</i> for characterization data of all intermediates). HPLC resolution of racemic compound 522: Resolution of both enantiomers of 522 was achieved on a 1.0 g scale using Chiralpak® AS-H (250 x 20 mm) semi-preparative column on a Thermo system equipped with P1500 pumps and a UV 6000LP diode array detector, and necessitated 25 x 30 min injections (<i>n</i>-Hexane/<i>i</i>-PrOH 97:3, 18 mL/min). All injections were performed in a row. (6<i>S</i>,7<i>aR</i>)-(-)-522: 400 mg isolated in 25 injections. <i>n</i>-Hexane/<i>i</i>-PrOH 97:3, 18 mL/min, Chiralpak® AS-H (250 x 20 mm), <i>t_R</i> = 16.2 min; <i>n</i>-Hexane/<i>i</i>-PrOH 97:3, 1 mL/min, Chiralpak® AS-H (250 x 4.6 mm), <i>t_R</i> = 19.9 min). (6<i>R</i>,7<i>aS</i>)-(+)-522: 400 mg isolated in 25 injections. <i>n</i>-Hexane/<i>i</i>-PrOH 97:3, 18 mL/min, Chiralpak® AS-H (250 x 20 mm), <i>t_R</i> = 21.5 min; <i>n</i>-Hexane/<i>i</i>-PrOH 97:3, 1 mL/min, Chiralpak® AS-H (250 x 4.6 mm), <i>t_R</i> = 25.3 min).	
m.p. 92-94 °C. R_f 0.32 (EtOAc/Cyclohexane 20:80). (6<i>S</i>,7<i>aR</i>)-(-)-522: [α]_D²⁵ = -58.2 (<i>c</i> = 1.0, CHCl₃). (6<i>R</i>,7<i>aS</i>)-(+)-522: [α]_D²⁵ = +57.2 (<i>c</i> = 1.0, CHCl₃).	

FTIR (neat): 3095, 2954, 2930, 2857, 1740, 1640, 1252, 1151, 1022, 878, 840, 725 cm⁻¹.

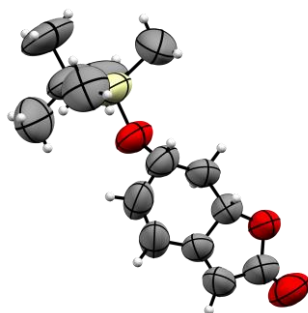
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H, **H₄**), 6.16 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, **H₅**), 5.73 (s, 1H, **H₃**), 4.81 (ddd, *J* = 13.4, 4.8, 1.7 Hz, 1H, **H_{7a}**), 4.60 – 4.51 (m, 1H, **H₆**), 2.78 – 2.68 (m, 1H, **H_{7α}**), 1.64 (ddd, *J* = 13.4, 11.1, 10.2 Hz, 1H, **H_{7β}**), 0.86 (s, 9H, **H₁₀**), 0.08 (s, 3H, **H₈**), 0.07 (s, 3H, **H_{8'}**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (**C₂**), 163.1 (**C_{3a}**), 144.7 (**C₅**), 119.3 (**C₄**), 111.1 (**C₃**), 78.0 (**C_{7a}**), 67.3 (**C₆**), 40.4 (**C₇**), 25.7 (3C, **C₁₀**), 18.0 (**C₉**), -4.6 (**C₈**), -4.8 (**C_{8'}**).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 267.1 (100) [M+H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₁₄H₂₃O₃Si [M+H]⁺ 267.1416, found 267.1422.

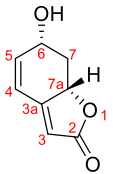
X-ray crystallographic data of (6R,7aS)-(+)-522:



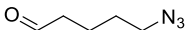
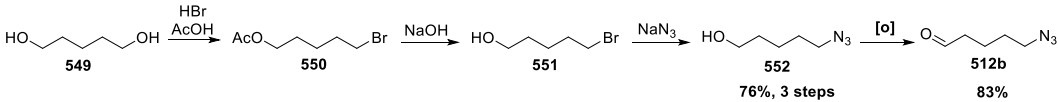
ORTEP view of (6R,7aS)-(+)-522.

Crystal data and structure refinement for (6R,7aS)-(+)-522

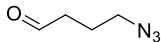
Empirical formula	C ₁₄ H ₂₂ O ₃ Si	
Formula weight	266.40	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 6.3206(3) Å b = 7.0697(4) Å c = 18.3105(8) Å	α = 90°. β = 95.189(4)°. γ = 90°.
Volume	814.85(7) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.086 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.265 mm ⁻¹	
F(000)	288	
Crystal size	0.050 x 0.050 x 0.010 mm ³	
Theta range for data collection	7.035 to 68.213°.	
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -8 ≤ k ≤ 7, -22 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	10990	
Independent reflections	2670 [R _(int) = 0.0371]	
Completeness to theta = 67.684°	98.4 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.75991	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2670 / 1 / 164	
Goodness-of-fit on F ²	1.026	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0892, wR ₂ = 0.1717	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0942, wR ₂ = 0.1740	
Absolute structure parameter	0.13(10)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.395 and -0.255 e.Å ⁻³	

(±)-menisdaurilide (426)	
	• MW : 152,15 g.mol⁻¹ • EM : 152,05 g.mol⁻¹ • Formula : C₈H₈O₃ • CAS 67765-59-7
(±)-menisdaurilide: To a stirred solution of compound (±)-522 (384 mg, 0.37 mmol) in CH₂Cl₂ (14 mL) and MeOH (4 mL) was added TsOH·H₂O (301 mg, 1.59 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, after which time all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (50:50), afforded (±)-menisdaurilide (426) (152 mg, 1.01 mmol, 70%) as a white solid. (–)-(6S,7aR)-menisdaurilide: The title compound was prepared according to the above procedure from (–)-522 (13 mg, 0.049 mmol), TsOH (9.3 mg, 0.049 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) and MeOH (0.5 mL) and was obtained as a white solid (6 mg, 0.039 mmol, 80%).	
m.p. 102-104 °C [lit.^[371] 106-108 °C; lit.^[372] 117-120°C]. R_f 0.26 (EtOAc/CH₂Cl₂ 50:50). (–)-(6S,7aR)-menisdaurilide (426): [α]_D²⁵ = –26.1 (<i>c</i> = 0.25, MeOH) [lit.^[8] –27.3 (<i>c</i> = 0.31, MeOH)]. FTIR (neat): 3454(br), 3108, 2928, 2852, 1729, 1638, 1342, 1291, 1185, 1154, 1070, 1006, 859 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.5 Hz, 1H, H₄), 6.31 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H, H₅), 5.83 (s, 1H, H₃), 4.88 (ddd, <i>J</i> = 13.3, 4.9, 1.8 Hz, 1H, H_{7a}), 4.69 – 4.57 (m, 1H, H₆), 2.95 (brdt, <i>J</i> = 10.7, 5.1 Hz, 1H, H_{7a}), 2.02 – 1.94 (m, 1H, –OH), 1.67 (brtd, <i>J</i> = 13.3, 10.7 Hz, 1H, H_{7b}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (C₂), 162.9 (C_{3a}), 143.5 (C₅), 120.2 (C₄), 111.8 (C₃), 78.1 (C_{7a}), 67.0 (C₆), 40.1 (C₇). LRMS (APCI): <i>m/z</i> (%) = 133.0 (100) [M–H₂O][–], 121.0 (60) [M–CH₂O][–], 107.0 (45) [M–C₂H₄O][–], 109.0 (25) [M–C₂H₂O][–], 151.0 (21) [M][–]. HRMS (APCI): calculated for C₈H₇O₃ [M][–] 151.0400, found 151.0398.	

Physical and spectroscopic data from (±)-menisdaurilide (**426**) are consistent with those reported in the literature.^[371,372] Optical rotation data from (–)-(6S,7aR)-menisdaurilide (**426**) is consistent with that which is reported in the literature.^[285]

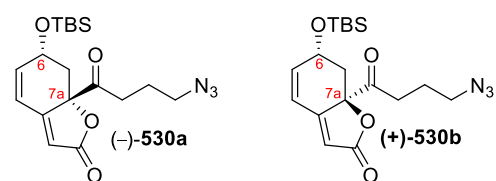
5-azidopentanal (512b)	
	• MW : 127,15 g.mol⁻¹ • EM : 127,07 g.mol⁻¹ • Formula : C₅H₉N₃O • CAS 114642-97-6
	
To a stirred solution of compound 549 (10 g, 96 mmol) in Toluene (275 mL) was added a solution of HBr (32% in AcOH, 19.8 mL, 106 mmol) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 24 h, cooled to room temperature, and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (150 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>, yielding crude compound 550. The resulting oil was then dissolved in THF (60 mL), MeOH (60 mL) and water (20 mL). NaOH (4.24 g, 106 mmol) was then added at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 2 hours, after which time it was cooled to room temperature, and diluted with EtOAc (150 mL) and brine (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>, yielding crude compound 551 (13.45 g, 80.5 mmol). The resulting oil was then suspended in water (230 mL) and NaN₃ (10.47 g, 161 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was refluxed overnight, cooled to room temperature, and extracted with CH₂Cl₂ (5 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/Pentane (40:60), afforded compound 552 (9.38 g, 72.6 mmol, 76% over 3 steps) as a yellow oil. A stirred solution of oxalyl chloride (2 mL, 23.3 mmol) in CH₂Cl₂ (39 mL) was cooled down to – 78°C and DMSO (3 mL, 46.1 mmol) was added dropwise over 5 minutes. The mixture was stirred 20 minutes at – 78°C, after which time a solution of compound 552 (1.0 g, 7.74 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred another 30 minutes at – 78°C, before Et₃N (8.6 mL, 62.0 mmol) was added dropwise. The mixture was warmed up to 0 °C and stirred for 5 minutes, after which time a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/Pentane (40:60), afforded compound 512b (815 mg, 6.41 mmol, 83%) as yellow oil.	
550: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H).	
551: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 2.10 (brs, 1H, -OH), 1.66 – 1.47 (m, 4H).	
552: <i>R</i>_f: 0.19 (Et₂O/Pentane 40:60). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 4H), 1.49 – 1.35 (m, 2H).	
512b: <i>R</i>_f: 0.42 (Et₂O/Pentane 40:60). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 3.28 (brt, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (td, <i>J</i> = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 1.80 – 1.48 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.8, 51.2, 43.3, 28.3, 19.3.	

Spectroscopic data from compound **512b** is consistent with that which is reported in the literature.^[373]

4-azidobutanal (512c)	
	• MW : 113,12 g.mol⁻¹ • EM : 113,06 g.mol⁻¹ • Formula : C₄H₇N₃O • CAS 99545-47-8
A stirred solution of oxalyl chloride (1.12 mL, 13.1 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL) was cooled down to – 78°C and DMSO (1.7 mL, 26.1 mmol) was added dropwise over 5 minutes. The reaction mixture was stirred 20 minutes at – 78°C, after which time a solution of 4-azido-1-butanol^[374] (500 mg, 4.34 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added. The reaction mixture was stirred another 30 minutes at – 78°C, before Et₃N (4.8 mL, 34.6 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was warmed up to 0 °C and stirred for 5 minutes, after which time a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) was added to quench the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/Pentane (40:60), afforded compound 512c (473 mg, 4.18 mmol, 96%) as yellow oil.	
R_f: 0.42 (Et₂O/Pentane 40:60). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 3.35 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (td, <i>J</i> = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 1.91 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.0, 50.7, 40.9, 21.6.	

Spectroscopic data from compound **512c** is consistent with that which is reported in the literature.^[375]

7a-(4-azidobutanoyl)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7,7a-dihydrobenzofuran-2(6H)-one (**530a,b**)



- MW : 377,52 g.mol⁻¹
- EM : 377,18 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₈H₂₇N₃O₄Si

(±)-**530a** and (±)-**530b**: (**Method A**) A stirred solution of (±)-**522** (500 mg, 1.88 mmol) in THF (18.8 mL) was cooled at -78 °C, and LiHMDS (1M in THF, 2.82 mL, 2.82 mmol) was added dropwise over 5 minutes. The resulting yellow solution was stirred for 30 minutes at -78 °C, after which time a solution of aldehyde **512c** (319 mg, 2.82 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise over 5 minutes. The reaction mixture was then allowed to warm up to -50 °C and was stirred another for 30 minutes, after which time a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL) was added to quench the reaction. The resulting mixture was further diluted with water (10 mL) and EtOAc (20 mL) and allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Filtration through a short pad of silica gel, eluting with Et₂O/CH₂Cl₂/Cyclohexane (32:8:60) to remove all impurities and then with Et₂O, afforded alcohols **529** (671 mg, 1.77 mmol, **94%**) as a mixture of diastereomers, and as a greenish oil. The latter was dissolved in argon-degassed CH₂Cl₂ (17.7 mL), and stirred at room temperature. NaHCO₃ (1.49 g, 17.7 mmol), and DMP (1.50 g, 3.54 mmol) were then successively added to the resulting solution. The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature, after which time saturated aqueous solutions of NaHCO₃ (20 mL) and Na₂S₂O₃ (3 mL) were added to quench the reaction. The mixture was then further diluted with water (10 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/PET (20:80 to 40:60), afforded compounds (±)-**530a** (453 mg, 1.20 mmol, **68%**; **64%** over 2 steps) and (±)-**530b** (72 mg, 0.19 mmol, **11%**; **10%** over 2 steps) as colorless oils (combined yields: **74%** over 2 steps).

(**Method B**) To a stirred solution of silyl cetene acetal (±)-**521** (544 mg, 1.43 mmol) and aldehyde **512c** (327 mg, 2.89 mmol) in CH₂Cl₂ (14 mL) at -78 °C was added dropwise BF₃·OEt₂ (264 µL, 2.14 mmol). The reaction mixture was stirred 5 minutes at -78 °C, and was warmed up to -50 °C and stirred for another 20 minutes, after which time an aqueous solution of HCl (1M, 40 mL) was added to quench the reaction. The mixture was further diluted with Et₂O (60 mL), and the reaction flask was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (4 x 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Filtration through a short pad of silica gel, eluting with Et₂O/CH₂Cl₂/Cyclohexane (32:8:60) to remove all impurities and then switching to Et₂O, afforded alcohols **529** (271 mg, 0.72 mmol, **50%**) as a mixture of diastereomers, and as a white solid. Subsequent oxidation with DMP (611 mg, 1.44 mmol) and NaHCO₃ (605 mg, 7.2 mmol), followed by purification according to the second part of method A, afforded compounds (±)-**530a** (11 mg, 0.03 mmol, **4%**; **2%** over 2 steps) and (±)-**530b** (211 mg, 0.56 mmol, **78%**; **39%** over 2 steps) as a colorless oils (combined yields: **41%** over 2 steps).

(-)-(6R,7aS)-**530a** & (+)-(6R,7aR)-**530b**: The title compounds were prepared according to the above procedures: (**Method A**) from (+)-**522** (400 mg, 1.50 mmol), aldehyde **512c** (255 mg, 2.25 mmol) and LiHMDS (1M, 2.25 mL, 2.25 mmol) in THF (30 mL) which yielded alcohols **529** (494 mg, 1.30 mmol, **87%**); subsequent oxidation with DMP (675 mg, 1.59 mmol) and NaHCO₃ (1.34 g, 15.9 mmol) in CH₂Cl₂

(10.6 mL) afforded (-)-(6R,7aS)-**530a** as a colorless oil (350 mg, 0.927 mmol, **71%**, **62%** over 2 steps) and (-)-(6R,7aS)-**530b** as a colorless oil (61 mg, 0.162 mmol, **12%**, **11%** over 2 steps).

(Method B) from (+)-**521** (220 mg, 0.58 mmol), aldehyde **512c** (131 mg, 1.16 mmol) and BF₃·OEt₂ (122 µL, 0.87 mmol) in CH₂Cl₂ (5.8 mL) which yielded alcohols **529** (107 mg, 0.28 mmol, **48%**); subsequent oxidation with DMP (178 mg, 0.416 mmol) and NaHCO₃ (233 mg, 2.77 mmol) in CH₂Cl₂ (2.8 mL) afforded (-)-(6R,7aS)-**530a** as a colorless oil (5 mg, 0.013 mmol, **2%**, **2%** over 2 steps) and (+)-(6R,7aR)-**530b** as a colorless oil (89 mg, 0.236 mmol, **85%**, **41%** over 2 steps).

R_f: 0.35 (Et₂O/Pentane 30:70 x2).

(-)-(6R,7aS)-**530a**: [α]_D²⁵ = -65.0 (*c* = 0.63, CH₂Cl₂).

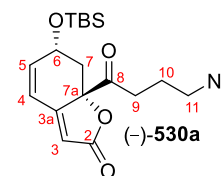
FTIR (neat): 2955, 2931, 2886, 2858, 2099, 1773, 1725, 1639, 1464, 1385, 1087, 1022, 854, 728 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H, H₄), 6.20 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H, H₅), 5.95 (s, 1H, H₃), 4.97 – 4.87 (m, 1H, H₆), 3.26 (td, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 2H, H_{11 $\alpha\beta$}), 2.92 (dd, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 1H, H_{7 α}), 2.66 (dt, *J* = 18.6, 6.9 Hz, 1H, H_{9 α}), 2.42 (dt, *J* = 18.6, 6.9 Hz, 1H, H_{9 β}), 1.85 – 1.73 (m, 3H, H_{7 β ,10 $\alpha\beta$}), 0.90 (s, 9H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.14 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.13 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 203.9 (C₈), 172.1 (C₂), 161.6 (C_{3a}), 144.6 (C₅), 118.5 (C₄), 112.6 (C₃), 90.1 (C_{7a}), 66.3 (C₆), 50.3 (C₁₁), 41.0 (C₇), 32.4 (C₉), 25.8 (3C, -SiMe₂(CMe₃)), 22.7 (C₁₀), 18.1 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.6 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.8 (-SiMe₂(CMe₃)).

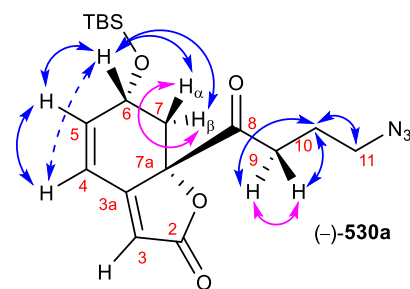
LRMS (ESI): *m/z* (%) = 378.2 (100) [M+H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₁₈H₂₈N₃O₄Si [M+H]⁺ 378.1849, found 378.1845.

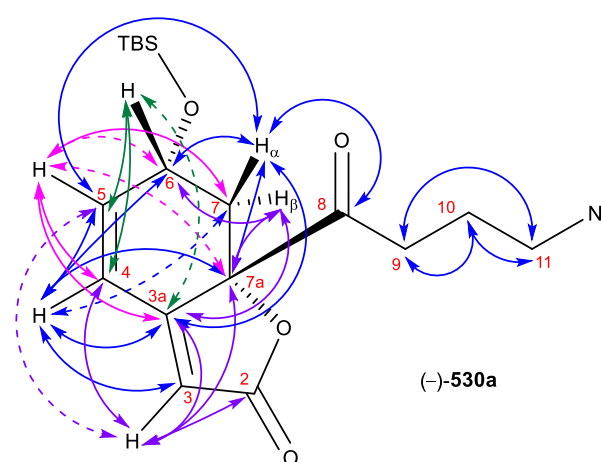


Relevant ¹H NMR & ¹³C NMR correlation data.

COSY ¹H – ¹H



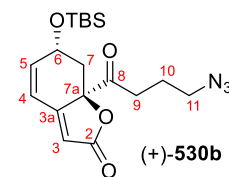
HMBC ¹H – ¹³C



R_f: 0.21 (Et₂O/Pentane 30:70 x2).

(+)-(6R,7aR)-**530b**: $[\alpha]_D^{25} = +121.7$ (*c* = 0.30, CH₂Cl₂)

FTIR (neat): 2954, 2930, 2885, 2857, 2099, 1769, 1727, 1644, 1470, 1388, 1257, 1085, 1036, 981, 856, 779, 712 cm⁻¹.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₄), 6.13 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H, H₅), 5.84 (s, 1H, H₃), 4.59 (td, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H, H₆), 3.39 – 3.21 (m, 2H, H_{11 α β}), 2.97 – 2.68 (m, 3H, H_{7 α ,9 α β}), 2.09 (dd, *J* = 13.5, 4.7 Hz, 1H, H_{7 β}), 1.91 – 1.78 (m, 2H, H_{10 α β}), 0.87 (s, 9H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.11 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.08 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)).

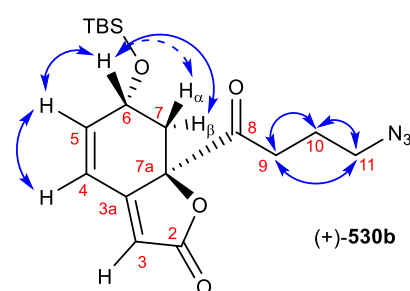
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.0 (C₈), 171.3 (C₂), 162.7 (C_{3a}), 137.3 (C₅), 121.7 (C₄), 113.2 (C₃), 87.8 (C_{7a}), 64.9 (C₆), 50.8 (C₁₁), 39.6 (C₇), 35.1 (C₉), 25.8 (3C, -SiMe₂(CMe₃)), 22.9 (C₁₀), 18.3 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.67 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.70 (-SiMe₂(CMe₃)).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 378.2 (100) [M+H]⁺.

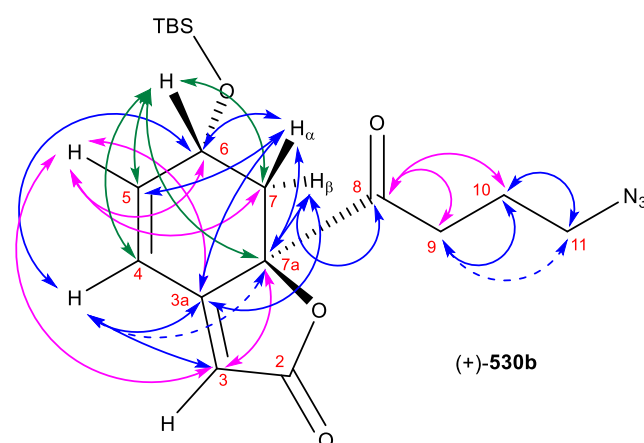
HRMS (ESI): calculated for C₁₈H₂₈N₃O₄Si [M+H]⁺ 378.1849, found 378.1849.

Relevant ¹H NMR & ¹³C NMR correlation data.

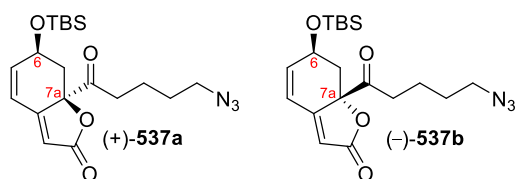
COSY ¹H – ¹H



HMBC ¹H – ¹³C



7a-(5-azidopentanoyl)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7,7a-dihydrobenzofuran-2(6H)-one (**537a,b**)



- MW : 391,54 g.mol⁻¹
- EM : 391,19 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₉H₂₉N₃O₄Si

(±)-**537a** and (±)-**537b**: (**Method A**) A stirred solution of (±)-**522** (400 mg, 1.50 mmol) in THF (15 mL) was cooled at -78 °C, and LiHMDS (1M in THF, 2.25 mL, 2.25 mmol) was added dropwise over 5 minutes. The resulting yellow solution was stirred for 30 minutes at -78 °C, after which time a solution of aldehyde **512b** (286 mg, 2.25 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise over 5 minutes. The reaction mixture was then allowed to warm up to -50 °C and was stirred another for 30 minutes, after which time a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL) was added to quench the reaction. The resulting mixture was further diluted with water (10 mL) and EtOAc (20 mL) and allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Filtration through a short pad of silica gel, eluting with Et₂O/CH₂Cl₂/Cyclohexane (32:8:60) to remove all impurities and then with Et₂O, afforded alcohols **536** (460 mg, 1.17 mmol, 78%) as a mixture of diastereomers, and as a greenish oil. The latter was dissolved in argon-degassed CH₂Cl₂ (11.7 mL), and stirred at room temperature. NaHCO₃ (983 mg, 11.7 mmol), DMP (993 mg, 2.34 mmol) and water (21 µL, 1.17 mmol) were then successively added to the resulting solution. The reaction mixture was stirred 2 hours at room temperature, after which time saturated aqueous solutions of NaHCO₃ (5 mL) and Na₂S₂O₃ (2 mL) were added to quench the reaction. The mixture was then further diluted with water (10 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/PET (20:80 to 40:60), afforded compounds (±)-**537a** (394 mg, 1.01 mmol, 86%) and (±)-**537b** (59 mg, 0.15 mmol, 13%) as colorless oils (combined yields: 77% over 2 steps).

(**Method B**) To a stirred solution of silyl cetene acetal (±)-**521** (286 mg, 0.75 mmol) and aldehyde **512b** (191 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (7.5 mL) at -78 °C was added dropwise BF₃·OEt₂ (143 µL, 1.13 mmol). The reaction mixture was stirred 5 minutes at -78 °C, and was warmed up to -50 °C and stirred for another 20 minutes, after which time an aqueous solution of HCl (1M, 40 mL) was added to quench the reaction. The mixture was further diluted with Et₂O (60 mL), and the reaction flask was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (4 x 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Filtration through a short pad of silica gel, eluting with Et₂O/CH₂Cl₂/Cyclohexane (32:8:60) to remove all impurities and then switching to Et₂O, afforded alcohols **536** (198 mg, 0.50 mmol, 67%) as a mixture of diastereomers, and as a white solid. Subsequent oxidation with DMP (611 mg, 1.44 mmol) and NaHCO₃ (605 mg, 7.2 mmol), followed by purification according to the second part of method A, afforded compounds (±)-**537a** (13 mg, 0.033 mmol, 7%; 4% over 2 steps) and (±)-**537b** (180 mg, 0.46 mmol, 92%; 61% over 2 steps) as a colorless oils (combined yields: 65% over 2 steps).

(+)-(6S,7aR)-**537a** & (-)-(6S,7aS)-**537b**: The title compound was prepared according to the above procedure (**method A**) from (-)-**522** (266 mg, 1.00 mmol), aldehyde **512b** (193 mg, 1.52 mmol) and LiHMDS (1M, 1.8 mL, 1.8 mmol) in THF (20 mL) which yielded alcohols **536** (394 mg, 1.00 mmol, 99%); subsequent oxidation with DMP (738 mg, 1.74 mmol) and NaHCO₃ (1.46 g, 17.4 mmol) in CH₂Cl₂ (11.6

mL) afforded (+)-(6S,7aR)-**537a** as a colorless oil (207 mg, 0.529 mmol, 53%, 53% over 2 steps) and (-)-(6S,7aS)-**537b** as a colorless oil (36 mg, 0.092 mmol, 9%, 9% over 2 steps).

NB: The NMR resonance signals were attributed by comparison with 2D data from **530a** and **530b**.

R_f 0.28 (Et₂O/PET 40:60).

(+)-(6S,7aR)-**537a**: [α]_D²⁵ = +33.1 (*c* = 0.20, CH₂Cl₂).

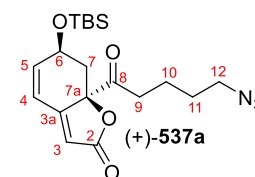
FTIR (neat): 2931, 2857, 2097, 1768, 1725, 1639, 1470, 1088, 1021 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H, H₄), 6.16 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H, H₅), 5.91 (s, 1H, H₃), 4.93 – 4.82 (m, 1H, H₆), 3.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_{12 $\alpha\beta$}), 2.87 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H, H_{7 α}), 2.64 – 2.50 (m, 1H, H_{9 α}), 2.37 – 2.23 (m, 1H, H_{9 β}), 1.73 (dd, *J* = 12.2, 8.8 Hz, 1H, H_{7 β}), 1.62 – 1.42 (m, 4H, H_{10 $\alpha\beta$, 11 $\alpha\beta$}), 0.86 (s, 9H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.10 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.09 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.2 (C₈), 172.1 (C₂), 161.7 (C_{3a}), 144.6 (C₅), 118.4 (C₄), 112.6 (C₃), 90.1 (C_{7a}), 66.3 (C₆), 51.1 (C₁₂), 40.9 (C₇), 34.7 (C₉), 28.0 (C₁₁), 25.7 (3C, -SiMe₂(CMe₃)), 20.6 (C₁₀), 18.0 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.7 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.8 (-SiMe₂(CMe₃)).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 414.2 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₁₉H₂₉N₃O₄SiNa [M+Na]⁺ 414.1825, found 414.1808.



R_f 0.20 (Et₂O/PET 40:60).

(-)-(6S,7aS)-**537b**: [α]_D²⁵ = -245.5 (*c* = 0.12, CH₂Cl₂).

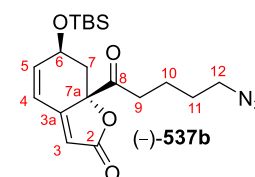
FTIR (neat): 2951, 2929, 2857, 2097, 1767, 1728, 1644, 1470, 1289, 1091, 1020, 778, 733 cm⁻¹.

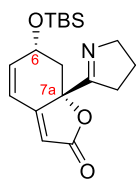
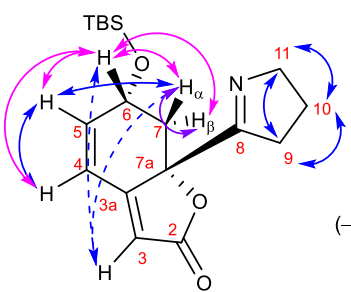
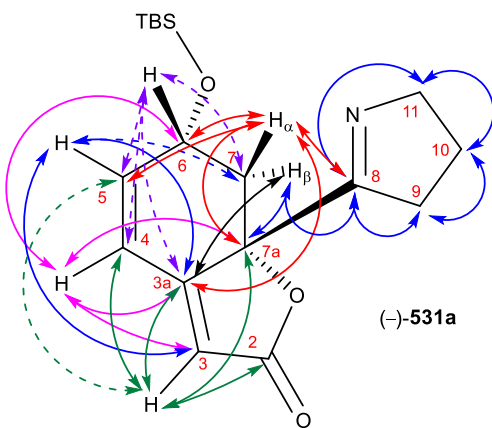
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₄), 6.09 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H, H₅), 5.79 (s, 1H, H₃), 4.55 (td, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H, H₆), 3.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_{12 $\alpha\beta$}), 2.87 – 2.55 (m, 3H, H_{7 α , 9 $\alpha\beta$}), 2.03 (dd, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 1H, H_{7 β}), 1.66 – 1.43 (m, 4H, H_{10 $\alpha\beta$, 11 $\alpha\beta$}), 0.82 (s, 9H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.06 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.03 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)).

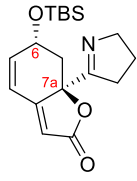
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.2 (C₈), 171.2 (C₂), 162.9 (C_{3a}), 137.2 (C₅), 121.6 (C₄), 113.0 (C₃), 87.7 (C_{7a}), 64.7 (C₆), 51.2 (C₁₂), 39.4 (C₇), 37.3 (C₉), 28.1 (C₁₁), 25.7 (3C, -SiMe₂(CMe₃)), 20.4 (C₁₀), 18.1 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.82 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.84 (-SiMe₂(CMe₃)).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 414.2 (100) [M+Na]⁺.

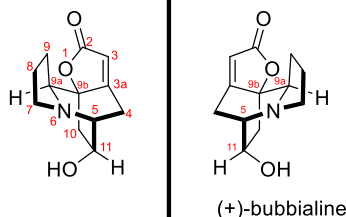
HRMS (ESI): calculated for C₁₉H₂₉N₃O₄SiNa [M+Na]⁺ 414.1825, found 414.1827.



6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7a-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-7,7a-dihydrobenzofuran-2(6H)-one (531a)	
	• MW : 333,50 g.mol⁻¹ • EM : 333,18 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₈H₂₇NO₃Si
To a stirred solution of compound 530a (240 mg, 0.635 mmol) in argon-degassed MeCN (13 mL) was added triphenylphosphine (832 mg, 3.18 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, after which time all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/CyH (15:75 to 45:55), afforded compound 531a (170 mg, 0.510 mmol, 80%) as a white solid. (-)-(6R,7aS)-531a: The title compound was prepared according to the above procedure from (-)-530a (248 mg, 0.657 mmol) and PPh₃ (862 mg, 3.29 mmol) in MeCN (13 mL) and was obtained as a white solid (154 mg, 0.450 mmol, 70%).	
m.p. 76-78 °C. R_f 0.34 (Et₂O/PET 30:70). (-)-(6R,7aS)-531a: [α]_D²⁵ = -16.6 (c = 0.13, CH₂Cl₂). FTIR (neat): 2955, 2931, 2887, 2858, 1767, 1642, 1471, 1258, 1087, 1007, 874, 864, 838, 779 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.3 Hz, 1H, H₄), 6.09 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.3 Hz, 1H, H₅), 5.82 (s, 1H, H₃), 4.88 – 4.68 (m, 1H, H₆), 3.97 – 3.68 (m, 2H, H_{11αβ}), 3.04 (dd, <i>J</i> = 11.7, 5.8 Hz, 1H, H_{7α}), 2.62 – 2.38 (m, 1H, H_{9α}), 2.38 – 2.18 (m, 1H, H_{9β}), 1.90 – 1.68 (m, 3H, H_{7β-10αβ}), 0.84 (s, 9H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.06 (s, 6H, -SiMe₂(CMe₃)). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (C₈), 172.0 (C₂), 164.1 (C_{3a}), 143.9 (C₅), 119.0 (C₄), 112.0 (C₃), 85.5 (C_{7a}), 66.9 (C₆), 61.6 (C₁₁), 41.7 (C₇), 32.7 (C₉), 25.7 (3C, -SiMe₂(CMe₃)), 22.3 (C₁₀), 18.0 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.6 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.8 (-SiMe₂(CMe₃)). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 334.2 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₈H₂₈NO₃Si [M+H]⁺ 334.1832, found 334.1832.	
Relevant ¹H NMR & ¹³C NMR correlation data. COSY ¹H – ¹H  (-)-531a HMBC ¹H – ¹³C  (-)-531a	

6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7a-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-7,7a-dihydrobenzofuran-2(6H)-one (531b)	
	• MW : 333,50 g.mol⁻¹ • EM : 333,18 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₈H₂₇NO₃Si
To a stirred solution of compound 530b (43 mg, 0.114 mmol) in argon-degassed MeCN (2.6 mL) was added triphenylphosphine (149 mg, 0.57 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, after which time all volatiles were removed <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/PET (15:75 to 30:70), afforded compound 531b (26 mg, 0.078 mmol, 68%) as a colorless oil. (+)-(6R,7aS)-531b: The title compound was prepared according to the above procedure from (+)-530b (50 mg, 0.132 mmol) and PPh₃ (174 mg, 0.662 mmol) in MeCN (3 mL) and was obtained as a colorless oil (28 mg, 0.084 mmol, 64%). <i>NB</i>: The NMR resonance signals were attributed by comparison with 2D data from 530b and 531a.	
R_f: 0.27 (EtOAc/Cyclohexane 40:60). (+)-(6R,7aS)-531b: [α]_D²⁵ = +404.5 (<i>c</i> = 0.10, CH₂Cl₂). FTIR (neat): 2955, 2924, 2853, 1763, 1647, 1462, 1377, 1259, 1074, 1021, 803 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H, H₄), 6.05 (dd, <i>J</i> = 9.8, 4.7 Hz, 1H, H₅), 5.84 (s, 1H, H₃), 4.56 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H, H₆), 3.93 – 3.65 (m, 2H, H_{11αβ}), 2.80 (brt, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, H_{9αβ}), 2.68 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H, H_{7α}), 2.08 (dd, <i>J</i> = 13.5, 5.0 Hz, 1H, H_{7β}), 2.00 – 1.78 (m, 2H, H_{10αβ}), 0.86 (s, 9H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.10 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)), 0.06 (s, 3H, -SiMe₂(CMe₃)). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.1 (C₈), 172.0 (C₂), 164.5 (C_{3a}), 136.4 (C₅), 121.9 (C₄), 112.7 (C₃), 84.0 (C_{7a}), 65.2 (C₆), 61.4 (C₁₁), 39.6 (C₇), 34.6 (C₉), 25.9 (3C, -SiMe₂(CMe₃)), 22.1 (C₁₀), 18.2 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.5 (-SiMe₂(CMe₃)), -4.7 (-SiMe₂(CMe₃)). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 334.2 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₈H₂₈NO₃Si [M+H]⁺ 334.1832, found 334.1839.	

Bubbialine (**376**)



- MW : 221,26 g.mol⁻¹
- EM : 221,11 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₂H₁₅NO₃

To a stirred solution of **531b** (25 mg, 0.075 mmol) in THF (1.25 mL) and AcOH (1.25 mL) was added sodium cyanoborohydride (47 mg, 0.75 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred 30 minutes at room temperature, before water (5 mL) and brine (2 mL) were added to quench the reaction. The aqueous solution was then extracted with EtOAc (8 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude material was then dissolved in MeOH (5 mL) and Et₃N (3 mL, 21.6 mmol). The reaction mixture was stirred 30 minutes at room temperature, after which time all volatiles were removed *in vacuo*. Both diastereomers were found to be inseparable at this stage. The resulting oil was dissolved in THF (2.5 mL) and transferred to a HDPE reactor, before hydrogen fluoride (70% in pyridine, 0.2 mL, 7.7 mmol) was added. The reaction mixture was stirred 24 hours at room temperature, after which time an aqueous solution of K₂CO₃ (8.1 M, 0.95 mL, 7.7 mmol) was added to quench the reaction. The resulting solution was further diluted with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 mL), water (0.5 mL), and EtOAc (4 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (6 x 4 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with MeOH/CH₂Cl₂ (1:99 to 10:90), afforded bubbialine (rac-**376**) (7.0 mg, 0.032 mmol, **42%** over 3 steps) as a colorless oil. Further purification of the more polar fractions on preparative TLC afforded unpure epibubbialine (rac-**380**) in trace quantities (*vide infra*).

(+)-(5S,9aR,9bR,11R)-bubbialine (**376**): The title compound was prepared according to the above procedure from (+)-(6R,7aS)-**531b** (46 mg, 0.138 mmol) and NaBH₃CN (87 mg, 1.38 mmol) in THF (1.4 mL) and AcOH (1.4 mL); subsequent 1,6-aza-Michael cyclization in MeOH/Et₃N (10:1; 5 mL) followed by silyl deprotection with HF-Pyridine (70%, 0.36 mL, 13.9 mmol) in THF (2.8 mL), afforded the title compound as a colorless oil (12 mg, 0.054 mmol, **39%** over 3 steps).

R_f = 0.58 (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90, two elutions).

(+)-(5S,9aR,9bR,11R)-bubbialine (**376**): [α]_D²⁵ = +176.9 (*c* = 0.10, MeOH) [lit.^[293] +169.0 (*c* = 0.21, MeOH, 25°C)].

FTIR (neat): 3405, 2928, 2870, 1754, 1737, 1650, 1420, 1007, 981, 914 cm⁻¹.

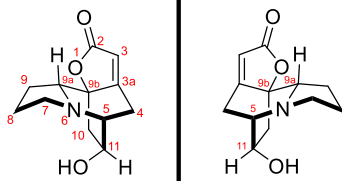
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₃), 4.05 (dt, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.64 (dd, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 1H, H_{9a}), 3.20 – 3.12 (m, 2H, H_{5,4α}), 3.11 – 3.04 (m, 1H, H_{7β}), 2.70 (td, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H, H_{7α}), 2.48 (brs, 1H, -OH), 2.44 – 2.35 (m, 1H, H_{4β}), 2.10 (dd, A of ABX, *J*_{AB} = 13.5 Hz, *J*_{AX} = 2.0 Hz, 1H, H_{10β}), 2.04 (dd, B of ABX, *J*_{AB} = 13.5 Hz, *J*_{BX} = 9.1 Hz, 1H, H_{10α}), 1.90 – 1.66 (m, 3H, H_{9α,8αβ}), 1.18 – 1.03 (m, 1H, H_{9β}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C₂), 169.6 (C_{3a}), 113.5 (C₃), 84.6 (C_{9b}), 67.6 (C₁₁), 63.1 (C_{9a}), 55.6 (C₅), 50.8 (C₇), 40.8 (C₁₀), 27.2 (C₈), 24.9 (C₉), 24.3 (C₄).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 220.1 (100) [M-H]⁻.

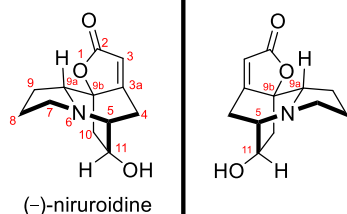
HRMS (ESI): calculated for C₁₂H₁₄NO₃ [M-H]⁻ 220.0979, found 220.0974.

Physical and spectroscopic data from bubbialine are consistent with those reported in the literature.^[293] Optical rotation data from (-)-(5S,9aR,9bR,11R)-bubbialine (**376**) is consistent with that which is reported in the literature.^[293]

epibubbialine (380)		
 (+)-epibubbialine		• MW : 221,26 g.mol⁻¹ • EM : 221,11 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₂H₁₅NO₃
Epibubbialine (380) was synthesized concurrently with bubbialine (376) (<i>vide supra</i>) and was obtained in trace unpure quantities as a colorless oil. (+)-(5S,9aS,9bR,11R)-epibubbialine (380) (traces): The title compound was prepared according to the same procedure from (+)-(6R,7aS)-531b (46 mg, 0.138 mmol) and NaBH₃CN (87 mg, 1.38 mmol) in THF (1.4 mL) and AcOH (1.4 mL); subsequent 1,6-aza-Micheal cyclization in MeOH/NEt₃ (10:1; 5 mL) followed by silyl deprotection with HF-Pyridine (70%, 0.36 mL, 13.9 mmol) in THF (2.8 mL), afforded the title compound as an impure colorless oil (<1 mg, traces).		
R_f = 0.32 (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90, two elutions). (+)-(5S,9aS,9bR,11R)-epibubbialine (380): [α]_D²⁵ = +44 (<i>c</i> = 0.0025, MeOD) [lit.^[235] -30.25 (<i>c</i> = 0.1, CHCl₃, 20°C, opposite enantiomer, synthetic); lit.^[230] +11.7 (isolated)]. FTIR (neat): 3420 (br), 1768, 1695, 1410, 1108, 1082, 981 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (s, 1H, H₃), 4.28 (dd, <i>J</i> = 10.3, 4.0 Hz, 1H, H₁₁), 3.83 – 3.65 (m, 1H, H_{7β}), 3.43 (brs, 1H, H₅), 3.29 – 3.16 (m, 2H, H_{9a,7α}), 3.10 (d, <i>J</i> = 20.5 Hz, 1H, H_{4β}), 2.70 (d, <i>J</i> = 19.2 Hz, 1H, H_{4α}), 2.40 (dd, <i>J</i> = 13.6, 4.6 Hz, 1H, H_{10β}), 2.28 – 1.72 (m, 5H, H_{8$\alpha\beta$,9$\alpha\beta$,10α}). ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.82 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H, H₃), 4.18 (dd, <i>J</i> = 10.5, 4.6 Hz, 1H, H₁₁), 3.81 (td, <i>J</i> = 9.2, 6.3 Hz, 1H, H_{7β}), 3.27 – 3.23 (m, 1H, H₅), 3.07 – 2.99 (m, 2H, H_{9a,7α}), 2.95 (brd, <i>J</i> = 19.4 Hz, 1H, H_{4β}), 2.78 (dt, <i>J</i> = 19.4, 2.3 Hz, 1H, H_{4α}), 2.33 (dd, <i>J</i> = 13.4, 4.6 Hz, 1H, H_{10β}), 2.28 – 2.16 (m, 2H, H_{9α,8β}), 2.01 – 1.94 (m, 1H, H_{9β}), 1.94 – 1.82 (m, 1H, H_{10α}), 1.79 – 1.66 (m, 1H, H_{8α}). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 112.2 (C₃), 72.4 (C₁₁), 64.7 (C_{9a}), 57.4 (C₅), 53.5 (C₇), 33.6 (C₁₀), 31.8 (C₄), 27.9 (C₉), 26.5 (C₈). (NB: Due to mediocre ¹³C NMR spectrum quality, resonance signals from quaternary ¹³C nuclei could not be detected. Expected^[213] at 177.3, 175.9, 86.3 ppm). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 222.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₂H₁₆NO₃ [M+H]⁺ 222.1124, found 222.1134.		

The spectroscopic data of epibubbialine seems consistent with that which is reported in the literature.^[235] Physical and spectroscopic data from (+)-(5S,9aS,9bR,11R)-epibubbialine (**380**) seem consistent with those reported in the literature.^[213,230,235]

Niruroidine (**383**)



- MW : 221,26 g.mol⁻¹
- EM : 221,11 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₂H₁₅NO₃

To a stirred solution of **531a** (52 mg, 0.156 mmol) in THF (1.5 mL) and AcOH (1.5 mL) was added sodium cyanoborohydride (98 mg, 1.56 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred 30 minutes at room temperature, before water (5 mL) and brine (10 mL) were added to quench the reaction. The aqueous solution was then extracted with EtOAc (8 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude material was then dissolved in MeOH (5 mL) and Et₃N (3 mL, 21.6 mmol) was added to the resulting solution. The reaction mixture was stirred 30 minutes at room temperature, after which time all volatiles were removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/CH₂Cl₂ (20:80 to 50:50), afforded both TBS-protected natural products as colorless oils. Diastereomer **533a** (minor, 14 mg): R_f = 0.53 (Silica gel, EtOAc/CH₂Cl₂ 50:50); Diastereomer **533b** (major, 36 mg): R_f = 0.44 (Silica gel, EtOAc/CH₂Cl₂ 50:50). Both purified fractions (**533a,b**) were then dissolved separately in THF (0.05 M) and transferred to separate HDPE reactors, before hydrogen fluoride (70% in pyridine, 100 equiv.) was added to each of the resulting solutions at room temperature. The reaction mixtures were stirred 24 hours at room temperature, after which time an aqueous solution of K₂CO₃ (8.1 M, 100 equiv.) was added to quench the reaction. In each case, the resulting solution was further diluted with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (3 mL), water (1 mL), and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (6 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc followed by MeOH/CH₂Cl₂ (10:90), afforded niruroidine (rac-**383**) (from fraction **B**, 17 mg, 0.077 mmol, **49%** over 3 steps) as a white crystalline solid and bubbialidine (rac-**379**) (from fraction **A**, 7 mg, 0.032 mmol, **21%** over 3 steps) as a white solid.

(-)-(5R,9aR,9bS,11R)-niruroidine (**383**): The title compound was prepared according to the above procedure from (-)-(6R,7aS)-**531a** (146 mg, 0.438 mmol) and NaBH₃CN (275 mg, 4.38 mmol) in THF (4.4 mL) and AcOH (4.4 mL); subsequent 1,6-aza-Michael cyclization in MeOH/NEt₃ (10:1; 22 mL) yielded Diastereomer B (major, 95 mg, 0.283 mmol) which was then treated with HF-Pyridine (70%, 0.75 mL, 28.9 mmol) in THF (5.7 mL), affording the title compound as a white crystalline solid (36 mg, 0.163 mmol, **37%** over 3 steps).

m.p. 162-164 °C

R_f = 0.25 (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90).

(-)-(5R,9aR,9bS,11R)-niruroidine (**383**): [α]_D²⁵ = -41.4 (*c* = 0.50, CHCl₃) [lit.^[235] -38.2 (*c* = 0.10, CHCl₃, 20°C)].

FTIR (neat): 3450, 2956, 2924, 2853, 1747, 1733, 1652, 1152, 1050 cm⁻¹.

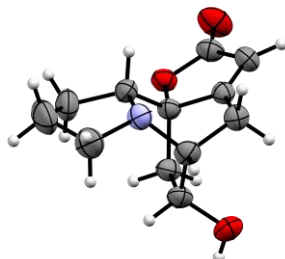
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H₃**), 4.46 – 4.37 (m, 1H, **H₁₁**), 3.25 (dt, *J* = 19.1, 2.0 Hz, 1H, **H_{4 β}**), 3.13 – 3.03 (m, 2H, **H_{5,7 α}**), 2.98 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, **H_{9a}**), 2.94 – 2.83 (m, 2H, **H_{4 α ,7 β}**), 2.78 (dd, *J* = 13.8, 9.8 Hz, 1H, **H_{10 α}**), 2.30 (brs, 1H, **-OH**), 2.00 – 1.83 (m, 2H, **H_{9 α ,8 α}**), 1.83 – 1.69 (m, 2H, **H_{9 β ,8 β}**), 1.33 (ddd, *J* = 13.8, 3.2, 1.4 Hz, 1H, **H_{10 β}**).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.5 (**C₂**), 174.1 (**C_{3a}**), 110.4 (**C₃**), 84.5 (**C_{9b}**), 62.2 (**C₁₁**), 61.7 (**C_{9a}**), 55.9 (**C₅**), 51.4 (**C₇**), 34.3 (**C₁₀**), 27.5 (**C₉**), 27.4 (**C₈**), 25.8 (**C₄**).

LRMS (ESI): m/z (%) = 220.1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 220.0979, found 220.0984.

X-ray crystallographic data:



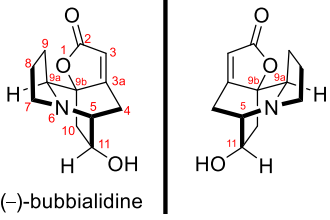
ORTEP view of (-)-niruroidine (**383**).

Crystal data and structure refinement for (-)-**383**.

Empirical formula	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	
Formula weight	221.25	
Temperature	253(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	$P2_12_12_1$	
Unit cell dimensions	$a = 6.13060(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9.92640(10)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 17.6931(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$1076.71(3)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.365 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.808 mm ⁻¹	
F(000)	472	
Crystal size	0.060 x 0.030 x 0.030 mm ³	
Theta range for data collection	4.999 to 75.800°	
Index ranges	$-6 \leq h \leq 7, -12 \leq k \leq 12, -20 \leq l \leq 21$	
Reflections collected	6603	
Independent reflections	2209 [$R_{\text{int}} = 0.0131$]	
Completeness to theta = 67.684°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.85360	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2209 / 1 / 148	
Goodness-of-fit on F^2	1.040	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0378, wR_2 = 0.1039$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.0391, wR_2 = 0.1052$	
Absolute structure parameter	0.07(7)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.354 and -0.214 e.Å ⁻³	

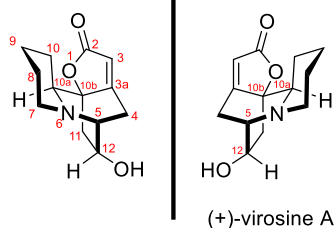
Physical and spectroscopic data from niruroidine are consistent with those reported in the literature.^[235]

Optical rotation data from (-)-(5R,9aR,9bS,11R)-niruroidine (**383**) is consistent with that which is reported in the literature.^[235]

Bubbialidine (379)		
		• MW : 221,26 g.mol⁻¹ • EM : 221,11 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₂H₁₅NO₃
Bubbialidine (rac-379) was synthesized concurrently with niruroidine (rac-383) (<i>vide supra</i>) and was obtained as a white solid (7 mg, 0.032 mmol, 21% over 3 steps). (-)-(5R,9aS,9bS,11R)-bubbialidine (379): The title compound was prepared according to the same procedure from (-)-(6R,7aS)-531a (146 mg, 0.438 mmol) and NaBH₃CN (275 mg, 4.38 mmol) in THF (4.4 mL) and AcOH (4.4 mL); subsequent 1,6-aza-Michael cyclization in MeOH/NEt₃ (10:1; 22 mL) yielded Diastereomer A (minor, 16 mg, 0.048 mmol) which was then treated with HF-Pyridine (70%, 0.10 mL, 3.85 mmol) in THF (1 mL), affording the title compound as an off-white solid (15 mg, 0.068 mmol, 15% over 3 steps).		
m.p. 160-164 °C [lit.^[315] 127-130 °C]. R_f = 0.25 (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90). (-)-(5R,9aS,9bS,11R)-bubbialidine (379): [α]_D²⁵ = -88.3 (<i>c</i> = 0.13, MeOH) [lit.^[229] -85 (<i>c</i> = 1.47, MeOH)]. FTIR (neat): 3400, 2956, 2924, 2854, 1754, 1737, 1650, 1461, 1255, 1082, 921, 849 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H, H₃), 4.45 (dt, <i>J</i> = 9.5, 3.4 Hz, 1H, H₁₁), 3.51 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.1 Hz, 1H, H_{9a}), 3.12 – 3.08 (m, 1H, H₅), 3.07 – 3.02 (m, 1H, H_{7b}), 3.01 – 2.97 (m, 2H, H_{4aβ}), 2.93 (brs, 1H, -OH), 2.76 – 2.68 (m, 1H, H_{7a}), 2.67 (dd, <i>J</i> = 12.9, 9.5 Hz, 1H, H_{10a}), 1.86 – 1.65 (m, 3H, H_{9a,8aβ}), 1.51 (dd, <i>J</i> = 12.9, 3.1 Hz, 1H, H_{10b}), 1.15 – 0.98 (m, 1H, H_{9b}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C₂), 171.2 (C_{3a}), 112.9 (C₃), 84.1 (C_{9b}), 67.5 (C₁₁), 63.0 (C_{9a}), 55.6 (C₅), 50.9 (C₇), 40.5 (C₁₀), 27.0 (C₈), 25.2 (C₉), 21.8 (C₄). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 220.1 (100) [M-H]⁻. HRMS (ESI): calculated for C₁₂H₁₄NO₃ [M-H]⁻ 220.0979, found 220.0971.		

Physical and spectroscopic data from bubbialidine are consistent with those reported in the literature.^[229,315] Optical rotation data from (-)-(5R,9aS,9bS,11R)-bubbialidine (**379**) is consistent with that which is reported in the literature.^[229]

Virosine A (**384**)



- MW : 235,28 g.mol⁻¹
- EM : 235,12 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₃H₁₇NO₃

To a stirred solution of **537a** (175 mg, 0.447 mmol) in argon-degassed MeCN (9 mL) was added triphenylphosphine (586 mg, 2.24 mmol) at room temperature. The mixture was stirred overnight at room temperature, and all volatiles were removed *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in a THF/AcOH 1:1 mixture (9 mL), and was stirred 7 hours at room temperature, after which time sodium cyanoborohydride (281 mg, 4.47 mmol) was added. The reaction mixture was stirred another 30 minutes at room temperature, before water (10 mL) and brine (5 mL) were added to quench the reaction. The aqueous solution was then extracted with EtOAc (6 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Filtration through a short pad of silica gel, eluting with Et₂O/CH₂Cl₂/Petroleum ether (8:2:90 to 32:8:60), afforded the protected natural products as a mixture of diastereomers in a 40:60 ratio in favor of TBS-protected virosine B. Both diastereomers could be roughly separated, but are also easily separated after the subsequent step. The resulting diastereoenriched mixtures were each dissolved in THF (0,05M) and transferred to a HDPE reactor, before hydrogen fluoride (70% in pyridine, 100 equiv.) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred 24 hours at room temperature, before an aqueous solution of K₂CO₃ (8.1 M, 100 equiv.) was added to quench the reaction. The resulting mixture was further diluted with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (~5 mL), water (3 mL), and EtOAc (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (6 x 15 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/CH₂Cl₂ (0:100 to 50:50), afforded (after combining the fractions from each batch) (±)-virosine A (rac-**384**) (20 mg, 0.085 mmol, **19%** over 4 steps) as a colorless oil and virosine B (rac-**388**) (30 mg, 0.128 mmol, **29%** over 4 steps) as a white crystalline solid.

(+)-(5S,10aR,10bR,12S)-virosine A (**384**): The title compound was prepared according to the above procedure from (+)-(6S,7aR)-**537a** (155 mg, 0.396 mmol) and PPh₃ (519 mg, 1.98 mmol) in MeCN (7.9 mL); subsequent 1,6-aza-Michael cyclization in THF/AcOH (1:1; 8 mL) followed by reduction with NaBH₃CN (249 mg, 3.96 mmol) afforded the TBS-protected virosines (69 mg, 0.197 mmol) as a mixture of diastereomers (40:60 in favor of TBS-virosine B). Deprotection of the silyl group with HF-Pyridine (70%, 0.52 mL, 20.0 mmol) in THF (4 mL), afforded the title compound as a colorless oil (16 mg, 0.068 mmol, **17%** over 4 steps).

R_f = 0.27 (Et₂O/CH₂Cl₂ 40:60).

(+)-(5S,10aR,10bR,12S)-virosine A (**384**): [α]_D²⁵ = +71.7 (*c* = 0.15, MeOH) [lit.^[236] +71 (*c* = 0.10, MeOH, 20 °C)].

FTIR (neat): 3450, 2924, 2853, 1750, 1736, 1637, 1260, 1149 cm⁻¹.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, **H₃**), 4.40 – 4.34 (m, 1H, **H₁₂**), 2.98 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, **H_{4 α}**), 2.93 – 2.87 (m, 2H, **H_{5,7 α}**), 2.82 – 2.77 (m, 1H, **H_{4 β}**), 2.76 – 2.67 (m, 3H, **H_{7 β ,10 α ,11}**), 2.01 (brs, 1H, **-OH**), 1.80 (brd, *J* = 13.7 Hz, 1H, **H_{9 α}**), 1.59 – 1.52 (m, 2H, **H_{8 $\alpha\beta$}**), 1.52 – 1.43 (m, 1H, **H_{10 α}**), 1.46 (dd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 1H, **H₁₁**), 1.34 – 1.24 (m, 1H, **H_{9 β}**), 0.85 (ddd, *J* = 23.6, 12.3, 4.1 Hz, 1H, **H_{10 β}**).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 174.18 (C₂), 174.14 (C_{3a}), 111.6 (C₃), 84.5 (C_{10b}), 65.3 (C_{10a}), 65.1 (C₁₂), 59.0 (C₅), 52.8 (C₇), 40.9 (C₁₁), 29.5 (C₄), 26.7 (C₈), 25.7 (C₁₀), 24.0 (C₉).

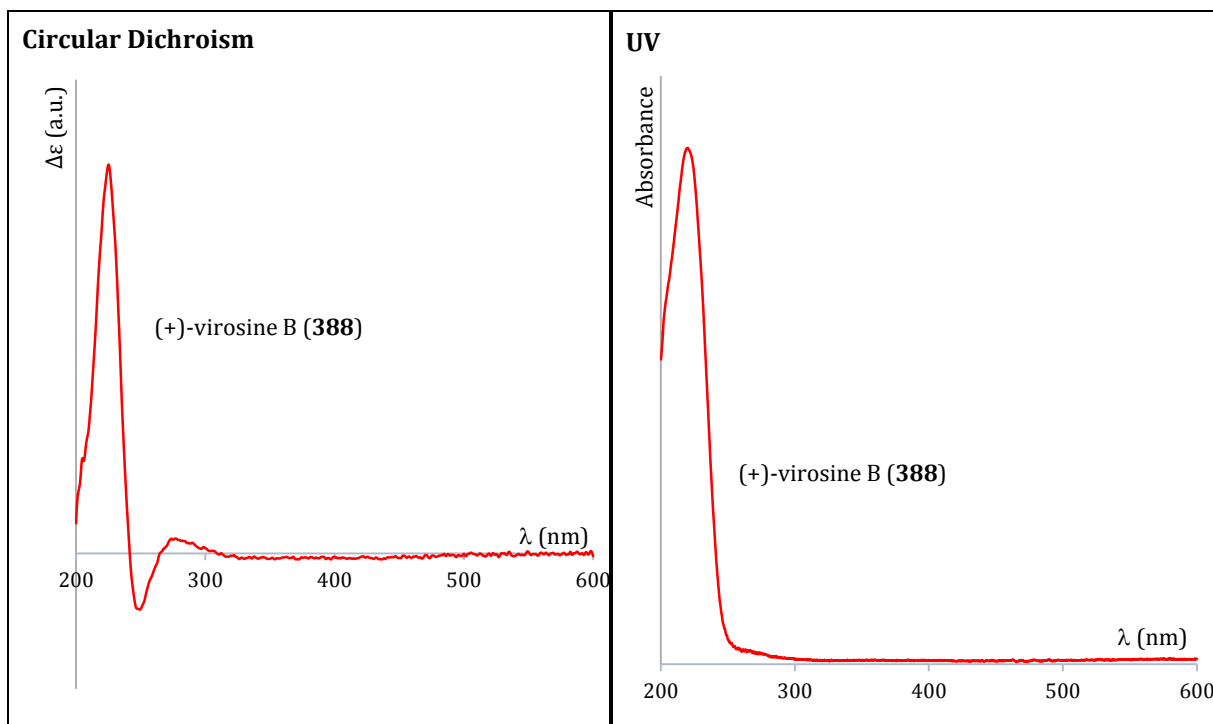
LRMS (ESI): *m/z* (%) = 234.1 (100) [M-H]⁻.

HRMS (ESI): calculated for C₁₃H₁₆NO₃ [M-H]⁻ 234.1135, found 234.1137.

Physical and spectroscopic data from virosine A are consistent with those reported in the literature.^[232,236,237,313] Optical rotation data from (+)-(5S,10aR,10bR,12S)-virosine A (**384**) is consistent with that which is reported in the literature.^[236]

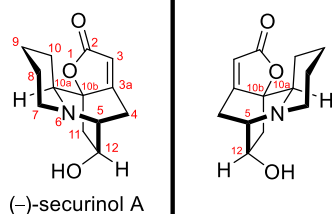
Virosine B (**388**)

(+)-virosine B	• MW : 235,28 g.mol⁻¹ • EM : 235,12 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₁₇NO₃
Virosine B (rac-388) was synthesized concurrently with virosine A (rac-384) (<i>vide supra</i>) and was obtained as a white crystalline solid (30 mg, 0.128 mmol, 29% over 4 steps). (+)-(5S,10aS,10bR,12S)-virosine B (388): The title compound was prepared according to the same procedure from (+)-(6S,7aR)-537a (155 mg, 0.396 mmol) and PPh₃ (519 mg, 1.98 mmol) in MeCN (7.9 mL); subsequent 1,6-aza-Michael cyclization in THF/AcOH (1:1; 8 mL) followed by reduction with NaBH₃CN (249 mg, 3.96 mmol) afforded the TBS-protected Virosines (69 mg, 0.197 mmol) as a mixture of diastereomers (40:60 in favor of Virosine B). Deprotection of the silyl group with HF-Pyridine (70%, 0.52 mL, 20.0 mmol) in THF (4 mL), afforded the title compound as a colorless oil (25 mg, 0.106 mmol, 27% over 4 steps).	
m.p. 140-142 °C. R_f = 0.35 (Et₂O/CH₂Cl₂ 40:60). (+)-(5S,10aS,10bR,12S)-virosine B (388): [α]_D²⁵ = +90.1 (<i>c</i> = 0.10, MeOH) [lit.^[236] +92 (<i>c</i> = 0.10, MeOH, 20 °C), <u>reported as being the opposite enantiomer</u>]. FTIR (neat): 3450, 2937, 2853, 2786, 1749, 1733, 1652, 1152, 1050 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.61 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, H₃), 4.22 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.1 Hz, 1H, H₁₂), 3.11 (dt, <i>J</i> = 19.2, 2.0 Hz, 1H, H_{4α}), 2.94 – 2.90 (m, 1H, H₅), 2.84 – 2.74 (m, 3H, H_{4β}, H_{7α}, H_{11α}), 2.66 (td, <i>J</i> = 10.6, 4.1 Hz, 1H, H_{7β}), 2.22 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H, H_{10α}), 2.07 (brs, 1H, -OH), 1.89 – 1.83 (m, 1H, H_{9α}), 1.64 (brd, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H, H_{10α}), 1.60 – 1.49 (m, 2H, H_{8$\alpha\beta$}), 1.37 (ddd, <i>J</i> = 15.1, 11.9, 3.6 Hz, 1H, H_{10β}), 1.33 – 1.23 (m, 1H, H_{9β}), 1.20 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H, H_{11β}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 176.7 (C₂), 174.5 (C_{3α}), 108.8 (C₃), 85.1 (C_{10β}), 66.8 (C₁₂), 63.3 (C_{10α}), 57.6 (C₅), 52.6 (C₇), 36.5 (C₁₁), 26.8 (C₈), 25.9 (C₁₀), 24.7 (C₉), 23.1 (C₄). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 236.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₃H₁₈NO₃ [M+H]⁺ 236.1280, found 236.1278.	



Physical and spectroscopic data from virosine B are consistent with those reported in the literature.^[232,236,237] Chiro-optical & optical rotation data from (+)-(5S,10aS,10bR,12S)-viroisine B (**388**) is consistent in absolute value but contradictory in sign with that which is reported in the literature.^[236]

Securinol A (**387**)



- MW : 235,28 g.mol⁻¹
- EM : 235,12 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₃H₁₇NO₃

To a stirred solution of **537b** (200 mg, 0.51 mmol) in argon-degassed MeCN (10 mL) was added triphenylphosphine (669 mg, 2.55 mmol) at room temperature. The mixture was stirred overnight at room temperature, and all volatiles were removed *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in a THF/AcOH 1:1 mixture (10 mL), and sodium cyanoborohydride (321 mg, 5.10 mmol) was added to the resulting solution at room temperature. The reaction mixture was stirred 30 minutes at room temperature, before water (10 mL) and brine (10 mL) were added to quench the reaction. The mixture was further diluted with EtOAc (20 mL), and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (6 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude material was dissolved in MeOH (10 mL) and CH₂Cl₂ (1 mL). Et₃N (2.12 mL, 15.3 mmol) was then added at room temperature and the reaction mixture was stirred overnight, before all volatiles were removed *in vacuo*. Alternatively, the reduction reaction mixture can be worked-up with an aqueous solution of Et₃N (1 equiv. vs AcOH) in 10 mL of H₂O, and extracted with EtOAc (6 x 10 mL). When doing so, the material is fully cyclized after removing all volatiles *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in THF (10 mL) and transferred to a HDPE reactor, before hydrogen fluoride (70% in pyridine, 1.32 mL, 51 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred 24 hours at room temperature, before an aqueous solution of K₂CO₃ (8.1 M, 6.3 mL, 51 mmol) was added to quench the reaction. The resulting solution was further diluted with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL), water (3 mL), and EtOAc (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (6 x 15 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with Et₂O/CH₂Cl₂ (0:100 to 20:80) then MeOH/Et₂O (10:90), afforded episecurinol A (rac-**391**) (34.0 mg, 0.145 mmol, **28%** over 4 steps) as a white crystalline solid. The more polar fractions were further purified by trituration with ice-cold Et₂O (3 x 2 mL) to remove most of the Ph₃PO impurity, followed by preparative thin layer chromatography, eluting with MeOH/CH₂Cl₂ (5:95), which afforded securinol A (rac-**387**) (6.0 mg, 0.026 mmol, **6%** over 4 steps) as a colorless oil.

(-)-(5R,10aS,10bS,12S)-securinol A (**387**): The title compound was prepared according to the above procedure from (-)-(6R,7aR)-**537b** (30 mg, 0.077 mmol) and PPh₃ (39 mg, 0.149 mmol) in MeCN (1.5 mL); subsequent reduction with NaBH₃CN (48 mg, 0.77 mmol) in THF/AcOH (1:1; 1.5 mL), followed by 1,6-aza-Michael cyclization during Et₃N aq. work-up and deprotection of the silyl group with HF-Pyridine (70%, 0.20 mL, 7.7 mmol) in THF (1.5 mL), afforded the title compound as a colorless oil (1.1 mg, 0.0047 mmol, **6%** over 4 steps).

R_f = 0.60 (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90).

(-)-(5R,10aS,10bS,12S)-securinol A (**387**): [α]_D²⁵ = -50.2 (*c* = 0.08, MeOH) [lit.^[232] -57 (*c* = 0.27, MeOH, 20 °C)].

FTIR (neat): 3409, 2928, 2854, 1760, 1732, 1650, 1454, 1182, 1144, 1024, 990 cm⁻¹.

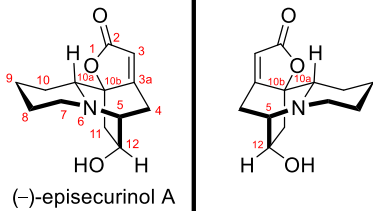
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H₃**), 4.19 (ddd, *J* = 9.1, 2.7, 1.6 Hz, 1H, **H₁₂**), 3.24 (dd, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1H, **H_{10a}**), 3.06 – 2.91 (m, 4H, **H_{4α,5,7αβ}**), 2.45 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, **H_{4β}**), 2.16 (dd, *J* = 13.3, 1.6 Hz, 1H, **H_{11α}**), 1.98 (dd, *J* = 13.3, 9.1 Hz, 1H, **H_{9β}**), 1.83 – 1.74 (m, 1H, **H_{9α}**), 1.66 – 1.51 (m, 2H, **H_{8α,10α}**), 1.49 – 1.28 (m, 2H, **H_{8β,9β}**), 1.00 – 0.83 (m, 1H, **H_{10β}**).

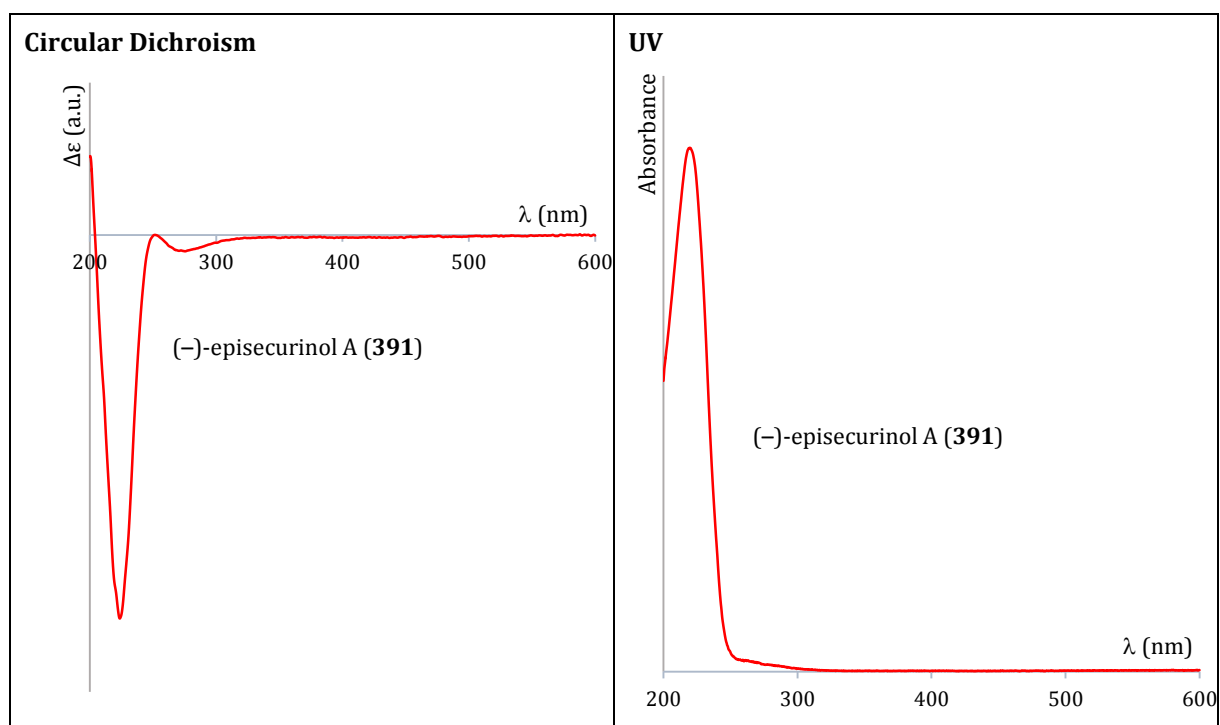
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (**C₂**), 172.5 (**C_{3a}**), 112.6 (**C₃**), 84.9 (**C_{10b}**), 70.1 (**C₁₂**), 63.2 (**C_{10a}**), 59.2 (**C₅**), 53.1 (**C₇**), 41.4 (**C₁₁**), 30.7 (**C₄**), 26.3 (**C₈**), 24.8 (**C₁₀**), 23.0 (**C₉**).

LRMS (ESI): *m/z* (%) = 236.1 (100) [M+H]⁺.

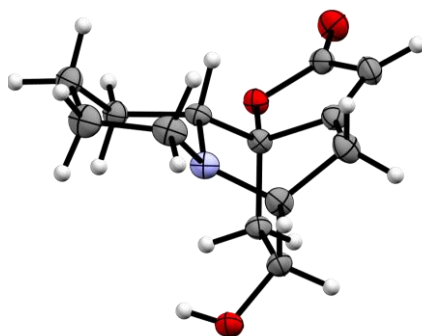
HRMS (ESI): calculated for C₁₃H₁₈NO₃ [M+H]⁺ 236.1281, found 236.1283.

Physical and spectroscopic data from compound securinol A are consistent with those reported in the literature.^[232,240] Optical rotation data from (–)-(5R,10aS,10bS,12S)-securinol A (**387**) is consistent with that which is reported in the literature.^[232]

Episecurinol A (391)		
 (-)-episecurinol A		• MW : 235,28 g.mol⁻¹ • EM : 235,12 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₁₇NO₃
Episecurinol A (rac-391) was synthesized concurrently with securinol A (rac-387) (<i>vide supra</i>) and was obtained as a white crystalline solid (34.0 mg, 0.145 mmol, 28% over 4 steps). (-)-(5R,10aR,10bS,12S)-episecurinol A (391): The title compound was prepared according to the same procedure from (-)-(6R,7aR)-537b (30 mg, 0.077 mmol) and PPh₃ (39 mg, 0.149 mmol) in MeCN (1.5 mL); subsequent reduction with NaBH₃CN (48 mg, 0.77 mmol) in THF/AcOH (1:1; 1.5 mL), followed by 1,6-aza-Michael cyclization during Et₃N aq. work-up and deprotection of the silyl group with HF-Pyridine (70%, 0.20 mL, 7.7 mmol) in THF (1.5 mL), afforded the title compound as a colorless oil (5 mg, 0.021 mmol, 27% over 4 steps).		
m.p. 163-165 °C. R_f = 0.39 (Et₂O/CH₂Cl₂ 30:70). (-)-(5R,10aR,10bS,12S)-episecurinol A (391): [α]_D²⁵ = -94.0 (<i>c</i> = 0.16, EtOH) [lit.^[232] -97 (<i>c</i> = 0.37, EtOH, 25 °C), <u>reported as being the opposite enantiomer</u>]. FTIR (neat): 3440, 2920, 2850, 1761, 1738, 1650, 1456, 1418, 1089, 1001, 897 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, H₃), 3.76 – 3.68 (m, 1H, H₁₂), 3.22 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H, -OH), 3.02 (dt, <i>J</i> = 19.6, 2.5 Hz, 1H, H_{4α}), 2.87 – 2.78 (m, 2H, H_{5,7α}), 2.74 – 2.60 (m, 2H, H_{4β,7β}), 2.35 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H_{10a}), 2.12 (dd, <i>J</i> = 13.5, 3.8 Hz, 1H, H_{11α}), 1.99 – 1.90 (m, 1H, H_{9α}), 1.86 (dd, <i>J</i> = 13.5, 9.4 Hz, 1H, H_{11β}), 1.76 (brd, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H, H_{10α}), 1.72 – 1.59 (m, 2H, H_{8$\alpha\beta$}), 1.51 (ddd, <i>J</i> = 23.0, 12.1, 3.6 Hz, 1H, H_{10β}), 1.42 – 1.23 (m, 1H, H_{9β}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (C_{3a}), 173.8 (C₂), 109.7 (C₃), 84.0 (C_{10b}), 68.1 (C₁₂), 65.6 (C_{10a}), 60.0 (C₅), 53.1 (C₇), 35.9 (C₁₁), 27.0 (C₈), 26.2 (C₁₀), 25.3 (C₄), 24.9 (C₉). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 234.1 (100) [M-H]⁻. HRMS (ESI): calculated for C₁₃H₁₆NO₃ [M-H]⁻ 234.1135, found 234.1135.		



X-Ray crystallographic data:



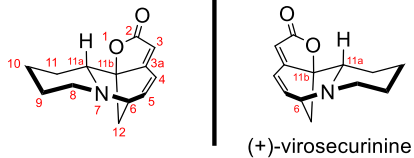
ORTEP view of (-)-episecurinol A (**391**).

Crystal data and structure refinement for (-)-**391**.

Empirical formula	$C_{13}H_{17}NO_3$	
Formula weight	235.27	
Temperature	153(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1$	
Unit cell dimensions	$a = 8.14400(10)$ Å $b = 6.47990(10)$ Å $c = 11.36230(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 104.5690(10)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$580.334(13)$ Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.346 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.781 mm ⁻¹	
F(000)	252	
Crystal size	0.100 x 0.080 x 0.080 mm ³	
Theta range for data collection	4.020 to 75.732°	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -8 ≤ k ≤ 8, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	8906	
Independent reflections	2380 [$R_{\text{int}} = 0.0152$]	
Completeness to theta = 67.684°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.84628	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2380 / 1 / 158	
Goodness-of-fit on F^2	1.006	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0245$, $wR_2 = 0.0656$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.0246$, $wR_2 = 0.0657$	
Absolute structure parameter	0.06(3)	
Extinction coefficient	0.055(3)	
Largest diff. peak and hole	0.172 and -0.146 e.Å ⁻³	

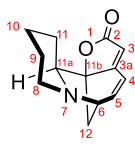
Physical and spectroscopic data from episecurinol A are consistent with those reported in the literature.^[232]

Chiro-optical & optical rotation data from (-)-(5R,10aR,10bS,12S)-episecurinol A (**391**) is consistent in absolute value but contradictory in sign with that which is reported in the literature.^[232]

Securinine (399) / Virosecurinine (398)		
 (+)-virosecurinine		• MW : 217,27 g.mol⁻¹ • EM : 217,11 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₃H₁₅NO₂
To a stirred solution of triphenylphosphine (34 mg, 0.129 mmol) in argon-degassed THF (0.5 mL) was added DIAD (27 μL, 0.140 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred 5 minutes before a precipitate was observed, and a solution of virosine B (rac-388) (10.0 mg, 0.043 mmol) in argon-degassed THF (0.35 mL) was added at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour until the precipitate had dissolved and the solution turned greenish. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) was then added to quench the reaction, and the resulting mixture was further diluted with water (1 mL), brine (1 mL) and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (60:40), followed by a second column chromatography on silica gel, eluting with Acetone/Toluene (6:94), afforded securinine (rac-399) (7.0 mg, 0.032 mmol, 74%) as an off-white solid. (+)-(6R,11aS,11bR)-virosecurinine (398): The title compound was prepared according to the above procedure from (+)-virosine B (388) (10 mg, 0.043 mmol), PPh₃ (67 mg, 0.255 mmol) and DIAD (58 μL, 0.298 mmol) in THF (1.7 mL) and was obtained as an off-white solid (8 mg, 0.038 mmol, 87%). m.p. 136-140 °C [lit.^[294] 142-144 °C]. R_f = 0.32 (EtOAc). (+)-(6R,11aS,11bR)-virosecurinine (398): [α]_D²⁵ = +978 (<i>c</i> = 0.25, EtOH) [lit.^[224] +1035 (<i>c</i> = 0.43, EtOH)]. FTIR (neat): 2930, 2850, 2788, 1753, 1631, 1256, 1183, 1108, 1087, 899 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H, H₄), 6.40 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.3 Hz, 1H, H₅), 5.53 (s, 1H, H₃), 3.81 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, H₆), 2.96 (dt, <i>J</i> = 10.4, 3.7 Hz, 1H, H_{8α}), 2.50 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H, H_{12β}), 2.46 – 2.37 (m, 1H, H_{8β}), 2.10 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.5 Hz, 1H, H_{11α}), 1.93 – 1.82 (m, 1H, H_{10α}), 1.77 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H, H_{12α}), 1.69 – 1.46 (m, 4H, H_{9$\alpha\beta$}, H_{11$\alpha\beta$}), 1.33 – 1.13 (m, 1H, H_{10β}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C₂), 170.2 (C_{3α}), 140.3 (C_{5/4}), 121.6 (C_{4/5}), 105.3 (C₃), 89.7 (C_{11b}), 63.2 (C_{11a}), 59.0 (C₆), 48.9 (C₈), 42.5 (C₁₂), 27.4 (C₁₁), 26.0 (C₉), 24.7 (C₁₀). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 218.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₃H₁₆NO₂ [M+H]⁺ 218.1175, found 218.1182.		

Physical and spectroscopic data from securinine are consistent with those reported in the literature.^[298,302,306] Optical rotation data from (+)-(6R,11aS,11bR)-virosecurinine (**398**) is consistent with that which is reported in the literature.^[224]

Allosecurinine (**397**) / Viroallosecurinine (**396**)



(+)-viroallosecurinine

- MW : 217,27 g.mol⁻¹
- EM : 217,11 g.mol⁻¹
- Formula : C₁₃H₁₅NO₂

To a stirred solution of triphenylphosphine (167 mg, 0.637 mmol) in argon-degassed THF (3.25 mL) was added DIAD (110 μ L, 0.701 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred 5 minutes before a precipitate was observed, and a solution of virosine A (rac-**384**) (10.0 mg, 0.043 mmol) in argon-degassed THF (1 mL) was added at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight, before a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) was then added to quench the reaction. The resulting mixture was further diluted with water (1 mL), brine (1 mL) and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/Cyclohexane (60:40 to 100:0), then changing to Acetone/CH₂Cl₂ (40:60), afforded allosecurinine (rac-**397**) (9.4 mg, 0.043 mmol, **99%**) as a yellow oil.

(+)-(6R,11aR,11bR)-viroallosecurinine (**396**): The title compound was prepared according to the above procedure from (+)-virosine B (**388**) (10 mg, 0.043 mmol), PPh₃ (34 mg, 0.129 mmol) and DIAD (28 μ L, 0.140 mmol) in THF (0.9 mL) and was obtained as a colorless oil (8 mg, 0.038 mmol, **87%**).

R_f = 0.25 (Acetone/CH₂Cl₂ 40:60).

(+)-(6R,11aR,11bR)-viroallosecurinine (**396**): [α]_D²⁵ = +1033 (*c* = 0.05, EtOH) [lit.^[289] +1068 (*c* = 1.2, EtOH)].

FTIR (neat): 2932, 2850, 1753, 1698, 1671, 1636, 1542, 1397, 1276, 751 cm⁻¹.

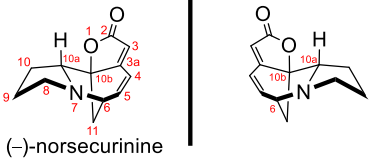
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H, **H₅**), 6.66 (dd, *J* = 9.1, 0.9 Hz, 1H, **H₄**), 5.74 (s, 1H, **H₃**), 3.93 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, **H₆**), 3.67 (dd, *J* = 13.1, 3.4 Hz, 1H, **H_{11a}**), 2.83 – 2.73 (m, 2H, **H_{8a}**), 2.69 (dd, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1H, **H₁₂**), 1.93 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, **H_{12a}**), 1.75 – 1.62 (m, 3H, **H_{9a}**), 1.50 – 1.30 (m, 2H, **H₁₀**), 1.22 – 1.06 (m, 1H, **H₁₁**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (**C₂**), 167.4 (**C_{3a}**), 148.3 (**C_{4/5}**), 123.0 (**C_{5/4}**), 109.4 (**C₃**), 91.7 (**C_{11b}**), 60.9 (**C_{11a}**), 59.0 (**C₆**), 43.8 (**C₈**), 42.7 (**C₁₂**), 22.1 (**C₁₀**), 21.1 (**C₁₁**), 18.5 (**C₉**).

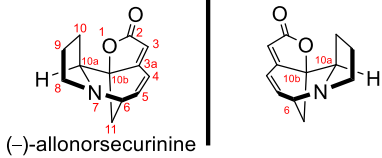
LRMS (ESI): *m/z* (%) = 218.1 (100) [M+H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₁₃H₁₆NO₂ [M+H]⁺ 218.1175, found 218.1174.

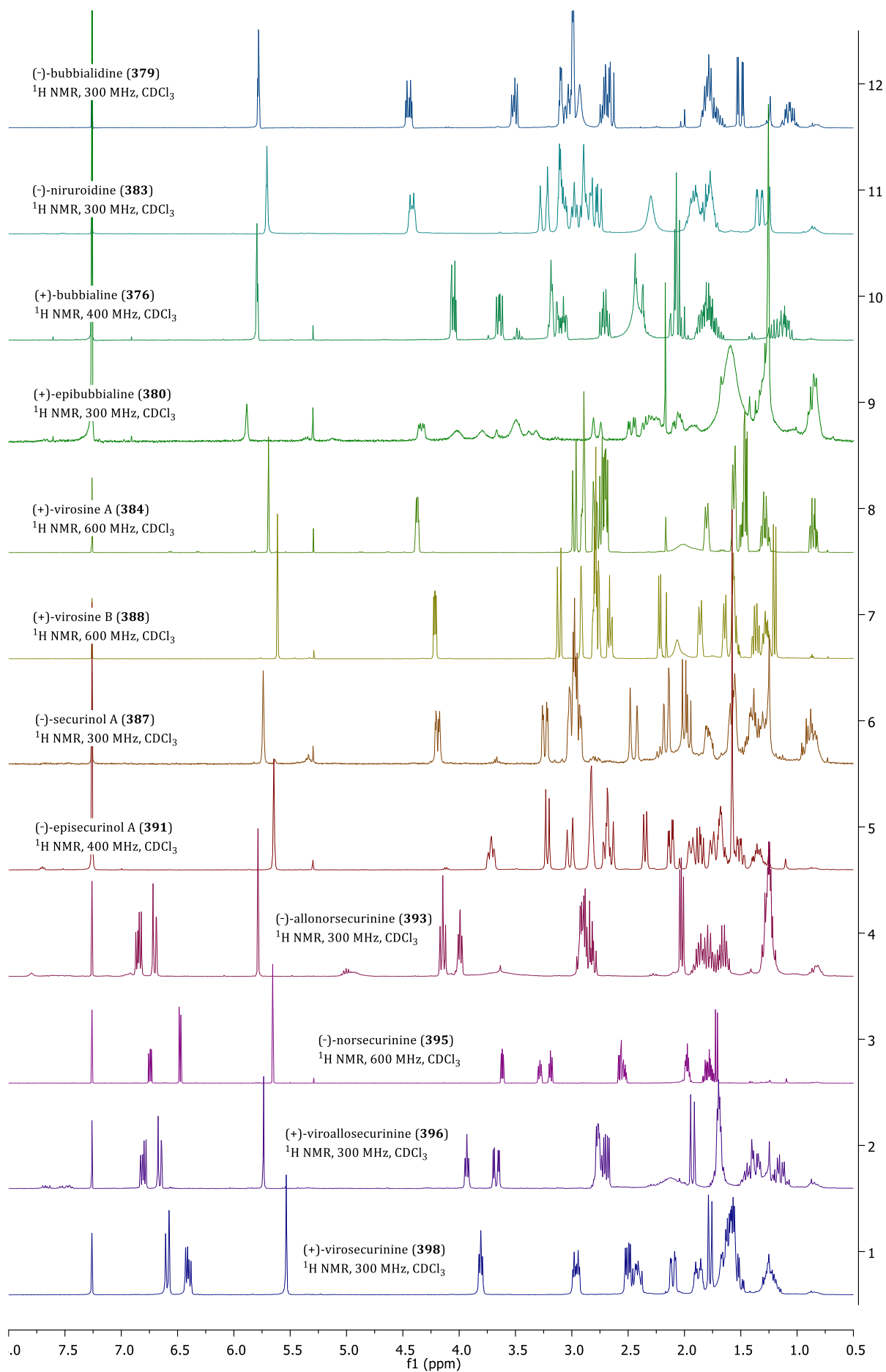
Physical and spectroscopic data from allosecurinine are consistent with those reported in the literature.^[289,298,376] Optical rotation data from (+)-(6R,11aR,11bR)-viroallosecurinine (**396**) is consistent with that which is reported in the literature.^[289]

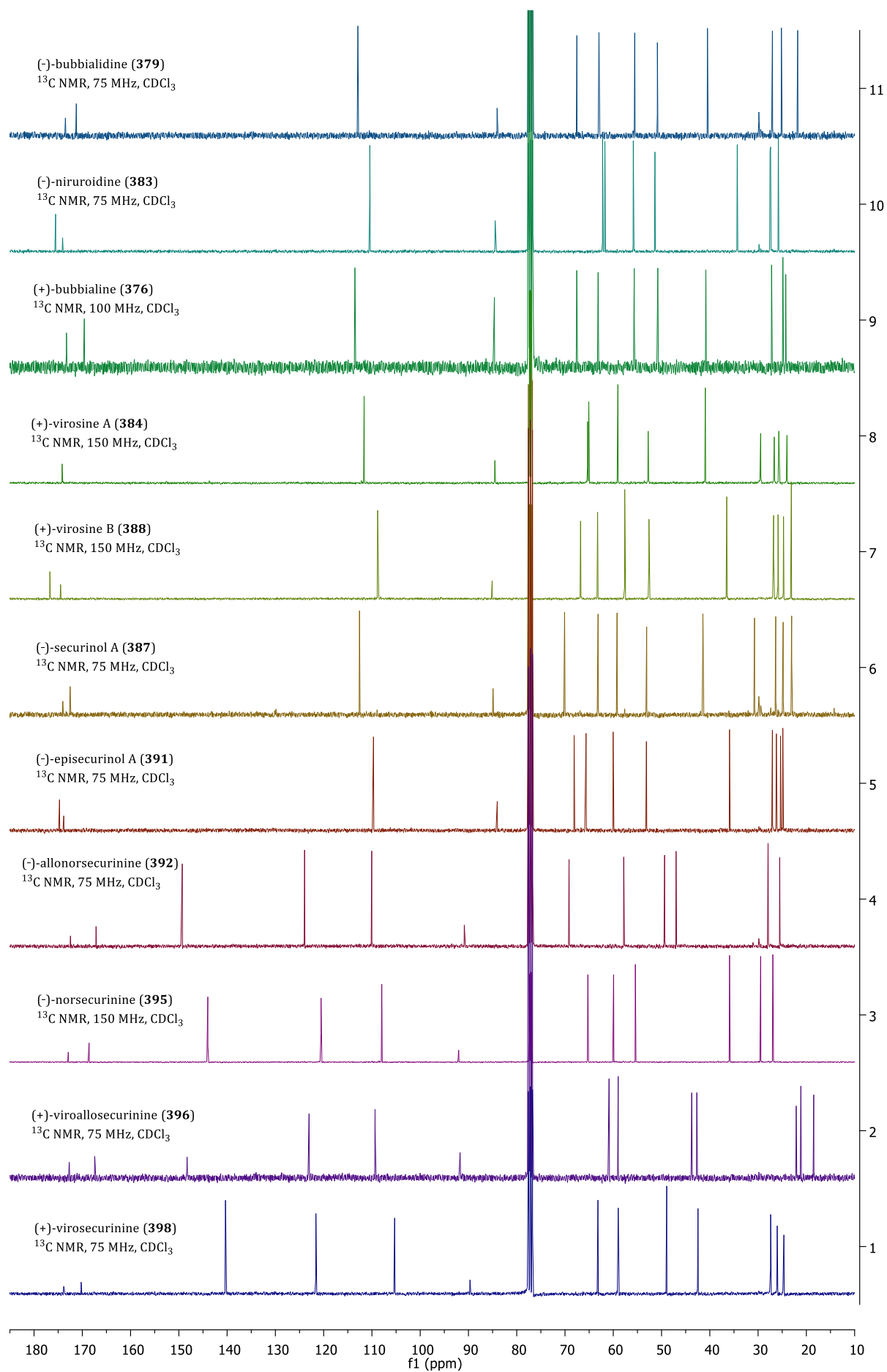
Norsecurinine (395)		
 (-)-norsecurinine		• MW : 203,24 g.mol⁻¹ • EM : 203,09 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₂H₁₃NO₂
To a stirred solution of triphenylphosphine (28 mg, 0.107 mmol) in argon-degassed THF (0.5 mL) was added DIAD (23 μL, 0.117 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred 5 minutes before a precipitate was observed, and a solution of niruroidine (rac-383) (8.0 mg, 0.036 mmol) in argon-degassed THF (0.4 mL) was added at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 3 hours, before a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) was added to quench the reaction. The resulting mixture was further diluted with water (1 mL), brine (1 mL) and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (6 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting first with EtOAc, then changing to MeOH/CH₂Cl₂ (10:90), afforded norsécurinine (rac-395) (6.0 mg, 0.030 mmol, 83%) as a white solid. (-)-(6S,10aR,10bS)-norsecurinine (395): The title compound was prepared according to the above procedure from (-)-niruroidine (383) (10 mg, 0.045 mmol), PPh₃ (35 mg, 0.134 mmol) and DIAD (28 μL, 0.140 mmol) in THF (2 mL) and was obtained as a white solid (9.1 mg, 0.045 mmol, 99%). m.p. 76-79 °C [lit.^[233] 81-82 °C]. R_f = 0.41 (Silica gel, MeOH/CH₂Cl₂). (-)-(6S,10aR,10bS)-norsecurinine (395): [α]_D²⁵ = -247.1 (<i>c</i> = 0.55, EtOH) [lit.^[235] -256 (<i>c</i> = 0.1, EtOH, 20 °C)]. FTIR (neat): 2967, 2873, 1747, 1633, 1455, 1217, 1179, 1108, 1038, 909, 669 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (dd, <i>J</i> = 9.0, 6.4 Hz, 1H, H₅), 6.48 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, H₄), 5.66 (s, 1H, H₃), 3.62 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.9 Hz, 1H, H₆), 3.28 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.8 Hz, 1H, H_{8α}), 3.19 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.4 Hz, 1H, H_{10a}), 2.57 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.7 Hz, 1H, H_{11β}), 2.55 – 2.51 (m, 1H, H_{8β}), 2.02 – 1.93 (m, 2H, H_{10aβ}), 1.84 – 1.73 (m, 2H, H_{9aβ}), 1.73 – 1.70 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H, H_{11α}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C₂), 168.6 (C_{3a}), 144.0 (C_{4/5}), 120.5 (C_{5/4}), 108.0 (C₃), 92.0 (C_{10b}), 65.3 (C_{10a}), 59.9 (C₆), 55.4 (C₈), 35.9 (C₁₁), 29.5 (C₁₀), 26.9 (C₉). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 204.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₂H₁₄NO₂ [M+H]⁺ 204.1019 found 204.1020.		

Physical and spectroscopic data from norsecurinine are consistent with those reported in the literature.^[235,302,312,314] Optical rotation data from (-)-(6S,10aR,10bS)-norsecurinine (**395**) is consistent with that which is reported in the literature.^[235]

Allonorsecurinine (393)		
		• MW : 203,24 g.mol⁻¹ • EM : 203,09 g.mol⁻¹ • Formula : C₁₂H₁₃NO₂
To a stirred solution of triphenylphosphine (35 mg, 0.135 mmol) in argon-degassed THF (0.4 mL) was added DIAD (29 μL, 0.146 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred 5 minutes before a precipitate was observed, and a solution of bubbialidine (rac-379) (10.0 mg, 0.045 mmol) in argon-degassed THF (0.4 mL) was added at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight, before a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 mL) was added to quench the reaction. The resulting mixture was further diluted with water (0.5 mL), brine (0.5 mL) and EtOAc (3 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 3 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated <i>in vacuo</i>. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc, then changing to MeOH/CH₂Cl₂ (10:90), afforded allonorsécurinine (rac-393) (7.0 mg, 0.034 mmol, 77%) as a yellow-ish solid. (-)-(6S,10aS,10bS)-allonorsecurinine (393): The title compound was prepared according to the above procedure from (-)-bubbialidine (379) (2.0 mg, 0.009 mmol), PPh₃ (35 mg, 0.134 mmol) and DIAD (29 μL, 0.144 mmol) in THF (1.3 mL) and was obtained as a yellow-ish oil (1.0 mg, 0.005 mmol, 55%).		
m.p. 79-82 °C. R_f = 0.37 (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90). (-)-(6S,10aS,10bS)-allonorsecurinine (393): [α]_D²⁵ = -715 (<i>c</i> = 0.01, EtOH) [lit.^[305] -441 (<i>c</i> = 0.3, EtOH)]. FTIR (neat): 2959, 2921, 2851, 1755, 1631, 1460, 1377, 1261, 1094, 800 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.4 Hz, 1H, H₅), 6.70 (dd, <i>J</i> = 9.1, 0.9 Hz, 1H, H₄), 5.78 (s, 1H, H₃), 4.14 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, H_{10a}), 3.97 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, H₆), 2.97 – 2.77 (m, 3H, H_{8$\alpha\beta$}, H_{11β}), 2.03 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H, H_{11α}), 1.96 – 1.57 (m, 3H, H_{9$\alpha\beta$}, H_{10α}), 1.33 – 1.17 (m, 1H, H_{10β}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (C₂), 167.1 (C_{3a}), 149.3 (C_{5/4}), 124.0 (C_{4/5}), 110.0 (C₃), 90.9 (C_{10b}), 69.2 (C_{10a}), 57.8 (C₆), 49.4 (C₈), 47.0 (C₁₁), 27.9 (C₉), 25.5 (C₁₀). LRMS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 204.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI): calculated for C₁₂H₁₄NO₂ [M+H]⁺ 204.1019 found 204.1017.		

Physical and spectroscopic data from allonorsecurinine are consistent with those reported in the literature.^[305,312,314] Optical rotation data from (-)-(6S,10aS,10bS)-allonorsecurinine (**393**) is consistent with that which is reported in the literature.^[305]





Références

- [1] A. Varvoglis, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5739–5744.
- [2] P. A. Swain, *Bull. Hist. Chem.* **2005**, *30*, 9.
- [3] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762–785.
- [4] V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, Chichester, West Sussex, **2013**.
- [5] R. J. Hach, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321–4324.
- [6] G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446–448.
- [7] C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753–7759.
- [8] C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 154–160.
- [9] A. Ozanne, L. Pouységu, D. Depernet, B. François, S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903–2906.
- [10] K. Niedermann, J. M. Welch, R. Koller, J. Cvengroš, N. Santschi, P. Battaglia, A. Togni, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5753–5761.
- [11] T. Hokamp, L. Mollari, L. C. Wilkins, R. L. Melen, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8306–8309.
- [12] A. Schröckeneder, D. Stichnoth, P. Mayer, D. Trauner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1523–1527.
- [13] R. M. Moriarty, O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *7*.
- [14] H. Pinto de Magalhães, A. Togni, H. P. Lüthi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11799–11805.
- [15] O. Neiland, B. Karele, *Russ. J. Org. Chem.* **1970**, *6*, 885.
- [16] G. F. Koser, R. H. Wettach, J. M. Troup, B. A. Frenz, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3609–3611.
- [17] C. Willgerodt, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 3494–3502.
- [18] J. G. Sharefkin, H. Saltzman, *Org. Synth.* **1963**, *43*, 62.
- [19] U. H. Hirt, B. Spingler, T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674–7679.
- [20] U. H. Hirt, M. F. H. Schuster, A. N. French, O. G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1569–1579.
- [21] D. Astruc, *Chimie organometallique: avec exercices corrigés*, EDP Sciences, Les Ulis, **2000**.
- [22] T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360–3367.
- [23] T. Wirth, Y. Kita, in *Hypervalent Iodine Chem. Mod. Dev. Org. Synth.*, Springer, Berlin, **2003**, p. 5.
- [24] M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Nagao, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6565–6566.
- [25] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [26] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395–397.
- [27] R. Hoffmann, J. M. Howell, E. L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3047–3058.
- [28] R. S. Berry, *J. Chem. Phys.* **1960**, *32*, 933–938.
- [29] F. M. Beringer, S. A. Galton, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1930–1934.
- [30] E. Stridfeldt, A. Seemann, M. J. Bouma, C. Dey, A. Ertan, B. Olofsson, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 16066–16070.
- [31] F. Berthiol, *Synthesis* **2015**, *47*, 587–603.
- [32] A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.
- [33] L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, S. Quideau, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3608–3611.
- [34] D. Fernández González, J. P. Brand, R. Mondière, J. Waser, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631–1639.
- [35] X. Wu, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5388–5392.
- [36] S. Ghosh, S. Pradhan, I. Chatterjee, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1244–1262.
- [37] S. Quideau, L. Pouységu, P. A. Peixoto, D. Deffieux, in *Hypervalent Iodine Chem.* (Ed.: T. Wirth), Springer International Publishing, Cham, **2016**, pp. 25–74.
- [38] G. L. Schmir, L. A. Cohen, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2228–2233.
- [39] Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927–3930.
- [40] T. Dohi, A. Maruyama, Y. Minamitsuji, N. Takenaga, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2007**, 1224–1226.
- [41] L. Kürti, P. Herczegh, J. Visy, M. Simonyi, S. Antus, A. Pelter, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1999**, 379–380.
- [42] P. Wipf, Y. Kim, P. C. Fritch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7195–7203.
- [43] A. McKillop, L. McLaren, R. J. Watson, R. J. K. Taylor, N. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5519–5522.
- [44] M. J. Moschitto, D. R. Anthony, C. A. Lewis, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3339–3342.
- [45] S. J. Murray, H. Ibrahim, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2376–2379.
- [46] M. Uyanik, K. Ishihara, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2012**, *70*, 1116–1122.
- [47] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11946–11953.
- [48] M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691–8694.

- [49] M. Uyanik, N. Sasakura, E. Kaneko, K. Otori, K. Ishihara, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 179–181.
- [50] M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376–1379.
- [51] M. Uyanik, H. Hayashi, K. Ishihara, *Science* **2014**, *345*, 291–294.
- [52] T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4542–4544.
- [53] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215–9218.
- [54] M. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4409–4419.
- [55] G. J. Bergman, *Sci. Educ.* **1948**, *32*, 93–103.
- [56] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis* **2001**, *7*, 961–998.
- [57] R. G. Pearson, **1963**, *85*, 7.
- [58] I. Colomer, C. Batchelor-McAuley, B. Odell, T. J. Donohoe, R. G. Compton, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8855–8861.
- [59] J. Řezáč, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 141–151.
- [60] M. P. Vlasenko, V. A. Ozeryanskii, *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, *30*, e3609.
- [61] Y. Kitani, A. Morita, T. Kumamoto, T. Ishikawa, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1186.
- [62] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841–5851.
- [63] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175–2177.
- [64] Y. Kita, N. Takenaga, T. Uchiyama, D. Kato, H. Fujioka, T. Dohi, *HETEROCYCLES* **2011**, *82*, 1327.
- [65] T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558–4566.
- [66] F. R. Jensen, C. H. Bushweller, B. H. Beck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 344–351.
- [67] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931–1934.
- [68] D. L. Hughes, U. H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745–4752.
- [69] T. Harayama, H. Yasuda, *HETEROCYCLES* **1997**, *46*, 61.
- [70] S. Madan, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8312–8315.
- [71] C. A. James, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4080–4093.
- [72] M. Gingras, G. Félix, R. Peresutti, *Chem Soc Rev* **2013**, *42*, 1007–1050.
- [73] C.-F. Chen, Y. Shen, *Helicene Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2017**.
- [74] Y. Shen, C.-F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463–1535.
- [75] M. Gingras, *Chem Soc Rev* **2013**, *42*, 968–1006.
- [76] M. Gingras, *Chem Soc Rev* **2013**, *42*, 1051–1095.
- [77] J. Navaza, G. Tsoucaris, G. Le Bas, A. Navaza, C. de Rango, *Bull. Sociétés Chim. Belg.* **1979**, *88*, 863–870.
- [78] J. Meisenheimer, K. Witte, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 4153–4164.
- [79] M. S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765–4770.
- [80] Y. Nakai, T. Mori, Y. Inoue, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7372–7385.
- [81] C. Goedicke, H. Stegemeyer, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 937–940.
- [82] R. H. Janke, G. Haufe, E.-U. Würthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031–6035.
- [83] R. H. Martin, V. Libert, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, *4*, 130–131.
- [84] K. Yamamoto, M. Okazumi, H. Suemune, K. Usui, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1806–1809.
- [85] P. Ravat, R. Hinkelmann, D. Steinebrunner, A. Prescimone, I. Bodoky, M. Juricek, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3707–3710.
- [86] R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347–349.
- [87] J. H. Borkent, W. H. Laarhoven, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2565–2567.
- [88] M. Flammang-Barbieux, J. Nasielski, R. H. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 743–744.
- [89] R. H. Martin, M. Flammang-Barbieux, J. P. Cosyn, M. Gelbcke, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3507–3510.
- [90] R. H. Martin, J. P. Cosyn, *Synth. Commun.* **1971**, *1*, 257–265.
- [91] R. H. Martin, M. Baes, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2135–2137.
- [92] R. H. Martin, G. Morren, J. J. Schurter, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3683–3688.
- [93] A. Sudhakar, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2231–2234.
- [94] R. H. Martin, J. J. Schurter, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1749–1758.
- [95] J.-M. Vanest, R. H. Martin, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1979**, *98*, 113–113.
- [96] L. Liu, B. Yang, T. J. Katz, M. K. Poindexter, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769–3775.
- [97] A. Sudhakar, T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 179–181.
- [98] K. Mori, T. Murase, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6847–6851.
- [99] H. R. Talele, *Arkivoc* **2011**, *2011*, 15.
- [100] M. Ben Braiek, F. Aloui, S. Moussa, B. Ben Hassine, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6580–6584.
- [101] X. Liu, P. Yu, L. Xu, J. Yang, J. Shi, Z. Wang, Y. Cheng, H. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6316–6321.
- [102] F. B. Mallory, C. K. Regan, J. M. Bohen, C. W. Mallory, A. A. Bohen, P. J. Carroll, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8–17.

- [103] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539–556.
- [104] D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1629–1632.
- [105] D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1863–1866.
- [106] J. Caeiro, D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2466–2474.
- [107] I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, D. Šaman, M. Tichý, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4046–4050.
- [108] I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, Š. Vyskočil, D. Šaman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993–1996.
- [109] P. Sehnal, I. G. Stará, D. Šaman, M. Tichý, J. Misek, J. Cvacka, L. Rulisek, J. Chocholousova, J. Vacek, G. Goryl, M. Szymonski, I. Císařová, I. Starý, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 13169–13174.
- [110] Y. Zhu, Z. Xia, Z. Cai, Z. Yuan, N. Jiang, T. Li, Y. Wang, X. Guo, Z. Li, S. Ma, D. Zhong, Y. Li, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4222–4226.
- [111] Z. Y. Wang, Y. Qi, T. P. Bender, J. P. Gao, *Macromolecules* **1997**, *30*, 764–769.
- [112] H. A. Weidlich, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1938**, *71*, 1203–1209.
- [113] L. Minuti, A. Taticchi, A. Marrocchi, E. Gacs-Baitz, R. Galeazzi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 3155–3163.
- [114] T. J. Katz, L. Liu, N. D. Willmore, J. M. Fox, A. L. Rheingold, S. Shi, C. Nuckolls, B. H. Rickman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10054–10063.
- [115] J. M. Fox, N. R. Goldberg, T. J. Katz, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7456–7462.
- [116] K. Paruch, L. Vyklický, T. J. Katz, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8774–8782.
- [117] J. Ichikawa, M. Yokota, T. Kudo, S. Umezaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4870–4873.
- [118] G. Pieters, A. Gaucher, D. Prim, J. Marrot, *Chem. Commun.* **2009**, 4827.
- [119] S. K. Collins, A. Grandbois, M. P. Vachon, J. Côté, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923–2926.
- [120] K. Kamikawa, I. Takemoto, S. Takemoto, H. Matsuzaka, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406–7408.
- [121] H. Kashiwara, T. Asada, K. Kamikawa, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 6523–6527.
- [122] K. Pati, G. dos Passos Gomes, T. Harris, A. Hughes, H. Phan, T. Banerjee, K. Hanson, I. V. Alabugin, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1165–1180.
- [123] I. G. Stará, I. Starý, M. Tichý, J. Zavada, V. Hanus, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5084–5088.
- [124] Y. Cochez, J. Jespers, V. Libert, K. Mislow, R. H. Martin, *Bull. Sociétés Chim. Belg.* **1975**, *84*, 1033–1036.
- [125] Y. Cochez, R. H. Martin, J. Jespers, *Isr. J. Chem.* **1976**, *15*, 29–32.
- [126] M. S. M. Pearson, D. R. Carbery, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5320–5325.
- [127] P. Aillard, A. Voituriez, D. Dova, S. Cauteruccio, E. Licandro, A. Marinetti, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 12373–12376.
- [128] M. C. Carreño, R. Hernández-Sánchez, J. Mahugo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1387–1390.
- [129] R. El Abed, B. Ben Hassine, J.-P. Genêt, M. Gorsane, J. Madec, L. Ricard, A. Marinetti, *Synthesis* **2004**, 2004, 2513–2516.
- [130] H. Meier, M. Schwertel, D. Schollmeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2110–2113.
- [131] M. T. Reetz, S. Sostmann, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2515–2520.
- [132] P. Sehnal, Z. Krausová, F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, L. Rulíšek, D. Šaman, I. Císařová, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2074–2082.
- [133] J. Žádný, A. Jančařík, A. Andronova, M. Šámal, J. Vacek Chocholoušová, J. Vacek, R. Pohl, D. Šaman, I. Císařová, I. G. Stará, I. Starý, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5857–5861.
- [134] M. Šámal, S. Chercheja, J. Rybáček, J. Vacek Chocholoušová, J. Vacek, L. Bednářová, D. Šaman, I. G. Stará, I. Starý, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8469–8474.
- [135] M. C. Carreño, M. Gonzalez-Lopez, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, 611–613.
- [136] Y. Ogawa, M. Toyama, M. Karikomi, K. Seki, K. Haga, T. Ueyehara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2167–2170.
- [137] K. Ohmori, M. Kitamura, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1226–1229.
- [138] K. Nakano, Y. Hidehira, K. Takahashi, T. Hiyama, K. Nozaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136–7138.
- [139] V. Terrasson, M. Roy, S. Moutard, M.-P. Lafontaine, G. Pèpe, G. Félix, M. Gingras, *RSC Adv* **2014**, *4*, 32412–32414.
- [140] M. Gingras, F. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309–1312.
- [141] A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 9323–9329.
- [142] K. Tanaka, A. Kamisawa, T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078–12079.
- [143] Y. Kimura, N. Fukawa, Y. Miyauchi, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8480–8483.
- [144] R. Yamano, J. Hara, K. Murayama, H. Sugiyama, K. Teraoka, H. Uekusa, S. Kawauchi, Y. Shibata, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 42–45.
- [145] S. Nishigaki, K. Murayama, Y. Shibata, K. Tanaka, *Mater. Chem. Front.* **2018**, *2*, 585–590.

- [146] E. González-Fernández, L. D. M. Nicholls, L. D. Schaaf, C. Farès, C. W. Lehmann, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1428–1431.
- [147] V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575.
- [148] K. Hirano, Y. Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9068–9080.
- [149] T. Thongpanchang, K. Paruch, T. J. Katz, A. L. Rheingold, K.-C. Lam, L. Liable-Sands, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1850–1856.
- [150] B. Ben Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Sociétés Chim. Belg.* **1985**, *94*, 597–603.
- [151] B. B. Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Sociétés Chim. Belg.* **1985**, *94*, 759–769.
- [152] B. Ben Hassine, M. Gorsane, F. Geerts-Evrard, J. Pecher, R. H. Martin, D. Castelet, *Bull. Sociétés Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547–556.
- [153] B. Ben Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Sociétés Chim. Belg.* **1986**, *95*, 557–566.
- [154] M. Šámal, J. Míšek, I. G. Stará, I. Starý, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2009**, *74*, 1151–1159.
- [155] M. R. Crittall, H. S. Rzepa, D. R. Carbery, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1250–1253.
- [156] N. Takenaka, J. Chen, B. Captain, R. S. Sarangthem, A. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536–4537.
- [157] N. Takenaka, R. S. Sarangthem, B. Captain, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708–9710.
- [158] J. Chen, B. Captain, N. Takenaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1654–1657.
- [159] I. Sato, R. Yamashima, K. Kadowaki, J. Yamamoto, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1096–1098.
- [160] S. D. Dreher, T. J. Katz, K.-C. Lam, A. L. Rheingold, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 815–822.
- [161] D. Z. Wang, T. J. Katz, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8497–8502.
- [162] I. G. Sánchez, M. Šámal, J. Nejedlý, M. Karras, J. Klívar, J. Rybáček, M. Buděšínský, L. Bednárová, B. Seidlerová, I. G. Stará, I. Starý, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4370–4373.
- [163] P. Aillard, D. Dova, V. Magné, P. Retailleau, S. Cauteruccio, E. Licandro, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10984–10987.
- [164] M. D. Markey, T. R. Kelly, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8381–8388.
- [165] T. R. Kelly, X. Cai, F. Damkaci, S. B. Panicker, B. Tu, S. M. Bushell, I. Cornella, M. J. Piggott, R. Salives, M. Cavero, Y. Zhao, S. Jasmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 376–386.
- [166] T. R. Kelly, R. A. Silva, H. De Silva, S. Jasmin, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6935–6949.
- [167] T. R. Kelly, H. De Silva, R. A. Silva, *Nature* **1999**, *401*, 150–152.
- [168] T. R. Kelly, J. P. Sestelo, I. Tellitu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3655–3665.
- [169] T. R. Kelly, I. Tellitu, J. P. Sestelo, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1866–1868.
- [170] B. L. Feringa, W. R. Browne, Eds., *Molecular Switches*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**.
- [171] E. Anger, M. Srebro, N. Vanthuyne, C. Roussel, L. Toupet, J. Autschbach, R. Réau, J. Crassous, *Chem Commun* **2014**, *50*, 2854–2856.
- [172] D. Schweinfurth, M. Zalibera, M. Kathan, C. Shen, M. Mazzolini, N. Trapp, J. Crassous, G. Gescheidt, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13045–13052.
- [173] E. Anger, M. Srebro, N. Vanthuyne, L. Toupet, S. Rigaut, C. Roussel, J. Autschbach, J. Crassous, R. Réau, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15628–15631.
- [174] T. Biet, A. Fihey, T. Cauchy, N. Vanthuyne, C. Roussel, J. Crassous, N. Avarvari, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 13160–13167.
- [175] Y. Tani, T. Ubukata, Y. Yokoyama, Y. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1639–1644.
- [176] T. Okuyama, Y. Tani, K. Miyake, Y. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1634–1638.
- [177] C. Nuckolls, T. J. Katz, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3767–3768.
- [178] A. J. Lovinger, C. Nuckolls, T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 264–268.
- [179] C. Nuckolls, T. J. Katz, G. Katz, P. J. Collings, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 79–88.
- [180] M. A. Shcherbina, X. Zeng, T. Tadjiev, G. Ungar, S. H. Eichhorn, K. E. S. Phillips, T. J. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7837–7840.
- [181] J. R. Brandt, X. Wang, Y. Yang, A. J. Campbell, M. J. Fuchter, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9743–9746.
- [182] Y. Yang, R. C. da Costa, M. J. Fuchter, A. J. Campbell, *Nat. Photonics* **2013**, *7*, 634–638.
- [183] T. Kaseyama, S. Furumi, X. Zhang, K. Tanaka, M. Takeuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3684–3687.
- [184] J. Hrbac, J. Storch, V. Halouzka, V. Cirkva, P. Matejka, J. Vacek, *RSC Adv* **2014**, *4*, 46102–46105.
- [185] J. Vacek, J. Hrbáč, T. Strašák, V. Církva, J. Sýkora, L. Fekete, J. Pokorný, J. Bulíř, M. Hromadová, J. Crassous, J. Storch, *ChemElectroChem* **2018**, *5*, 2080–2088.
- [186] Z. Y. Wang, J. E. Douglas, *Macromolecules* **1997**, *30*, 8091–8093.
- [187] Y. Dai, T. J. Katz, D. A. Nichols, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2109–2111.
- [188] Y. Dai, T. J. Katz, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1274–1285.

- [189] T. Iwasaki, K. Katayose, Y. Kohinata, H. Nishide, *Polym. J.* **2005**, *37*, 592–598.
- [190] T. Iwasaki, Y. Kohinata, H. Nishide, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 755–758.
- [191] M. Daigle, J.-F. Morin, *Macromolecules* **2017**, *50*, 9257–9264.
- [192] S. Quideau, L. Pouységu, M. A. Looney, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9597–9600.
- [193] S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénédé, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605–4609.
- [194] C. Bosset, R. Coffinier, P. A. Peixoto, M. El Assal, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9860–9864.
- [195] R. Coffinier, M. E. Assal, P. A. Peixoto, C. Bosset, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu, S. Quideau, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1120–1123.
- [196] S. Companys, P. A. Peixoto, C. Bosset, S. Chassaing, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu, S. Quideau, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 13309–13313.
- [197] S. Barker, K. Wilson, R. Norris, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1969.
- [198] H. Li, K.-H. He, J. Liu, B.-Q. Wang, K.-Q. Zhao, P. Hu, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7028.
- [199] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703–2707.
- [200] Y. Liu, S. K. Park, Y. Xiao, J. Chae, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4747.
- [201] V. J. Traynelis, W. L. Hergenrother, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 221–222.
- [202] S. Hanessian, P. Lavalée, A. G. Pernet, *Carbohydr. Res.* **1973**, *26*, 258–260.
- [203] G. Chu, Y. Zhang, C. Li, Y. Zhang, *Synthesis* **2009**, *2009*, 3828–3832.
- [204] E. Jones-Mensah, M. Karki, J. Magolan, *Synthesis* **2016**, *48*, 1421–1436.
- [205] B. A. Trofimov, *Sulfur Rep.* **1992**, *11*, 207–227.
- [206] V. Snieckus, in *Alkaloids Chem. Physiol.*, Elsevier, **1973**, pp. 425–506.
- [207] E. Chirkin, W. Atkatiian, F.-H. Porée, in *Alkaloids Chem. Biol.*, Elsevier, **2015**, pp. 1–120.
- [208] W. Zhang, W.-M. Chen, *J. Chin. Pharm. Sci.* **2011**, *20*, 203–217.
- [209] R. Wehlauch, K. Gademann, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1146–1159.
- [210] B. Oliver-Bever, *J. Ethnopharmacol.* **1983**, *9*, 1–83.
- [211] M. S. T. Diallo, M. A. Baldé, A. Camara, M. S. Traoré, M. L. Bah, A. S. Diallo, A. K. Camara, S. Laurent, A. Roch, R. N. Muller, L. Maes, L. Pieters, A. M. Baldé, *J. Plant Sci.* **2015**, *3*, 40–46.
- [212] S. Qin, J.-Y. Liang, Y.-W. Guo, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 399–403.
- [213] M. Zhou, H. Zhu, K. Wang, W. Wei, Y. Zhang, *Nat. Prod. Res.* **2012**, *26*, 762–764.
- [214] V. I. Murav'eva, A. I. Ban'kovskii, *Bankovskii Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1956**, *110*, 998–1000.
- [215] I. Satoda, M. Murayama, J. Tsuji, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 1199–1206.
- [216] S. Saito, K. Kotera, N. Shigematsu, A. Ide, N. Sugimoto, Z. Horii, M. Hanaoka, Y. Yamawaki, Y. Tamura, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2085–2099.
- [217] S. Imado, M. Shiro, Z. Horii, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1965**, *13*, 643–651.
- [218] X.-K. Luo, J. Cai, Z.-Y. Yin, P. Luo, C.-J. Li, H. Ma, N. P. Seeram, Q. Gu, J. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 991–994.
- [219] H. Zhang, Y.-S. Han, M. A. Wainberg, J.-M. Yue, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1798–1800.
- [220] G.-Y. Wang, A.-T. Wang, B.-X. Zhao, X.-P. Lei, D.-M. Zhang, R.-W. Jiang, Y. Wang, W.-C. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3810–3813.
- [221] H. Zhang, K.-K. Zhu, Y.-S. Han, C. Luo, M. A. Wainberg, J.-M. Yue, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6274–6277.
- [222] H. Zhang, C.-R. Zhang, Y.-S. Han, M. A. Wainberg, J.-M. Yue, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 107045–107053.
- [223] Z. Horii, Y. Yamawaki, Y. Tamura, S. Saito, H. Yoshikawa, K. Kotera, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1965**, *13*, 1311–1318.
- [224] T. Nakano, T. H. Yang, S. Terao, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 609–619.
- [225] S. Saito, T. Tanaka, T. Iwamoto, C. Matsumura, N. Sugimoto, Z. Horii, M. Makita, M. Ikeda, Y. Tamura, *YAKUGAKU ZASSHI* **1964**, *84*, 1126–1133.
- [226] G. O. Iketubosin, D. W. Mathieson, *J. Pharm. Pharmacol.* **1963**, *15*, 810–815.
- [227] B. S. Joshi, D. H. Gawad, S. W. Pelletier, G. Kartha, K. Bhandary, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 614–620.
- [228] G. Komlaga, G. Genta-Jouve, S. Cojean, R. A. Dickson, M. L. K. Mensah, P. M. Loiseau, P. Champy, M. A. Beniddir, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3754–3756.
- [229] A. Ahond, J. Guilhem, J. Hamon, J. Hurtado, C. Poupat, J. Pusset, M. Pusset, T. Sévenet, P. Potier, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 875–881.
- [230] P. J. Houghton, T. Z. Woldemariam, S. O'Shea, S. P. Thyagarajan, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 715–717.
- [231] Babady-Bila, T. E. Gedris, W. Herz, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1441–1443.
- [232] H. Zhang, K.-K. Zhu, X.-H. Gao, J.-M. Yue, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4692–4697.
- [233] S. Saito, T. Tanaka, K. Kotera, H. Nakai, N. Sugimoto, Z. Horii, M. Ikeda, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1964**, *12*, 1520–1523.
- [234] J. Liang, G.-C. Wang, Y. Wang, X. Zhang, W.-C. Ye, *Zhongcaoyao* **2010**, *41*, 1072–1075.
- [235] N. Ma, Y. Yao, B.-X. Zhao, Y. Wang, W.-C. Ye, S. Jiang, *Chem Commun* **2014**, *50*, 9284–9287.

- [236] G. Wang, Y. Wang, Q. Li, J. Liang, X. Zhang, X. Yao, W. Ye, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1124–1129.
- [237] Z. Horii, M. Ikeda, Y. Tamura, S. Saito, K. Kotera, T. Iwamoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1965**, *13*, 1307–1311.
- [238] A. Ohsaki, T. Nagaoka, K. Yoneda, A. Kishida, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6965–6967.
- [239] L. Zhou, B.-X. Zhao, R.-W. Jiang, X.-J. Huang, Z.-L. Wu, Y. Wang, W.-C. Ye, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, *16*, 593–601.
- [240] D. Arbain, A. A. Girkbeck, L. T. Byrne, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1991**, 1863.
- [241] J. L. Mensah, J. Gleye, C. Moulis, I. Fouraste, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1113–1115.
- [242] N. H. Lajis, O. Beng Guan, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1893–1897.
- [243] J. Parello, A. Melera, R. Goutarel, *Bull. Société Chim. Fr.* **1963**, 898–910.
- [244] D. A. Lindsay, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 439–445.
- [245] P. Petchnaree, N. Bunyapraphatsara, G. A. Cordell, H. J. Cowe, P. J. Cox, S. L. Patt, **1986**, 6.
- [246] A. Ohsaki, H. Ishiyama, K. Yoneda, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3097–3099.
- [247] A. Ohsaki, Y. Kobayashi, K. Yoneda, A. Kishida, H. Ishiyama, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2003–2005.
- [248] G. Wang, Y. Wang, X. Zhang, Y. Li, X. Yao, W. Ye, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2010**, *58*, 390–393.
- [249] B.-X. Zhao, Y. Wang, D.-M. Zhang, X.-J. Huang, L.-L. Bai, Y. Yan, J.-M. Chen, T.-B. Lu, Y.-T. Wang, Q.-W. Zhang, W.-C. Ye, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3096–3099.
- [250] Z. Horii, T. Imanishi, M. Yamauchi, M. Hanaoka, J. Parello, S. Munavalli, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1877–1880.
- [251] W. Guo-Cai, L. Jie-Ping, W. Ying, L. Qian, Y. Wen-Cai, *Chin. J. Nat. Med.* **2008**, 3.
- [252] N. Mulchandani, S. Hassarajani, *Planta Med.* **1984**, *50*, 104–105.
- [253] J. Parello, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, *3*, 1117–1129.
- [254] A. D. Turova, Y. A. Aleshkina, *Farmakol Toksikol* **1956**, *19*, 11–17.
- [255] A. D. Turova, E. N. Sapozhnikova, *Lek. Rast. SSSR Ikh Primen. 4ème Ed Mosc. Med.* **1984**.
- [256] S. Friess, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1961**, *3*, 347–357.
- [257] *Gos. Farmakop. SSSR 10ème Ed Mosc. Med.* **1968**.
- [258] J. A. Beutler, E. W. Karbon, A. N. Brubaker, R. Malik, D. R. Curtis, S. J. Enna, *Brain Res.* **1985**, *330*, 135–140.
- [259] X. Lin, Z. Jun-tian, *Neurol. Res.* **2004**, *26*, 792–796.
- [260] K. Lubick, M. Radke, M. Jutila, *J. Leukoc. Biol.* **2007**, *82*, 1062–1069.
- [261] J. L. Mensah, I. Lagarde, C. Ceschin, G. Michelb, J. Gleye, I. Fouraste, *J. Ethnopharmacol.* **1990**, *28*, 129–133.
- [262] H. Weenen, M. Nkunya, D. Bray, L. Mwasumbi, L. Kinabo, V. Kilimali, J. Wijnberg, *Planta Med.* **1990**, *56*, 371–373.
- [263] H. Vu, C. Roullier, M. Campitelli, K. R. Trenholme, D. L. Gardiner, K. T. Andrews, T. Skinner-Adams, G. J. Crowther, W. C. Van Voorhis, R. J. Quinn, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2654–2659.
- [264] S. Dasgupta, B. R. Giri, B. Roy, *Micron* **2013**, *50*, 62–67.
- [265] M. Goel, S. Maurya, V. B. Pandey, V. P. Singh, A. K. Singh, U. P. Singh, *Mycobiology* **2002**, *30*, 225.
- [266] S. Sahni, S. Maurya, U. P. Singh, A. K. Singh, V. P. Singh, V. B. Pandey, *Mycobiology* **2005**, *33*, 97.
- [267] A. K. Singh, M. B. Pandey, U. P. Singh, *Mycobiology* **2007**, *35*, 62.
- [268] A. K. Singh, M. B. Pandey, S. Singh, A. K. Singh, U. P. Singh, *Mycobiology* **2008**, *36*, 99.
- [269] S. Rana, K. Gupta, J. Gomez, S. Matsuyama, A. Chakrabarti, M. L. Agarwal, A. Agarwal, M. K. Agarwal, D. N. Wald, *FASEB J.* **2010**, *24*, 2126–2134.
- [270] Y. Xia, C. Cheng, S. Yao, Q. Zhang, Y. Wang, Z. Ji, *Fitoterapia* **2011**, *82*, 1258–1264.
- [271] Z.-N. J. Zhao-Ning Ji, C.-R. C. Chuan-Rong Chen, Y.-H. X. Yong-Hui Xia, *Pharmazie* **2012**, 351–354.
- [272] H. Tatematsu, M. Mori, T.-H. Yang, J.-J. Chang, T. T.-Y. Lee, K.-H. Lee, *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 325–327.
- [273] K. Gupta, A. Chakrabarti, S. Rana, R. Ramdeo, B. L. Roth, M. L. Agarwal, W. Tse, M. K. Agarwal, D. N. Wald, *PLoS ONE* **2011**, *6*, e21203.
- [274] N. Z. Dong, Z. L. Gu, W. H. Chou, C. Y. Kwok, *Acta Pharmacol. Sin.* **1999**, *20*, 267–270.
- [275] S. Han, X. Yang, Y. Pan, Q. Qi, J. Shen, H. Fang, Z. Ji, *Oncol. Lett.* **2017**, *14*, 4243–4248.
- [276] O. R. Johnson-Ajinwo, A. Richardson, W.-W. Li, *Phytomedicine* **2015**, *22*, 1–4.
- [277] J. Stefanowicz-Hajduk, B. Sparzak-Stefanowska, M. Krauze-Baranowska, J. R. Ochocka, *PLOS ONE* **2016**, *11*, e0165372.
- [278] Z. J. Zhaoning Ji, M. L. Maidong Li, Y. W. Ying Wang, **2014**, 217–223.
- [279] R. J. Parry, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 307–310.
- [280] R. J. Parry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 144.
- [281] U. Sankawa, K. Yamasaki, Y. Ebizuka, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1867–1868.
- [282] W. M. Golebiewski, P. Horsewood, I. D. Spenser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 217.

- [283] R. J. Parry, *Bioorganic Chem.* **1978**, *7*, 277–288.
- [284] K. Takahashi, S. Matsuzawa, M. Takani, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1978**, *26*, 1677–1681.
- [285] H. Otsuka, A. Ito, N. Fujioka, K. Ichiro Kawamata, R. Kasai, K. Yamasaki, T. Satoh, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 389–392.
- [286] T. L. Bachmann, F. Ghia, K. B. G. Torssell, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 189–191.
- [287] R. M. Kuster, W. B. Mors, H. Wagner, *Biochem. Syst. Ecol.* **1997**, *25*, 675.
- [288] Y. Wang, Q. Li, W.-C. Ye, N. Ip, S.-X. Zhao, *Zhongguo Tianran Yaowu* **2006**, *4*, 260–263.
- [289] G. G. Bardají, M. Cantó, R. Alibés, P. Bayón, F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7657–7662.
- [290] P. Magnus, J. Rodriguez-Lopez, K. Mulholland, I. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382–383.
- [291] P. Magnus, J. Rodríguez-López, K. Mulholland, I. Matthews, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059–8072.
- [292] Z. Horii, M. Yamauchi, M. Ikeda, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1970**, *18*, 2009–2012.
- [293] R. Wehlauch, S. M. Grendelmeier, H. Miyatake-Ondozabal, A. H. Sandtorv, M. Scherer, K. Gademann, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 548–551.
- [294] Z. Horii, M. Hanaoka, Y. Yamawaki, Y. Tamura, S. Saito, N. Shigematsu, K. Kotera, H. Yoshikawa, Y. Sato, H. Nakai, N. Sugimoto, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1165–1174.
- [295] S. M. Weinreb, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 758.
- [296] C. H. Heathcock, T. W. von Geldern, *HETEROCYCLES* **1987**, *25*, 75.
- [297] S. Liras, J. E. Davoren, J. Bordner, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 703–706.
- [298] J.-H. Chen, S. R. Levine, J. F. Buerger, T. C. McMahon, M. R. Medeiros, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4531–4533.
- [299] A. M. ElSohly, D. A. Wespe, T. J. Poore, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5789–5794.
- [300] P. A. Jacobi, C. A. Blum, R. W. DeSimone, U. E. S. Udodong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5384–5392.
- [301] R. Alibés, P. Bayón, P. de March, M. Figueredo, J. Font, E. García-García, D. González-Gálvez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5107–5109.
- [302] D. González-Gálvez, E. García-García, R. Alibés, P. Bayón, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6199–6211.
- [303] G. Han, M. G. LaPorte, J. J. Folmer, K. M. Werner, S. M. Weinreb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 237–240.
- [304] G. Han, M. G. LaPorte, J. J. Folmer, K. M. Werner, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6293–6306.
- [305] R. Alibés, M. Ballbé, F. Busqué, P. de March, L. Elias, M. Figueredo, J. Font, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1813–1816.
- [306] T. Honda, H. Namiki, K. Kaneda, H. Mizutani, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87–89.
- [307] T. Honda, H. Namiki, M. Watanabe, H. Mizutani, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5211–5213.
- [308] C. A. Carson, M. A. Kerr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560–6563.
- [309] A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945–7948.
- [310] P. Liu, S. Hong, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7562–7563.
- [311] B. Dhudshia, B. F. T. Cooper, C. L. B. Macdonald, A. N. Thadani, *Chem Commun* **2009**, 463–465.
- [312] M. R. Medeiros, J. L. Wood, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4701–4709.
- [313] G. Bélanger, M. Dupuis, R. Larouche-Gauthier, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3215–3221.
- [314] A. Sathish Reddy, P. Srihari, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5926–5928.
- [315] H. Miyatake-Ondozabal, L. M. Bannwart, K. Gademann, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1921.
- [316] H. Wei, C. Qiao, G. Liu, Z. Yang, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 620–624.
- [317] H. Han, A. B. Smith, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4232–4235.
- [318] X. Zheng, J. Liu, C.-X. Ye, A. Wang, A.-E. Wang, P.-Q. Huang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1034–1041.
- [319] J. M. E. Hughes, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10830–10834.
- [320] S. Jeon, S. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6302–6305.
- [321] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975.
- [322] E. Chirkin, S. Michel, F.-H. Porée, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6525–6528.
- [323] A. Guerriero, F. Pietra, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2394–2396.
- [324] H. Kindl, *Eur. J. Biochem.* **1969**, *7*, 340–347.
- [325] C. H. Heathcock, S. K. Davidsen, K. T. Hug, L. A. Flippin, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027–3037.
- [326] S. Qin, J.-Y. Liang, Y.-C. Gu, Y.-W. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7066–7069.
- [327] Crystal Clear Software, Version 2.1 43b, *Rigaku-MS Corp. Tokyo Jpn.* **2013**.
- [328] CrysAlis PRO Software, Version 171.38.43, *Rigaku Oxf. Diffr. Yarnton Engl.* **2015**.
- [329] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A* **2008**, *64*, 112–122.
- [330] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.
- [331] C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470.

- [332] M. Mitchell, B. Muftakhidinov, T. Winchen, A. Wilms, Z. Jędrzejewski-Szmek, T. G. Badger, Badshah400, **2018**, DOI 10.5281/zenodo.1419846.
- [333] R. Glaser, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13564–13564.
- [334] M. Nakoji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418–7423.
- [335] R. Hadanu, S. Mastjeh, M. Jumina, E. N. Sholikhah, M. A. Wijayanti, *Indones. J. Chem.* **2012**, *12*, 152–162.
- [336] T. Tozawa, H. Nagao, Y. Yamane, T. Mukaiyama, *Chem. – Asian J.* **2007**, *2*, 123–134.
- [337] Y. Wu, L. Hu, Z. Li, L. Deng, *Nature* **2015**, *523*, 445–450.
- [338] C. Sun, P. M. Sher, G. Wu, W. Ewing, Y. Huang, *Triazolopyridine Derivatives as Cannabinoid Receptor I Antagonists*, **2006**, W02006138695A1.
- [339] A. Berkessel, B. Seelig, S. Schwengberg, J. Hescheler, A. Sachinidis, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 208–217.
- [340] R. C. Fuson, H. G. Cooke, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1180–1183.
- [341] M. Bekkaye, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *48*, 302–312.
- [342] H. Gross, A. Rieche, G. Matthey, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 308–313.
- [343] H. Linde, G. Cramer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 237–240.
- [344] M. Ballantine, M. L. Menard, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7570–7573.
- [345] T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790.
- [346] T. G. H. Jones, R. Robinson, *J Chem Soc Trans* **1917**, *111*, 903–929.
- [347] M. J. Fleming, H. A. McManus, A. Rudolph, W. H. Chan, J. Ruiz, C. Dockendorff, M. Lautens, *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 2112–2124.
- [348] T. Harayama, H. Yasuda, T. Akiyama, Y. Takeuchi, H. Abe, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2000**, *48*, 861–864.
- [349] S. F. Dyke, E. P. Tiley, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 561–568.
- [350] J. V. Suárez-Meneses, E. Bonilla-Reyes, E. A. Blé-González, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, A. Cordero-Vargas, J. G. López-Cortés, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1422–1430.
- [351] F. Konno, T. Ishikawa, M. Kawahata, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9818–9823.
- [352] H. Ishii, T. Ishikawa, J. Haginiwa, *Yakugaku Zasshi* **1977**, *97*, 890–900.
- [353] T. Ishikawa, M. Murota, T. Watanabe, T. Harayama, H. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4269–4272.
- [354] K. Miyamoto, N. Tada, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2772–2773.
- [355] E. Moreau, S. Fortin, M. Desjardins, J. L. C. Rousseau, É. Petitclerc, R. C.-Gaudreault, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6703–6712.
- [356] M. J. Thompson, V. Borsenberger, J. C. Louth, K. E. Judd, B. Chen, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7503–7511.
- [357] L. Koren-Selfridge, H. N. Londino, J. K. Vellucci, B. J. Simmons, C. P. Casey, T. B. Clark, *Organometallics* **2009**, *28*, 2085–2090.
- [358] J.-H. Kim, M. E. El-Khouly, Y. Araki, O. Ito, K.-Y. Kay, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 544–545.
- [359] A. El Alaoui, F. Schmidt, C. Monneret, J.-C. Florent, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9628–9636.
- [360] G. Drefahl, G. Plötner, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1274–1280.
- [361] S. C. Sengupta, *Sci. Cult.* **1951**, *93*.
- [362] H. A. Staab, U. E. Meissner, B. Meissner, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3875–3885.
- [363] S. Moussa, F. Aloui, B. Ben Hassine, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1006–1016.
- [364] S. E. Denmark, S. K. Ghosh, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8636–8644.
- [365] G. U. Obuzor, B. L. Booth, *J. Chem. Soc. Niger.* **2010**, *35*, 77–82.
- [366] D. I. MaGee, P. J. Silk, J. Wu, P. D. Mayo, K. Ryall, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5329–5338.
- [367] U. Klein, K. Mohrs, H. Wild, W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *6*, 485–489.
- [368] M. Palík, O. Karlubíková, A. Lásíková, J. Kožíšek, T. Gracza, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 709–715.
- [369] M. E. Silva Serra, D. Murtinho, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 488–493.
- [370] S. Sommoggy, M. Schmeller, G. Heckmann, U. Matis, *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* **1977**, *90*, 295–300.
- [371] F. Busqué, M. Cantó, P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Rodríguez, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2021–2032.
- [372] M. Yogo, S. Ishiguro, H. Murata, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1990**, *38*, 225–226.
- [373] W. H. Pearson, K. C. Lin, Y. F. Poon, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5814–5819.
- [374] S. Hansen, H. Jensen, *Synlett* **2009**, *2009*, 3275–3276.
- [375] R. W. Bates, M. R. Dewey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706–3708.
- [376] J. A. Beutler, P. Livant, *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 677–681.