



THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Tony GARNIER**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Désaromatisation Oxydante Asymétrique de Phénols : Développements Méthodologiques et Application à la Synthèse de la Scyphostatine

Directeur de recherche : Pr. S. Quideau

Soutenue le 17 décembre 2010

Après avis de :

Mme COLOBERT, F.
M. COLLET, S.

Professeur, Université de Strasbourg
Maître de Conférences, Université de Nantes

**Rapporteur
Rapporteur**

Devant la commission d'examen formée de :

Mme COLOBERT, F.
M. COLLET, S.
M. SOTIROPOULOS, J.-M.

Professeur, Université de Strasbourg
Maître de Conférences, HDR, Université de Nantes
Chargé de Recherche au CNRS, HDR, Université
de Pau et des Pays de l'Adour

**Rapporteur
Rapporteur
Examineur**

M. DUCASSE, L.
M. QUIDEAU, S.
M. DEFFIEUX, D.
M. POUYSÉGU, L.

Directeur de Recherches, Université Bordeaux 1
Professeur, Université Bordeaux 1
Maître de Conférences, Université Bordeaux 1
Maître de Conférences, Université Bordeaux 1

**Président de jury
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse
Membre invité**

Université Bordeaux 1

Les Sciences et les Technologies au service de l'Homme et de l'Environnement

A ma mère,

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB) de Bordeaux dans le groupe Synthèse de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM). Je tiens à remercier les directeurs de l'IECB, le Docteur Jean-Jacques Toulmé et le Docteur Ivan Huc ainsi que le Docteur Philipppes Garrigues et le Professeur Eric Fouquet, respectivement directeurs de l'ISM et du groupe Synthèse pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire.

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Stéphane Quideau pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et qui a su me laisser la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un œil critique et avisé.

Je souhaite également témoigner toute ma reconnaissance au Docteur Laurent Pouységu ainsi qu'au Docteur Denis Deffieux qui m'ont encadré pendant ces trois années, pour leurs conseils scientifiques et leurs disponibilités.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au Professeur Françoise Colobert et au Docteur Sylvain Collet pour avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi qu'au Docteur Jean-Marc Sotiropoulos pour prendre part à ce jury en tant qu'examineur. Mes remerciements s'adresse aussi au Professeur Laurent Ducasse pour avoir accepté de présider le jury.

Un grand merci à tous les membres de l'équipe SASN, actuels et anciens : Céline D.-C. qui a toujours été là pour rire à mes blagues, si si, avoue le ! Put it up, Rémi boy (plus qu'un collègue, ça c'est sûr) pour tous les bons moments passés ensemble que ce soit au laboratoire (Hadouken, C2C au platine, un petit 20 minutes ?), au RU (petite pensée pour Liu Kang, Weng Weng, Ron Weasley, l'beau gosse du RU, l'ante-sandwich, les collections automne-hiver (elles se reconnaîtront... dans le micro-onde), et autres Capitaine Washington et Patrick Vieira ou même en dehors (t'as un clic-clac ? un jour, je me déguiserai en toi, mmm, ces 2 petits diamants. Bref, j'en passe et des meilleures). MélaMiss, on a bien déliré ensemble, un grand merci pour tout (sauf Jean-Jacques à fond), ta joie de vivre et ta bonne humeur et pour tous ces moments où tu as été présente (c'est bon, on l'a fait !!!). Au passage, tu connais Pulp Fiction ? et encore chapeau à ton père pour son pâté. GiGi la magie, mon compagnon du soir

au labo, même si on a partagé qu'un an de thèse ensemble, ça nous a laissé assez de temps pour bien discuter et se marrer à base de Jean-Michel ça va (ça va Saint-Etienne) quoi qu'il en soit, ce fut très sympa de travailler à tes côtés et d'apprendre que les ballons pouvaient se suicider. CélaMiss doudou (et partout dans la rue, j'veux qu'on parle de moi, que les filles soient nues, qu'elles se jettent sur moi, qu'elles m'admirent, qu'elles me tuent, qu'elles s'arrachent ma vertu), ma collègue de paillasse et de rédaction mais aussi une véritable amie. Ce fut un plaisir de te connaître et de partager ces 3 années de thèse avec toi. Au passage, ne t'inquiète pas, t'arriveras à faire l'accent belge un jour, ne désespère pas. Marion, un petit femme actuelle ? Encore désolé pour la MRT mais tu aurais quand même pu m'inviter à ton anniversaire, hé² ! Quoi qu'il en soit merci pour tous ces bons petits moments passés ensemble et de m'avoir fait connaître le bas Armagnac. Marine... mmm ? mais j'connais pas de Marine moi. Ah oui, Stup ! Alors que dire de ma petite collaboratrice servier. Je tiens avant tout à te remercier d'avoir été là lors des petits coup durs, j'ai toujours apprécié discuter avec toi, que ce soit pour le boulot et pas. Sache que je serais toujours là pour aller à la boulang' avec toi et rire à ta blague de l'aileron du tigre, de flipper dans l'ascenseur et...oops désolé, faut que j'y aille, il est 20h04 ! Dr. Cala au si beau maillot de bain. Encore ravi d'avoir croisé ta route mec, après un enterrement de vie de garçon bien sympa te voilà marié, je te souhaite encore tous mes vœux. Merci de m'avoir filé un coup de main pour mon shim et vive l'ASM ! Tahiri, le collègue du p'tit labo, après un euro et une coupe du monde foirée qu'on pouvait suivre entre 2 CCM j'ai reçu ma coupe, un maillot des Eléphants ! Bon courage à toi pour la suite mec. Anna alias Natoutiflette que j'ai accueilli en France en lui demandant si elle n'avait pas oublié de ramener la coupe du monde dans ses bagages, ça c'est la classe. J'ai été ravi de te rencontrer et de t'apprendre le français de la rue. N'oublie pas, dès que j'ai du temps libre, j viens faire un tour en Italie. Dr. Stéfan Chassaing, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler (même si il s'est avéré trop court). Toutes ces discussions mécanistiques, orbitalaires, de chimie en général et tout ça autour d'un bout de fromage, de jambon sec arrosé d'un bon verre de vin rouge, que demande le peuple comme dirait ma mère. Bien sûr, je n'oublie pas le reste donc mon équipe, Mélanie D. (metal power), Marie, Manue (toujours le sourire aux lèvres), Séverine (j'espère que tout ce déroule bien sur Angers pour toi), Patrick, Gaëlle (ma collègue nantaise), Sudha, Michaël et sans oublier les petits nouveaux, Cyril, Hélène, Romain et Emilie, bon courage à vous. Pour finir avec mon groupe, je tiens sincèrement à remercier mes stagiaires à qui, je l'espère, j'ai donné la passion de la chimie organique (Charlène, Polo, Elodie et Guillaume). Je n'oublie pas de remercier chaleureusement les IECBiens des autres groupes pour leur aide, que ce soit au niveau des techniques d'analyses (Axelle et Cécile pour

la RMN, Brice pour la cristallographie, Katell, Claire et Christiane pour la SM) ou au niveau de la vie au sein du labo. BobbyFlard (Un jour tu réussiras à me battre que ce soit au squash ou au cricket, ne t'inquiète pas ! Quoiqu'il en soit, je suis très content de t'avoir connu pour tout ce qu'on a vécu ensemble, flèche, sieste en salle de RMN, azote liquide... à très bientôt mon grand), Jone (estoy hasta las tetas, ce fut génial de te connaître ma petite Jonecita et finalement, on a été se la déguster cette pinte), Oscarinho (El tronco, l'un des rares post-docs qui se risquait à venir manger avec nous. Merci d'avoir été une oreille attentive parfois et de m'avoir bien fait marrer d'autres fois), Simon (Hey mate, what's up ? A Gulden draak please), Andrée (Avez-vous ça par chez vous des cocottes ?), Stéph (faut que tu me files ta recette), Jean-Michel (que je connais peu au final mais qui m'a toujours fait marrer), Clément, Yann (et son humour), Marc, Guillaume, Yannick, Vanessa, Anna D., Tiny, Stijn, Maria, Fred M., le staff administratif (Sandra, Stéphanie et Annie), Erick Dufourc pour la table de tennis de table et tous ceux que j'oublie...

Pour finir, je tiens à remercier les non-IEC Biens qui ont participé, parfois subi ma rédaction de thèse. Alors un grand merci à mes coloc's Rouby (ce qu'il y a de bien avec les dvd), Anne-So (acheter des patates spéciales frites !), LoLo (Apéro ?) et François (It's the final countdown). Sans oublier Nico moto (et la fameuse blague du canapé), Clèm (ça te dérange si j'amène 12 copines belges à la soirée ?), Margaux (vous aimez les biscottes ? Non ? Pourtant vous êtes très charmante ;-)), Amélie (mais je suis autre chose que de la danse africaine ^^), Emilie (merci pour les petits fours), Le soup', Nicostup, MetallicA et sans oublier tous mes potes nantais qui sont descendus ou non pour ma soutenance (Elenou, Sochouf, JuJuFlard, Gros-Nico, Joss (The Sphinx), Chandellinho & Corentine, Kiev, Abraham Simpson, NeuNeu, DiDi, Toutoune, NanOo & Chlo, Mario, Sham Stéph' et la petite Mia, PoPo, Rafi, Didoudel. Pour finir, un grand merci à ma famille ainsi qu'à Annelise, d'avoir partagé ma vie ces derniers mois.

Sommaire

Avertissements	13
Avant-propos	19
Chapitre I: Bibliographie et objectifs.....	21
I. Introduction	23
II. Désaromatisation oxydante racémique de phénols.....	30
II.1. Oxydation par les réactifs organométalliques.....	31
II.1.1. L'oxydation de Krohn	31
II.1.2. L'oxydation de Wessely	32
II.2. Oxydation par voie électrochimique	36
II.3. Oxydation par les réactifs iodés hypervalents.....	37
II.3.1. Les réactifs iodés hypervalents	37
II.3.2. La réactivité des iodanes- λ^3 dans la désaromatisation oxydante de phénols.....	39
II.3.3. Les iodanes en synthèse	41
III. Désaromatisation oxydante stéréosélective de phénols.....	47
III.1. Désaromatisation oxydante stéréosélective contrôlée par le substrat.....	47
III.2. Désaromatisation oxydante stéréosélective contrôlée par le réactif.....	59
IV. Présentation des objectifs.....	67

Chapitre II : Résultats	69
I. Désaromatisation oxydante diastéréosélective de phénols contrôlée par le substrat : synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine	71
I.1. Présentation générale.....	71
I.2. Stratégie de Synthèse.....	75
I.3. Développement de la méthodologie	77
I.3.1. Synthèse d'un précurseur iodé	77
I.3.2. Comportement des <i>ortho</i> -quinones monocétaliques vis-à-vis de l'addition de nucléophiles	87
I.3.3. Rationalisation de l'induction d'asymétrie	94
I.4. Elaboration de la tête polaire de la (+)-scyphostatine	96
I.4.1. Etude modèle	97
I.4.2. Synthèse d'un nucléophile organométallique chiral	100
II. Désaromatisation oxydante énantiosélective de phénols contrôlée par le réactif	112
II.1. Présentation générale	112
II.2. Développement de la réaction HPD asymétrique	113
Conclusion générale	119
Publications	121

Chapitre III : Partie expérimentale	123
I. Généralités.....	125
I.1. Conditions expérimentales générales	125
I.2. Techniques d'analyse	126
I.2.1. Point de fusion	126
I.2.2. Pouvoir rotatoire.....	126
I.2.3. Spectroscopie Infrarouge	126
I.2.4. Résonance Magnétique Nucléaire.....	126
I.2.5. Spectrométrie de Masse	127
I.2.6. Analyse élémentaire	127
I.2.7. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)	128
II. Synthèse et caractérisation des composés	128
 Références bibliographiques	 201

Avertissements

Les composés sont désignés par un chiffre arabe écrit en caractère gras. Les références bibliographiques, désignées par un chiffre arabe placé en exposant, sont regroupées à la fin de ce mémoire.

Les abréviations et notations particulières utilisées dans ce manuscrit sont explicitées ci-dessous :

δ	Déplacement chimique
Ac	Groupe acétyle
acac	acétylacétonate
AcOEt / EtOAc	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Anal. calc.	Analyse élémentaire
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
aq.	Aqueux
Ar	Aromatique
Ax	Axial
Bn	Groupe benzyle
Boc	Groupe <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Boc₂O	Dicarbonat de di- <i>tert</i> -butyle
BTI/PIFA	Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
Bz	Groupe benzoyle
Calcd	calculated
CAS	Chemical Abstracts Service
cat.	catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie Liquide Haute Performance)
CSA	acide camphorsulfonique
DCC	Dicyclohexyle carbodiimide
de	Excès diastéréoisomérique
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrane
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIB/PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium

DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	Azoture de diphenylphosphoryle
<i>dr</i>	Ratio diastéréoisomérique
(E)	Electrochimie
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
EIMS	Spectrométrie de masse à impact électronique
Equat	équatorial
<i>er</i>	Ratio énantiomérique
ESIMS	Spectrométrie de masse à ionisation électrospray
Et	Groupe éthyle
Et₃N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol
Et₂O	Ether diéthylique
HMPT	Hexaméthylphosphorotriamide
HPD	Hydroxylative Phenol Dearomatization (Désaromatisation Hydroxylante de Phénols)
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
IBA	Acide-2-iodosobenzoïque
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
Im	Imidazole
IOB	Iodosylbenzène
<i>iPr</i>	Groupe <i>iso</i> -propyl
IR	Infra-Rouge
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
<i>J</i>	Constante de couplage exprimée en Hertz
L	Ligand
LDA	<i>diisopropyl</i> amidure de lithium
LiHMDS	hexaméthylidisilylamidure de lithium
LRMS	Spectrométrie de masse basse résolution
m	Multiplet
<i>m</i>CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Groupe méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
MF	Molecular Formula

	(Formule moléculaire)
MK-10	Montmorillonite K-10
mp	Melting point (Point de fusion)
MS	Spectrométrie de Masse
MsCl	Chlorure de mésyle
MW	Molecular Weight (Poids moléculaire)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i>Bu	Groupe <i>n</i> -butyle
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
NpLi	Naphtalénide de lithium
<i>n</i>Pr	Groupe <i>n</i> -propyle
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
[O]	Oxydation
OTf	Groupement triflate
OMs	Groupement mésylate
OpTs	Groupement tosylate
<i>p</i>	<i>Para</i>
Pd/C	Palladium sur charbon
PDM	Périodinane de Dess-Martin
Ph	Groupe phényle
PhH	Benzène
PMB	Groupe <i>para</i> -méthoxybenzyle
PPh₃	Triphénylphosphine
PPTS	<i>Para</i> -toluène sulfonate de pyridinium
quant.	Quantitatif
Rdt	Rendement
Red-Al[®]	hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium de sodium
RMN ¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
RMN ¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
<i>s</i>Bu	Groupe <i>sec</i> -butyle
SIBX	IBX stabilisé
T.A.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDM	Groupe <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDMSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle

TBDMSOTf	Triflate de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i>Bu	Groupe <i>tert</i> -butyle
TES	Groupe triéthylsilyle
TESOTf	Triflate de triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	3,3,3-trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
THP	Groupe 3,4,5,6-Tétrahydro-2 <i>H</i> -pyranyle
TM	Tamis moléculaire
TMS	Groupe triméthylsilyle
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
TMSOTf	Triflate de triméthylsilyle
t.r.	Temps de rétention
UV	Ultra-violet

Les unités couramment utilisées sont listées ci-dessous :

°C	Température en degrés Celsius
% mol.	Pourcentage molaire
Å	Ångström
eq.	Equivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
kcal.mol⁻¹	kilocalorie par mole
M	Molaire (concentration en mole par litre)
mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
mL.min⁻¹	Millilitre par minute
mmol	Millimole
mol	Mole
nm	Nanomètre
ppm	Partie par million
µg	Microgramme
µL	Microlitre

« No past, no future, no regret or worry – just enjoy the moment »

Pr. H. Yamamoto

Avant-propos

Ce manuscrit est le fruit de mes travaux de recherches effectués, entre octobre 2007 et septembre 2010, au sein du groupe de recherche Synthèse et Activité des Substances Naturelles (SASN) dirigé par le Professeur Stéphane Quideau. Le groupe de recherche SASN qui fait partie de l'Institut des Sciences Moléculaire (ISM-UMR 5255 Université Bordeaux 1-CNRS) est situé à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB) à Pessac (France). Ce projet de recherche a été financé par une allocation MENRT et traite de la réaction de désaromatisation oxydante asymétrique de phénols. Le développement de nouvelles méthodologies sera ensuite appliqués à la synthèse de la scyphostatine.

Ce manuscrit de thèse comporte trois chapitres :

- ✓ Le premier est entièrement consacré à l'état de l'art concernant la formation des cyclohexa-2,4-diénone et plus particulièrement par la réaction de désaromatisation oxydante de phénols, en utilisant des réactifs iodés hypervalents ou organométalliques. Le développement de versions asymétriques de cette réaction sera également abordé avant de présenter les divers objectifs de mes travaux.
- ✓ Le deuxième est dédié à l'exposé des résultats obtenus au cours de ces trois années de thèse sur le développement de versions asymétriques de cette réaction de désaromatisation contrôlée soit par le substrat dans le cas de l'utilisation de réactifs iodés hypervalents, soit par le réactif lorsqu'un complexe métal/ligands chiraux est privilégié. Cette méthodologie sera ensuite appliquée à la synthèse de la (+)-scyphostatine
- ✓ Enfin, le troisième et dernier chapitre regroupe les modes opératoires et la description des données expérimentales de tous les composés synthétisés au cours de ces travaux.

Ce travail a fait l'objet de :

➤ **Une publication :**

« *Hypervalent iodine-mediated oxygenative phenol dearomatization reactions* »

Pouységu, L.; Sylla, T.; **Garnier, T.**; Rojas, L. B.; Charris, J.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5908-5917.

➤ **Une communication orale en anglais lors d'un congrès international :**

Garnier, T.; Pouységu, L.; Deffieux, D.; Chassaing, S. ; Quideau, S. ; « Substrate-Controlled λ^3 -Iodane-Mediated Asymmetric Synthesis of Natural Products », 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC2010), Bordeaux, France, 5 juillet 2010.

➤ **Une communication par affiche :**

Garnier, T.; Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. « *Hypervalent Iodine-Mediated Synthesis of Chiral Ortho-Quinone Monoketals and Applications in Natural Products Synthesis* », Journée de l'Ecole Doctorale, Bordeaux, France, avril 2009.

Chapitre I: Bibliographie et objectifs

I / Introduction

II / Désaromatisation oxydante racémique de phénols

III / Désaromatisation oxydante stéréosélective de phénols

I. Introduction

La capacité d'oxydation des phénols ou des composés phénoliques est bien connue, que ce soit d'un point de vue biologique comme piègeurs de radicaux ou anti-oxydants¹⁻⁴ que d'un point de vue de chimie. La chimie développée dans ce manuscrit utilise cette réactivité des arénols dans des réactions de **désaromatisation oxydante** par introduction d'une fonction oxygénée conduisant à la formation de cyclohexadiénones, dérivés quinonoïdes de choix dans l'élaboration de nombreuses architectures moléculaires.

Ces synthons peuvent être classés en deux familles distinctes qui se différencient par la nature de leur système conjugué : les *ortho*-quinones, qui possèdent un système cyclohexa-2,4-diénone (**A**)⁵⁻⁹ et les *para*-quinones, qui sont caractérisées par un système cyclohexa-2,5-diénone (**B**) (Figure 1).

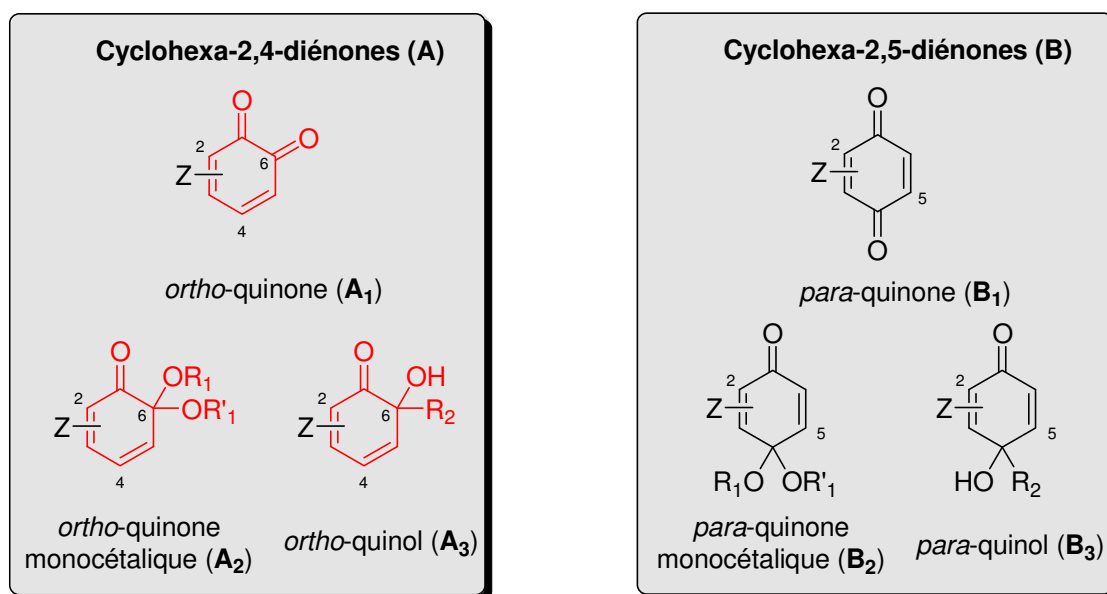


Figure 1

Les cyclohexa-2,5-diénone (**B**), plus stables thermodynamiquement que leurs isomères de position (**A**), ont été largement plus étudiées et utilisées en chimie organique.¹⁰ En effet, la famille des cyclohexa-2,4-diénone (**A**) composée des *ortho*-quinones (**A**₁), des *ortho*-quinones monocétaliques (**A**₂) et des *ortho*-quinols (**A**₃) sont plus difficiles à manipuler et donnent souvent lieu à des réactions non contrôlées (dimérisation, addition de Michael,

réaromatisation, voire ouverture de cycle). Cependant, un choix judicieux des substituants et des conditions opératoires peut permettre d'éviter une partie de ces réactions considérées comme parasites. Il en résulte donc depuis ces dernières années un regain d'intérêt pour ces synthons qui ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche. En effet, un large panel de transformations chimiques du squelette cyclohexa-2,4-diénone est possible (*Schéma 1*). Parmi quelques exemples, citons :

- des additions nucléophiles 1,2 et 1,4 sur la cétone α,β insaturée pour mener respectivement aux adduits de type **C** et **D**^{11, 12}
- des réactions de Diels-Alder. Le système diénone conjugué présente le double caractère de diène et diénophile, ce qui conduit très souvent à une réaction d'homo-dimérisation spontanée pour former des cycloadduits de type **E**. L'utilisation d'un diène lié à la molécule ou non permet également de réaliser des réactions de cycloaddition [4+2] et d'aboutir à des produits polycycliques de type **F**^{6, 7, 13-17}
- des additions électrophiles peuvent aussi avoir lieu sur les insaturations du cycle pour conduire par exemple au motif **G**
- des contractions¹⁸ ou expansions¹⁹ de cycle, des hétérocyclisations^{20, 21} et des réarrangements²² ont également été mis en évidence.

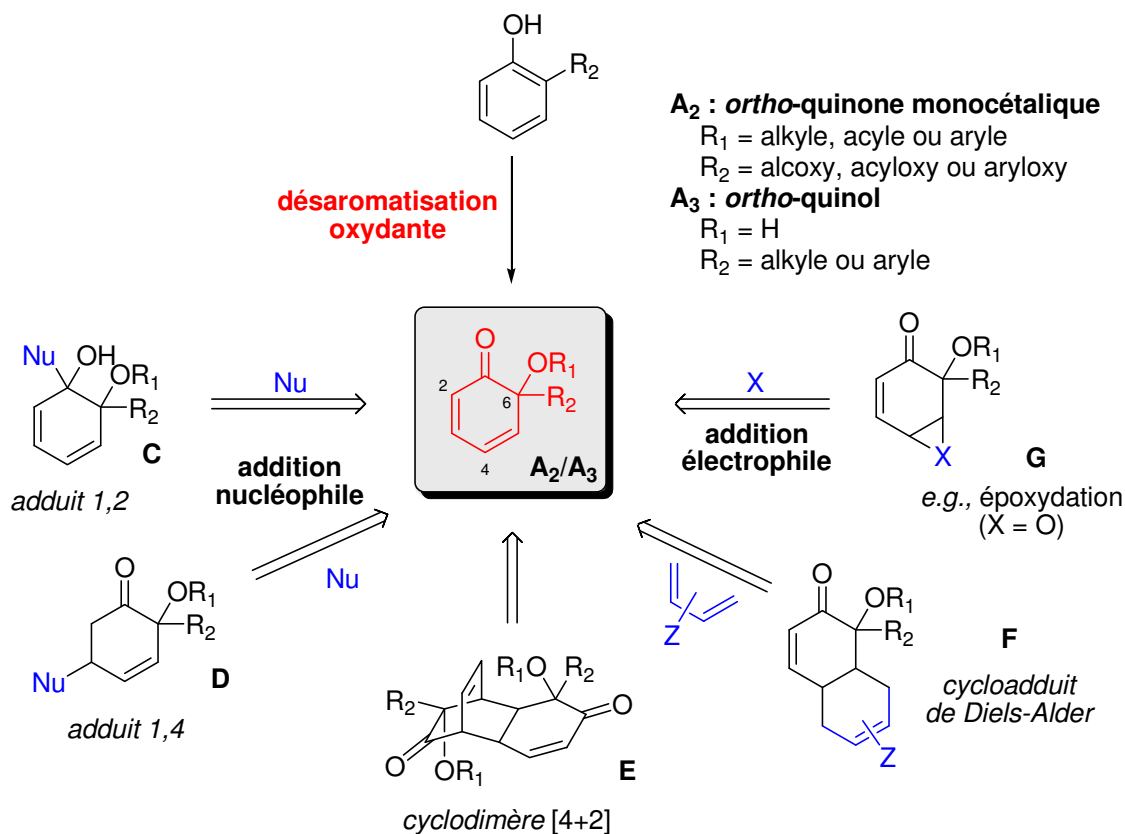


Schéma 1

Ces motifs *ortho*-quinoniques sont retrouvés tels quels dans des substances naturelles mais peuvent aussi être utilisés comme intermédiaire clé lors de la construction de structures plus avancées notamment pour la synthèse de dimères d'*ortho*-quinols (Schéma 1, synthon E).^{7, 23}

La forte tendance à la dimérisation de ces *ortho*-quinols peut ainsi être exploitée en synthèse organique. En effet, il existe plusieurs substances issues de la dimérisation naturelle d'*ortho*-quinols (A₃). Parmi les quelques exemples tirés de la littérature, nous pouvons



Uvaria grandiflora

Figure 3

citer le (+)-biscarvacrol (**1**) qui est un diterpène isolé pour la première fois du bois de cœur de l'arbre australien

Callitris macleayana en 1986 par Carman *et al.* (Figure 2).²⁴

La (-)-grandifloracine (**4**) a quant à elle été isolée de la plante chinoise *Uvaria grandiflora* par le groupe de Liao en 1997 (Figure 3).²⁵

Le (+)-aquaticol (**7**), qui fait partie de la classe des bis-sesquiterpènes a quant à lui été isolé en 1999 en Chine par Jia *et al.* à partir de l'extrait méthalonique de la plante *Veronica anagalli aquatica* couramment appelée en occident *Véronique mouron d'eau* (Figure 4). Cette plante a été étudiée pour son intérêt en médecine traditionnelle chinoise pour soigner la grippe, les maux de ventre et la fièvre.^{26, 27}

Un autre exemple de bis-sesquiterpène peut être cité, la (+)-bacchopétiolone (**10**) qui fut isolée en 1997 à partir de la plante chilienne *Baccharis petiolata* par le groupe de Niemeyer.²⁸

Toutes ces substances naturelles peuvent être obtenues par homo-dimérisation d'*ortho*-quinols issus d'une désaromatisation oxydante stéréosélective des phénols correspondant (Schéma 2).



Callitris macleayana

Figure 2



Veronica anagalli aquatica

Figure 4

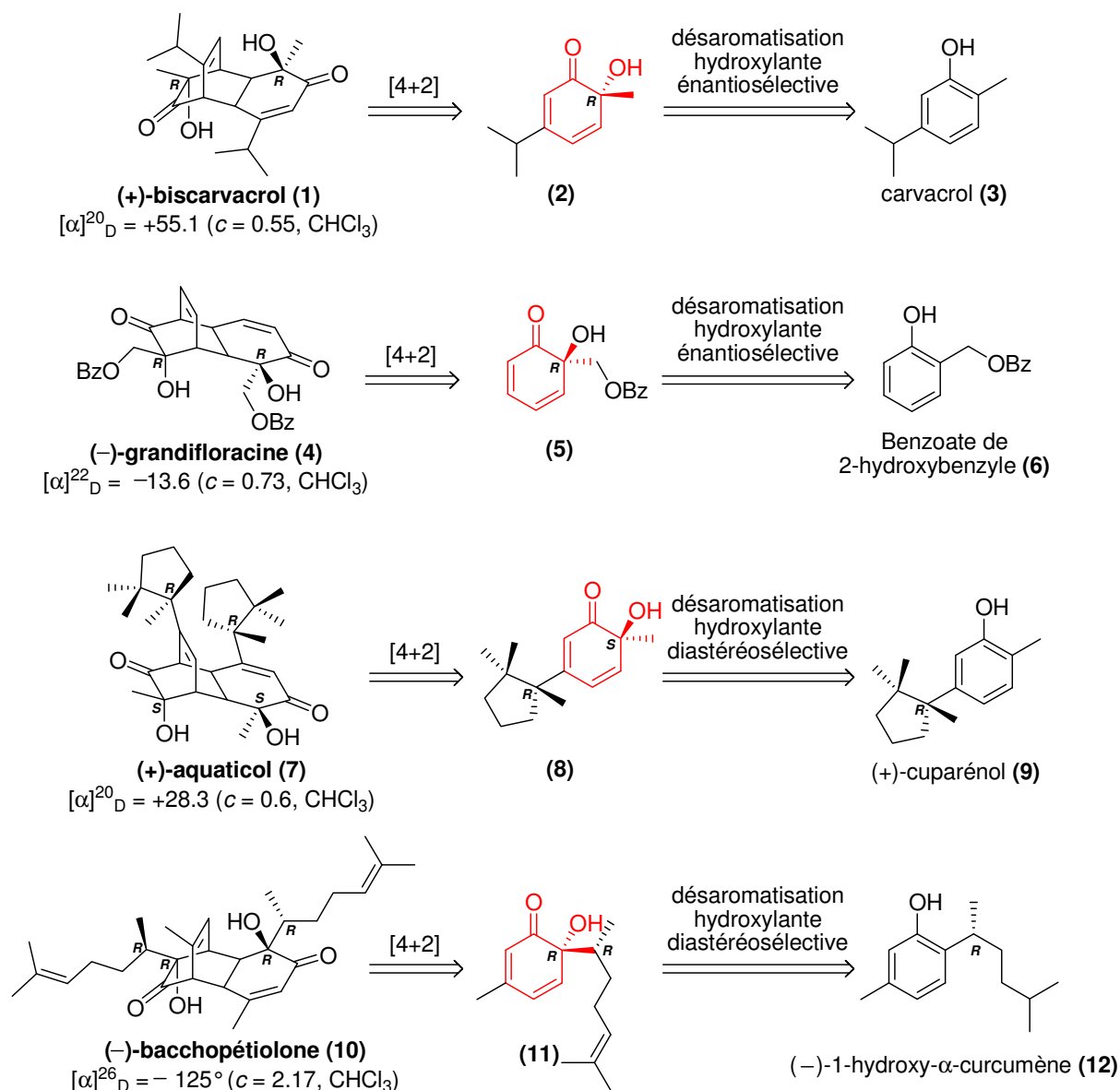


Schéma 2

D'autres dimères d'*ortho*-quinols issus de l'homo-dimérisation du sorbicillinol (**14**) ont aussi été isolés comme le (-)-trichodimérol (**15**), le (+)-sorbiquinol (**16**) ou encore le (+)-bisorbicillinol (**17**), dimères regroupés sous le nom de bisorbicillinoïdes, terme introduit dans la littérature en 1999 par Nicolaou et désignant tous les produits dimériques naturels dérivés de la sorbicilline (**14**). Ces différents composés possèdent tous des activités anti-oxydantes (Schéma 3).^{29, 30}

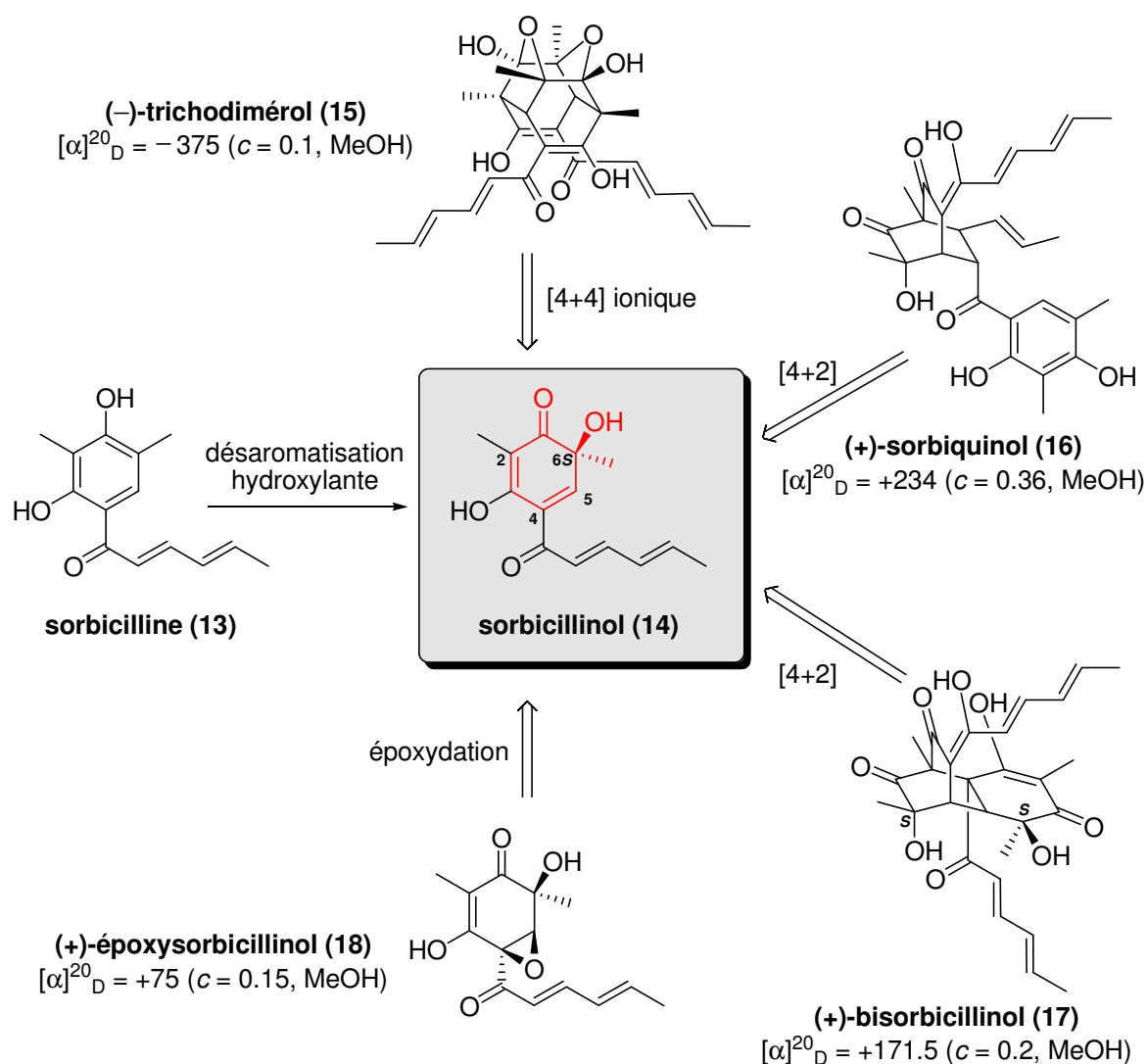


Schéma 3

Le sorbicillinol (**14**) peut aussi subir une époxydation pour former le (+)-époxy-sorbicillinol (**18**), dérivé non dimérisant de l'*ortho*-quinol (**14**) qui a été isolé par le groupe de Crews en 1998, du champignon *Trichoderma longibrachiatum* qui se développe au sein de l'éponge marine *Heliclona* (Figure 5).³¹ Le système diénone n'existant plus, la dimérisation ne peut donc plus avoir lieu.



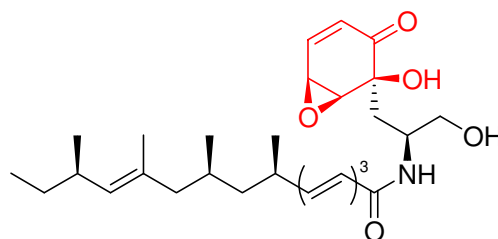
Heliclona

Figure 5

Les exemples de ce type de dérivés d'*ortho*-quinols non dimérisant restent peu nombreux. Le plus connu est la (+)-scyphostatine (**19**) dont les différentes voies de synthèses seront abordées plus tard. Ce composé a été isolé en 1997 à partir du microorganisme *Dasyscyphus mollissimus* SANK-13892 (Figure 6) par Ogita *et al*³² et possède une activité inhibitrice spécifique contre la sphingomyélinase neutre (N-SMase), une enzyme impliqué dans le stress cellulaire.



Dasyscyphus Mollissimus



(+)-scyphostatine (19)
[α]_D²⁰ = +60.5 (c = 0.20, MeOH)

Figure 6

La caractéristique commune des deux *ortho*-quinols **18** et **19** se trouve dans la stéréo- et la régiosélectivité de la double liaison époxydée. Dans les deux cas, l'enchaînement 2,3-époxy-1-ol est *syn*. Celui-ci est obtenu par époxydation de la double liaison C=C terminale du système diénone, la plus riche en électrons et donc probablement la plus sujette à une addition électrophile.

D'autres exemples de cyclohexa-2,4-diénone naturelles peuvent être cités. Notamment, les humulones et les wasabidiénones qui représentent à ce jour les deux grandes familles naturelles d'*ortho*-quinols non dimérisants. Les humulones sont issues du houblon et les wasabidiénones sont des métabolites fongiques. Elles ne dimérisent pas en raison des effets stériques des substituants en position C₃ et C₅.

Les humulones ou acides- α constituent la famille d'*ortho*-quinols qui a été la plus étudiée. Elles sont extraites des cônes femelles du houblon (*Humulus lupulus* L.), une plante de la famille des *Cannabaceae* (Figure 7).³³ Ces molécules jouent un rôle important lors du brassage de la bière par leur apport d'amertume, d'arômes, de saveur et leurs propriétés conservatrices et bactériostatiques (antifongiques et antibactériennes).³⁴ Il en existe naturellement cinq variantes qui diffèrent selon la nature de la chaîne acyle (Schéma 4). La (–)-humulone (**20**) a été isolées pour la première fois en 1904 par Lintner et Schnell,³⁵ mais sa structure et sa configuration absolue n'ont été établies qu'en 1970 par De Keukeleire et Verzele.³⁶



Humulus lupulus L.

Figure 7

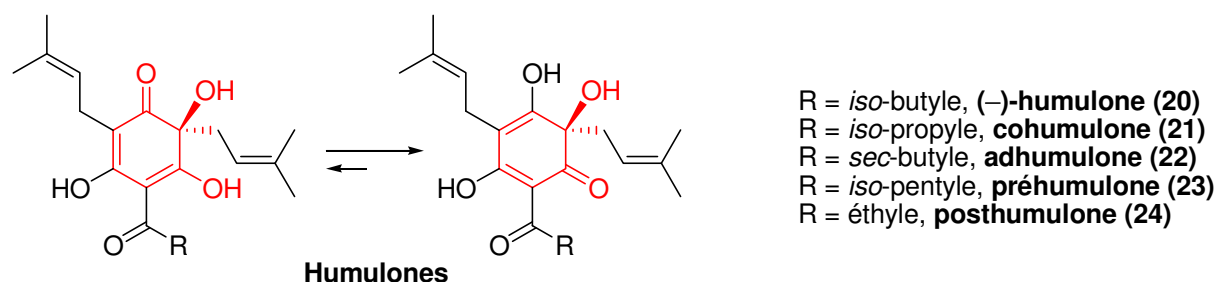


Schéma 4

La deuxième famille d'*ortho*-quinols non dimérisants naturels est la famille des wasabidiénones, beaucoup moins étudiée que celle des humulones. La plupart de ces métabolites fongiques ont été isolés pour la première fois par Soga *et al.* dans les années 1980 à partir de cultures de pommes de terre de la souche japonaise *Phoma wasabiae* Yokogi (Figure 8).³⁷⁻⁴¹

*Phoma wasabiae* Yokogi

Figure 8

Quelques années plus tard, certains de ces métabolites ont été isolés de cultures d'*Aspergillus viridi-nutans*⁴² et de *Phoma lingam*,⁴³ un champignon responsable de la maladie de la jambe noire qui cause la destruction massive de crucifères tels que le colza, le chou et le wasabi (raifort japonais). Au Canada, ces pertes ont été estimées à plus de trente millions de dollars annuelles.⁴³ Depuis, deux nouveaux polycétides de cette famille ont été isolés respectivement par Pedras *et al.* à partir de *Phoma lingam* pour la (+)-phomaligine A (25)⁴³ et par Büchi *et al.* à partir d'*Aspergillus parasiticus* pour la (+)-aspersitine (26), épimère en position C₈ de la (+)-wasabidiénone B₂ (27).⁴⁴

Tous ces métabolites naturels présentent un motif commun *ortho*-quinolique non dimérisant. Ils se différencient par leurs substituants en C₅ ou par la position de leur chaîne chirale 2-méthylbutanoyle (en C₄ ou sur l'alcool tertiaire en position C₆) (Figure 9).



R = NH(CH₂)₂OH, 8*R*, (+)-phomaligine A (25)
 R = NH₂, 8*S*, (+)-aspersitine (26)
 R = NH₂, 8*R*, (+)-wasabidiénone B₂ (27)
 R = OMe, 8*R*, (+)-wasabidiénone B₁ (28)

R = NH(CH₂)₂OH, (+)-wasabidiénone E (29)
 R = NH₂, (+)-wasabidiénone D (30)
 R = OH, wasabidiénone A (31)

Figure 9

Le potentiel important de ces cyclohexa-2,4-diénone en synthèse organique a donc amené les chimistes à développer de nouvelles méthodologies de synthèse pour un accès rapide vers ces motifs.

II. Désaromatisation oxydante racémique de phénols

Différentes méthodologies de synthèse permettent l'accès au motif *ortho*-quinonique. Une attaque nucléophile directe sur l'une des fonctions carbonyles d'une *ortho*-quinone (voie *a*) ou l'hydrolyse partielle d'une *ortho*-quinone bicétalique (voie *b*) sont envisageables. Cependant, ces voies de synthèse nécessitent que l'*ortho*-quinone de départ soit stable et que la régiosélectivité soit contrôlée, ce qui n'est pas souvent le cas.¹⁰ La méthode la plus efficace reste encore la désaromatisation oxydante de composés phénoliques substitués en position *ortho* (voie *c*) (Schéma 5).

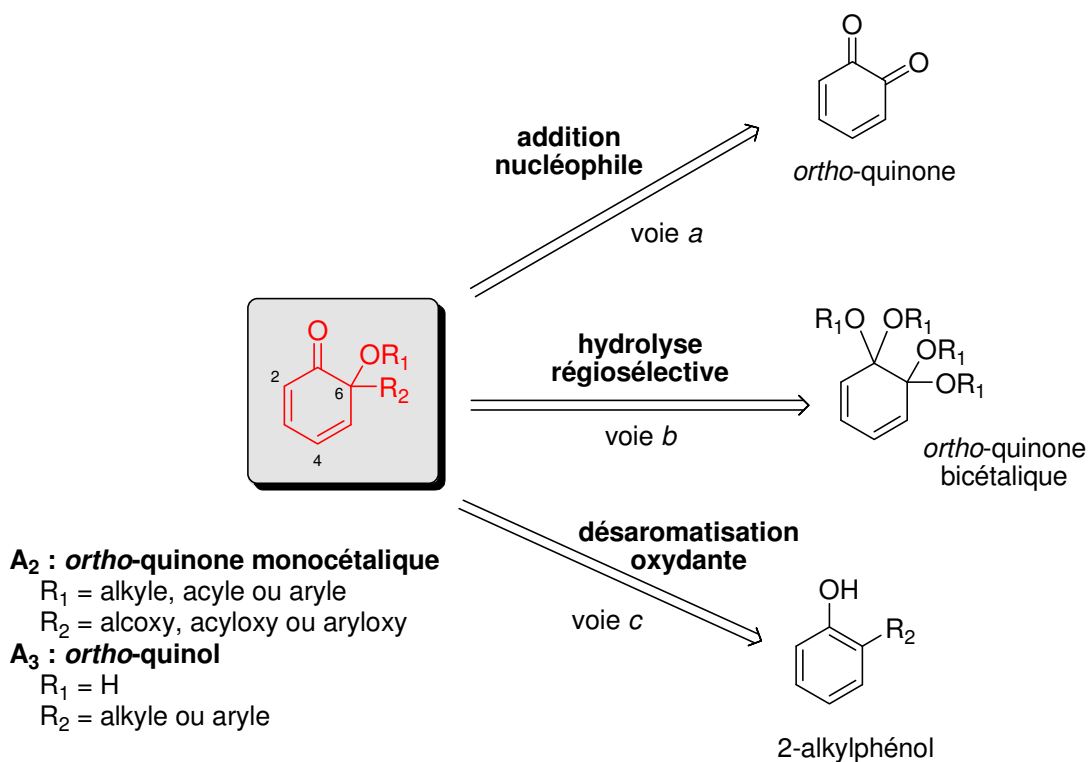


Schéma 5

Ce processus peut être considéré comme une étape d'oxydation suivie d'une attaque nucléophile. Les phénols sont des composés riches en électrons et expriment en général un caractère nucléophile. Cependant, l'activation de phénol par oxydation génère des intermédiaires hautement électrophiles et cette inversion formelle de polarité peut être

considérée comme un cas d'umpolung phénolique, référencée pour la première fois par Canesi *et al.* par le terme d'umpolung aromatique (Schéma 6).⁴⁵⁻⁴⁹

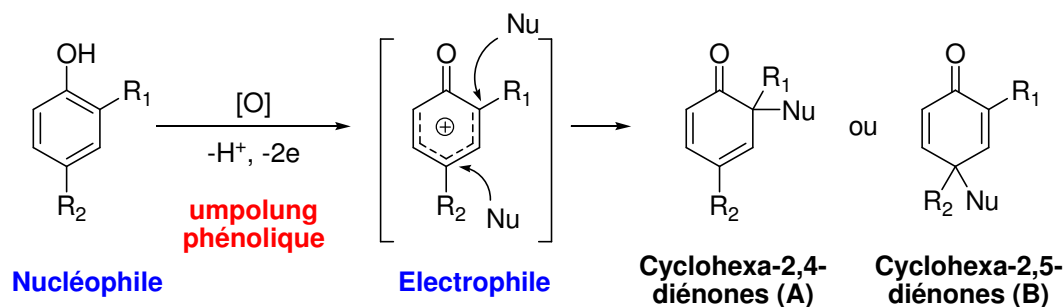


Schéma 6

Différentes méthodes d'accès aux cyclohexadiénones par « umpolung phénolique » existent dans la littérature.⁷ Nous pouvons citer pour exemple l'utilisation de l'anhydride diphenylsélénique (PhSeO)₂O dans l'oxydation de Barton^{50, 51} ou encore d'oxydants comme la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)⁵² et la tétrachloro-1,2-benzoquinone (*ortho*-chloranil). Des agents halogénés à base de brome comme le *N*-bromosuccinimide (NBS) ou d'iode [I₂ en présence de Hg(II)] sont aussi connus pour former des cyclohexa-2,4-diénone à partir de substrats phénoliques. Cependant, les méthodes les plus employées restent l'utilisation de réactifs organométalliques, l'électrochimie et depuis une dizaine d'année, les réactifs iodés hypervalents.

II.1. Oxydation par les réactifs organométalliques

Il existe de nombreux oxydants organométalliques à base de plomb (IV),⁵³ de thallium (III)^{54, 55} de bismuth (III),^{56, 57} de fer (III),⁵⁸ de cuivre (I) ou (II), de molybdène (VI),⁵⁹ de titane (IV)⁵⁹ ou même de zirconium (IV)⁵⁹ capables d'accomplir la désaromatisation de phénols. Nous allons évoquer ici deux réactions relativement usuelles impliquant des métaux de transitions dans le cas de l'oxydation de Krohn et le plomb (IV) dans le cas de l'oxydation de Wessely.

II.1.1. L'oxydation de Krohn

Dans le but de synthétiser une *ortho*-quinone de type A₁ par oxydation du composé **32** par le complexe organométallique de Mimoun [Mo(O₂)₂O].Py.HMPT, Krohn *et al.* ont en fait

obtenu exclusivement l'*ortho*-quinol **33**, ainsi que le dimère **34** avec des rendements de 75% et 10%, respectivement (Schéma 7).⁶⁰

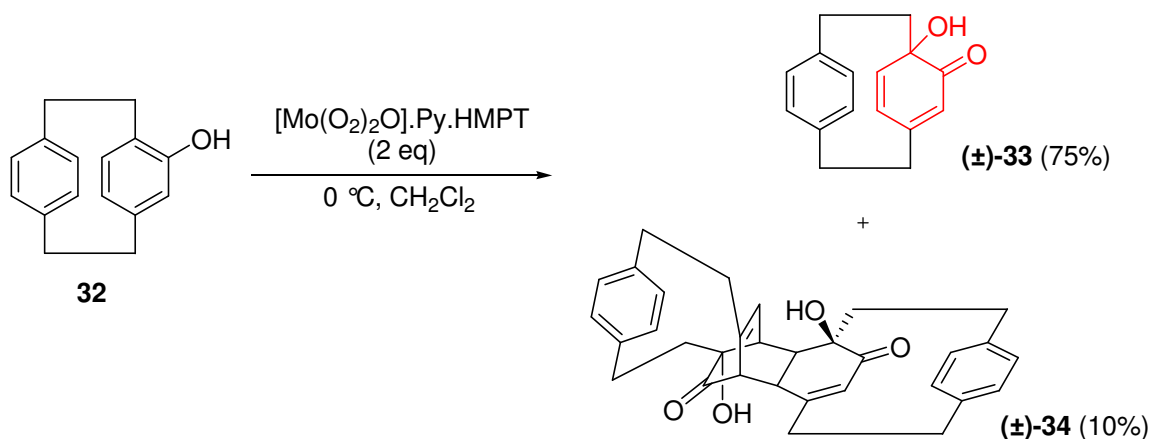


Schéma 7

Encouragés par ces résultats inattendus, Krohn *et al.* poursuivirent leurs recherches en appliquant cette réaction aux dérivés 1- et 2-alkylnaphtol **35** et **36** et développèrent parallèlement une nouvelle méthode de désaromatisation oxydante. Cette dernière consiste en une combinaison d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (*t*BuOOH) et d'un métal de transition en quantité catalytique [$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, $\text{Zr}(\text{On-Pr})_4$ ou $\text{Zr}(\text{acac})_4$] afin de former les *ortho*-quinols **37** et/ou **38** avec de très bons rendements (Schéma 8).⁵⁹

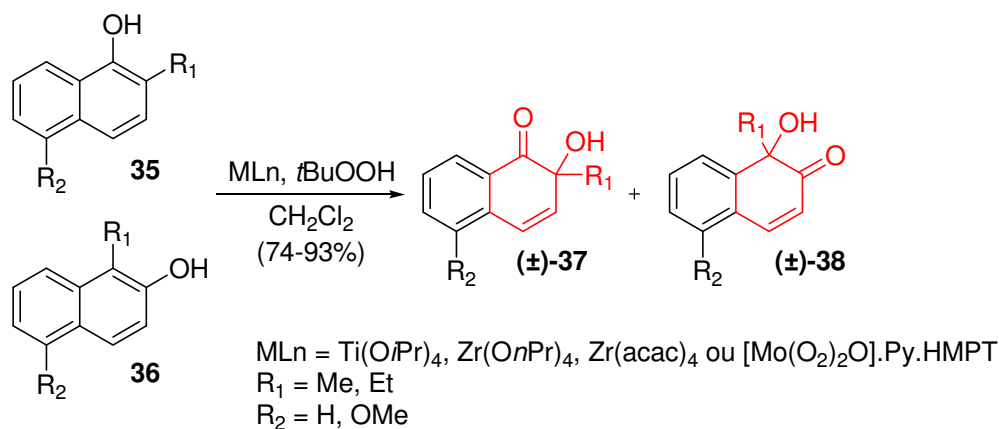


Schéma 8

II.1.2. L'oxydation de Wessely

L'oxydation de Wessely est l'une des plus anciennes méthodologies connues d'obtention de cyclohexa-2,4-diénone par désaromatisation oxydante de phénols.^{53, 61}

Wessely *et al.* ont en effet synthétisé pour la première fois des acétates d'*ortho*-quinols **40** par oxydation de 2-alkyl ou 2-alkoxyphénols **39** par le tétra-acétate de plomb $[\text{Pb}(\text{OAc})_4]$ (Schéma 9).

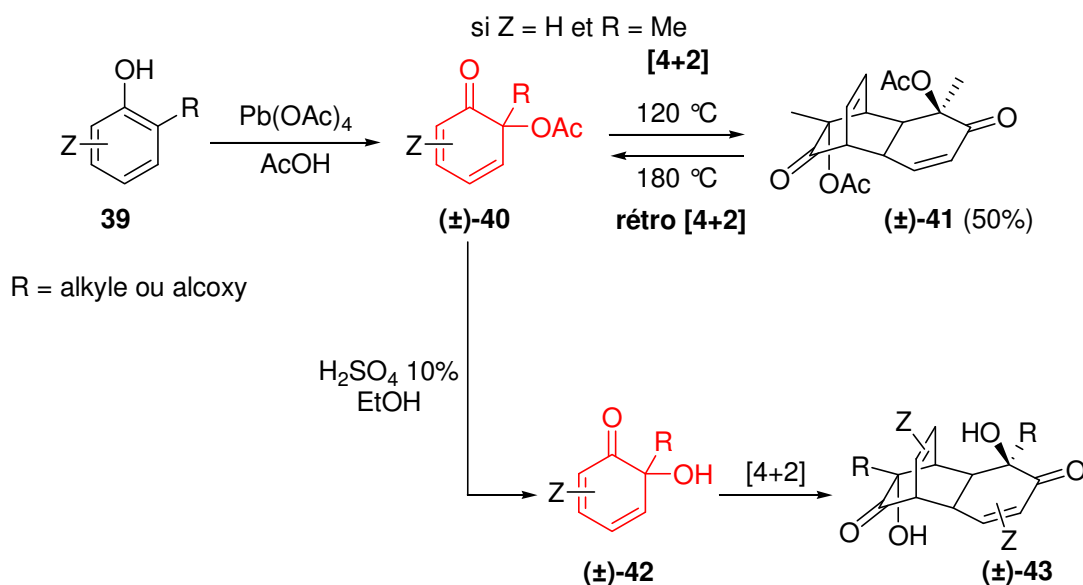


Schéma 9

Les acétates d'*ortho*-quinols **40** obtenus sont assez stables à température ambiante pour pouvoir être caractérisés par des méthodes spectroscopiques et purifiés par chromatographie sur silice. Wessely *et al.* ont cependant montré en 1957 que la dimérisation du composé **40** (R = Me et Z = H) est possible par chauffage à 120 °C et réversible à 180 °C (rétro-Diels-Alder).⁶² De plus, l'accès aux *ortho*-quinols est rapide car une simple hydrolyse de **40** conduit à **42** qui dimérise ou non selon la nature des substituants.⁶² Il est intéressant de noter que l'oxydation de Wessely est une réaction régiosélective aboutissant dans la majorité des cas aux produits substitués en position *ortho*, la plus riche en électron.

Büchi *et al.* ont appliqué cette méthode d'oxydation de phénols en 1983 pour la synthèse totale de la (±)-aspersitine (**26**) et de la (±)-wasabidiénone B₂ (**27**).⁴⁴ L'étape clé réside donc dans la réaction de désaromatisation acétoxylante de l'intermédiaire phénolique **45**, obtenu en quatre étapes à partir du diméthylphloroglucinol **44** avec un rendement global de 41%. L'oxydation de Wessely fournit ainsi un mélange de quatre diastéréoisomères de 2-acétoxycyclohexa-2,4-diénone qui, une fois traité par une solution aqueuse d'ammoniac (NH₄OH) dans le méthanol permet l'obtention d'un mélange 1:1 de la (±)-aspersitine (**26**) et de la (±)-wasabidiénone B₂ (**27**) (Schéma 10). Une séparation HPLC de ce mélange a été nécessaire afin d'isoler le mélange racémique de la (±)-aspersitine (**26**). En effet, l'oxydation de Wessely comme celle de Krohn ne permettent pas le stéréocontrôle du centre sp³ nouvellement créé, ce qui est souvent un désavantage lors de la synthèse de produits naturels.

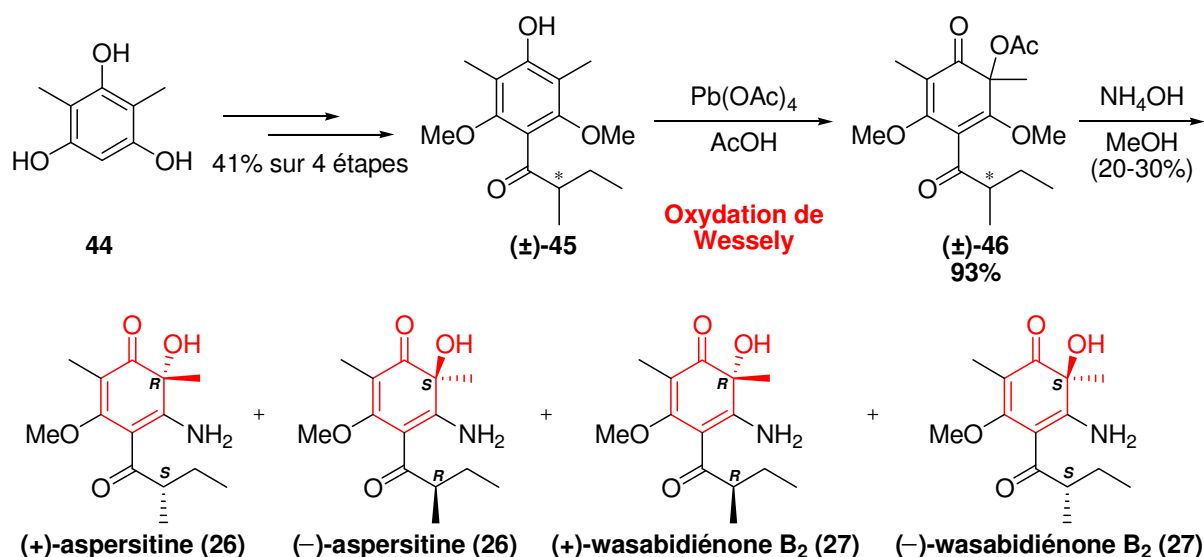


Schéma 10

Quelques années plus tard, Carman *et al.* employèrent la même méthode dans la première synthèse totale racémique du (±)-biscarvacrol (**1**).⁶³ L'oxydation au tétra-acétate de plomb du carvacrol (**3**) dans l'acide acétique conduit à l'acétate d'*ortho*-quinol **47** qui dimérise spontanément après hydrolyse acide pour donner le (±)-biscarvacrol (**1**), via l'intermédiaire *ortho*-quinol **2**, avec un rendement de 16% (Schéma 11).

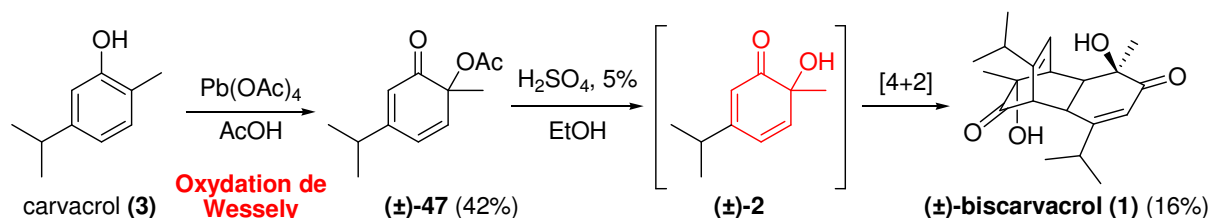
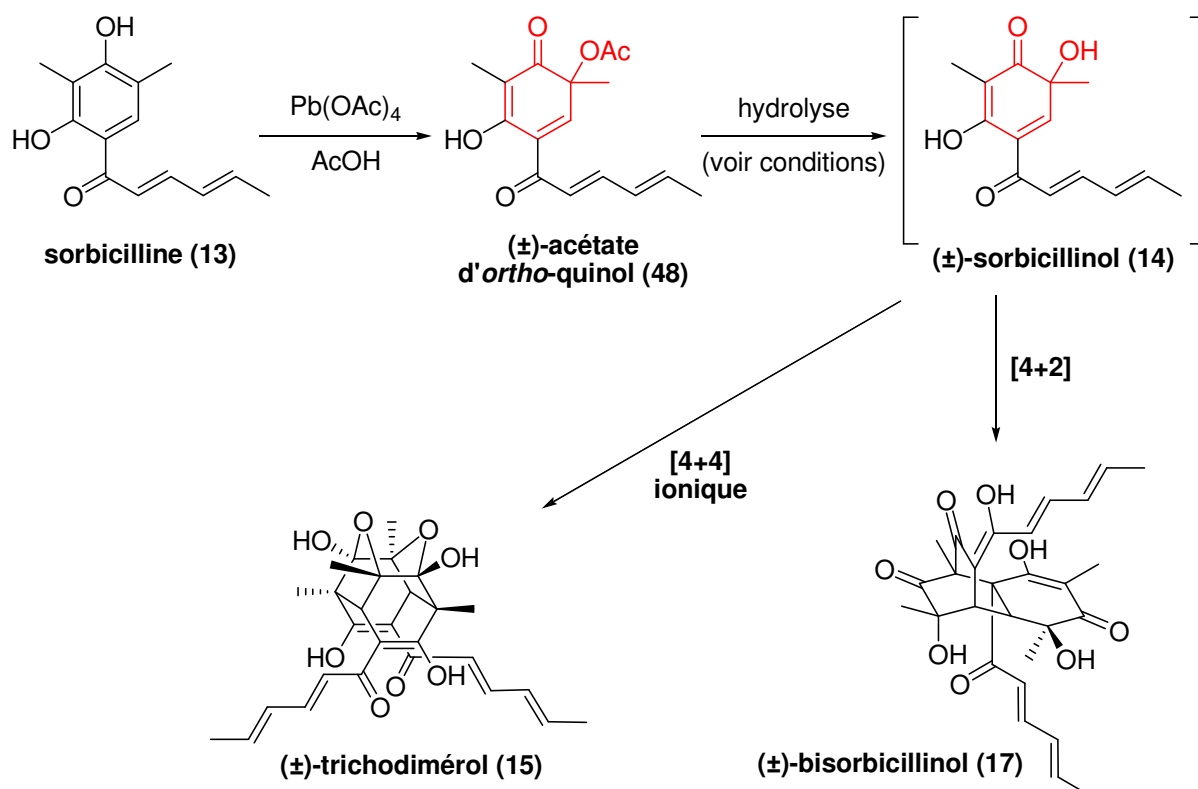


Schéma 11

Un autre exemple a été rapporté dans la littérature par le groupe de Corey⁶⁴ et de Nicolaou^{30, 65} dans le cadre des synthèses totales racémiques du (±)-trichodimérol (**15**) et du (±)-bisorbicillinol (**17**) (Schéma 12). L'oxydation de Wessely est appliquée ici au résorcinol naturel (**13**) pour fournir le mélange racémique de l'acétate d'*ortho*-quinol **48** non dimérisant. Une hydrolyse basique permet d'obtenir l'*ortho*-quinol clé **14** instable, qui est directement traité dans des conditions acides bien précises afin de favoriser soit la réaction de Diels-Alder, soit la dimérisation [4+4] ionique pour aboutir respectivement au bisorbicillinol (**17**) ou au trichodimérol (**15**). Pour favoriser la dimérisation [4+4] ionique, le groupe de Corey a réalisé

une transestérification en présence de méthanolate de sodium, suivie d'un traitement au $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$, puis à l'acide chlorhydrique méthanolique, ce qui a permis l'isolement du ($\pm$)-trichodimérol (**15**) avec 10% de rendement. Le groupe de Nicolaou a quant à lui utilisé de l'hydroxyde de césium monohydraté dans le méthanol, suivi seulement d'un traitement au $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$. Ces conditions ont permis d'obtenir un mélange racémique de l'adduit [4+4] (**15**) (16%) et de l'adduit [4+2] (**17**) (22%).



Conditions d'hydrolyse

[4+4]:

Corey:

1. MeONa (10 eq.), MeOH , T.A., 6h
2. $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
3. HCl , MeOH (10%)

Nicolaou:

1. $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 eq), MeOH , T.A., 7h
2. $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, T.A., 12h (16%) + **(±)-bisorbicillinol (17)** (22%)

[4+2] ionique:

Nicolaou:

1. KOH (10 eq), $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)
0 °C
2. 1N HCl aq. (40%)
ou THF/HCl conc. (9:1),
T.A., 2h (43%)

Schéma 12

L'oxydation de Wessely reste l'une des méthodes les plus utilisées pour oxygéner des phénols en position *ortho*, mais la nécessité d'une quantité stoechiométrique du tétra-acétate de plomb (IV) toxique est aujourd'hui critiquable. Cette méthode d'oxydation de phénols non stéréosélective révèle aussi ses limites dans son application dans des synthèses de molécules naturelles généralement optiquement actives.

II.2. Oxydation par voie électrochimique

L'oxydation anodique a été décrite comme une méthode alternative efficace et non polluante pour oxyder des substrats phénoliques. Elle a lieu le plus souvent dans un solvant polaire et protique en l'absence d'oxydant chimique comme dans cet exemple décrit par Rieker *et al.* en 1978 dans lequel une désaromatisation oxydante est réalisée dans une solution méthanolique de NaClO₄ (0.1 M) avec une anode de platine (+880 mV). Ces conditions permettent d'obtenir l'*ortho*-quinone monocétalique **50** avec un rendement de 75% (Schéma 13).⁶⁶

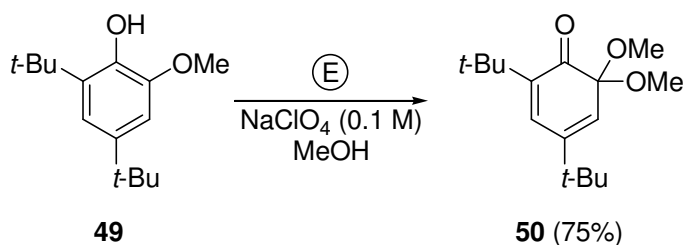


Schéma 13

Cependant, cette méthode requiert souvent du matériel d'électrochimie spécifique nécessaire au bon contrôle de la réaction.

Un autre type de réactif a été largement développé ces dix dernières années, les réactifs iodés hypervalents. Compte tenu du fort potentiel de cette classe de réactifs chimiques, il nous semble important de la présenter un peu plus en détail.

II.3. Oxydation par les réactifs iodés hypervalents

II.3.1. Les réactifs iodés hypervalents

53
I
126.9 g.mol ⁻¹
[Kr] ³⁶ 4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁵

D'un point de vue physico-chimique, l'iode est un élément chimique de la famille des halogènes de numéro atomique 53 appartenant au groupe 17 (VIIa) et à la période 5. L'iode est un halogène mou, polarisable et peu électronégatif. Sa configuration électronique est [Kr]³⁶ 4d¹⁰ 5s² 5p⁵. Il est donc généralement monovalent à un degré d'oxydation de -1. Cependant, des dérivés où l'iode a un degré d'oxydation plus élevé (3, 5 et 7 pour des composés inorganiques et 3 et 5 pour des composées organiques) sont connus, c'est ce que l'on appelle des réactifs iodés hypervalents ou iodanes. Ils sont connus depuis le XIX^{ème} siècle,⁶⁷ mais n'ont cependant trouvé un grand nombre d'applications en synthèse organique qu'au cours de ces cinquante dernières années.

Les réactifs organiques à base d'iode hypervalent présentent l'avantage d'être inodores, faciles à manipuler (solides), recyclables et non-toxiques. De plus, certains de ces réactifs ont été développés sur support solide, ce qui rend leur usage encore plus attrayant en synthèse organique.^{68, 69} Parmi les plus connus des iodes (III) ou iodanes-λ³, selon la nomenclature IUPAC en vigueur, nous pouvons citer le DIB (**51**), le BTI (**52**), le réactif de Koser (**53**)⁷⁰ ou le IOB (**54**), mais les plus connus restent les iodés (V) ou iodanes-λ⁵, comme l'IBX (**55**) et le périodinane de Dess-Martin (**56**)⁷¹ (Figure 10).

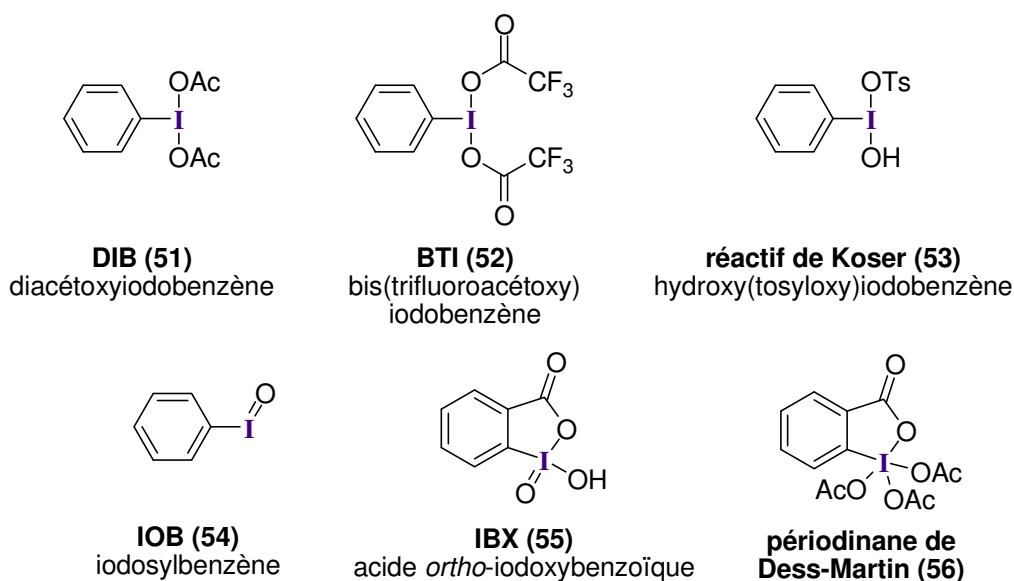


Figure 10

Avant d'illustrer leur utilité dans la réaction de désaromatisation, un petit rappel sur la notion d'hypervalence s'impose.

L'hypervalence est l'une des exceptions à la règle de l'octet décrite par Lewis en 1904.⁷² Le terme hypervalent, employé pour la première fois par Musher en 1969,⁷³ définit les molécules possédant sur leur structure de Lewis un nombre d'électrons **supérieur à 8** autour de l'atome central – celles qui en possèdent moins sont parfois appelées hypovalentes (comme dans le cas du bore ou de l'aluminium).

Plusieurs caractéristiques distinguent les molécules hypervalentes, des molécules satisfaisant à la règle de l'octet. Les molécules hypervalentes possèdent en leur sein deux types de liaison simple (apicale et équatoriale) sur un même atome central et adoptent couramment une géométrie bipyramidale à base trigonale ou carré comme pour les composés organométalliques des métaux de transitions avec qui ils partagent quelques points communs. C'est d'ailleurs pourquoi la première théorie utilisée pour décrire la liaison hypervalente fut la théorie d'hybridation des orbitales de l'atome central ($sp^3 d^n$), mais elle fut rapidement abandonnée à la suite de calculs *ab initio* montrant la faible contribution des orbitales *d* dans la liaison hypervalente. En 1951, Pimentel⁷⁴ et Rundle⁷⁵ proposèrent simultanément l'utilisation de la **théorie des orbitales moléculaires** afin d'expliquer ce type de liaison, théorie communément acceptée par la communauté scientifique aujourd'hui.

L'application de cette théorie aux réactifs iodés hypervalents a permis de montrer que dans le cas des iodanes- λ^3 de type $ArIL_2$ (L = ligand monovalent OAc, OH, OCOCF₃, Cl...), la liaison hypervalente peut être décrite par 4 électrons (4e) répartis sur 3 centres (3c) selon la notation (3c-4e). Deux électrons proviennent d'une **orbitale 5p de l'iode doublement occupée** ainsi qu'un électron de chaque ligand L de telle sorte que les trois centres soient alignés. L'orbitale *p* de l'iode à un singulet forme quant à elle la liaison covalente (*Figure 11*).

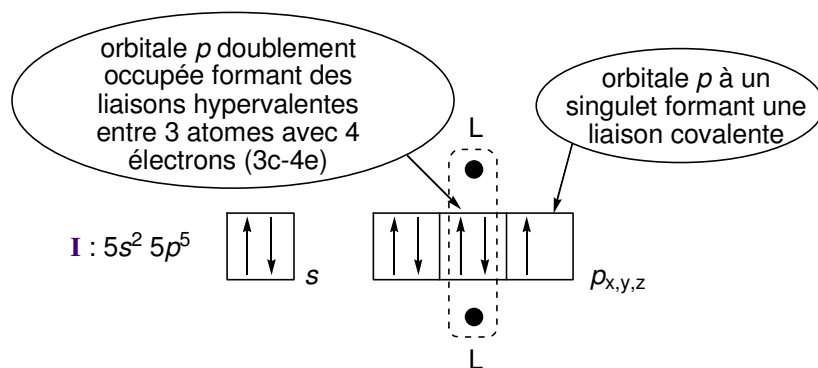


Figure 11

De plus, des analyses cristallographiques et des calculs *ab initio* réalisés par Kiprof *et al.*^{76, 77} sur des composés de type $\text{PhI}(\text{OR})_2$ ($\text{R} = \text{H}, \text{Ac}, \text{COCF}_3 \dots$) ont permis de montrer que ces molécules adoptent bien une **géométrie de type bipyramide à base trigonale** (ou en T) et que les longueurs des liaisons I-O sont hautement polarisées, plus longues et donc plus faibles qu'une liaison covalente mais plus courtes (environ 2.14 Å) qu'une liaison purement ionique ($> 2.5 \text{ Å}$) (Figure 12).

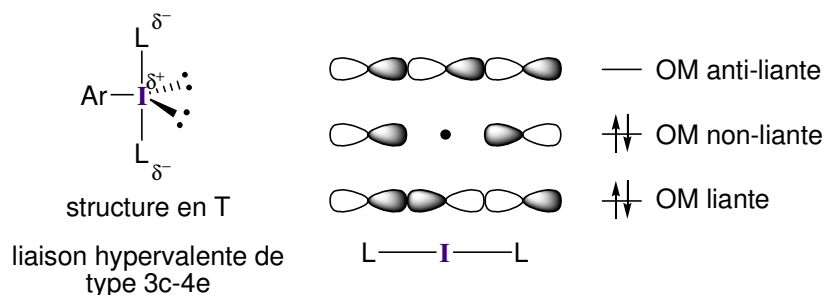


Figure 12

La polarisation de la liaison hypervalente attribue donc à l'atome d'iode un caractère électrophile mou, ce qui rend possible l'attaque d'un nucléophile extérieur comme un phénol, présentant pourtant une nucléophilie modérée. Cette propriété, combinée avec la nucléofugacité du groupement PhI (10^6 fois supérieur à un groupement triflate),⁷⁸ explique les deux principales réactivités de ces composés hypervalents : **l'échange de ligands** sur l'atome d'iode⁷⁹ et le **transfert de ligand par élimination réductrice**.

II.3.2. La réactivité des iodanes- λ^3 dans la désaromatisation oxydante de phénols

Différents mécanismes peuvent être envisagés afin de rationaliser la réaction de désaromatisation oxydante de phénols par un iodane- λ^3 (Schéma 14) :

- La première étape commune aux différents mécanismes consiste en un **échange de ligand** autour de la sphère de coordination de l'atome d'iode (III) considéré comme le centre électrophile. Un ligand carboxylate est donc substitué par le phénol de départ pour former le phénoxy-iodane- λ^3 . L'évolution de la réaction est alors due à la nucléofugacité du groupement PhI , force motrice de la réaction (l'iode « veut » redevenir monovalent).⁸⁰
- La deuxième et dernière étape avant l'obtention du motif cyclohexadiénone est donc **l'élimination réductrice** qui peut s'expliquer selon trois chemins différents :

- Un **mécanisme dissociatif** corrélé à cette haute nucléofugacité passant par un cation phénoxénium, lequel est susceptible d'être attaqué par un nucléophile (Nu) en position *para* ou sur la position *ortho* (portant un substituant électrodonneur).⁸¹⁻⁸³
- Un **mécanisme associatif** durant lequel l'élimination du groupe PhI et l'attaque d'un nucléophile se font de manière concertée.^{81, 82, 84, 85}
- Enfin, un mécanisme faisant intervenir dans un premier temps un second **échange de ligand** autour de la sphère de coordination de l'atome d'iode suivi d'un **couplage de ligand** par analogie avec la chimie organométallique des métaux de transition.^{11, 80, 86-88}

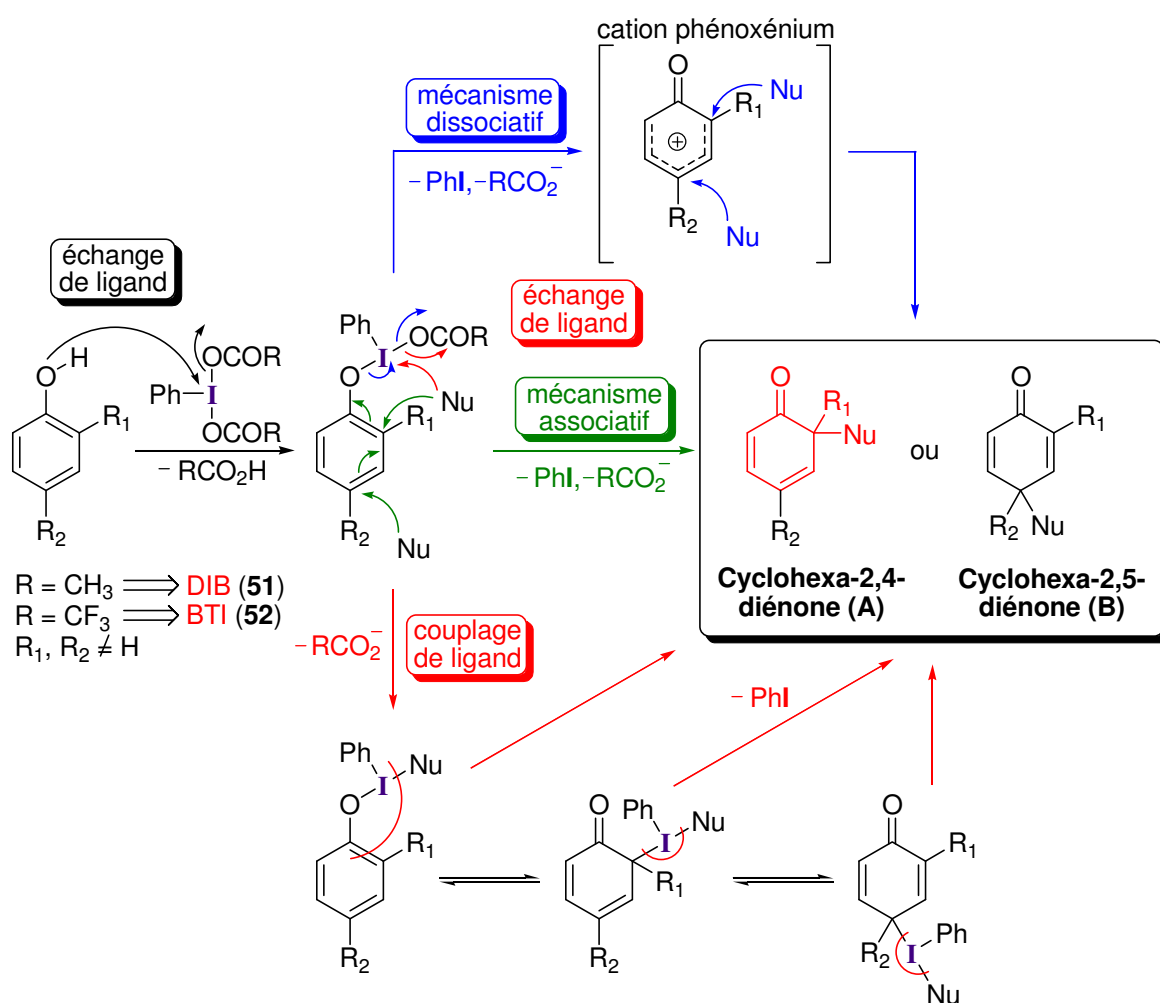


Schéma 14

Tous ces mécanismes sont admis et dépendent des conditions de réactions mais aussi de la nature des ligands autour de l'iode et du substrat phénolique.

Le nucléophile utilisé pour générer la cyclohexadiénone peut être lié au phénol (un de ses substitutants) ou juste présent dans le milieu réactionnel (solvant ou réactif).

Le succès d'une synthèse utilisant cette méthodologie passe d'abord par un choix judicieux de tous ces paramètres.

II.3.3. Les iodanes en synthèse

En 2001, le groupe de Pettus a rapporté l'utilisation de iodanes- λ^3 dans le cadre des synthèses totales racémiques du ($\pm$)-bisorbicillinol (**17**) et du ($\pm$)-époxybisorbicillinol (**18**) (*Schéma 15*).⁸⁹

La sorbicilline (**13**) est engagée dans une réaction de Mitsunobu avec l' α -hydroxy amide **57** pour fournir l'intermédiaire **58** avec 90% de rendement. La désaromatisation de ce phénol **58** à l'aide d'un équivalent de BTI conduit à l'intermédiaire lactonique **59** de type cyclohexa-2,5-diénone avec 45% de rendement. Au cours de cette réaction, une cyclisation intramoléculaire utilisant le groupement amide comme nucléophile permet l'accès à un intermédiaire de type iminium qui une fois hydrolysé génère la δ -lactone **59**.^{90, 91} Pettus *et al.* développèrent plus tard, une version asymétrique de cette réaction.⁹² Un traitement par de l'acide chlorhydrique concentré dans le THF permet l'hydrolyse de la fonction ester pour former le cétal **60** via une addition de Michael intramoléculaire de l'acide carboxylique résultant. La lactone **60** est ensuite saponifiée puis traitée en conditions acides pour former le ($\pm$)-sorbicillinol (**14**), qui dimérise spontanément pour former le ($\pm$)-bisorbicillinol (**17**) avec 83% de rendement.

Parallèlement, la cyclohexa-2,5-diénone a été époxydée dans le but d'obtenir le ($\pm$)-époxybisorbicillinol (**18**). L'intermédiaire époxydé **61** est obtenu de manière peu conventionnelle en mettant en réaction directement le phénol **58** avec deux équivalents de BTI (40%), ou bien la lactone **59** en présence d'un équivalent de BTI ou de IOB (98%). Bien que la capacité époxydante du IOB soit connue, celle du BTI constitue un aspect original dans cette synthèse qui peut être expliqué par la possibilité d'avoir un équilibre entre le BTI et le IOB dans le dichlorométhane.⁸⁹ La lactone **61** est ensuite ouverte dans des conditions décrites par Weinreb⁹³ pour libérer l'alcool tertiaire **62** avec 90% de rendement. Une désalkylation en présence de tétrachlorure d'étain suivie d'un traitement acide permettant l'hydrolyse de l'énolate d'étain résiduel permet d'obtenir le ($\pm$)-époxybisorbicillinol (**18**) désiré avec 80% de rendement.

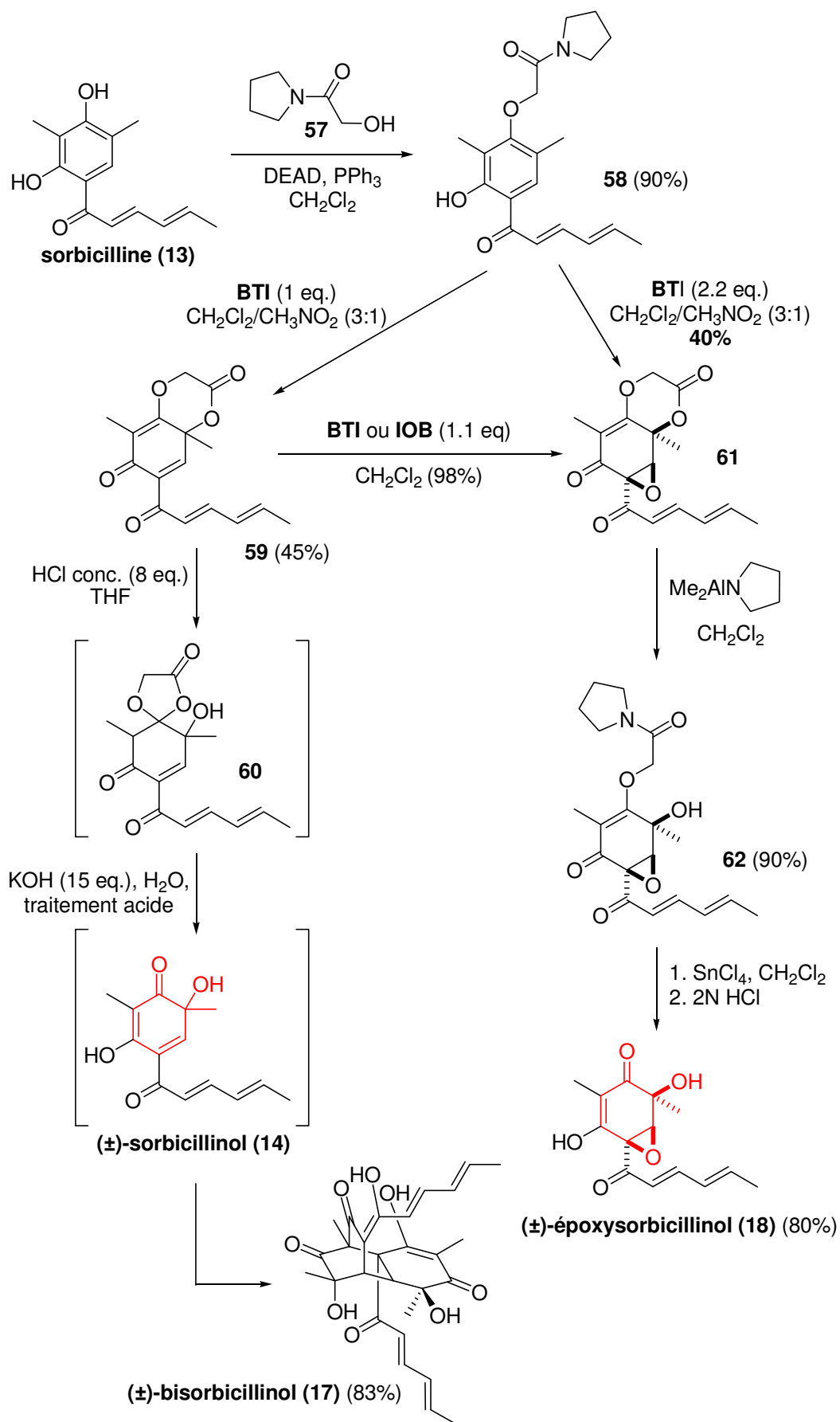
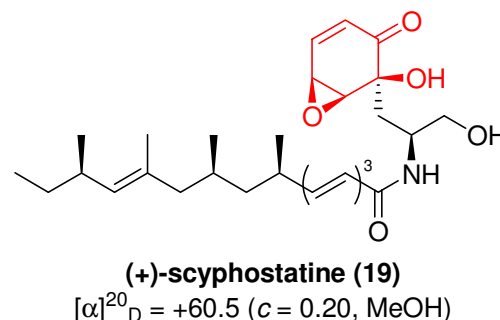


Schéma 15

Un autre exemple d'utilisation d'iodanes- λ^3 dans la chimie de synthèse d'*ortho*-quinols époxydés a été proposé par Taylor *et al.*⁹⁴ Ils se proposent de synthétiser de manière racémique des analogues de la tête polaire de la (+)-scyphostatine (**19**) via une désaromatisation méthoxylante au DIB quasi-



quantitative du 4-bromoguaiacol **63**. L'*ortho*-quinone monocétalique **64** résultante ne dimérise pas spontanément, car la présence de l'atome de brome en position 4 permet de retarder la cycloaddition [4+2] non désirée. Un traitement de la cyclohexa-2,4-diénone **64** par de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle en présence d'une guanidine jouant le rôle de base permet d'obtenir un seul régioisomère. La 2,3-époxy cétone obtenue est ensuite soumise à l'addition diastéréosélective de différents nucléophiles organométalliques. La diastéréosélectivité observée ici n'est pas rationalisée, mais l'analyse par diffraction des rayons X a permis de confirmer la stéréochimie *syn* du 2,3-époxy alcool **65**. Une débromation dans des conditions radicalaires classiques, suivie d'une hydrolyse utilisant une argile acide (Montmorillonite K-10) a fourni les analogues **66** présentant l'enchaînement moléculaire de la partie hydrophile de la (+)-scyphostatine (**19**) (Schéma 16).

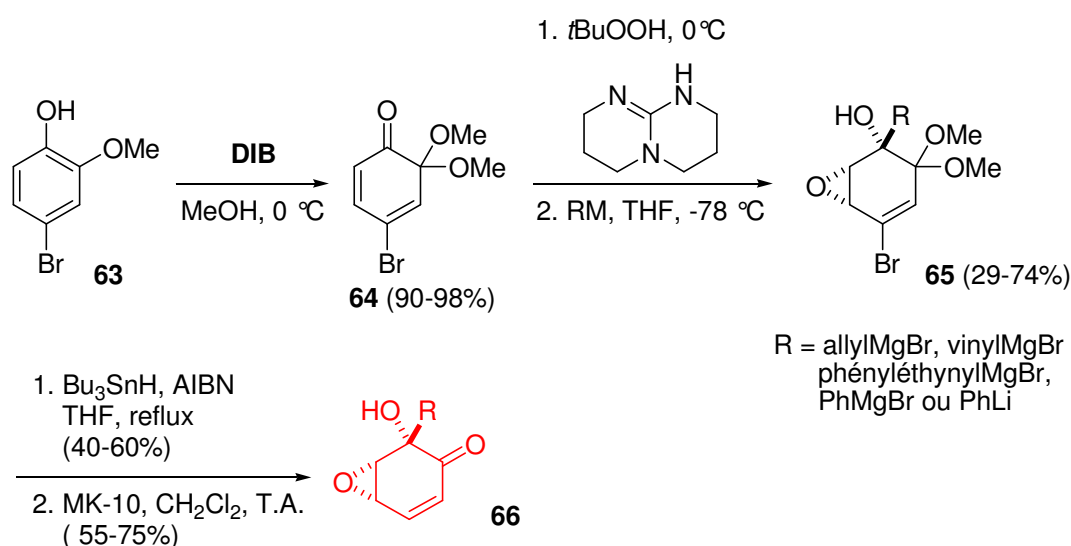


Schéma 16

Plus récemment, Pitsinos et Cruz ont rapporté une voie rapide et efficace d'accès au motif polaire complètement fonctionnalisé de la (+)-scyphostatine (**19**).⁹⁵ L'utilisation du BTI comme agent de désaromatisation dans le trifluoroéthanol, qui présente l'avantage d'être un

solvant polaire et protique mais peu nucléophile, permet la transformation de l'amide **67** en oxazine **68**. L'hydrolyse acide de cet hétérocycle, suivie d'une transestérification, conduit au *para*-quinol **69** avec 37% de rendement sur les deux étapes. Il est important de noter que la configuration du carbone portant la fonction amide **67** contrôle la stéréochimie *syn* du produit formé. Cinq étapes supplémentaires, dont une époxydation regio- et diastéréosélective du composé **70** en époxyde **71** utilisant un léger excès de *m*CPBA en milieu faiblement basique, sont nécessaires pour l'achèvement de la construction du motif **72** de la (+)-scyphostatine (**19**) (Schéma 17).

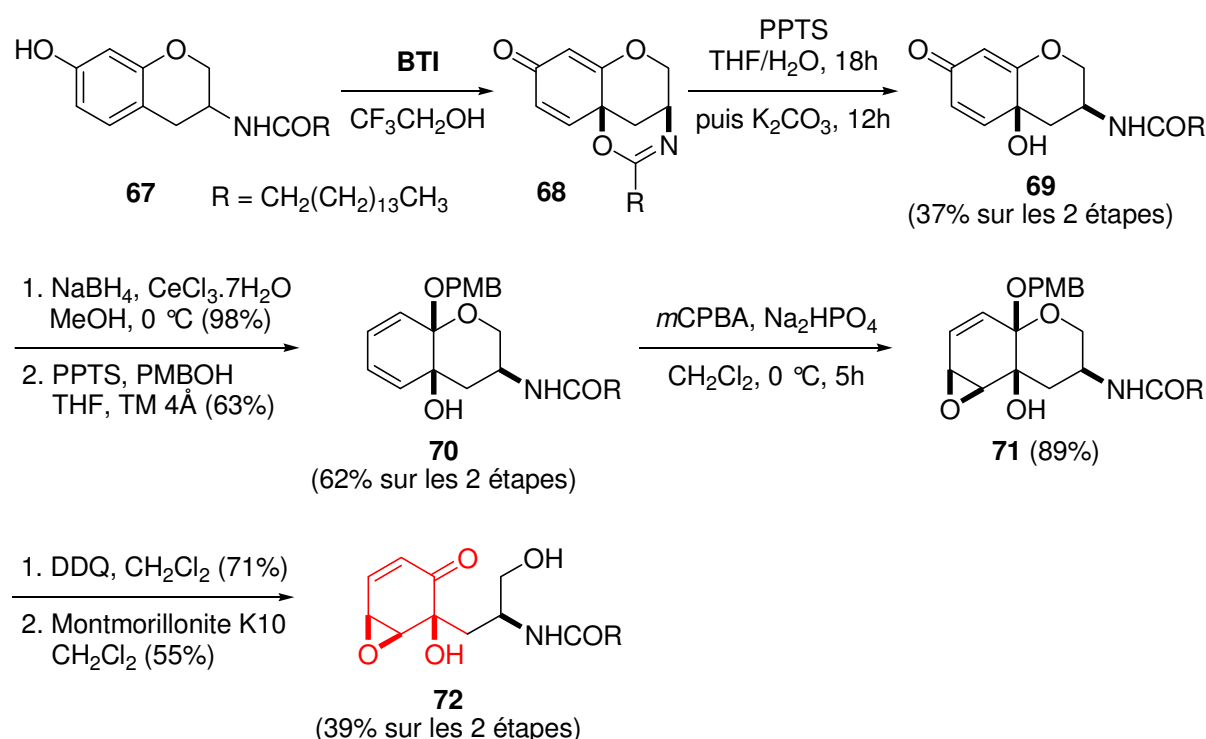


Schéma 17

Les iodanes peuvent aussi être utilisés pour la synthèse d'*ortho*-quinols dimérisant. Le groupe de Wood a fait appel aux iodanes-λ³ pour un accès rapide au motif carbocyclique de la (+)-bacchopétiolone (**10**).⁹⁶ Le traitement du phénol **73** par le BTI dans un solvant peu nucléophile (acétonitrile) permet la formation du mélange racémique de l'éther d'*ortho*-quinol **74** qui dimérise spontanément via une cycloaddition [4+2] pour donner le dimère **75** comme seul diastéréoisomère avec 60% de rendement. Bien que la synthèse totale n'ait pas été achevée, le dimère **75** est un intermédiaire avancé de la bacchopétiolone (**10**) possédant le

même squelette tricyclique avec la bonne configuration relative et seules deux unités carbonyles restent à enlever pour accéder à la cible finale (*Schéma 18*).

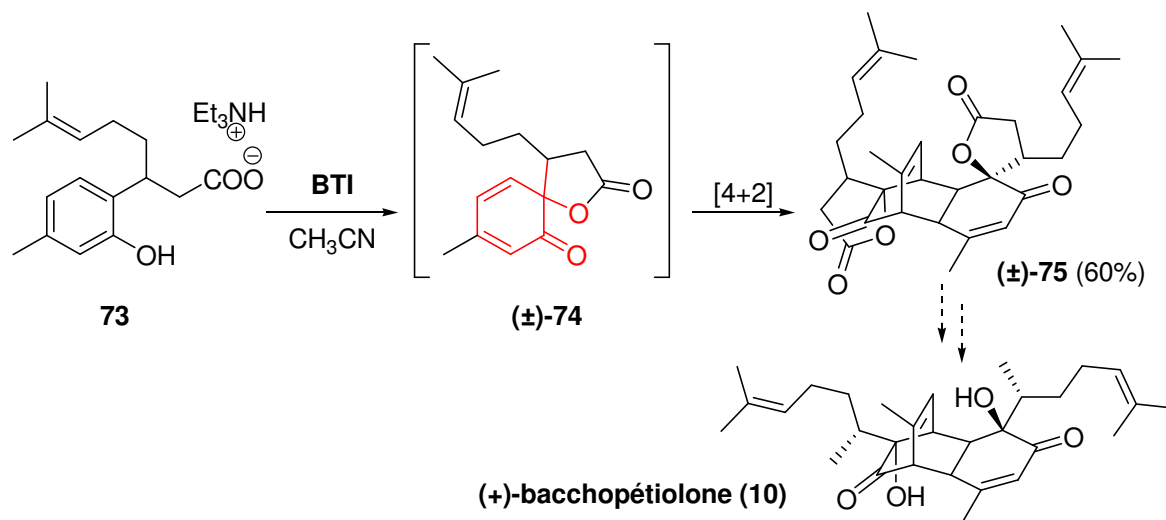


Schéma 18

L'utilisation d'iodanes- λ^5 a aussi été rapportée par notre équipe dans le cadre des synthèses totales racémiques de dimères d'*ortho*-quinols. L'utilisation du SIBX (**77**), une version non explosive de l'IBX, permet un accès rapide aux dimères par une réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols appelée réaction HPD (*Schéma 19*).⁹⁷ Le phénol **76** de départ réagit probablement avec l'IBX via un échange de ligand autour de l'atome d'iode provoquant l'élimination d'une molécule d'eau afin de former l'intermédiaire **H**. Cet intermédiaire évolue via un réarrangement de type sigmatropique-[2,3] en l'espèce **I** formant ainsi régiosélectivement une nouvelle liaison carbone-oxygène. Cette étape est accompagnée d'une diminution du degré d'oxydation de l'iode passant de V à III. A ce stade, l'hydrolyse de **I** s'accompagne d'une cycloaddition pour former l'homo-dimère correspondant. Cette méthodologie a ainsi été appliquée avec succès dans les synthèses totales racémiques du (±)-biscarvacrol (**1**), de la (±)-grandifloracine (**4**) et du (±)-aquaticol (**7**) dont le mélange racémique a été séparé par HPLC pour obtenir le (+)-aquaticol (**7**) avec 6% de rendement.⁹⁸

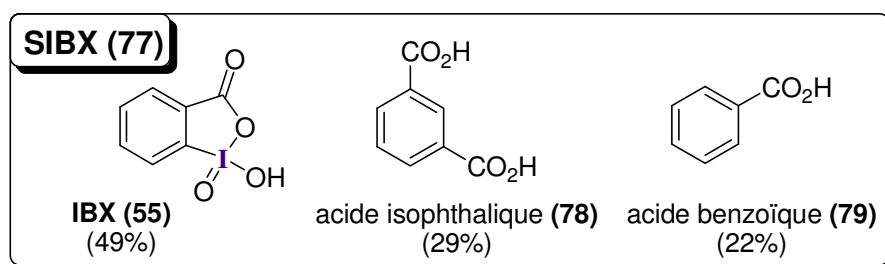
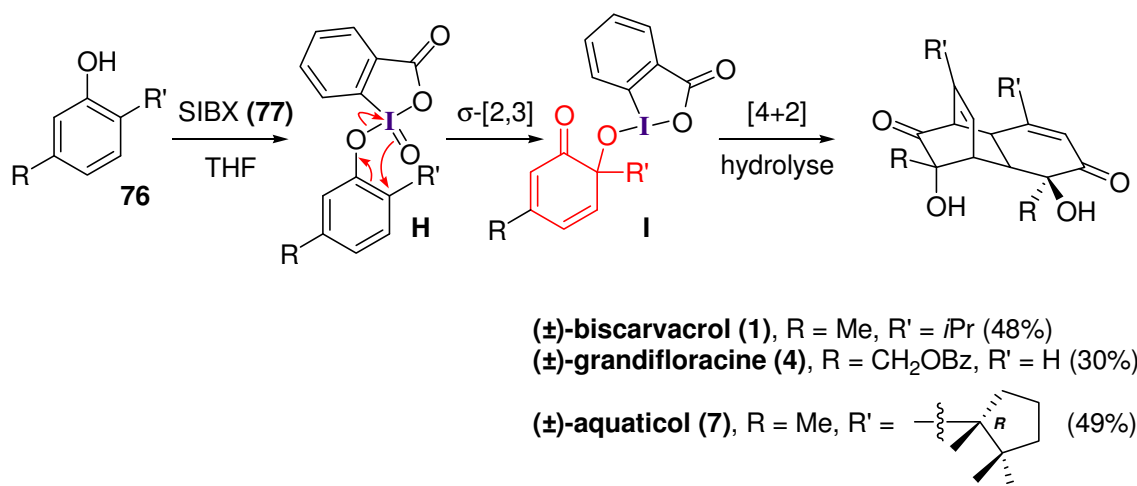


Schéma 19

La synthèse totale de la wasabidiénone B₁ (**28**) est un autre exemple réalisé par notre équipe. La désaromatisation hydroxylante du phénol de départ par le SIBX (**77**) permet de former quasi quantitativement un mélange de diastéréoisomères duquel la (+)-wasabidiénone B₁ naturelle **28** a été isolée après séparation HPLC (Schéma 20).⁹⁹

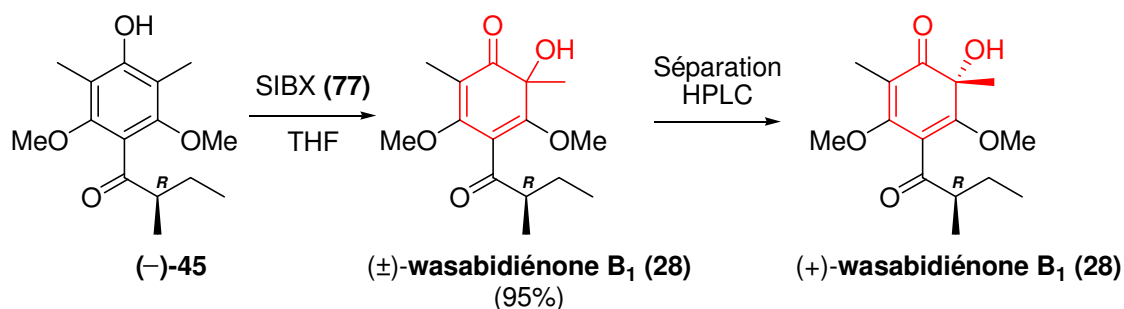


Schéma 20

Les différents exemples cités depuis le début de ce manuscrit montrent l'importance du motif cyclohexa-2,4-diénone en synthèse organique. Cependant, contrairement aux voies biosynthétiques, les différentes méthodologies présentées ci-dessus permettent d'obtenir les produits de réaction que de manière racémique et une séparation HPLC est souvent nécessaire pour obtenir la molécule optiquement active souhaitée.

Lors d'une réaction de désaromatisation oxydante de phénol, le carbone C₆ passe de l'état d'hybridation sp² à l'état sp³ et le challenge réside donc dans le stéréocontrôle du nouveau centre tétraédrique créé, essentiel pour la synthèse asymétrique de molécules bioactives.

III. Désaromatisation oxydante stéréosélective de phénols

Différentes stratégies permettent le stéréocontrôle d'une réaction. La chiralité peut être contrôlée par le substrat (processus diastéréosélectif) ou par le réactif/additif (processus énantiosélectif). Il n'y a pas de méthodes de choix, les deux sont complémentaires.

Nous allons maintenant développer quelques exemples de stéréocontrôle lors de la désaromatisation oxydante de phénols par les iodanes-λ³.

III.1. Désaromatisation oxydante stéréosélective contrôlée par le substrat

Les tous premiers travaux de stéréocontrôle par le substrat utilisant des iodanes-λ³ ont été réalisés en 1994 par Hoshino *et al.*¹⁰⁰ Leur objectif était la synthèse d'un système spirocyclohexadiényl-isoxazoline chiral, synthon présent dans de nombreux métabolites marins.¹⁰¹⁻¹⁰³

Le phénol de départ **80** porteur d'un auxiliaire chiral dérivé du (-)-8-phénylmenthol est soumis à la réaction de désaromatisation en présence de IOB et d'acide camphorsulfonique (CSA) pour aboutir au cycle spiroisoxazoline chiral avec 87% de rendement et 82% d'excès diastéréoisomérique (*Schéma 21*).

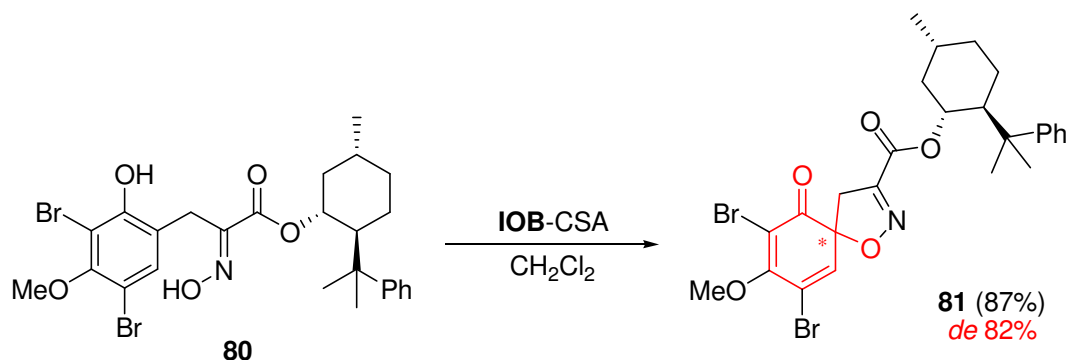


Schéma 21

Cependant, la difficulté d'hydrolyse de la copule chirale a amené Hoshino, quelques années plus tard, à la remplacer par un groupement plus labile dans le cadre de la synthèse totale de la (+)-aérothionine (**84**) (Schéma 22).¹⁰⁴

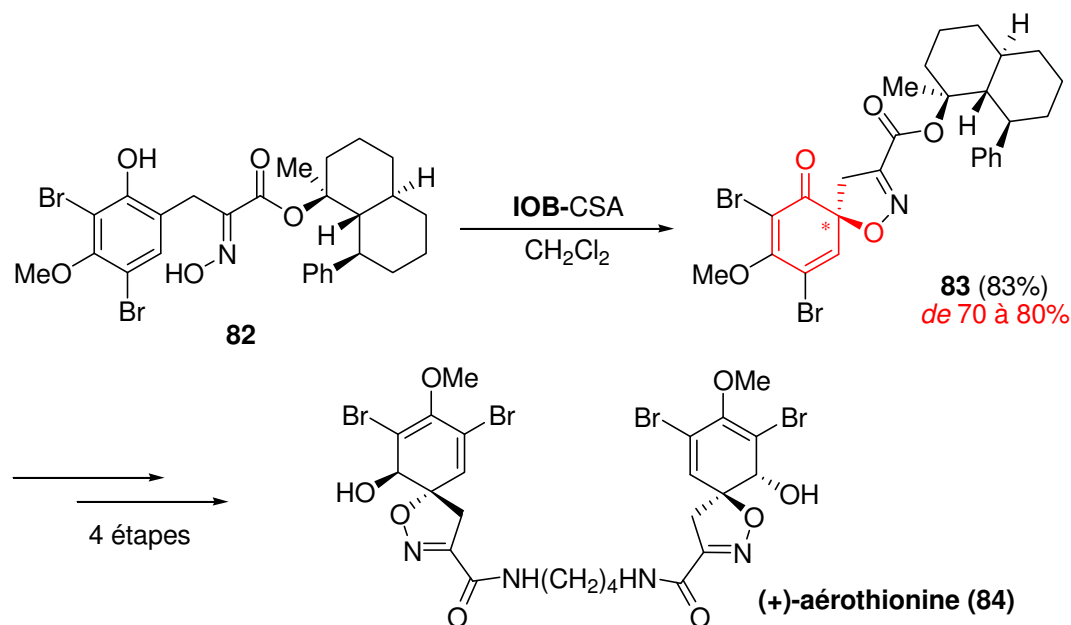


Schéma 22

Hoshino tenta de rationaliser cette stéréosélectivité en proposant deux rotamères **J** et **J'** qui sont générés lors du premier processus d'échange de ligand. Dans le complexe **J**, la répulsion stérique entre le ligand de l'iode et le groupement phényle de l'auxiliaire chiral tend à le faire évoluer majoritairement en complexe **J'** qui évolue en majorité vers le diastéréoisomère **83** (Schéma 23).

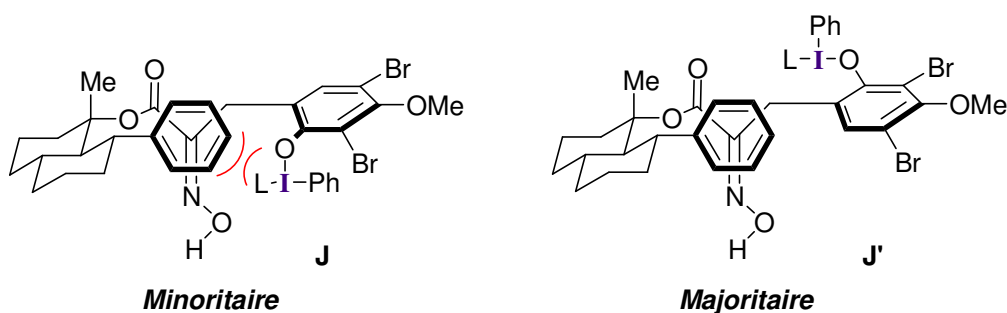


Schéma 23

Cette proposition laisse à penser que la réaction se déroule via un mécanisme associatif ou de type couplage de ligands. En effet, si la désaromatisation passait par la genèse d'un cation phénoxénium (mécanisme dissociatif), la proposition mécanistique de Hoshino ne permettrait pas d'expliquer un aussi bon excès diastéréoisomérique.

Une décennie plus tard, le groupe de Pettus développa une méthodologie de désaromatisation diastéréosélective permettant un accès rapide à des cyclohexa-2,5-diénone diastéreo-enrichies.⁹² Le phénol précurseur de la désaromatisation est d'abord préparé par réaction de Mitsunobu entre un amide de Weinreb chirale (–)-**86** et l'un des groupements hydroxyles d'un dérivé du résorcinol (**85**). Le précurseur énantiomériquement pur (+)-**87** est ensuite désaromatisé par du BTI pour fournir la lactone chirale **88** avec des rendements convenables (61 à 75%) et de très bons rapports diastéréoisomériques, supérieurs à 20:1 (Schéma 24).

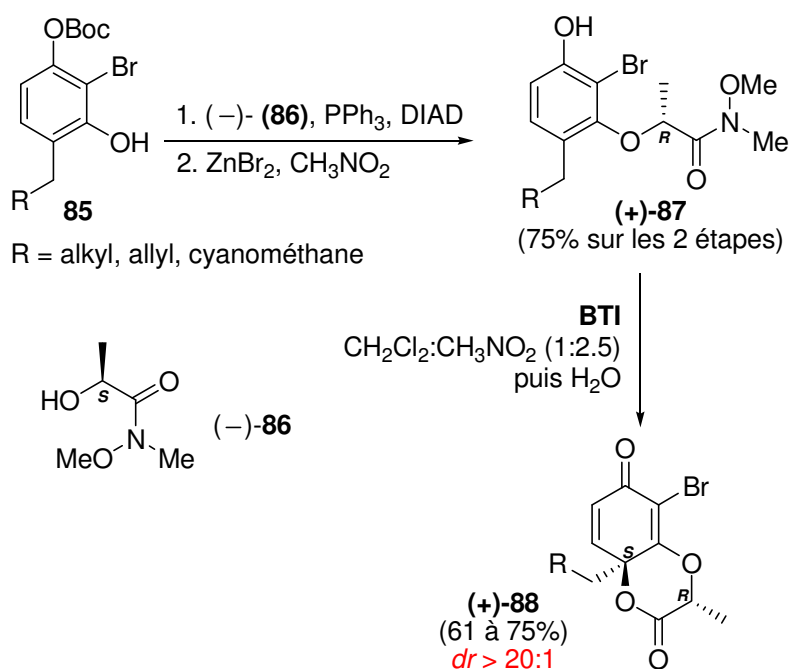


Schéma 24

Quatre états de transition différents conduisant à 2 diastéréoisomères peuvent être considérés afin de rationaliser la stéréosélectivité observée. Même si ce n'est qu'une proposition et qu'aucune donnée expérimentale ne permet d'étayer cette induction de chiralité, l'intermédiaire, ici proposé comme étant un phénoxénium issu d'un **mécanisme dissociatif**, peut adopter une conformation chaise ou bateau avec le groupement méthyle en position équatoriale (equat) ou axiale (ax) (Schéma 25).

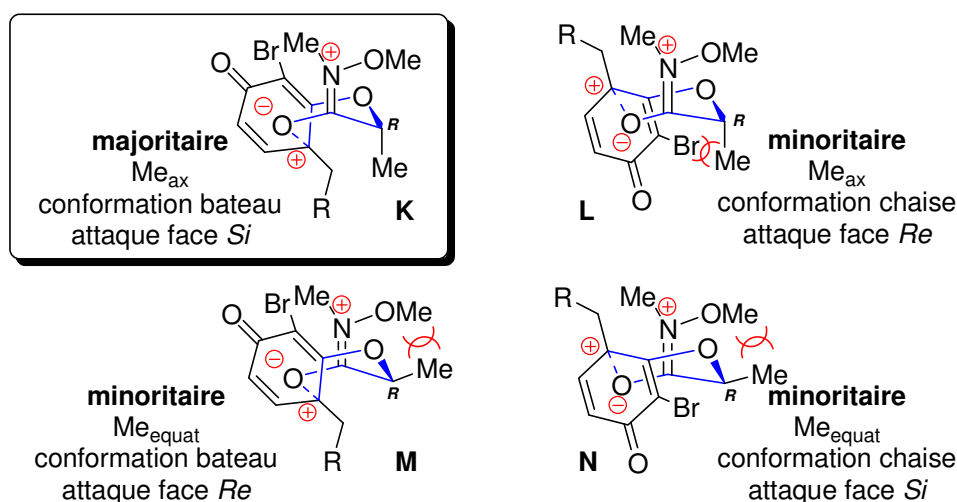


Schéma 25

Les 2 conformères **M** et **N** ne contribuent que très peu à la sélectivité du fait de la forte gêne stérique entre l'amide et le groupement méthyle en position équatoriale. La conformation privilégiée qui explique la stéréochimie du produit majoritaire (+)-**88** est l'espèce **K** qui présente le substituant méthyle dans une position axiale et un état de transition de type bateau, ce qui peut paraître surprenant au premier abord. Cependant, cette conformation bateau n'est pas si défavorable, car la plupart des sites du cycle à six chaînons et de son voisinage sont hybridés sp^2 et donc plan. De plus, la conformation chaise induit une forte répulsion entre le brome et le méthyle axial. La prédominance du conformère **K** peut aussi s'expliquer par les dipôles générés par l'iminium zwitterionique et le cation phénoxénium qui sont plus faibles dans le cas de la conformation **K** que pour celle de **L**.¹⁰⁵

Pettus *et al.* ont appliqué cette méthodologie aux synthèses totales des cléroidindines issues des plantes *Clerodendrum indicum*, *C. japonicum* et *C. bungei* (Schéma 26). La désaromatisation oxydante permet d'obtenir la lactone **90** comme seul diastéréoisomère avec

un bon rendement de 76%. La (-)-cléroindine F (**91**), synthon clé pour l'obtention de quatre autres cléroindines, est ensuite obtenue en six étapes.¹⁰⁵

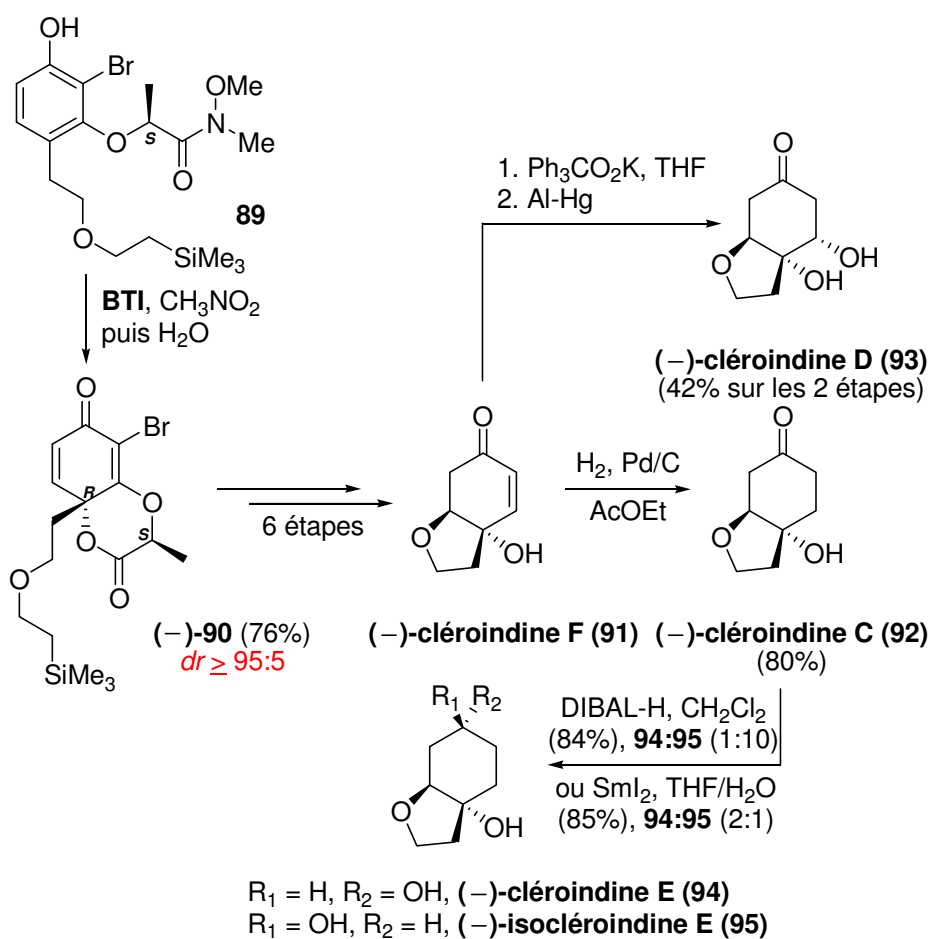


Schéma 26

La même année, la première synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques chirales par voie électrochimique fut mise au point au sein de notre laboratoire. L'oxydation anodique diastéréosélective d'aryl methyl éthers chiraux permet l'accès rapide à ces synthons en seulement deux étapes (Schéma 27).¹⁰⁶

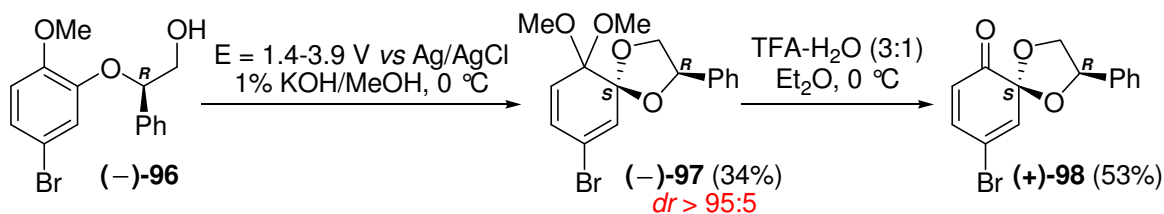


Schéma 27

Cependant, les rendements sont relativement faibles et cette méthode nécessite un appareillage spécifique. L'équipe a donc développé une nouvelle méthodologie pour accéder aux *ortho*-quinones monocétaliques chirales en utilisant la chimie de désaromatisation de phénols par les réactifs iodés hypervalents. Cette méthodologie constitue un challenge risqué, compte tenu du fait que pour expliquer la formation du produit, la littérature propose la plupart du temps un mécanisme associatif ou dissociatif, moins propice à l'induction de chiralité.

En s'inspirant des travaux réalisés par électro-oxydation, la structure des phénols a été pensée afin de permettre leur conversion en *spiro*-cétal lors de l'étape de désaromatisation. Le substituant positionné en *para* des phénols **102** permet de prévenir ou du moins de retarder la dimérisation des cyclohexa-2,4-diénone généré. Les phénols **102** portent un bras chiral en position *ortho* et sont issus d'une réaction de Williamson entre les benzyloxyphénols **99** et l'époxyde terminal énantio-enrichi **100** généré par une résolution cinétique de Jacobsen, suivie d'une hydrogénéolyse du composé **101** (Schéma 28).

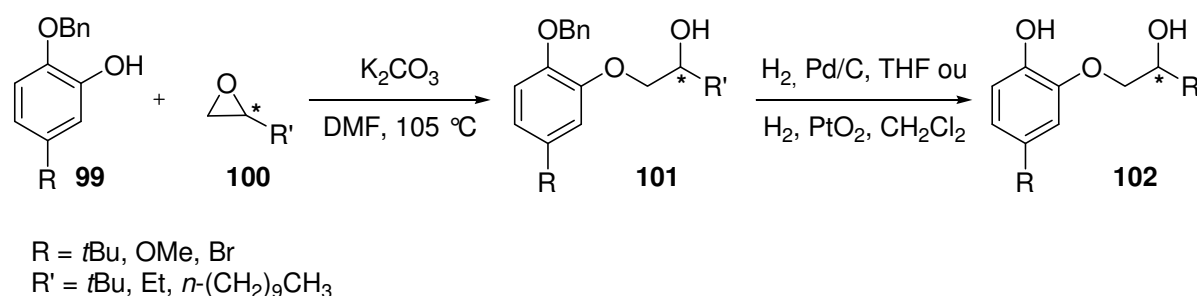
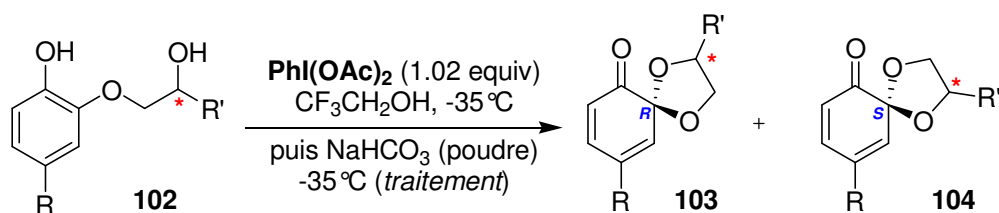


Schéma 28

Les premiers essais de désaromatisation n'ont pas donné le résultat escompté mais le criblage intensif des conditions expérimentales (solvant, température) a permis de mettre au point une méthode efficace et rapide d'accès aux *spiro*-cétaux chiraux. L'utilisation du DIB comme réactif iodé hypervalent dans le 2,2,2-trifluoroéthanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, TFE), solvant protique mais peu nucléophile, à -35°C suivi d'un traitement à la même température par neutralisation de l'acide acétique résiduel par du NaHCO_3 en poudre s'est avéré optimal pour obtenir les produits désirés (Schéma 29).¹¹



entrée	(102)	R	R'	produits ^a	<i>dr</i> ^b
1	(<i>R</i>)- 102a	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	(<i>R,R</i>)- 103 : (<i>R,S</i>)- 104	≥ 95:5
2	(<i>S</i>)- 102b	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	(<i>S,R</i>)- 103 : (<i>S,S</i>)- 104	≥ 5:95
3	(<i>R</i>)- 102c	<i>t</i> Bu	Et	(<i>R,R</i>)- 103 : (<i>R,S</i>)- 104	60:40
4	(<i>S</i>)- 102d	<i>t</i> Bu	Et	(<i>S,R</i>)- 103 : (<i>S,S</i>)- 104	40:60
5	(<i>R</i>)- 102e	OMe	<i>t</i> Bu	(<i>R,R</i>)- 103 : (<i>R,S</i>)- 104	≥ 95:5
6	(<i>S</i>)- 102f	OMe	<i>t</i> Bu	(<i>S,R</i>)- 103 : (<i>S,S</i>)- 104	≥ 5:95
7	(<i>R</i>)- 102g	OMe	<i>n</i> -(CH ₂) ₉ CH ₃	(<i>R,R</i>)- 103 : (<i>R,S</i>)- 104	60:40
8	(<i>R</i>)- 102h	Br	<i>t</i> Bu	(<i>R,R</i>)- 103 : (<i>R,S</i>)- 104	≥ 95:5

^a rendements quantitatifs, ^b déterminés par analyses en RMN ¹H

Schéma 29

Cette nouvelle méthodologie permet d'isoler les *ortho*-quinones monocétaliques chirales avec des rendements quantitatifs sans aucune purification. Les chaînes alcooliques des motifs phénoliques chiraux qui présentent un groupement *tert*-butyle encombrant (entrées 1, 2, 5, 6 et 8) induisent toutes une forte diastéréosélectivité contrairement à celles porteuse d'un groupement éthyle ou *n*-décanyle (entrées 3, 4 et 7). Il est aussi à noter que l'énantiomère phénolique sélectionné au départ conduit à l'isolement d'un seul des deux diastéréoisomères. En d'autres termes, un substrat phénolique (*R*)-**102** fournit seulement une *ortho*-quinone monocétalique (*RR*)-**103** (entrées 1, 5 et 8), tandis qu'un énantiomère (*S*)-**102** conduit au composé (*SS*)-**104** (entrées 2 et 6).

Comme attendu, la présence d'un groupement encombrant en position 4 empêche la dimérisation sauf dans le cas de l'entrée 8 où la dimérisation du *spiro*-cétal bromé **103h** est effective mais lente (plusieurs jours) (Schéma 30).

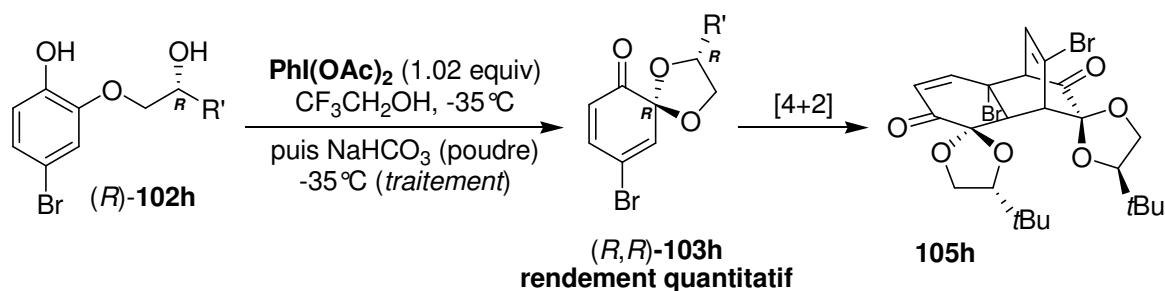


Schéma 30

Notre équipe a proposé une rationalisation de l'excellente diastéréosélectivité observée via un processus de couplage de ligand ne faisant pas appel à un mécanisme associatif ou dissociatif. La proposition mécanistique est illustrée pour la série (*R*) dans le *Schéma 31*. Comme mentionné précédemment, la première étape est un échange de ligand intermoléculaire autour de la sphère de coordination de l'iode via une addition nucléophile, soit du phénol délocalisé, soit directement de l'alcool secondaire pour donner les dérivés **106** et **107** respectivement par les voies *a* et *b*. Ces motifs pourraient ensuite faire l'objet d'un second échange de ligand intramoléculaire cette fois-ci, qui conduirait aux deux intermédiaires *spiro*-hétérocycliques **108** et **109** de conformation chaise selon la face de l'atome C_6 qui est reliée au centre iodé hypervalent. Une explication intuitive sur la préférence diastéréofaciale observée serait de considérer que le composé **108** présentant un atome d'iode inclus dans un cycle à six chaînons avec un groupement R' en position *pseudo*-équatoriale serait plus stable que le composé **109** pour lequel le groupe R' , en position *pseudo*-axiale, serait impliqué dans des interactions déstabilisantes avec les doublets non liants de l'oxygène. Le couplage de ligand permettrait l'obtention des produits **103** et **104** par élimination réductrice du groupement nucléofuge PhI .

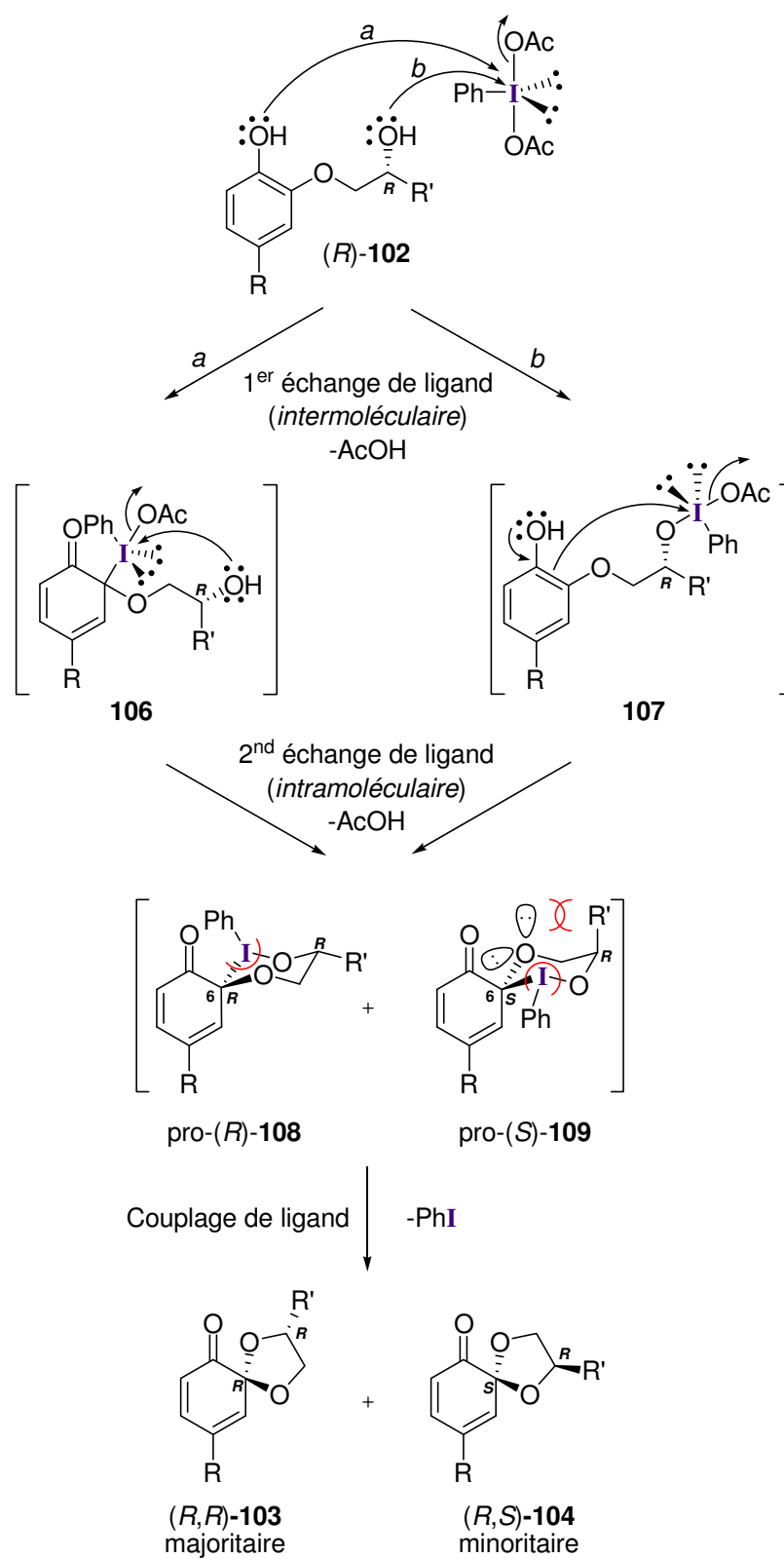


Schéma 31

Afin de valider l'existence de tels systèmes hétérocycliques, des calculs DFT (B3LYP/6-31G** pour C, H, O et LanL2DZ(d,p) pour I) ont été réalisés sur les intermédiaires **108** et **109**. L'étude des énergies potentielles de surface ont permis de localiser pour les deux systèmes étudiés **108a/109a** ($R = R' = t\text{Bu}$) et **108c/109c** ($R = t\text{Bu}$, $R' = \text{Et}$) une série de minima locaux. Il en ressort que l'intermédiaire pro-(*R*)-**108** se trouve être supérieur en énergie au pro-(*S*)-**109**. La différence d'énergie (ΔE) du système **108a/109a** est évaluée à 5,2 kcal.mol⁻¹ contre 4,2 kcal.mol⁻¹ pour le système **108c/109c** (Schéma 32), ce qui expliquerait la meilleure diastéréosélectivité observée en série *tert*-butyle ($\geq 95 : 5$) qu'en série éthyle (60:40) (Schéma 29).

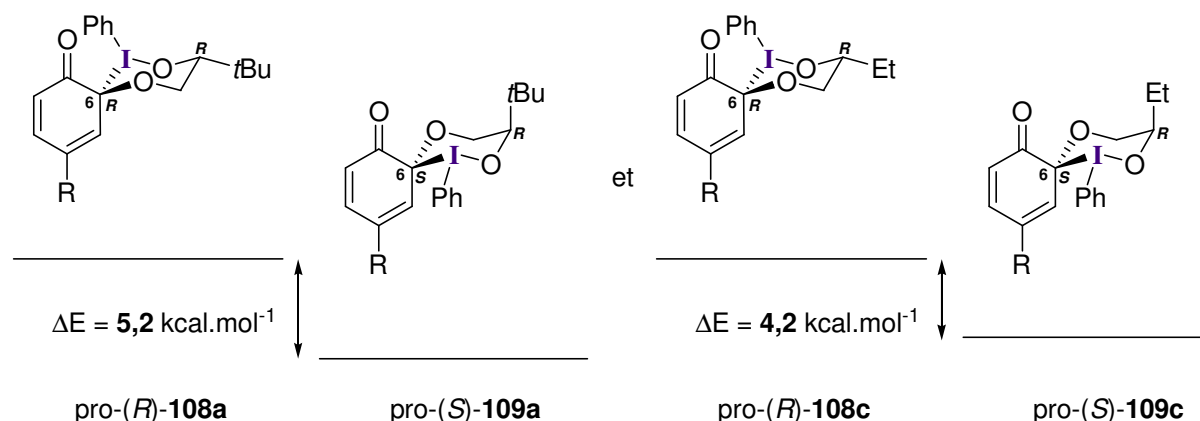


Schéma 32

Cependant, aucun état de transition n'a pu être localisé car la surface d'énergie potentielle « oscille » faiblement autour des intermédiaires *pro-(R)*-**108** et *pro-(S)*-**109** trouvés puis chute brutalement de 50 à 75 kcal.mol⁻¹ pour former les produits. Ces résultats reflètent probablement l'instabilité conformationnelle inhérente de la géométrie de l'iode hypervalent, exprimée au travers des processus de pseudorotation de Berry et « tourniquet »,^{87, 107} mais attestent aussi de l'excellente force motrice que représente le départ de PhI pour la formation des produits.

La structure bipyramidale en forme de T des minima locaux calculés n'est pas adaptée au couplage de ligand. Cependant, les permutations rapides des ligands impliquent un passage par une structure pyramide à base carrée adéquate au couplage de ligand et qui correspondrait à l'état de transition recherché. Ce dernier serait d'ailleurs plus rapidement atteint par l'intermédiaire *pro-(R)*-**108** d'énergie plus élevée. D'un autre côté, les représentations géométriques des systèmes **108** et **109** ont apportées de nouveaux arguments. En effet, la structure du *pro-(R)*-**108** possède une meilleure prédisposition à engendrer un couplage de

ligand pour fournir le produit (*RR*)-**103**. Par exemple, l'angle T de l'iode (C_6IO_1) est légèrement plus replié dans pro-(*R*)-**108a** que dans pro-(*S*)-**109a** (réciproquement 168,8 vs 173,7°). De plus, les deux longueurs de liaisons I- C_6 (respectivement 2,80 vs 3,25 Å) et les analyses NBO (Natural Bond Orbital) indiquent un meilleur recouvrement des orbitales des centres I et C_6 dans pro-(*R*)-**108a** pour lequel a été trouvé une orbitale moléculaire naturelle Localisée (NLMO) où la densité électronique est plus uniformément répartie entre les deux centres (donneur et accepteur). Les résultats de calcul pour le système pro-(*S*)-**109a** montrent que les orbitales à la fois du donneur et de l'accepteur restent encore très localisées autour de chaque centre atomique. Des observations similaires ont été mises en évidence en série éthyle avec le système **108c/109c**. Les NLMO calculées ici révèlent que la différence de recouvrement orbitalaire entre pro-(*R*)-**108c** et pro-(*R*)-**109c** est moins prononcée qu'en série *tert*-butylique. (Schéma 33).

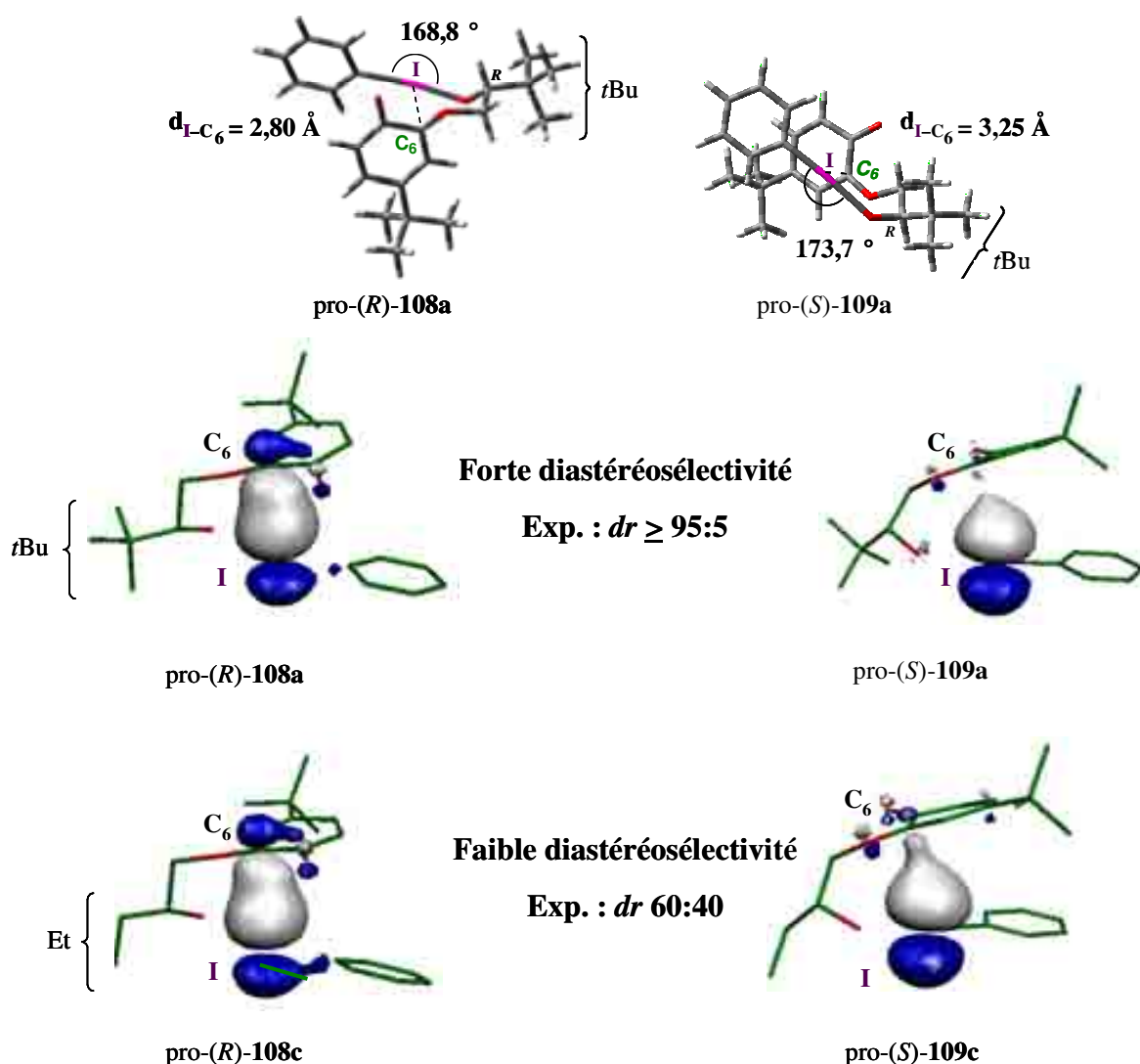


Schéma 33

Ce résultat se retrouve également avec les énergies de délocalisation ΔE_{ij} associées à l'interaction $I \rightarrow C_6$, qui sont un peu plus hautes pour pro-(*S*)-**109c** que pour pro-(*S*)-**109a** (respectivement 14 vs 12 kcal.mol⁻¹). La préférence pro-(*R*) s'exprime aussi dans les énergies des produits. Le produit majoritaire (*R,R*)-**103** est plus stable que (*R,S*)-**104** avec une différence d'énergie de 2,9 kcal.mol⁻¹ pour **103a/104a** ($R' = tBu$) contre 1,3 kcal.mol⁻¹ pour **103c/104c** ($R' = Et$) (Schéma 34).

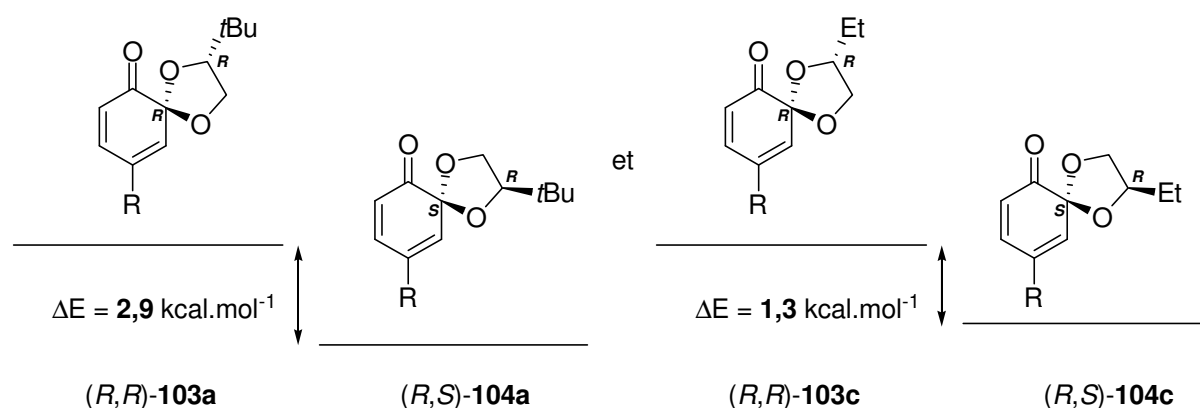


Schéma 34

Cette méthodologie a été appliquée avec succès par notre équipe pour la synthèse totale énantio-enrichie du (+)-biscarvacrol (**1**) (Schéma 35).¹¹ Le *spiro*-céta **104i** est directement piégé par un réactif de Grignard afin d'éviter la dimérisation. L'adduit-1,2 **110** est obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité ($dr \geq 95:5$) et 56% de rendement sur les deux étapes. Le clivage de la copule chirale en milieu acide aqueux libère l'*ortho*-quinol énantio-enrichi **111** qui dimérise spontanément pour donner le (+)-biscarvacrol (**1**) avec un excellent rapport énantiomérique de 93:7.

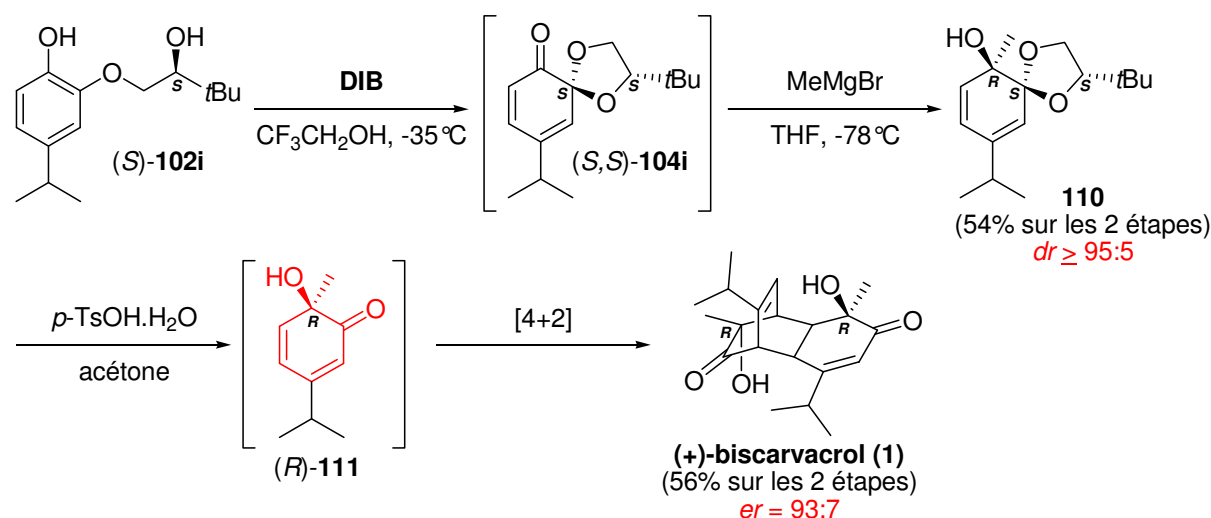


Schéma 35

III.2. Désaromatisation oxydante stéréosélective contrôlée par le réactif

Le développement de réactions de désaromatisation oxydante stéréosélective contrôlée par le réactif est très récent. Les premiers essais se sont d'abord axés sur l'élaboration de ligands chiraux que ce soit pour une réaction de désaromatisation utilisant un métal ou un réactif iodé hypervalent.

En 2005, le groupe de Porco a développé une méthode de désaromatisation énantiosélective de phénols utilisant du cuivre (II) complexé avec des ligands aminés chiraux bidentates sous atmosphère de dioxygène, utilisé comme oxydant. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le complexe cuivre (II)-(-)-spartéine-dioxygène (*Figure 13*) dans le cadre de la synthèse d'azaphilones.¹⁰⁸

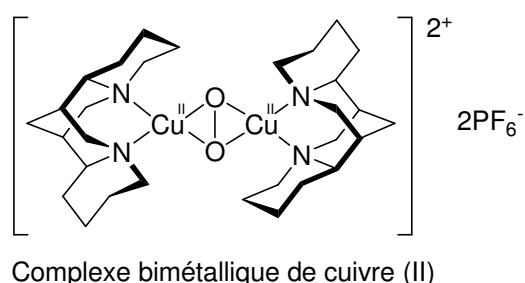


Figure 13

Cette stratégie biomimétique a été adaptée quelques années plus tard à la synthèse de dimères d'*ortho*-quinols dont le (-)-biscarvacrol (**1**), énantiomère du (+)-biscarvacrol (**1**) naturel et le (+)-aquaticol (**7**) avec de bons rendements (respectivement 80% et 72%) et un excellent excès énantiomérique supérieur à 99% (*Schéma 36*).¹⁰⁹

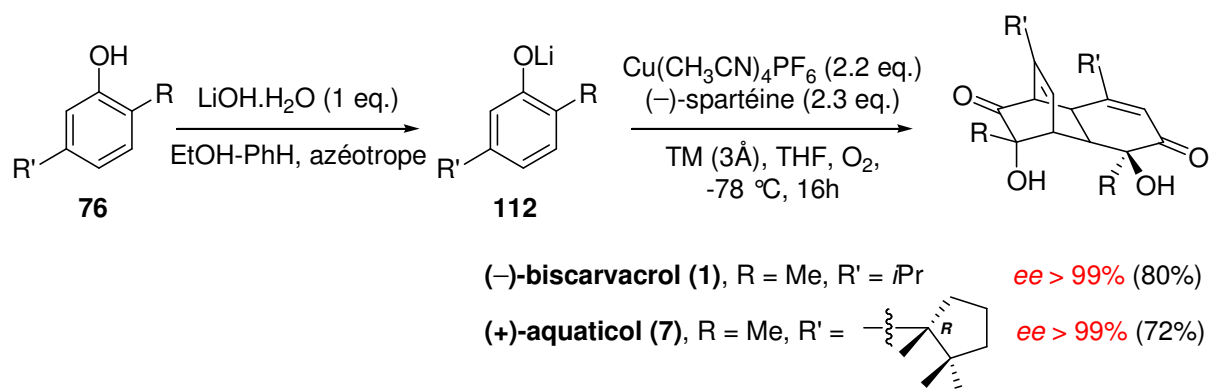


Schéma 36

L'utilisation d'une base est nécessaire au bon fonctionnement de la réaction. Le phénol de départ peut être engagé dans la désaromatisation en présence d'une base de type amine

tertiaire, mais l'optimisation des conditions réactionnelles a montré que l'utilisation du phénolate de lithium **112** permettait d'augmenter le rendement final.

Porco *et al.* ont ainsi développé une méthode performante de désaromatisation énantiosélective de phénols, cependant aucune rationalisation mécanistique n'a été avancée afin d'expliquer l'excellente sélectivité observée.

Le groupe de Gaunt a quant à lui développé des conditions non dimérisantes de désaromatisation énantiosélective de phénols.¹¹⁰ Par exemple, la réaction du DIB avec le phénol *para*-substitué **113** permet de former rapidement l'éther de *para*-quinol *meso* intermédiaire **114**. Cet intermédiaire subit ensuite une désymétrisation par addition de Michael énantiosélective intramoléculaire. En effet, l'utilisation du dérivé de la proline **115** permet de générer une énamine chirale réactive envers la cétone α,β insaturée ce qui permet d'obtenir le bicycle final (*Schéma 37*). Cette réaction organocatalysée permet l'accès à des structures complexes et permet le contrôle de trois nouveaux centres stéréogéniques en une seule étape en partant d'un substrat de départ plan. S'appuyant sur la configuration absolue obtenue par des résultats cristallographiques, Gaunt *et al.* ont tenté de rationaliser la stéréochimie observée. La chiralité du carbone portant le groupement volumineux aurait pour conséquence l'attaque de l'énamine sur la face *Re* de la cyclohexa-2,5-diénone via un état de transition pseudo-*endo*. Cependant, cette proposition n'est étayée par aucune donnée expérimentale.

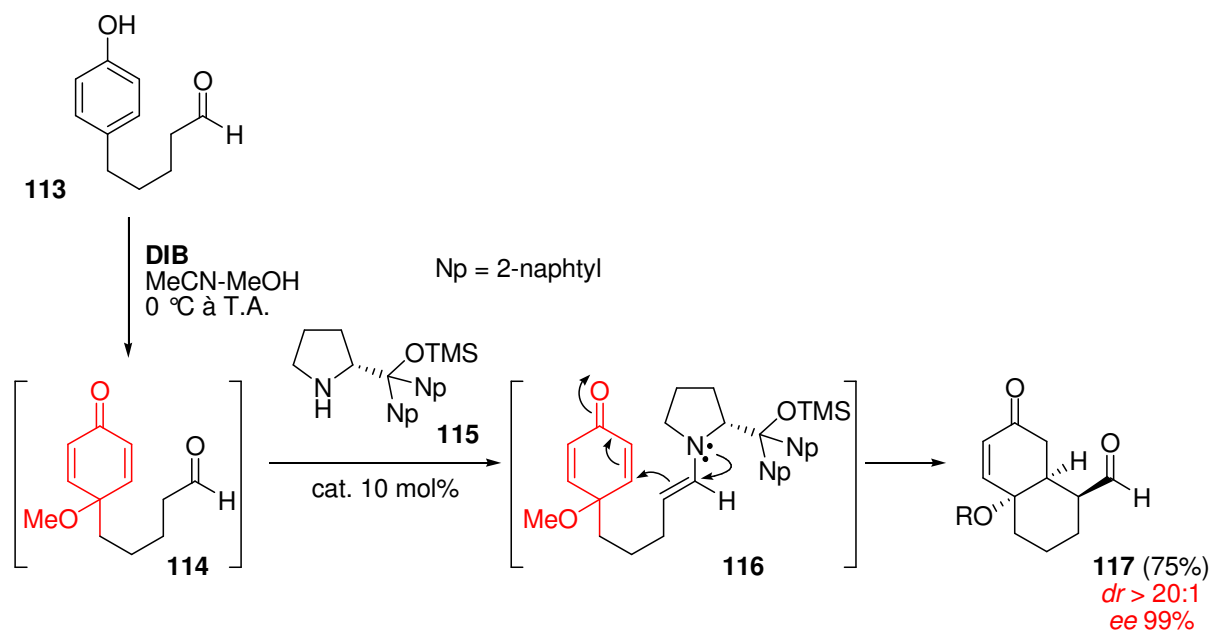


Schéma 37

Ces deux exemples résument bien la réaction de désaromatisation oxydante de phénols dont la stéréosélectivité est contrôlée par des additifs chiraux.

D'un autre côté, la chiralité peut directement être introduite par un réactif iodé chirale. Les succès de l'application de ce genre de réactifs en synthèse organique ne sont pas très nombreux et concernent principalement des réactions autre que la désaromatisation oxydante de phénols comme par exemple l'oxydation de sulfures en sulfoxydes¹¹¹ ou les réactions d'époxydation¹¹² qui ont nécessité le développement de nouveaux réactifs chiraux. L'introduction de la chiralité peut se faire au niveau des ligands (L) de l'iode ou au niveau du groupement aryle comme l'illustre les exemples ci-dessous (*Figure 14*). Imamoto¹¹¹ et Koser¹¹³ ont modifié un iodane- λ^3 en substituant un ligand achiral par un dérivé de l'acide tartrique (**118**) ou du (+)- ou (-)-menthol (**119**). Wirth¹¹⁴ a modifié la structure du groupement aryle pour former le réactif **120**.

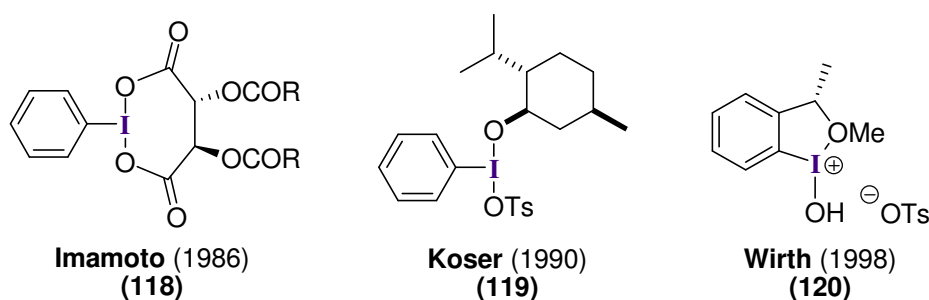


Figure 14

La capacité de l'atome d'iode à échanger ses ligands (en particulier les ligands hétéroatomiques) est bien connue et c'est une étape clé de son mécanisme d'action qui permet d'expliquer la réactivité des dérivés iodés hypervalents et la régiochimie observée lors de certaines réactions telles que la désaromatisation oxydante de phénols. Dans le cas de dérivés iodés hypervalents chiraux où l'information chirale est portée par les ligands hétéroatomiques, l'étape d'échange de ligand induit une perte de chiralité. Introduire la chiralité sur le ligand aromatique est donc un moyen de limiter cette perte d'information.

Le premier exemple de réactifs iodés hypervalents chiraux a été rapporté par le groupe de Kita en 2008.⁸⁵ La réaction est basée sur l'utilisation d'un iodane- λ^3 chiral qui permet d'obtenir les *spiro*-lactones **122** par désaromatisation intramoléculaire énantiosélective de naphthols **121** équipés d'un bras porteur d'une fonction acide carboxylique. Le réactif iodé présente un

squelette *spiro*-biindane rigide qui permet de maintenir un environnement chiral autour de la sphère de coordination de l'atome d'iode. L'utilisation du composé hypervalent **123** en quantité stoechiométrique permet une *spiro*-lactonisation avec des rendements compris entre 30 et 86% et de bons excès énantiomériques allant jusqu'à 86%. Parallèlement, Kita *et al.* ont aussi développé cette réaction en conditions catalytiques en utilisant le réactif biiodé **124** en milieu oxydant. L'utilisation d'un léger excès de *m*CPBA et d'un équivalent d'acide acétique permet de générer *in situ* l'espèce iodée hypervalente qui va pouvoir réagir avec le naphthol de départ **121** pour donner la *spiro*-lactone **122** dans des rendements quasiment équivalents (68 à 70%) avec un excès énantiomérique légèrement plus faible mais satisfaisant (65 à 69%) (Schéma 38).

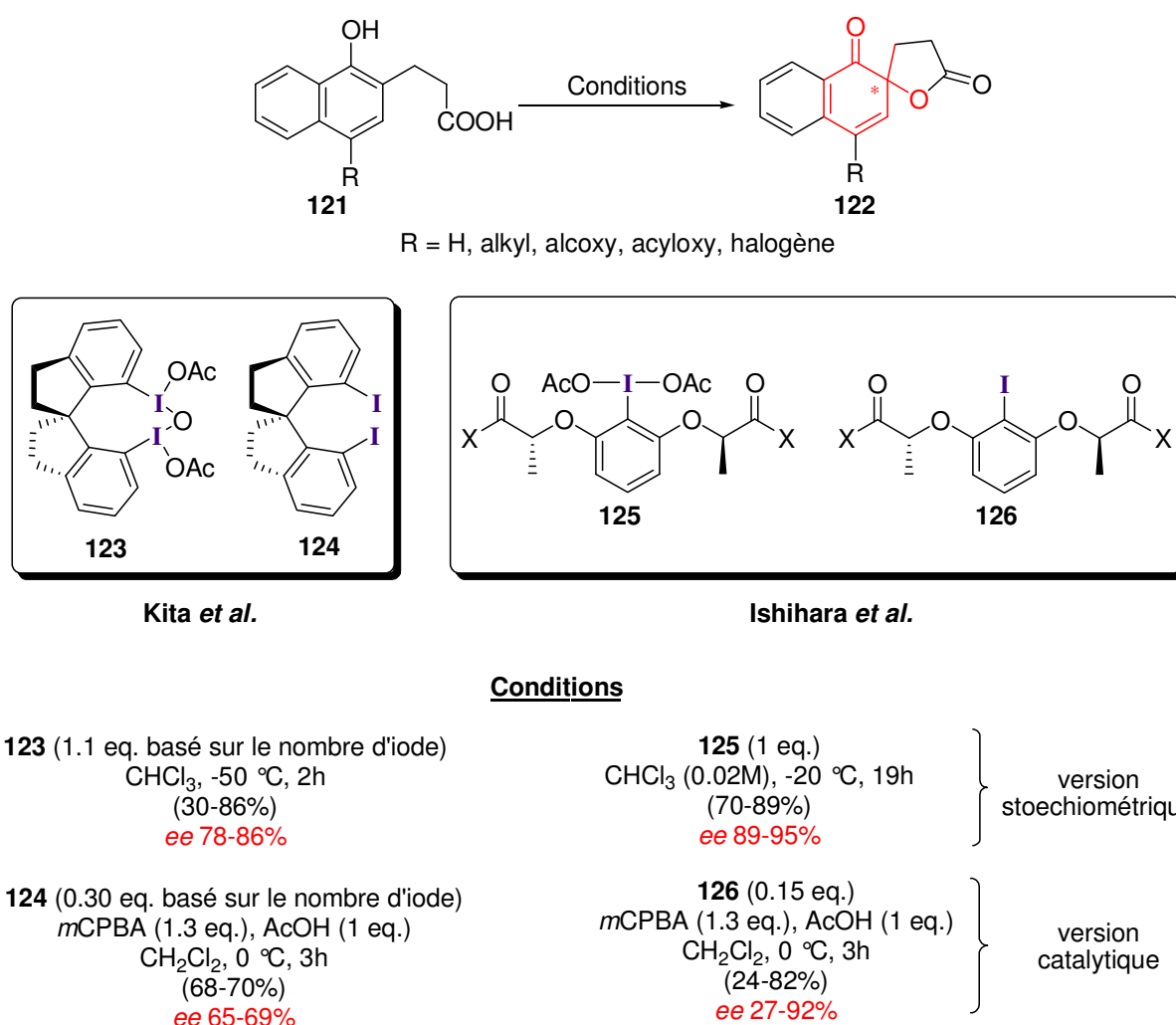


Schéma 38

Deux années plus tard, le groupe de Ishihara a développé un autre type de réactif iodé chiral **126** pour cette même réaction généralisée sous le nom de *spiro*-lactonisation oxydative

énantiosélective de Kita.¹¹⁵ Les lactones **122** sont ainsi obtenues avec de meilleurs rendements des excès énantiomériques allant jusqu'à 95% pour la version stoechiométrique et 92% pour la version catalytique (Schéma 38).

L'espèce réactive **127** est générée par oxydation *in situ* du iodoarène chiral **126** qui peut être décomposé en trois sous unités. Une partie centrale comportant le iodoarène **O** connecté à la partie chirale en position *ortho* **P** et finissant par un groupe fonctionnel **Q** (Schéma 39). Comme pour le réactif développé par Kita, celui de Ishihara possède une symétrie C_2 , mais est beaucoup moins rigide. Cette faible flexibilité peut lui permettre d'adopter, selon ses substituants, une conformation particulière. Ishihara avance que des chélations intramoléculaires peuvent rigidifier la structure afin de garder l'environnement chiral proche du centre iodé. Dans le cas de l'espèce hypervalente **127a** par exemple, la structure serait rigidifiée par interaction $n \rightarrow \sigma^*$ entre la base de Lewis du groupe **P** et le centre iodé déficient en électron. Dans le cas de l'espèce **127b**, la rigidité de la structure résulterait des liaisons hydrogène entre les ligands **L** de l'atome d'iode (comme un groupement acétoxy) et les hydrogènes acide en α de la cétone (partie **Q**).

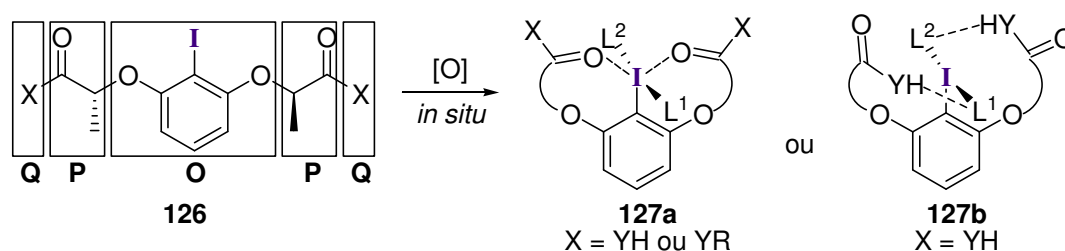


Schéma 39

Cette méthodologie utilisant des réactifs iodés hypervalents chiraux présente de très bon excès énantiomérique mais se déroule de manière intramoléculaire. Il est donc intéressant de développer une réaction intermoléculaire de désaromatisation hydroxylante asymétrique de phénols (HPD). En vue de cet objectif, notre groupe a récemment développé un réactif iodé hypervalent comportant une chiralité axiale.¹¹⁶ Le iodoarène se présente sous la forme d'un dérivé binaphtyle synthétisé de manière racémique puis enrichi par HPLC chirale pour former l'espèce énantiopure (+)-**128** de configuration *R* et (-)-**128** de configuration *S* (Figure 15).

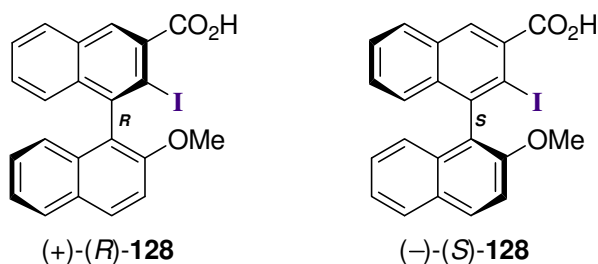


Figure 15

En utilisant deux équivalents du iodoarène (+)-**128** et une quantité stoechiométrique de co-oxydant (*m*CPBA), seul l'*ortho*-quinol **130** est obtenu avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 50%. D'un autre côté, l'utilisation d'une quantité catalytique du (-)-**128** et un excès de *m*CPBA conduit à l'*ortho*-quinol **131** époxydé de manière diastéréosélective avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 29% (Schéma 40). Bien que les valeurs des excès soit encore modestes, il s'agit des premiers exemples de réaction HPD asymétrique par des iodoarènes chiraux en utilisant un nucléophile externe. Des travaux complémentaires sont actuellement en cours au laboratoire pour améliorer les excès énantiomériques de cette transformation chimique.

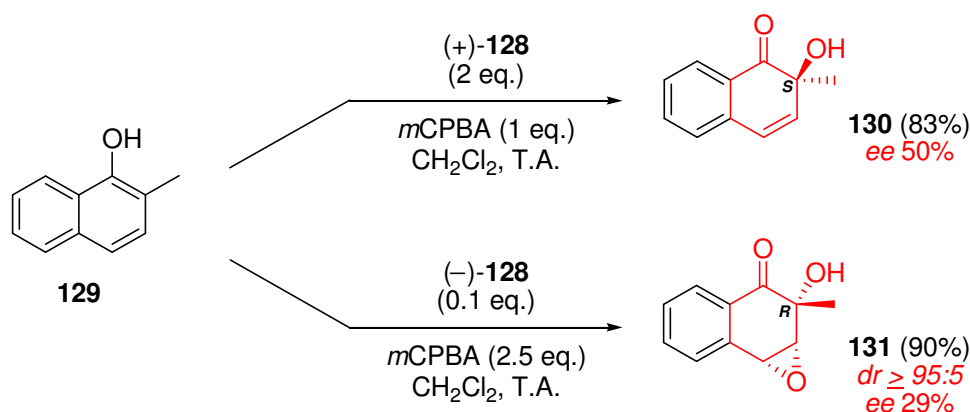


Schéma 40

Deux aspects mécanistiques peuvent être envisagés, le passage par un iodane- λ^3 ou par un iodane- λ^5 . Si l'on considère la voie iodane- λ^3 , l'utilisation d'un iodoarène chiral tel que le binaphtyle (*R*)-**128** discriminerait l'une des deux faces d'approche de l'arénol. L'échange de ligands avec le naphthol **129** devrait ainsi avoir lieu sur la face la moins encombrée du réactif iodé (*R*)-**128**-oxydé pour donner **R**. L'interaction secondaire I---O avec le(s) groupement(s) méthoxy et/ou carboxylique de (*R*)-**128** apporterait une stabilité configurationnelle supplémentaire à **R**.^{86, 117} Cette espèce stériquement contrainte présente un centre iodé (III) porteur des ligands aryloxy et hydroxyle susceptibles de donner lieu à un couplage de ligands

direct et stéréosélectif, processus qui s'accompagnerait de l'élimination réductrice du iodoarène **128**.⁸⁷ Ces deux ligands étant tous deux en positions apicales, ce couplage peut sembler peu probable mais des transformations topologiques telles que la pseudo-rotation de Berry⁸⁷ pourraient les rapprocher l'un de l'autre et ainsi promouvoir le couplage. Le fait que le binaphtyle (*R*)-**128** fournisse l'*ortho*-quinol (*S*)-**130** indique une préférence pour l'orientation du groupement méthyle du ligand aryloxy en position *syn* par rapport à la fonction carboxylique du ligand binaphtyle.

Par ailleurs, dans le cas où l'espèce en présence est un iodane- λ^5 **S**,¹¹⁸ un twist hypervalent,¹¹⁹ au cours duquel les ligands migrent respectivement dans et hors du plan, positionnerait ainsi la liaison I-O du ligand aryloxy en position apicale et permettrait de promouvoir la réaction d'*ortho*-oxygénation. Une hydrolyse conduirait enfin à l'*ortho*-quinol **130** (Schéma 41). Des modifications structurales du binaphtyle sont actuellement étudiées au laboratoire afin de confirmer ou infirmer ces différentes hypothèses mécanistiques.

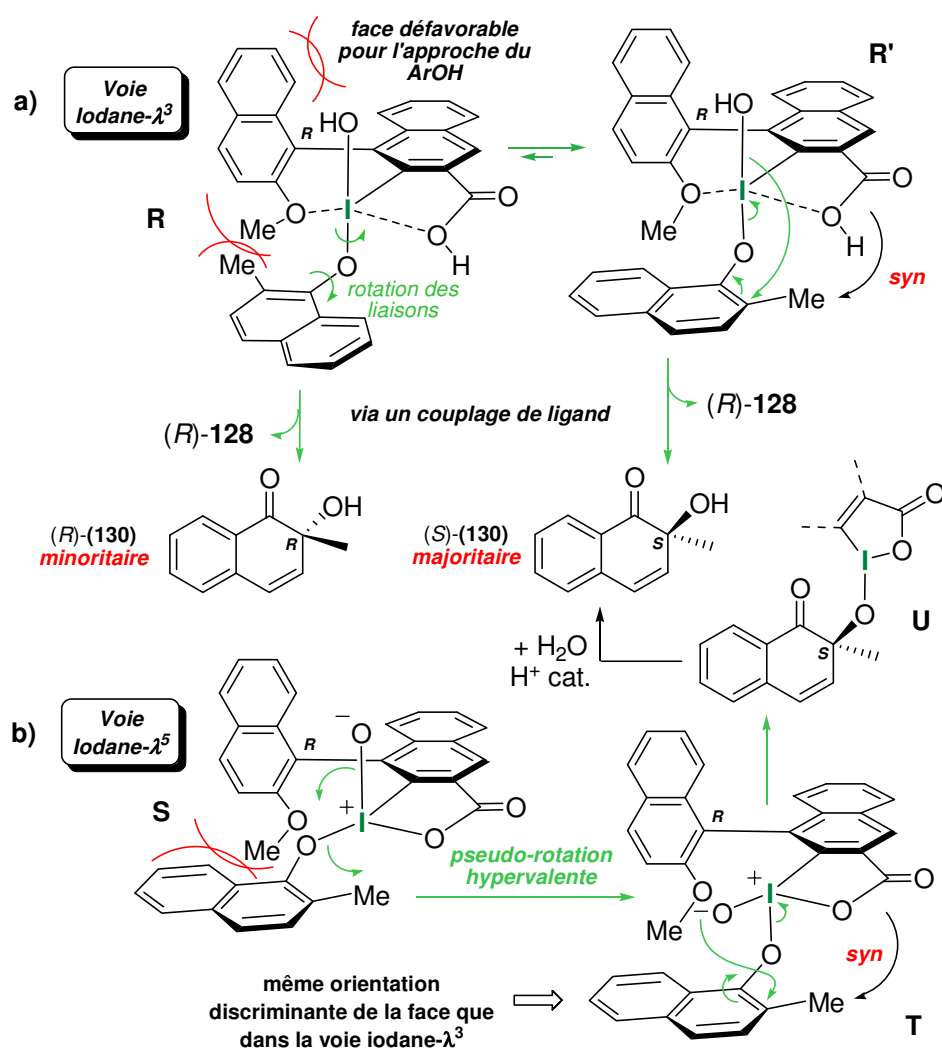


Schéma 41

Pour finir, il est intéressant de discuter de l'exemple proposé par Birman *et al.* en 2009 mettant en jeu le iodane- λ^5 **132**, porteur sur le groupement arylique d'une oxazoline chirale.¹²⁰ Comme la stratégie développée par notre groupe, il s'agit d'une réaction HPD intermoléculaire stéréosélective. Cependant, dans le cas présent, l'*ortho*-quinol énanti-enrichi obtenu évolue spontanément par cycloaddition [4+2] pour former le dimère correspondant. Par exemple, le phénol **133** est engagé dans la réaction en présence d'une quantité stoechiométrique d'iodane- λ^5 et d'acide acétique pour fournir après une demi-journée de réaction, le dimère **134** avec 29% de rendement et 77% d'excès énantiomérique (Schéma 42). Avec cette stratégie, Birman *et al.* observent des excès énantiomériques compris entre 30 et 60% suivant la nature du phénol de départ.

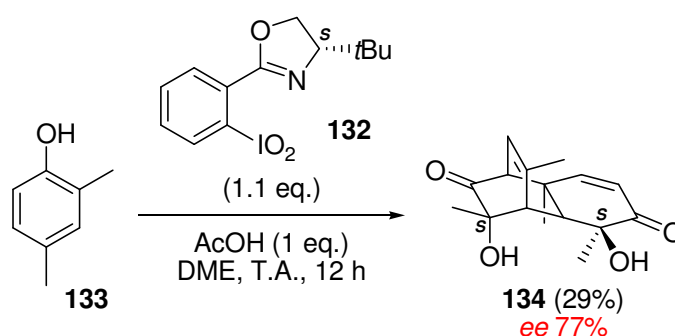


Schéma 42

IV. Présentation des objectifs

Nous avons présenté dans le chapitre précédent l'intérêt du motif cyclohexa-2,4-diénone en synthèse organique et les méthodes d'accès à ces synthons par réaction de désaromatisation oxydante de phénols. Les objectifs de ma thèse se sont articulés autour du stéréocontrôle de cette réaction.

La première partie de mes résultats sera consacrée à l'élaboration de nouvelles *ortho*-quinones monocétaliques chirales utilisant la méthodologie développée dans l'équipe.¹¹ Un phénol porteur d'un bras chiral est désaromatisé par le DIB pour donner une *ortho*-quinone monocétalique chirale souvent peu stable. Le but sera d'élaborer des *ortho*-quinones monocétaliques stables et d'étudier la diastéréosélectivité lors d'addition de nucléophiles. Cette stratégie de désaromatisation stéréosélective sera ensuite adaptée à la synthèse non racémique de la partie polaire **135** de la (+)-scyphostatine (**19**) (Schéma 43).

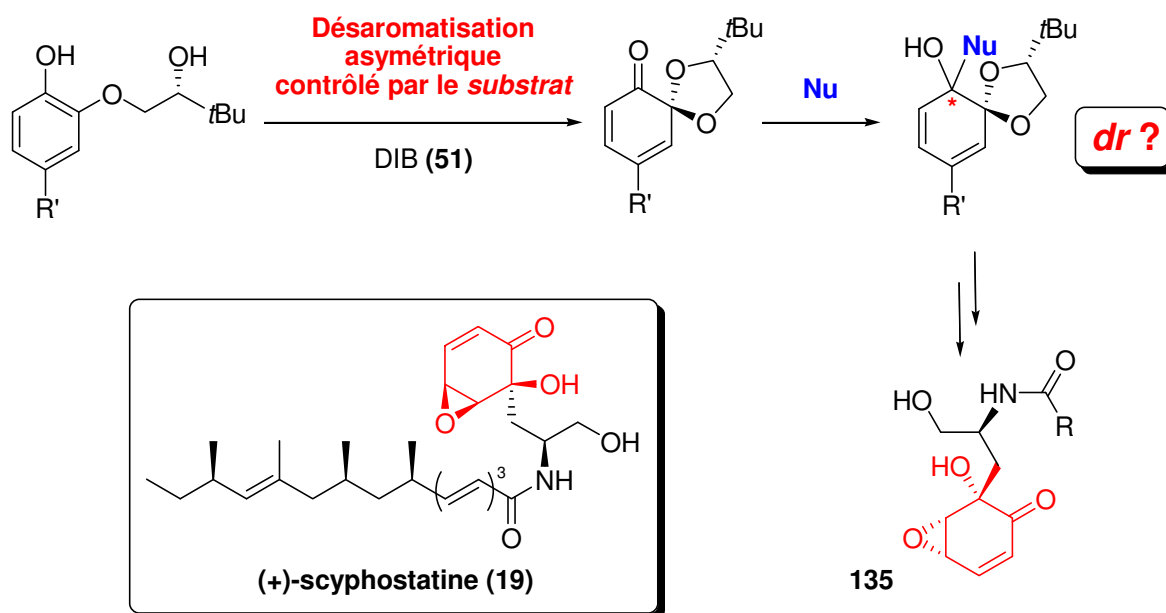


Schéma 43

Dans un deuxième temps, je présenterai les travaux que j'ai effectués dans le cadre de l'initiation d'une collaboration avec l'équipe du Pr. Hisashi Yamamoto de l'Université de Chicago. Ces travaux exploratoires ont consisté en l'élaboration d'une réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD) énantiosélective contrôlée par le réactif utilisant des métaux de transition complexés par des ligands chiraux de type acide bishydroxamique **136** (Schéma 44).

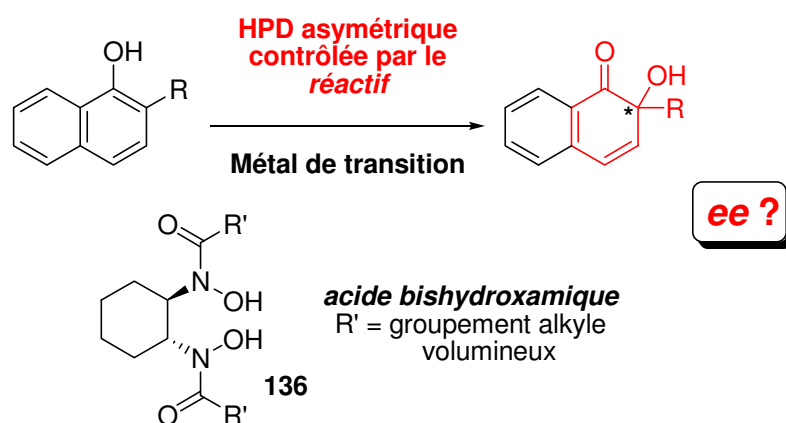


Schéma 44

Chapitre II : Résultats

I / Désaromatisation oxydante diastéréosélective de phénols contrôlée par le substrat : synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine

II / Désaromatisation oxydante diastéréosélective de phénols contrôlée par le réactif

I. Désaromatisation oxydante diastéréosélective de phénols contrôlée par le substrat : synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine

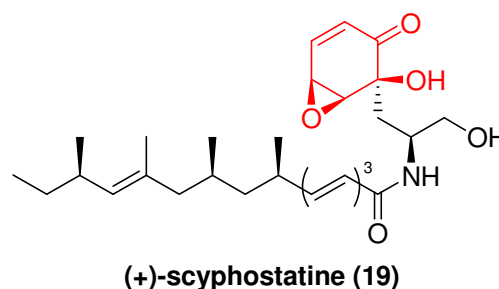
I.1. Présentation générale

La (+)-scyphostatine (**19**) a été isolée d'un extrait fongique de *Dasyscyphus mollissima* SANK-13892 par Ogita *et al.* en 1997 (cf. Chapitre I, page 28).³²

Elle est à ce jour le plus puissant inhibiteur connu de la sphingomyélinase neutre (N-SMase), enzyme

impliquée dans la régulation de la production de céramide, lipide intracellulaire intervenant dans la régulation de la prolifération cellulaire.¹²¹⁻¹²³ Il a été rapporté que la production de céramide joue un rôle important dans de nombreux processus physiologiques en intervenant sur la production de prostaglandines et de cytokines. L'inhibition de la N-SMase par la (+)-scyphostatine (**19**) présente donc un intérêt thérapeutique important aussi bien dans des processus inflammatoires que dans des maladies auto-immunes.

Il existe peu d'exemples dans la littérature qui concernent la synthèse de la (+)-scyphostatine (**19**) ou d'analogues par désaromatisation oxydante de phénols. Le schéma suivant résume, à ma connaissance, les différents travaux proposant l'utilisation de réactifs iodés hypervalents pour la synthèse d'analogues de **19** (Schéma 45). Outre les travaux de Taylor et Pitsinos déjà développés précédemment dans le premier chapitre, Ohkata *et al.* ont rapporté la synthèse d'un autre analogue porteur d'une *spiro*-lactone.¹²⁴ Le traitement du composé phénolique **137** par le DIB conduit à la *spiro*-lactone **138** qui est ensuite engagée dans une réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène. Cette cycloaddition se produit avec une grande stéréosélectivité faciale pour donner un mélange de **139** et **140** avec un rendement de 99% (*dr* 96:4). Plusieurs transformations chimiques de **139** incluant une réaction de rétro Diels-Alder par chauffage à 230 °C en présence d'anhydride maléique conduit à l'intermédiaire **141** qui est ensuite époxydé de manière stéréosélective pour fournir le précurseur **142** qui donne accès en trois étapes au composé **143** possédant l'enchaînement moléculaire polaire retrouvé dans la scyphostatine (**19**). Parallèlement, Giannis *et al.* ont proposé un motif cyclohexa-2,4-diénone porteur d'un *spiro*-époxyde en position 6 à la place du système époxy *ortho*-quinol présent



dans la scyphostatine (**19**).¹²⁵ La désaromatisation oxydante des alcools benzyliques et phénoliques **144a-b** par le périodate de sodium (oxydation d'Alder) donnent accès aux composés **145a-b** avec des rendements de 21 à 70% qui ont tous les trois montré une activité inhibitrice irréversible de la N-SMase (Schéma 45).

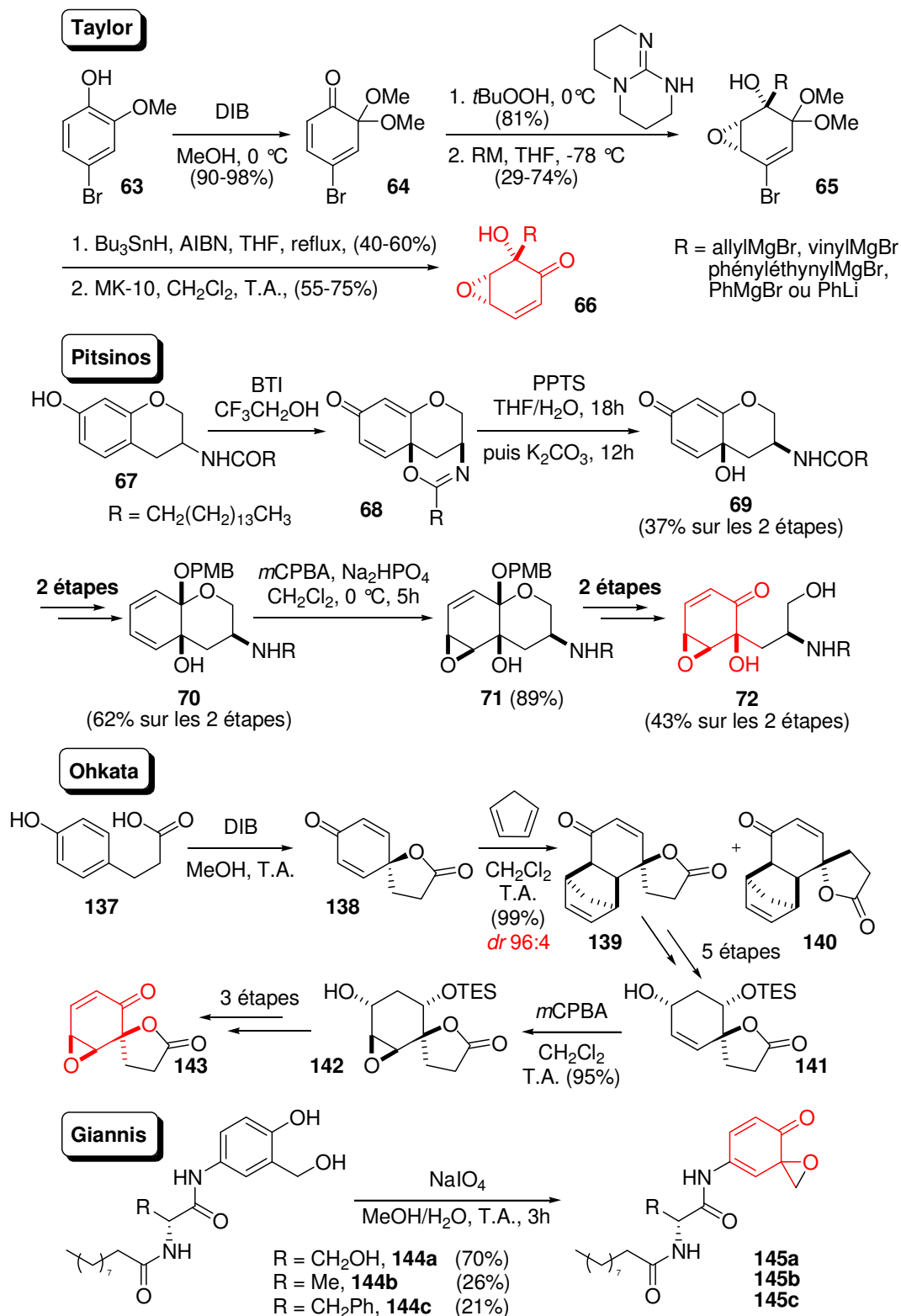


Schéma 45

Depuis la découverte de la scyphostatine (**19**) par Ogita en 1997, quatre différentes synthèses totales de la (+)-scyphostatine (**19**) ont été publiées dans la littérature.¹²⁶⁻¹²⁹ La plus efficace a été rapportée par le groupe de Kita en 2007 et comporte 17 étapes contre une vingtaine en moyenne pour les autres synthèses. La stratégie de Kita repose sur l'utilisation d'un cycle chiral clé à huit chaînons **146** synthétisé en utilisant une méthodologie développée au sein de son équipe. Plusieurs transformations chimiques sont ensuite nécessaires pour former le cyclohexène chiral **147** qui est ensuite couplé avec l'acide carboxylique **148**, dont la synthèse a été développée par Hoye,¹³⁰ pour former un intermédiaire avancé de la molécule cible. La construction du motif époxy cyclohexénone suivie d'une déprotection permettent d'obtenir la (+)-scyphostatine (**19**) (Schéma 46).

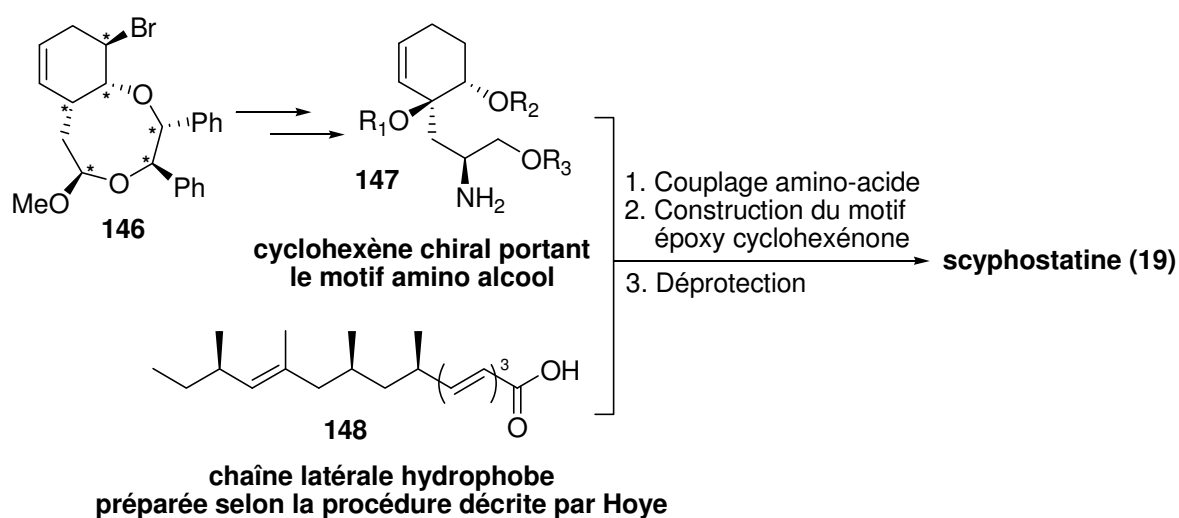


Schéma 46

L'utilisation de la (*R,R*)-hydrobenzoïne comme source de chiralité à lieu dès la seconde étape en partant du 1,4-cyclohexadiène **149** commercial comme composé de départ. L'étape clé résulte dans une bromoétherification intramoléculaire de **150** qui permet la formation du composé **146** de manière stéréosélective avec 64% de rendement. Lors de cette réaction, la configuration de **quatre** nouveaux centres stéréogènes est contrôlée par la configuration initiale de l'hydrobenzoïne (Schéma 47).

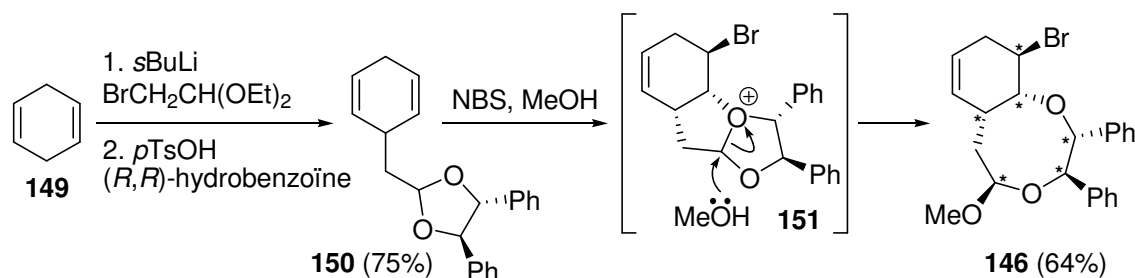


Schéma 47

Le bicyclic **146** est ensuite engagé dans une réaction de débromation et d'oxydation stéréosélective contrôlée par le substrat. Un traitement acide dans le méthanol de l'alcool tertiaire obtenu fournit le composé **152** par transacétalisation avec un rendement de 34% sur les trois étapes. La copule chirale est ensuite clivée en milieu réducteur pour donner un diol vicinal qui est traité dans des conditions de silylation précises développées par le groupe de Kita. Cette dernière réaction permet de silyler les deux fonctions hydroxyle et d'hydrolyser l'acétal en une seule étape pour former le composé **153** avec 86% de rendement sur les deux étapes. L'addition nucléophile sur l'aldéhyde **153** de l'organolithien généré *in situ* par réaction de transméallation entre le dérivé stannique **154** et le *n*-butyllithium conduit avec un rendement de 92%, à un mélange (3:2) de diastéréoisomères, séparés par chromatographie. L'alcool possédant la bonne stéréochimie est ensuite engagé dans une réaction de Mitsunobu pour former l'azoture **156** avec 75% de rendement. Une réduction de **156** donne l'amine primaire qui est ensuite couplée avec l'acide carboxylique **148** pour former, après réaction de désilylation, l'intermédiaire **157** avec 59% de rendement. La construction du motif époxy cyclohexénone de la scyphostatine (**19**) est ensuite réalisée par époxydation régio- et diastéréosélective à l'aide d'un complexe au vanadium en milieu oxydant, suivie d'une oxydation de l'alcool secondaire par le réactif de Dess-Martin (PDM). La création de l'insaturation manquante et la déprotection de l'alcool primaire permettent de finaliser la synthèse totale asymétrique de la (+)-scyphostatine (**19**) avec 0,4% de rendement globale sur 17 étapes (*Schéma 48*).

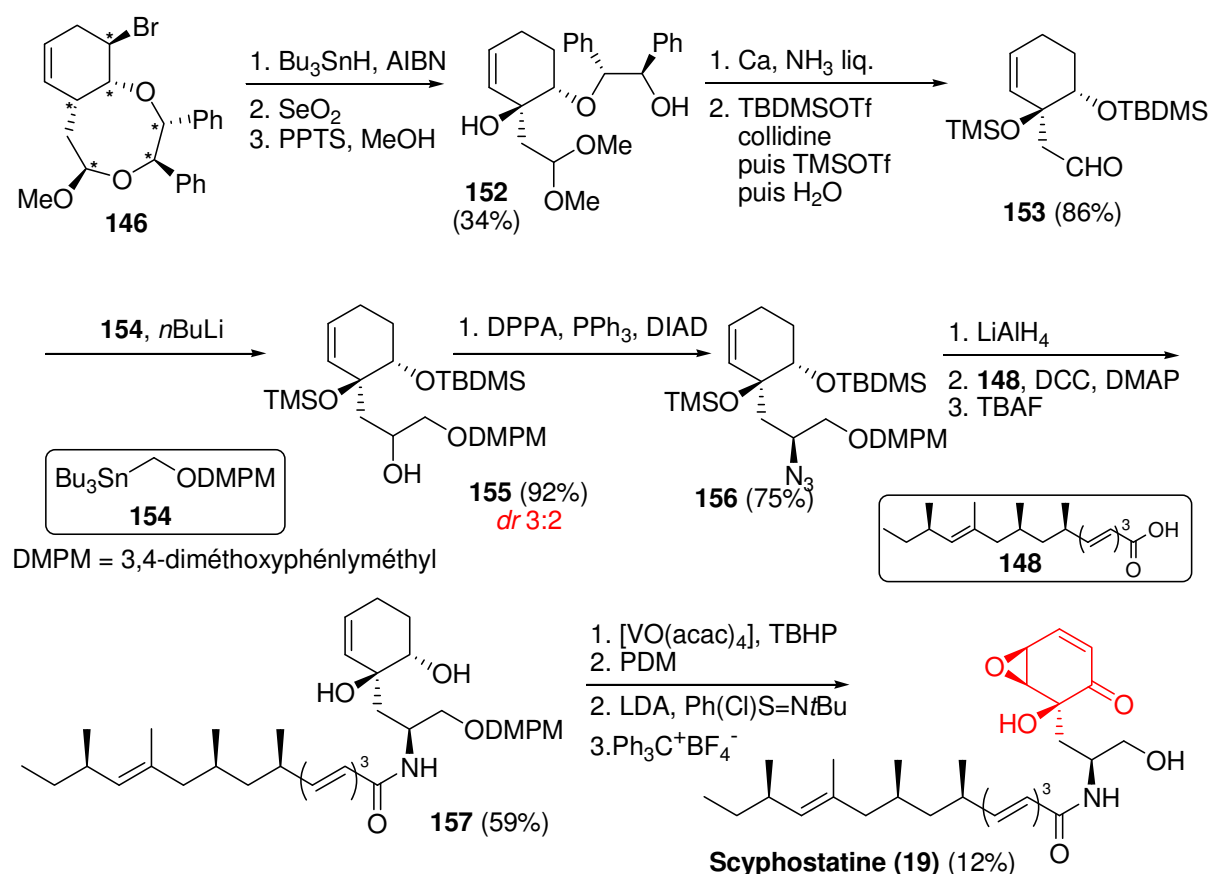


Schéma 48

Kita *et al.* ont présenté ici une manière efficace pour synthétiser de la (+)-scyphostatine (**19**) consistant en l'élaboration contrôlée étape par étape des centres chiraux permettant ainsi la synthèse de multiples analogues.

De notre côté, nous avons proposé de synthétiser la tête polaire de la (+)-scyphostatine (**19**) en s'appuyant sur les derniers travaux du groupe dans le domaine de la désaromatisation oxydante asymétrique de phénols, contrôlée par le substrat.

I.2. Stratégie de Synthèse

Notre approche de la construction de la tête polaire **158** de la (+)-scyphostatine (**19**) est basée sur la déprotection de l'amino alcool de la chaîne latérale et hydrolyse de la copule chirale de l'intermédiaire époxydé **159** (Schéma 49). Nous proposons d'introduire l'oxirane par époxydation de l'alcool tertiaire **160** dont la configuration est susceptible de contrôler la stéréochimie de l'époxyde. Cet intermédiaire clé peut être obtenu selon notre méthodologie par addition sur l'*ortho*-quinone monocétalique **103** du nucléophile chiral **161**, lui-même

obtenu par transformations chimiques d'un acide aminé commercial. La configuration de la cétone chirale **103** devrait permettre le contrôle de la configuration de l'alcool tertiaire créé par induction asymétrique comme nous l'avons déjà montré dans le cadre de la synthèse du (+)-biscarvacrol (**1**) (cf. Schéma 35, page 58). L'*ortho*-quinone monocétalique **103** serait générée par désaromatisation oxydante du phénol **102** selon le savoir-faire de notre équipe (Schéma 49).

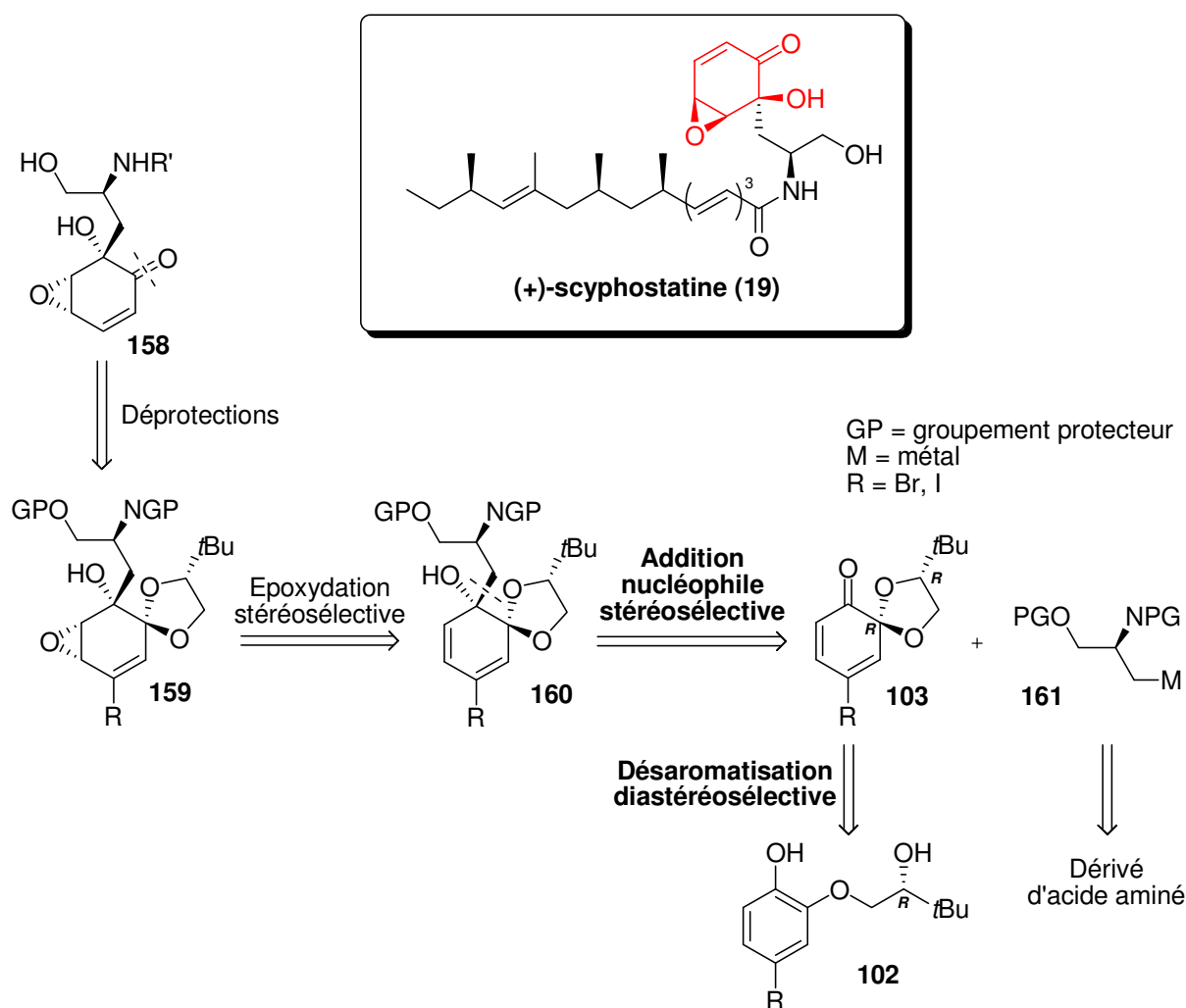


Schéma 49

Un point particulièrement important de ce travail concerne la stabilité des cyclohexa-2,4-diénone de type **103**, molécules qui sont connues pour dimériser facilement. Nous avons vu au cours du chapitre I que la dimérisation peut être retardée, voire évitée, lorsque le phénol de départ porte un groupement *tert*-butyle en position 4. Cependant, pour obtenir la tête polaire de la scyphostatine, il est nécessaire de remplacer ce substituant alkyle par un groupement labile. Un halogène peut remplir ce rôle, mais comme il a été précédemment rapporté, l'*ortho*-

quinone monocétalique bromée **103** (R = Br) dimérise en quelques heures. Nous nous sommes donc orientés vers la synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques iodés de type **103** (R = I). En effet, l'utilisation d'un atome d'iode, plus volumineux qu'un atome de brome (de rayon de Van der Waals de 1.98 Å et 1.85 Å respectivement), devrait permettre de retarder plus efficacement la dimérisation en minimisant les interactions entre les deux cyclohexa-2,4-diénone.

Dans un deuxième temps, il sera aussi intéressant d'étudier le comportement des *ortho*-quinones monocétaliques face à l'addition de divers nucléophiles et d'essayer de rationaliser la diastéréosélectivité observée.

I.3. Développement de la méthodologie

I.3.1. Synthèse d'un précurseur iodé

Pour accéder au phénol iodé, nous avons suivi la même stratégie de synthèse que celle utilisée pour la préparation des phénols *para*-substitués **102a** à **102h** (cf. Schéma 29).¹¹ L'arénol iodé **102i** peut ainsi être obtenu par réaction de Williamson entre le phénol **99i** et l'époxyde énantio-enrichi **100**. Le phénol **99i** sera lui généré par saponification du formiate obtenu par réaction de Baeyer-Villiger sur le salicylaldéhyde iodé **162i**. Même si ce dernier est commercial, nous pouvons envisager sa synthèse par réaction de formylation du 4-iodophénol **163** (Schéma 50).

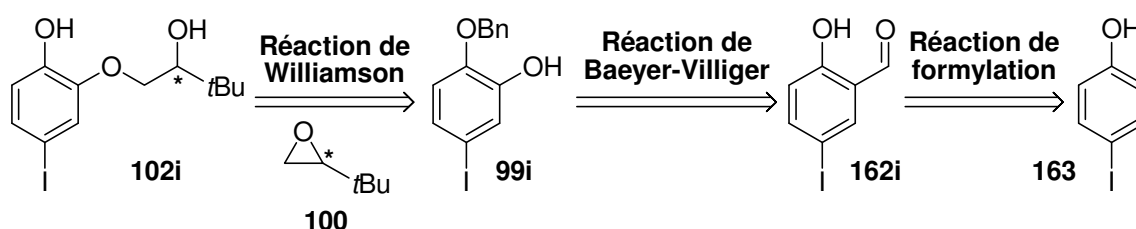


Schéma 50

La première étape consiste donc en une formylation de Reimer-Tiemann, réaction qui fait appel à des réactifs bon marché comme l'hydroxyde de sodium et le chloroforme. Le salicylaldéhyde **162i** est obtenu avec un rendement modéré de 34% et une conversion maximum du produit de départ de 50%. Une protection de la fonction phénolique en éther de

benzyle **164i** est ensuite effectuée de manière quasi quantitative en milieu basique (Schéma 51).

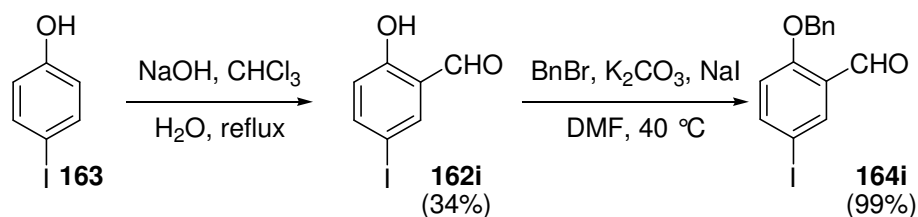


Schéma 51

La réaction de Baeyer-Villiger est ensuite réalisée en présence d'acide *m*-chloroperbenzoïque pour donner le formiate **165** correspondant qui est directement engagé dans la réaction de saponification. Un traitement du brut réactionnel par un excès d'hydruure d'aluminium (DIBAL-H) à 0 °C permet d'isoler le précurseur **99i**, mais avec seulement 23% de rendement sur les deux étapes contre 96% en série bromée (Schéma 52).

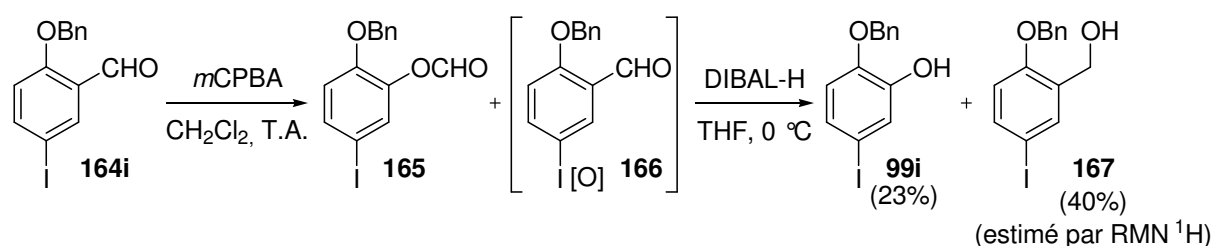


Schéma 52

L'étape limitante de cette séquence est la réaction de Baeyer-Villiger dont l'oxydant (*m*CPBA) est assez fort pour oxyder l'aryle iodé en iodane- λ^3 , voire en iodane- λ^5 , **166** dont le cycle aromatique devient moins riche en électron que **164i** et donc moins réactif vis-à-vis de la réaction de Baeyer-Villiger. La réaction de réduction permet d'isoler le phénol désiré mais aussi le sous-produit **167** observé par RMN ^1H , issu de la réduction de **166** ou **164i**.

Une fois séparé de l'alcool benzylique **167**, le phénol **99i** est engagé dans la réaction de Williamson avec l'époxyde terminal **100** qui est obtenu par résolution cinétique lors de l'hydrolyse du mélange racémique commercial, catalysée par le complexe chiral (salen)Co^{II} **168**,¹³¹ selon la procédure élaborée par Jacobsen *et al.*¹³² (Figure 16). Jacobsen a aussi montré

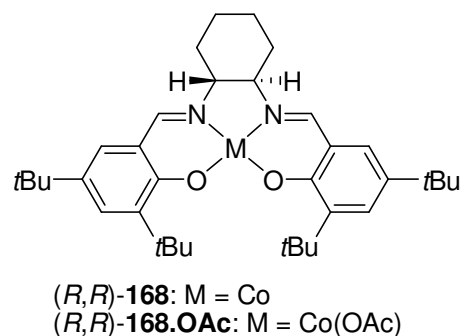


Figure 16

que l'association du complexe à un groupe acétate **168.OAc** augmente les rendements de réaction. Cette réaction stéréosélective fournit ainsi, avec des rendements chimiques supérieurs à 40%, des fractions enrichies en époxyde terminal. Ils sont séparés des produits d'hydrolyse 1,2-diols (*R*)- ou (*S*)-**169** par simple distillation sous pression réduite. Selon la stéréochimie du catalyseur utilisé [(*R,R*) ou (*S,S*)], nous isolons les époxydes (*R*) ou (*S*) respectivement (Schéma 53).

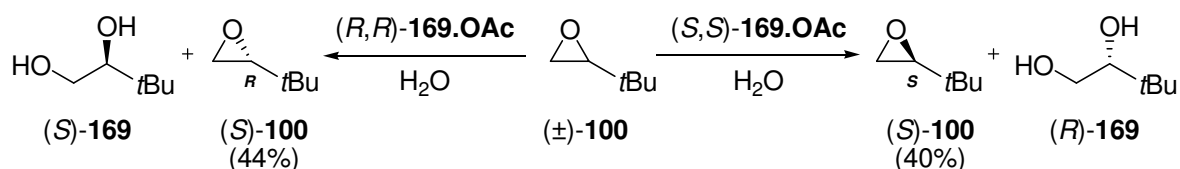


Schéma 53

Le phénol **99i** est ensuite traité en conditions basiques dans la réaction d'ouverture de l'époxyde énantio-enrichi **100** pour former régiosélectivement l'alcool secondaire (*R*)-**101i** et (*S*)-**101i** avec 70% et 76 % de rendement respectivement. L'étape finale de la synthèse du précurseur de la réaction de désaromatisation oxydante est réalisée par réaction d'hydrogénolyse catalysée par du PtO₂. Le dioxyde de platine, autrement nommé catalyseur d'Adams, a été rapporté par Fukuyama¹³³ pour être compatible avec les halogénures d'aryles dans les réactions d'hydrogénolyse afin d'éviter la réduction de la liaison carbone–halogène. Cependant ces conditions se sont avérées inefficace en série iodée et seul le produit de départ est récupéré. La réaction, menée avec du palladium sur charbon comme catalyseur, n'a elle aussi pas permis d'effectuer l'hydrogénolyse de l'éther benzylique et a seulement conduit au produit de départ en mélange avec le produit de réduction (Schéma 54).

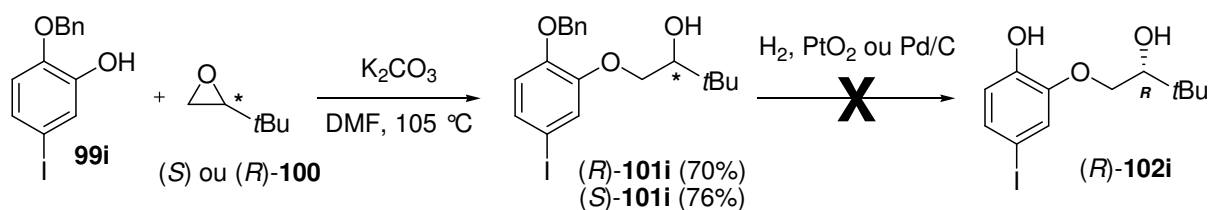


Schéma 54

Face à ces difficultés liées à la réaction d'hydrogénolyse, une alternative a été envisagée pour débenzyler l'aryle iodé (*S*)-**101i**. Il s'agit d'utiliser le caractère basique des doublets non liant de l'oxygène afin de fragiliser par addition d'une espèce acide, la liaison O–CH₂ benzylique

pour ensuite la rompre par attaque nucléophile sur le carbone benzylique réactif. Un premier essai avec un acide fort, HBr à 45 % dans l'acide acétique, a conduit à la dégradation du produit de départ. Un deuxième essai basé sur l'utilisation de l'iodure de triméthylsilyle (TMSI), généré *in situ* par réaction de métathèse d'ions entre le chlorure de triméthylsilyle et l'iodure de sodium. Cette méthode nous a permis d'accéder au produit débenzylé **102i** qui n'a cependant pas pu être efficacement séparé d'un des sous-produits de la réaction (Schéma 55).

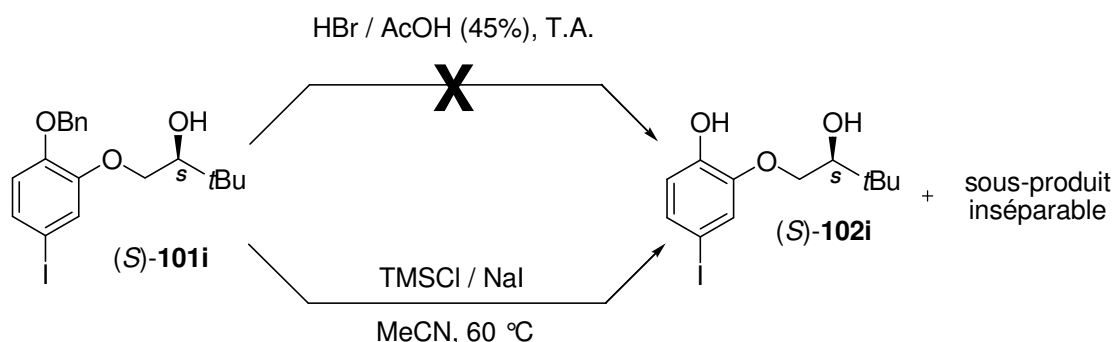


Schéma 55

Suite à ces résultats peu encourageants concernant la réaction de Baeyer-Villiger et de la débenzylation finale, nous avons décidé d'élaborer une nouvelle voie de synthèse afin d'obtenir le précurseur **170**. Cette voie de synthèse du phénol **170** fait appel à une réaction d'*ortho*-lithiation du iodophénol **171** protégé par un groupement protecteur ayant la particularité d'être aussi un groupement *ortho*-lithiant (Schéma 56). De manière générale, un groupement *ortho*-lithiant est un enchaînement d'atomes possédant au moins un hétéroatome capable de stabiliser l'aryllithium formé par chélation intramoléculaire.

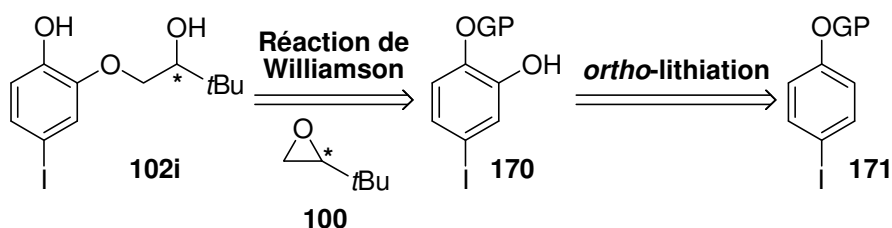


Schéma 56

Deux groupements protecteurs différents ont été utilisés pour cette étude. Le groupement MOM a d'abord été installé en milieu acide par réaction entre le 4-iodophénol (**163**) et le diméthoxyméthane. La réaction est rapide et permet d'isoler le composé **172** avec 88% de

rendement. Ces conditions présentent aussi l'avantage d'utiliser des réactifs non toxiques comparées à la méthode classique d'installation d'un groupement MOM qui utilise du chlorométhyl méthyl éther. Le carbamate **173** a quant à lui été synthétisé avec 97% de rendement en condition basique par réaction entre le chlorure de diéthyle carbamoyle et le 4-iodophénol (**163**) (Schéma 57).

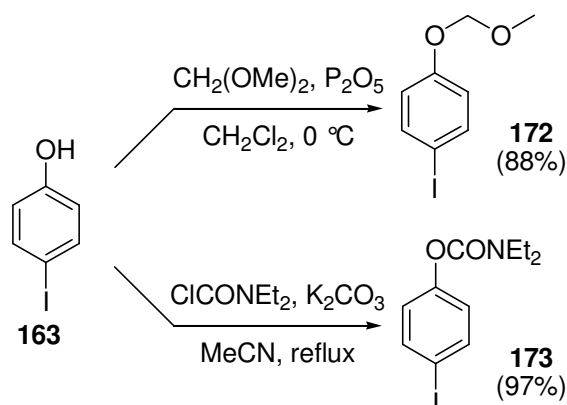


Schéma 57

Dans ce cas, le challenge est de favoriser l'*ortho*-lithiation au détriment de l'échange halogène-métal. Afin d'étudier cette étape, des essais ont d'abord été effectués en tentant de piéger l'aryllithien formé par du iodométhane pour ainsi mettre en évidence le ratio des produits *ortho*- ou *para*-méthylés.

Les premiers essais ont été effectués sur le composé **172** en utilisant le *n*-butyllithium (1,6 M dans l'hexane) comme base, ce qui a fourni, après chromatographie sur gel de silice, un mélange inséparable de **174** et **175** dont les rendements ont été estimés par RMN ^1H . Ces quelques essais préliminaires ont permis de montrer que l'utilisation de cette base lithiée ainsi que le MOM comme groupement protecteur conduit majoritairement au produit issu de l'échange halogène/métal. De plus, le *para*-aryllithien formé *in situ* n'est pas stabilisé par le groupement *ortho*-lithiant et réagit directement avec le *n*-iodobutane résiduel pour former **174** (Tableau 1).

entrée	conditions	observations	ratio 174/175
1	<i>n</i> BuLi, THF -10 °C, 30 min	174 + 175 (38%) (5%)	7:1
2	<i>n</i> BuLi, THF 0 °C, 15 min	174 + 175 (69%) (20%)	7:2

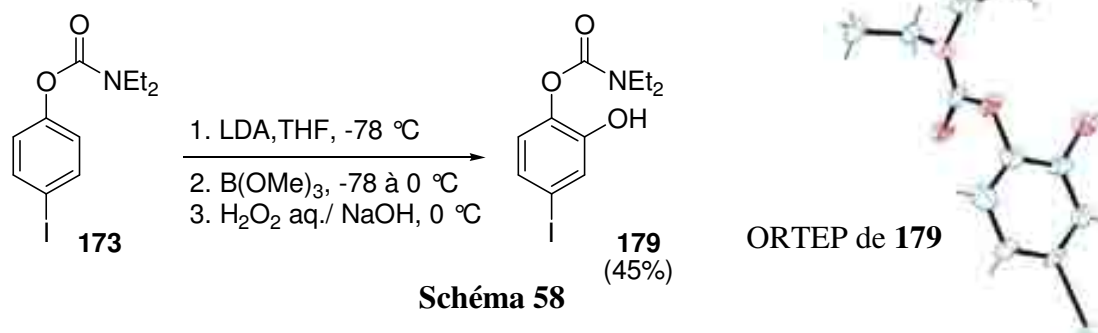
Tableau 1

Par contre, les essais effectués avec le carbamate **173** comme substrat ont donné de meilleurs résultats. L'utilisation à basse température du *n*-butyllithium comme base n'a pas permis de favoriser l'*ortho*-lithiation et seule les produits **176** et **177** ont été obtenus avec un ratio respectif de 1:2 (Tableau 2, entrée 1). Il en ressort que le *n*-butyllithium n'est pas le réactif de choix pour effectuer cette transformation. Suite aux travaux développés par Sanz *et al.*,¹³⁴ nous avons utilisé le diisopropylamide de lithium (LDA) comme base. Ces conditions se sont avérées compatibles avec l'aryliodé **173** de départ et ont permis d'obtenir un mélange (3:7) non séparable du produit *ortho*-méthylé **178** et le carbamate de départ **173** (Tableau 2, entrée 2).

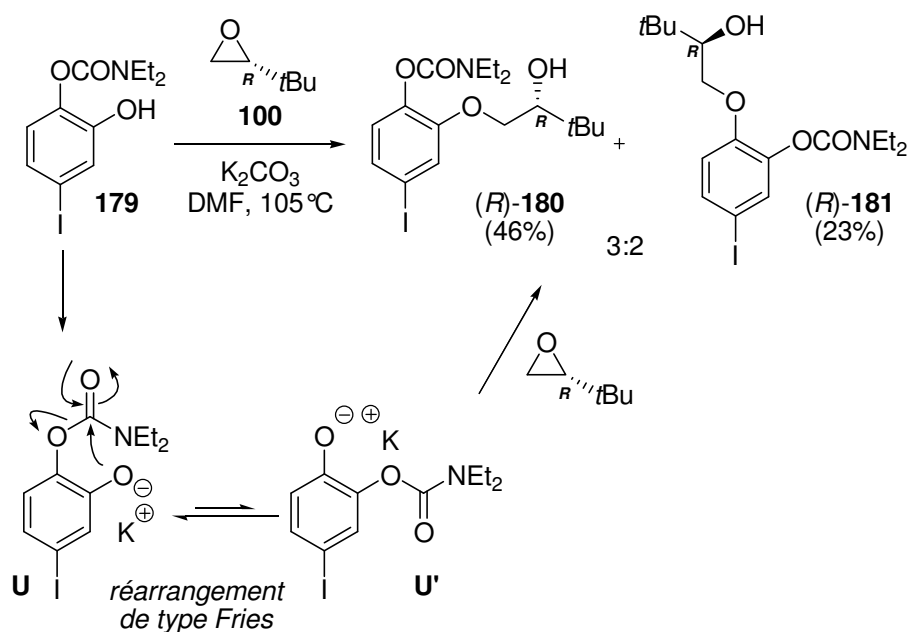
entrée	conditions	observations	ratio
1	<i>n</i> BuLi, THF -78 °C, 1h	176 + 177 (30%) (64%)	1:2
2	LDA, THF -78 °C, 30 min	173 + 178 (29%) (68%)	3:7

Tableau 2

Ces conditions ont par la suite été utilisées dans le cadre de la synthèse du phénol **179**. L'intermédiaire lithié est généré par traitement du carbamate **173** avec du LDA, puis il est directement piégé par le triméthoxyborane. L'oxydation du borane résultant par le peroxyde d'hydrogène alcalin permet d'isoler le phénol iodé **179** avec 45% de rendement sur les trois étapes (Schéma 58).



Conformément à notre méthodologie, le phénol **179** est engagé dans la réaction de Williamson avec l'époxyde terminal **100**. La chromatographie sur gel de silice permet d'obtenir un mélange inséparable des deux régioisomères **180** et **181** avec respectivement 46% et 23% de rendement (estimés par RMN ^1H). Une recristallisation a permis d'isoler le composé désiré **180** avec 25% de rendement. La présence du régioisomère (*R*)-**181** peut s'expliquer par un réarrangement de type Fries. Le phénolate **U** généré *in situ* peut réagir de manière intramoléculaire avec le carbonyle du carbamate ce qui a pour conséquence un déplacement du groupe carbamate, sur l'atome d'oxygène positionné en *ortho*. Les deux régioisomères **180** et **181** sont ainsi obtenus après ouverture de l'époxyde avec un ratio de 3:2 (Schéma 59).



Une saponification du carbamate **180** par une solution éthanolique d'hydroxyde de sodium achève la synthèse du phénol iodé (*R*)-**102i** avec 80% de rendement (Schéma 60).

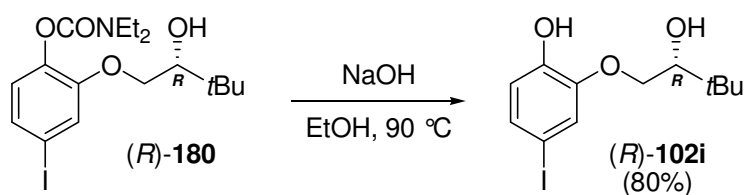


Schéma 60

Même si cette voie de synthèse nous permet d'accéder au précurseur iodé de la réaction de désaromatisation oxydante, elle reste limitée par le faible rendement global. En effet, le phénol **102i** est synthétisé en seulement quatre étapes de synthèse mais avec un rendement global de 9%. Parallèlement, nous avons facilement accès au phénol bromé **102h** par une synthèse à l'échelle du gramme (Schéma 63). Il nous est donc apparu intéressant d'explorer la synthèse du phénol iodé **102i** à partir du phénol bromé **102h** par une séquence en trois étapes. Après persilylation du composé **102h** par réaction avec le triflate de triéthylsilyle en milieu basique pour former l'éther silylé **181** (96% de rendement), un échange brome/lithium est effectué par traitement au *tert*-butyllithium à basse température. L'aryllithien résultant est ensuite piégé par ajout de diiode en solution dans le THF pour former l'aryl iodé **182** avec 80% de rendement. Une désilylation de **182** en présence de fluorure de tétrabutylammonium fournit le phénol iodé (*R*)-**102i** avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 61).

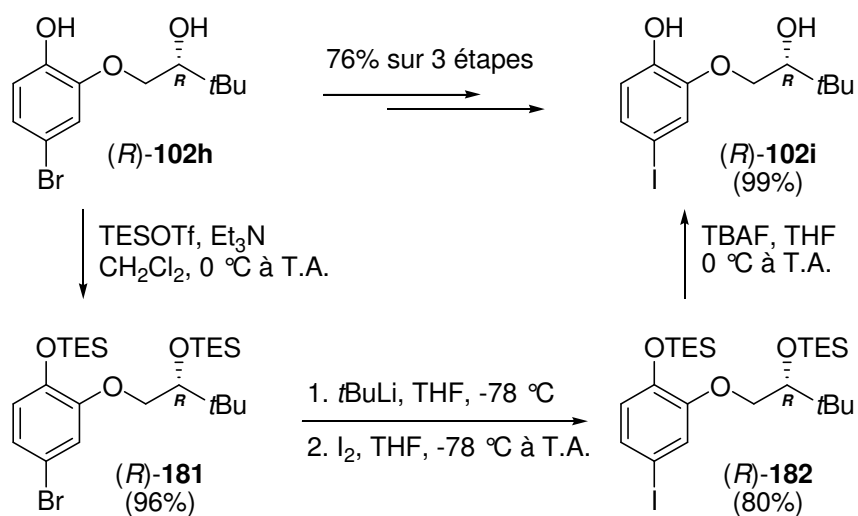


Schéma 61

Cette dernière séquence permet ainsi l'accès au précurseur iodé désiré à partir du phénol bromé **102h** en seulement trois étapes avec un rendement global de 76%, plus satisfaisant que les autres voies de synthèse envisagées.

Le phénol iodé (*R*)-**102i** peut maintenant être soumis à la réaction de désaromatisation dans les conditions développées précédemment. L'*ortho*-quinone monocétalique iodée est obtenue de manière quantitative mais l'analyse des données spectrales (RMN ^1H et ^{13}C) confirme un diastéréocontrôle plus faible (*dr* 90:10) que celui obtenu avec son analogue bromé **102h** (*dr* $\geq$ 95:5 déterminé par RMN ^1H) (Schéma 62).

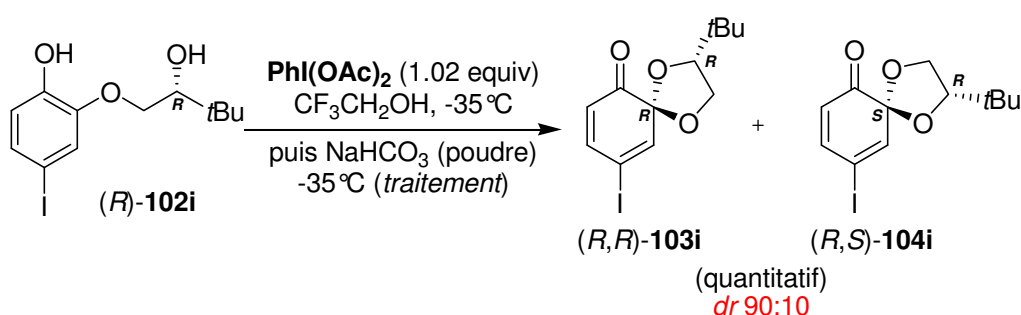


Schéma 62

La dimérisation de l'*ortho*-quinone monocétalique bromé **103h** débutait durant l'acquisition RMN ^{13}C , c'est-à-dire quelques heures après l'isolement du composé, et est achevée après quinze jours à température ambiante dans le CDCl_3 pour fournir le dimère pur avec un rendement de 54%. Par comparaison, la cyclodimérisation du composé iodé **103i** fut, à notre plus grand étonnement, plus rapide et une acquisition RMN ^1H , quelques minutes après avoir isolé la cyclohexa-2,4-diénone iodée **103i**, indique la présence du dimère **105i** (Figure 17). La tentative de conversion complète de **103i** en dimère correspondant s'est soldée par une dégradation au bout de quelques jours seulement.

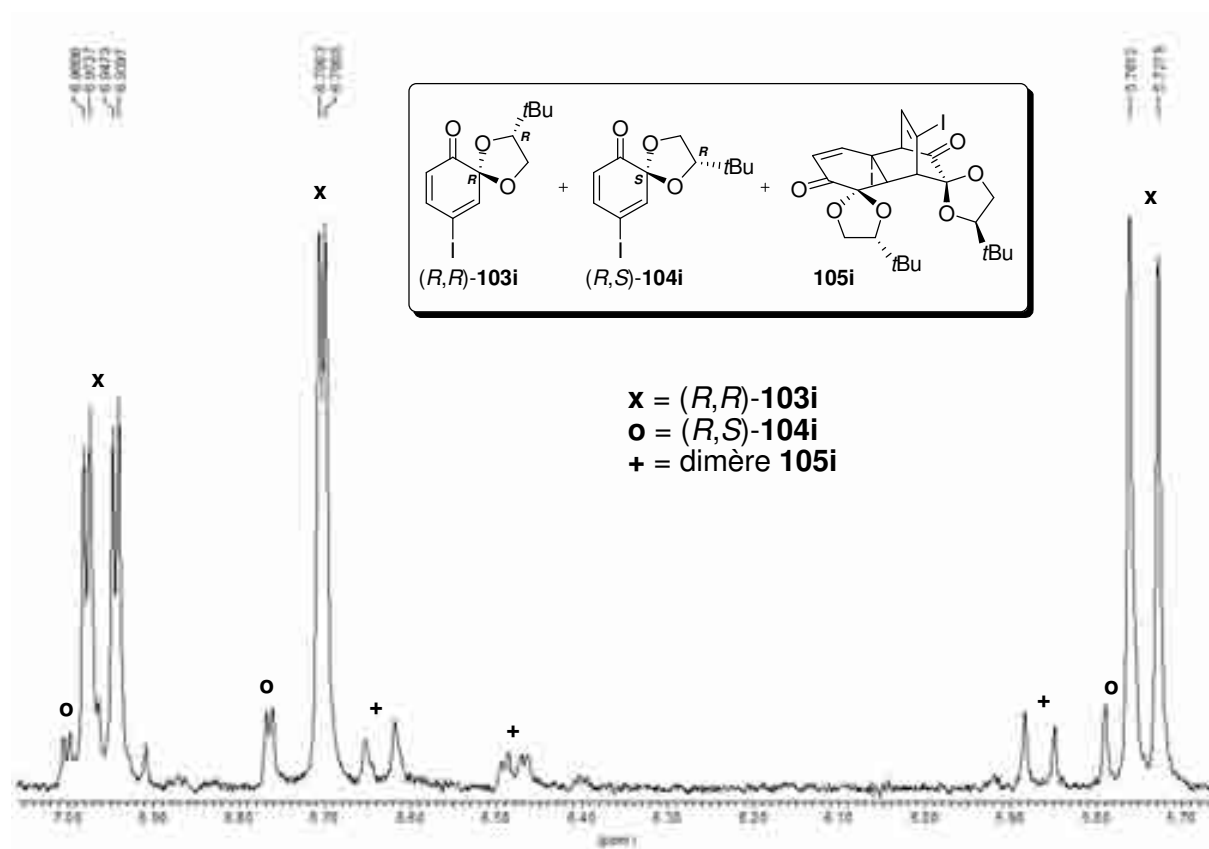


Figure 17 : Spectre RMN ^1H de l'*ortho*-quinone monocétalique iodée **103i**

Notre objectif visait à retarder la dimérisation observée avec le composé bromé **103h** en plaçant un halogène plus volumineux en position 4 du phénol de départ. Non seulement nous n'avons pas obtenu les résultats escomptés, mais il s'est trouvé que la dimérisation est plus rapide en série iodée que bromée.

Nous avons donc décidé par la suite de continuer nos recherches en série bromée afin d'étudier le comportement de cette *ortho*-quinone monocétalique bromée vis-à-vis de divers nucléophiles.

I.3.2. Comportement des *ortho*-quinones monocétaliques vis-à-vis de l'addition de nucléophiles

La synthèse du phénol bromé (*R*)-**102h** a été réalisée en cinq étapes avec un rendement global de 88%. L'*ortho*-quinone monocétalique bromée **103h** doit être fraîchement synthétisée avant chaque utilisation et purifiée sur colonne de silice pour ne pas polluer la réaction avec la présence du dimère, ce qui explique le faible rendement de la réaction de désaromatisation compris entre 40 et 50% (Schéma 63).

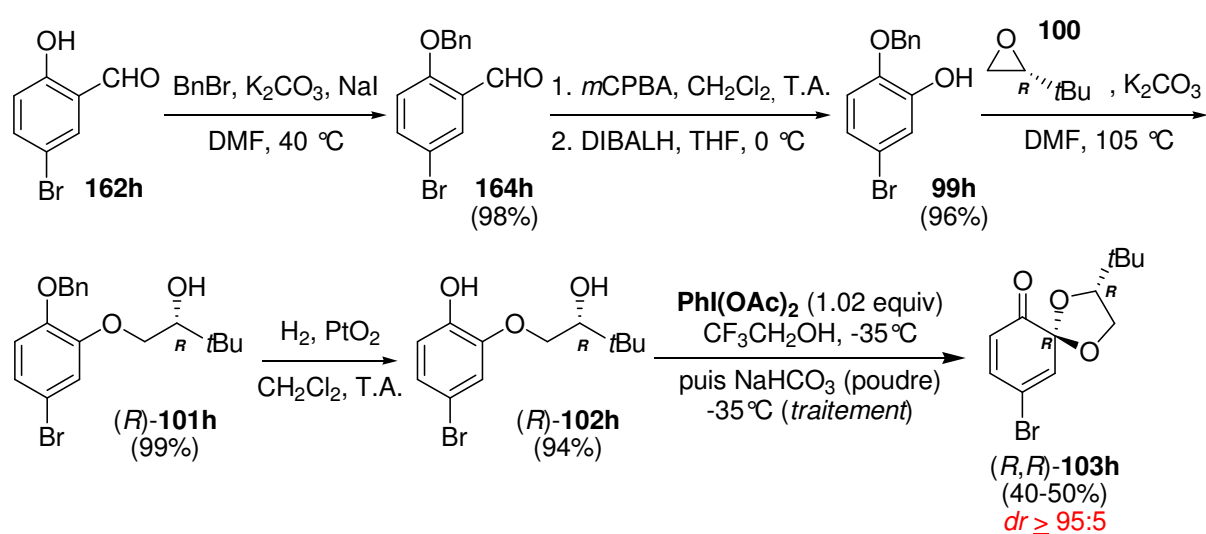


Schéma 63

La construction de tels synthons ne se justifie que si leur potentiel synthétique est exploitable pour créer de nouvelles liaisons chimiques et construire de nouvelles molécules, si possible de manière stéréocontrôlée. Nous avons donc envisagé différents types de réactions comme la réduction, l'addition de nucléophiles soufrés, oxygénés ou encore carbonés (cf. Schéma 1, page 24).

Le premier essai considéré a été l'addition d'un groupement malonate, qui est connu pour réaliser une addition nucléophile-1,4 sur les cétones α,β instaurées. La déprotonation du malonate de diméthyle par de l'hexaméthylidisilylamidure de lithium permet la formation d'un carbanion qui réagit par la suite avec la cyclohexa-2,4-diénone, ce qui a permis de fournir l'adduit-1,4 **183**. Malheureusement, même si le composé désiré est présent en majorité après réaction, la purification sur silice s'est soldée par un échec et seul des produits de dégradation ont été récupérés (Schéma 64).

Les réactifs soufrés sont aussi connus pour conduire à des réactions d'addition 1,4. L'addition du thiophénolate de lithium généré *in situ* par action de l'hydroxyde de lithium monohydraté sur le thiophénol n'a cependant pas eu lieu et un mélange non-exploitable de produits de dégradation a été observé (Schéma 64).

Enfin, il était aussi intéressant de voir si l'*ortho*-quinone monocétalique pouvait induire une chiralité lors d'une réaction d'époxydation. La première tentative s'est déroulée dans les conditions d'époxydation décrites par Taylor *et al.*⁹⁴ dans le cadre de la synthèse d'analogues de la (+)-scyphostatine (cf. Schéma 16, page 43). L'hydroperoxyde de *tert*-butyle est utilisé comme agent d'époxydation et la réaction est réalisée en milieu basique à 0 °C. Le traitement réducteur n'a permis d'isoler que le cyclodimère de **103h** et aucune trace du produit désiré n'a été observée. Ces dernières conditions ne s'appliquant pas à notre synthon, un autre mode opératoire, décrit dans la littérature pour époxyder les insaturations déficientes en électron en présence de H₂O₂¹³⁵ a été utilisé, mais ici encore, seul le cyclodimère est isolé (Schéma 64).

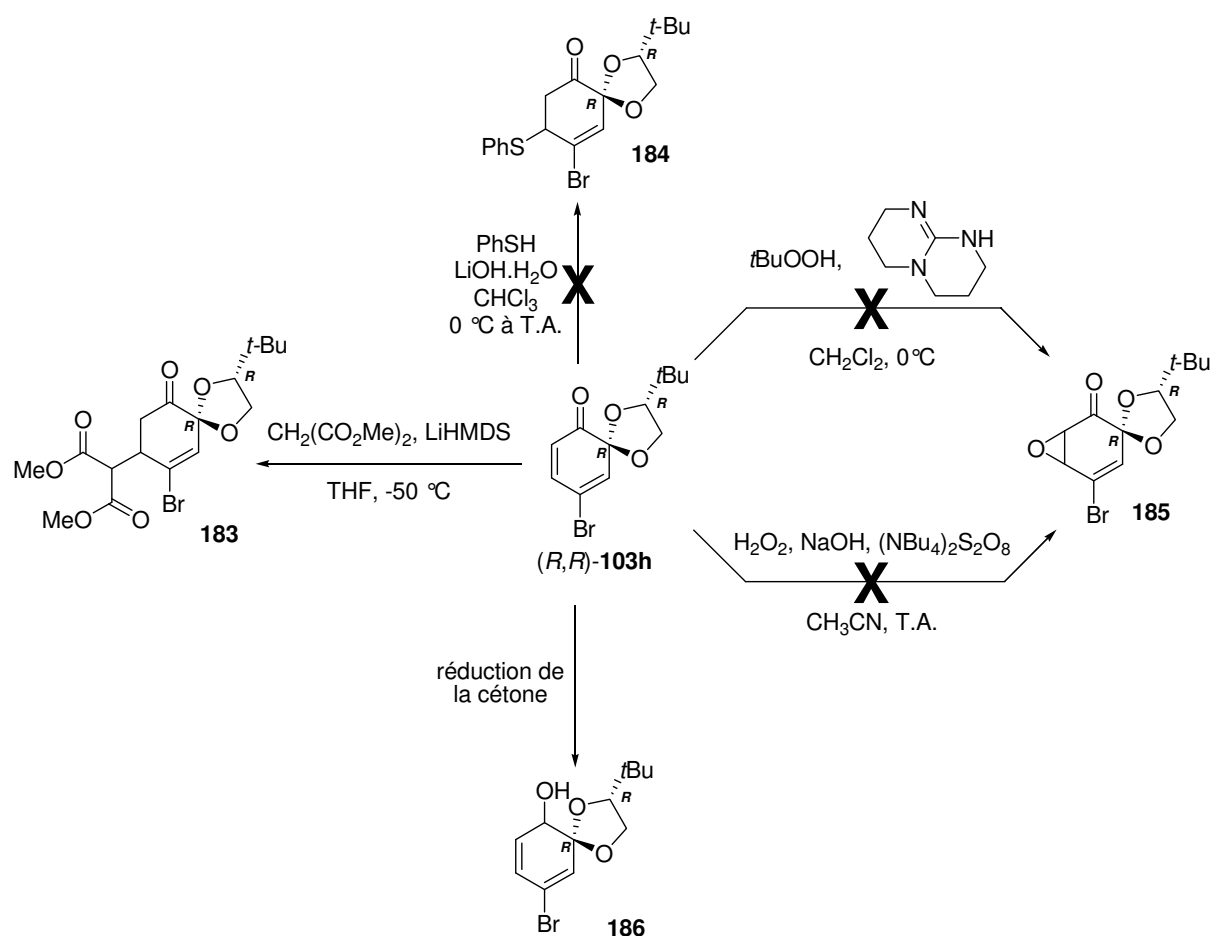
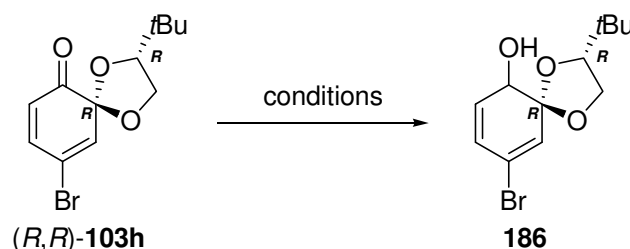


Schéma 64

Toujours dans l'optique d'évaluer la diastéréosélectivité lors de réaction avec l'*ortho*-quinone monocétalique chirale (*R,R*)-**103h**, nous avons étudié la réaction de réduction de la fonction carbonyle par addition de différents types d'hydrure. (*R,R*)-**103h** a d'abord été traité par l'hydrure de diisobutylaluminium dans le THF à basse température. Ces conditions ne sont pas assez douces et conduisent à la dégradation de la molécule (Tableau 3, entrée 1). L'utilisation du Red-Al[®] s'est avérée plus concluante et nous a permis d'isoler un composé avec 74% de rendement, mais celui-ci correspond au produit d'ouverture du *spiro*-cycle par réaromatisation du système cyclohexadiénique (Tableau 3, entrée 2). Finalement, la réduction par du borohydrure de sodium dans les conditions de Luche a été la plus concluante (Tableau 3, entrée 3). En effet, le produit de réduction a été mis en évidence grâce aux analyses RMN ¹H mais en mélange avec le produit d'ouverture qui semble être de nouveau **102h**.

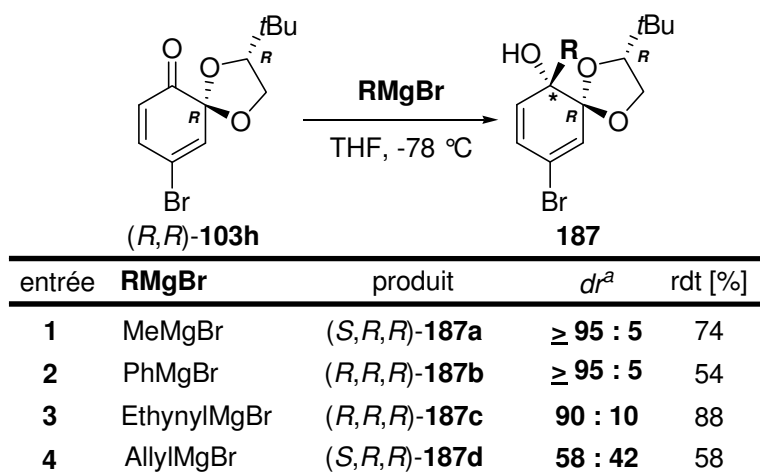


entrée	conditions	observations	rdt [%]
1	DIBAL-H, THF, -78 °C	dégradation	—
2	Red-Al [®] , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	102h	74
3	CeCl ₃ .7H ₂ O, NaBH ₄ EtOH	186 + 102h	—

Tableau 3

Parallèlement, les meilleurs résultats obtenus ont été observés lorsque **103h** est traité avec différents réactifs de Grignard commerciaux, en solution dans le THF à basse température. Toutes ces additions de nucléophiles conduisent à l'alcool tertiaire attendu avec des rendements satisfaisants (Tableau 4). L'utilisation du bromure de méthyl- ou de phénylmagnésium (MeMgBr et PhMgBr) conduit à l'adduit-1,2 **187a** et **187b** avec respectivement 74 et 54% de rendement. Une excellente diastéréosélectivité est observée dans les deux cas (Tableau 4, entrée 1 et 2) puisqu'un seul composé est observé en RMN ¹H (dr ≥ 95:5). A contrario, l'utilisation du bromure d'éthynyl- et d'allylmagnésium conduit aux

alcools **187c** et **187d**, mais avec une diastéréosélectivité moins efficace, en particulier dans le cas de l'addition du groupement allyle (Tableau 4, entrée 3 et 4).



^a Les rapports diastéréoisomériques sont déterminés par analyse RMN ¹H

Tableau 4

Dans ces quelques exemples, il est intéressant de noter que la configuration du motif *spiro*-cétales détermine la face de la cétone qui est attaquée par le nucléophile. En effet, l'addition du nucléophile a lieu sur la face la moins encombrée, du côté opposé au groupement *tert*-butyle du *spiro*-cétales. Cette stéréochimie a été établie sans ambiguïté par expérience NOESY et la configuration absolue du composé **187c** a été confirmée par analyse de diffraction des rayons X après recristallisation à partir du mélange (9:1) de diastéréoisomères (Figure 19).

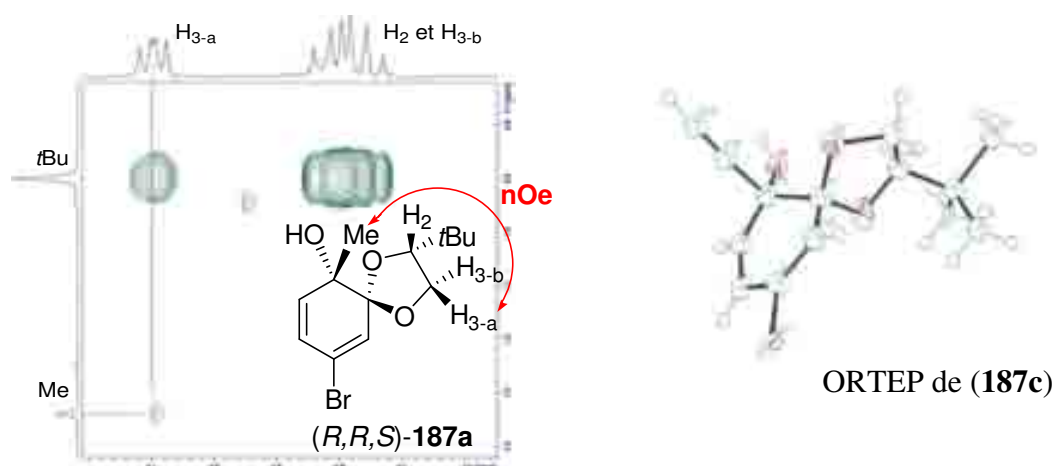
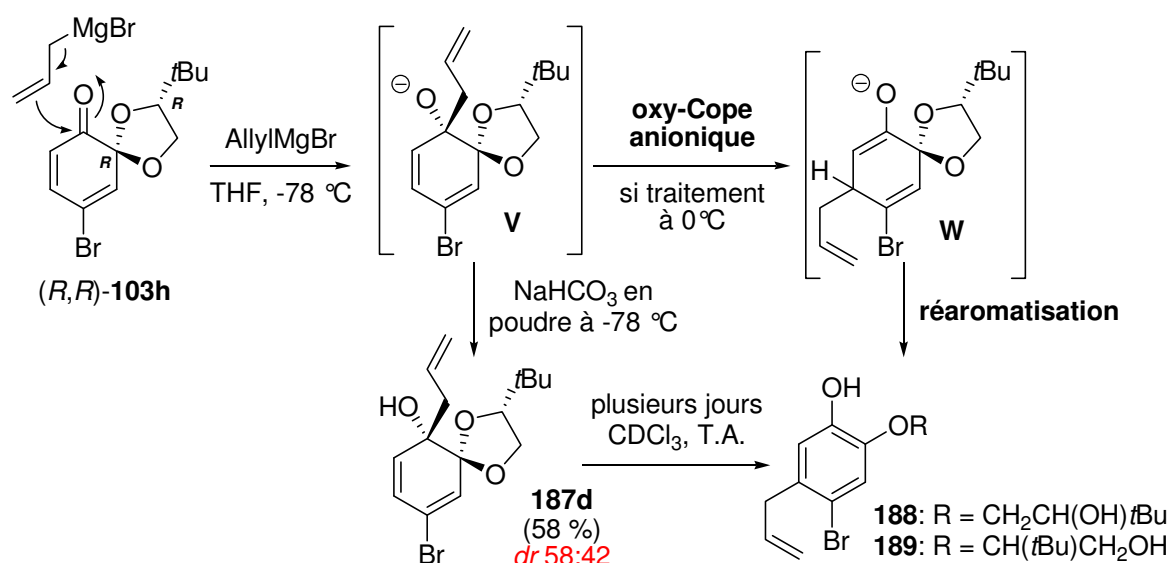
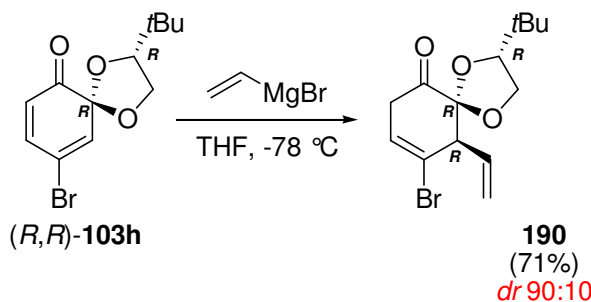


Figure 18

En ce qui concerne la réaction avec le bromure d'allylmagnésium (*Tableau 4*, entrée 4), le faible diastérocontrôle peut s'expliquer du fait que le carbone nucléophile n'est pas directement lié au centre métallique chélatant, ce qui a pour conséquence de minimiser les interactions avec le groupement *tert*-butyle et donc de diminuer la stéréosélectivité. Il est intéressant de noter que les premiers essais effectués avec ce réactif n'ont permis d'isoler que les composés **188** et **189**, produits issus de la réaromatisation du produit d'oxy-Cope anionique **W**. L'alcool tertiaire **187d** n'a pu être isolé qu'en piégeant l'alcoolate formé par du NaHCO_3 à basse température, ce qui a permis de retarder la réaction péricyclique qui se déroule sur plusieurs jours à température ambiante dans le chloroforme deutéré (*Schéma 65*).



Un résultat surprenant a été mis en évidence lors de la réaction de l'*ortho*-quinone monocétalique bromée (*R,R*)-**103h** avec le bromure de vinylmagnésium. Le seul produit de réaction ayant été isolé est l'adduit-1,6 avec un rendement de 71% et un bon rapport diastéroisomérique de 90:10 (*Schéma 66*).



La configuration de l'atome de carbone portant le groupement vinyle a été déterminée par l'exploitation de la carte NOESY grâce à laquelle nous avons pu mettre en évidence une tâche de corrélation entre le proton H_{10} et le groupement *tert*-butyle (Figure 20).

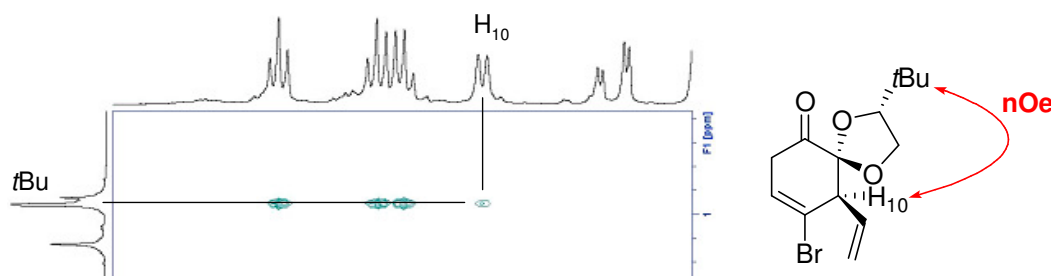


Figure 20

Suite à ces résultats, nous avons décidé d'approfondir nos recherches en nous focalisant sur la régiosélectivité de l'addition d'un groupement vinyle dans des conditions réactionnelles différentes, en présence ou non d'additifs. Comme nous venons de le voir, la réaction avec du bromure de vinylmagnésium ne conduit qu'à la formation de l'adduit-1,6 (Tableau 5, entrée 1), mais l'ajout de deux équivalents de bromure de magnésium au milieu réactionnel permet de générer l'adduit-1,2 en mélange avec l'adduit-1,6 dans un ratio respectif de 1:3. Ceci étant, une purification sur silice n'a pas permis d'isoler correctement les deux composés. L'ajout de l'acide de Lewis $MgBr_2$ permet probablement d'exalter l'électrophilie du carbone du carbonyle pour ainsi amener à une addition 1,2 qui reste cependant minoritaire comparé à l'addition 1,6 (Tableau 5, entrée 2). La réaction de l'*ortho*-quinone monocétalique bromée avec un organo cyanocuprate d'ordre supérieur a aussi été envisagée (Tableau 5, entrée 3). Le réactif organométallique est généré *in situ* par réaction entre le bromure de vinylmagnésium et le cyanure de cuivre (I) dans un rapport 2 pour 1. Le traitement de la réaction a permis d'isoler le phénol bromé précurseur de la réaction de désaromatisation oxydante **102h** comme produit secondaire (10%), ainsi qu'un mélange majoritaire de deux produits. Malheureusement, ces deux produits n'ont pas pu être isolés par chromatographie et l'élucidation de leurs structures n'a pas été possible. Enfin, l'addition de vinylolithium sur la cyclohexa-2,4-diénone, réalisée à une température inférieure à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, a permis d'isoler le produit issu de l'addition 1,2 avec 46% de rendement et un ratio diastéréosélectif de 65:35 (Tableau 5, entrée 4), plus faible que celui obtenu avec le réactif de Grignard en présence de $MgBr_2$ (Tableau 5, entrée 2). Au cours de cette réaction, un produit secondaire a aussi été

isolé à hauteur de 16% de rendement avec une diastéréosélective de 90:10. Les analyses RMN ont montré qu'il s'agissait du composé **187c**, correspondant à l'addition 1,2 d'un groupement éthyne.

entrée	réactif	additif	conditions	observations ^a
1	(2 eq.)	-	THF, -78 °C	190 (71%) <i>dr</i> 90:10
2	(1.5 eq.)	MgBr ₂ (2 eq.)	THF, -78 °C	190 + 192 <i>dr</i> 90:10 : <i>dr</i> ≥ 95:5 3 : 1
3	(6 eq.)	CuCN (3 eq.)	THF, -78 °C	102h + ? (10%)
4	(2 eq.)	-	<i>t</i> BuLi (4 eq.) puis 103h THF, < -100 °C	187c + 192 (16%) (46%) <i>dr</i> 90:10 <i>dr</i> 65:35

^a Les rapports diastéréoisomériques sont déterminés par analyse RMN ¹H

Tableau 5

Le vinylolithium est un composé peu stable et non commercial. Il a donc été généré *in situ* par échange halogène/métal entre le bromure de vinyle et le *tert*-butyllithium. Cet échange est cependant en compétition avec la réaction acido-basique entre le proton vinylique et la base lithiée. Le carbénoïde qui en résulte est en équilibre avec le vinylcarbène qui peut évoluer par réarrangement [1,2], par analogie avec le mécanisme de la réaction de Corey-Fuchs,¹³⁶ pour fournir l'acétylène directement déprotonné en milieu basique. Le réactif ainsi généré réagit avec la cyclohexa-2,4-diénone pour former le composé **187c** (Schéma 67).

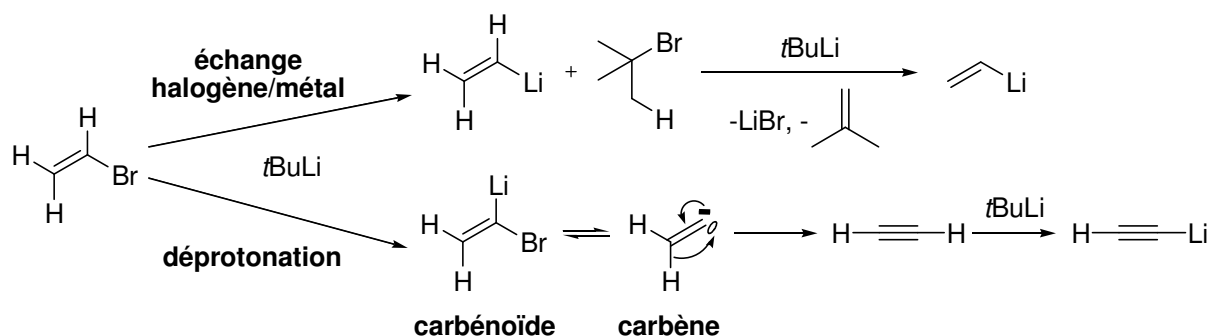


Schéma 67

I.3.3. Rationalisation de l'induction d'asymétrie

Toutes ces études précédentes démontrent la sensibilité de l'*ortho*-quinone monocétalique bromée excepté envers l'addition d'organométallique à basse température pour laquelle est observée une excellente diastéréosélectivité. Dans le but de rationaliser ce diastérocontrôle, nous avons établi une collaboration avec Karine Miqueu et Jean-Marc Sotiropoulos de l'Université de Pau afin de modéliser par des calculs DFT (B3LYP/6-31G** pour C, H, O et LanL2DZ(d,p) pour I) l'approche du bromure de méthylmagnésium sur l'intermédiaire **103h** de configuration (*R,R*). L'étude des énergies potentielles de surface a permis de localiser quatre minima locaux correspondant à quatre isomères d'énergies voisines ($3.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$), dont la structure privilégiée est représentée dans la Figure 21. Cette configuration présente l'atome de magnésium en interaction à la fois avec l'atome d'oxygène O_1 du *spiro*-cycle, opposé au groupement *tert*-butyle ($2.725 \text{ \AA}$) et l'atome d'oxygène O sp^2 de la quinone ($2.130 \text{ \AA}$).

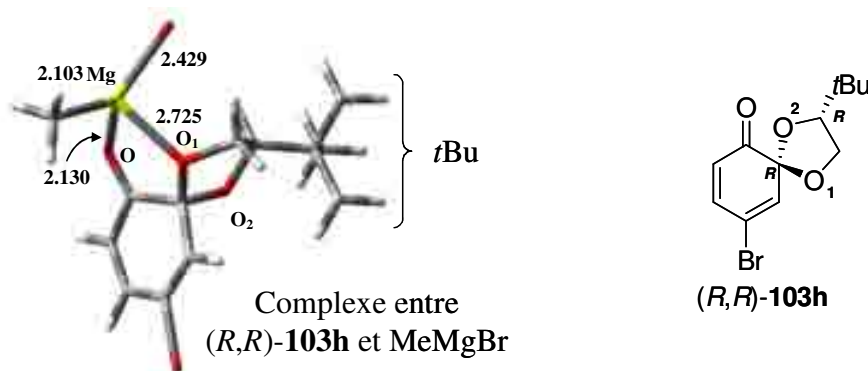


Figure 21

Des raisons stéréoélectroniques peuvent être avancées afin d'expliquer l'origine de la stabilité de cet isomère. En effet, des analyses NBO ont mis en évidence deux interactions stabilisantes impliquant les atomes d'oxygène **O**₁ et **O**. Ces interactions peuvent être décrites en termes d'hyperconjugaison entre une paire libre de l'atome d'oxygène et une orbitale « virtuelle » de la liaison magnésium–méthyle ($\sigma^*_{\text{Mg-Me}}$). Les calculs ont permis de quantifier ces énergies de stabilisation et de montrer une stabilisation supérieure de 1.41 kcal.mol⁻¹ pour l'isomère pro-(*S*) au détriment de l'isomère pro-(*R*) (Figure 22).

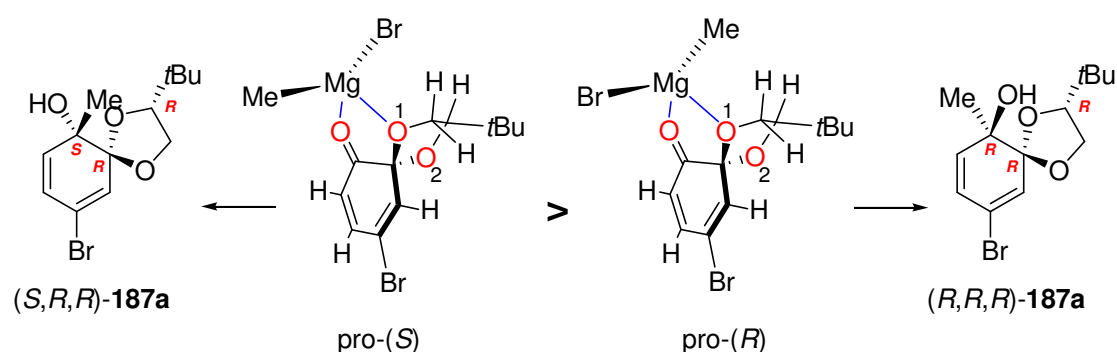


Figure 22

Cette étude semble montrer que la diastéréosélectivité est contrôlée par la géométrie de la structure du complexe formé avec le réactif de Grignard. Les calculs ont permis de mettre en évidence une structure de géométrie privilégiée au sein duquel le groupement méthyle se retrouve au dessus de la face *Re* de l'*ortho*-quinone monocétalique, facilitant ainsi la formation de l'alcool tertiaire (S,R,R)-187a, en accord avec les résultats expérimentaux.

I.4. Elaboration de la tête polaire de la (+)-scyphostatine

Suite à ces derniers travaux de méthodologie, nous avons donc décidé d'élaborer une synthèse asymétrique de la partie polaire de la (+)-scyphostatine (**19**). L'*ortho*-quinone bromée **103h** est une molécule hautement fonctionnalisée et le challenge réside dans le stéréocontrôle étape par étape des nouveaux centres créés. La synthèse d'un nucléophile chirale doit aussi être étudiée afin de trouver des conditions permettant d'obtenir un adduit-1,2 porteur d'une unité amino alcool-1,2 chirale, avec une haute diastéréosélectivité. La configuration de l'alcool tertiaire obtenu devrait avoir une conséquence sur la stéréochimie de l'époxydation afin d'obtenir le 2,3-époxy alcool de configuration *cis*. L'hydrolyse de la copule chirale et la débromation achèveraient la synthèse de la partie polaire de la (+)-scyphostatine (**19**) (*Schéma 68*).

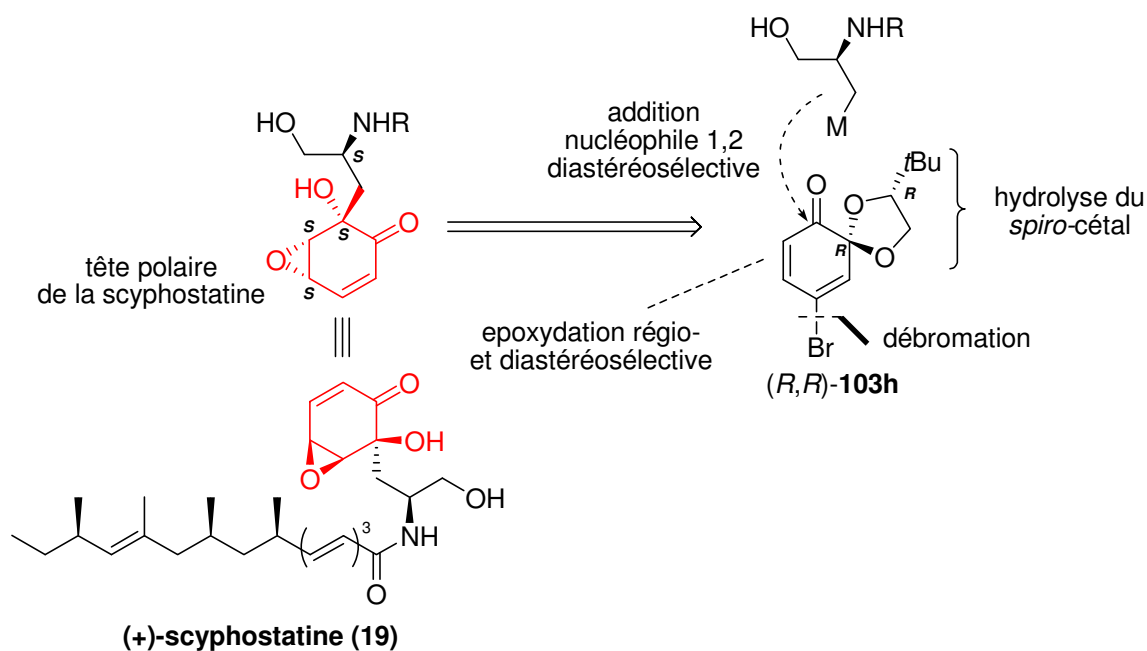


Schéma 68

Dans un premier temps, nous nous sommes consacrés à une étude modèle afin de trouver des conditions optimales d'époxydation régio- et diastéréosélective. Une étude sur les conditions d'hydrolyse du *spiro*-cétal a également été menée. En effet, l'hydrolyse en milieu acide devra se dérouler dans des conditions douces, compatible avec la présence de la fonction époxyde, ce qui en soit représente un autre challenge de taille. Parallèlement, des travaux seront menés sur la génération d'un nucléophile métallique α -aminé.

I.4.1. Etude modèle

Il ressort de la méthodologie développée dans le paragraphe précédent que l'addition nucléophile 1,2 d'un organomagnésien est réalisée avec une diastéréosélectivité élevée. Dans le cas de l'addition du bromure de méthylmagnésium, nous disposons d'un composé diastéréo-enrichi porteur d'une fonction alcool tertiaire susceptible d'être exploitée dans le contrôle de la stéréochimie de l'époxydation. En effet, l'époxydation d'un alcool allylique par l'acide *méto*-chloroperbenzoïque (*m*CPBA) est décrit dans la littérature comme étant dirigé par la configuration du carbone porteur de la fonction alcool. La formation d'une liaison hydrogène entre le *m*CPBA et la fonction hydroxyle permet une époxydation *cis* de l'insaturation en α de l'alcool (Schéma 69).¹³⁷

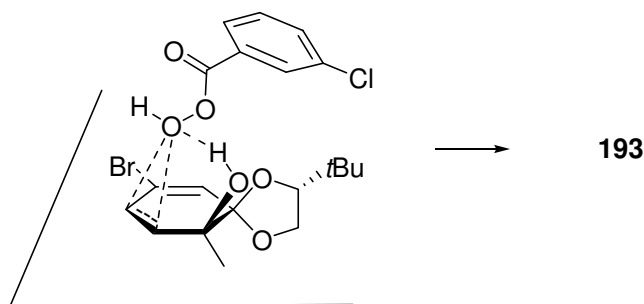


Schéma 69

Le premier essai d'époxydation de l'alcool **187a** par le *m*CPBA s'est déroulé en présence d'une base afin de neutraliser l'acide *méto*-chlorobenzoïque présent ou formé au cours de la réaction. Ces conditions se sont avérées optimales et ont permis d'obtenir le seul diastéréoisomère **193** avec un rendement quantitatif (Schéma 70).

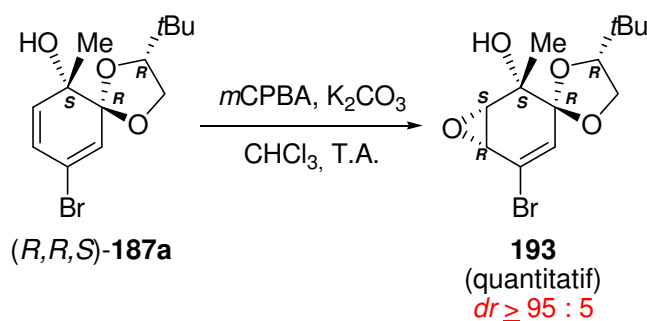


Schéma 70

La stéréochimie de **193** a été établie sans ambiguïté par spectroscopie NOE. La carte ci-dessous confirme la relation *cis* entre la fonction hydroxyle et l'oxirane. La présence d'un seul proton vinylique atteste également de l'excellente régiosélectivité (Figure 23).

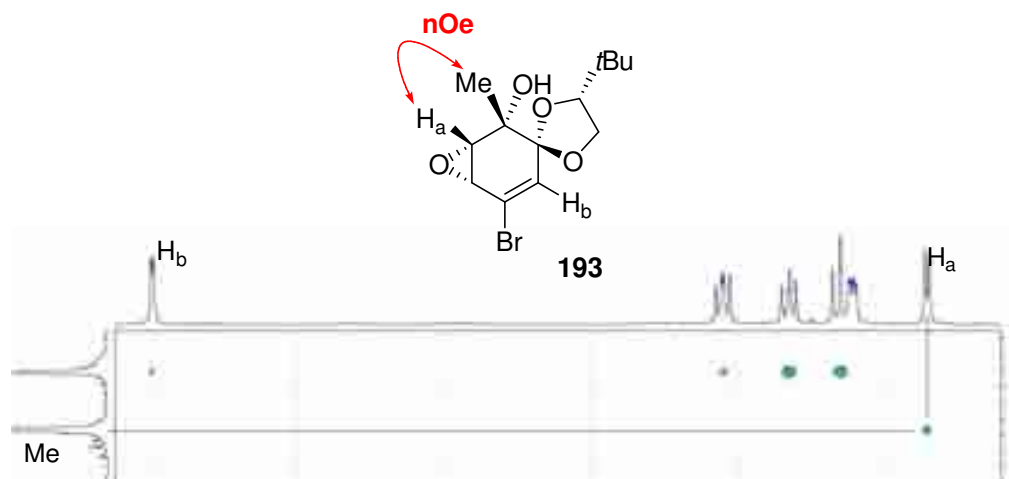


Figure 23

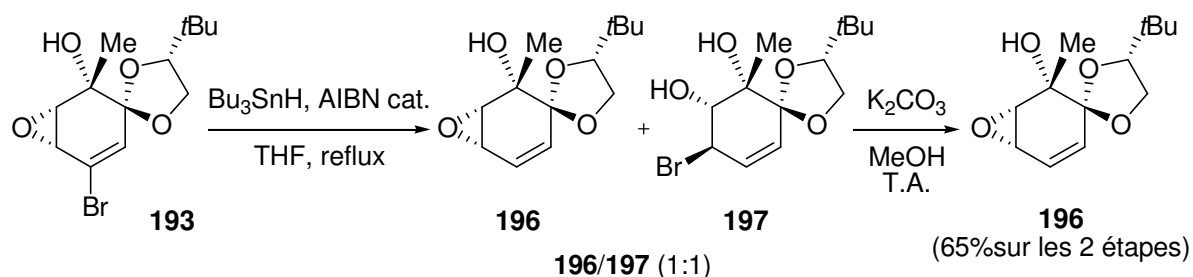
L'hydrolyse du *spiro*-cétal **193** a ensuite été menée en milieu acide dans le dichlorométhane. La source acide est une argile appelée montmorillonite K-10 qui est décrite dans la littérature⁹⁴ comme étant capable d'hydrolyser un cétal en présence d'un époxyde, sans ouvrir ce dernier. La cétone désirée n'a cependant pas été obtenue et seul le produit de départ est récupéré (Tableau 6, entrée 1). Le même résultat a été observé en utilisant différentes conditions acides (Tableau 6, entrée 2-5). L'utilisation d'un acide plus fort comme l'acide chlorhydrique en milieu aqueux a fourni le produit d'ouverture sans trace du produit désiré (Tableau 6, entrée 6 et 7).

entrée	conditions	observations
1	Montmorillonite K-10 CH ₂ Cl ₂	pas de réaction
2	HClO ₄	pas de réaction
3	Amberlyst/THF	pas de réaction
4	HF _{aq} (40%) CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂ (1:5)	pas de réaction
5	APTS.H ₂ O acétone	pas de réaction
6	HCl (1M)/MeOH/THF (1:1:4)	ouverture de l'époxyde 195 (95%)
7	HCl (2M)/THF (1:1)	ouverture de l'époxyde 195 (90%)

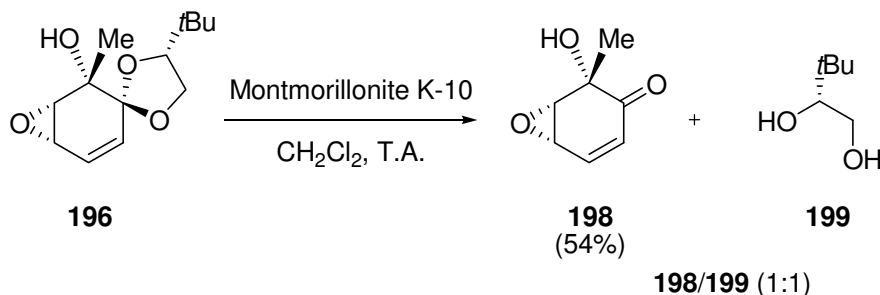
Tableau 6

La difficulté d'hydrolyse de la copule chirale pourrait provenir d'effets stéréoélectroniques protecteurs émanant de l'atome de brome. Lors des travaux développés précédemment (cf. *Schéma 16*, page 43), Taylor *et al.* ont en effet débromé le 2,3-époxy alcool **65** avant d'effectuer l'hydrolyse du cétal.

L'époxy alcool bromé **193** a donc été engagé dans une réaction de débromation utilisant de l'hydruure de tributylstannane en présence d'une quantité sub stoechiométrique d'AIBN, initiateur de radicaux. Le produit débromé **196** est obtenu en mélange (1:1) non attendu avec la bromohydrine **197** issue de l'ouverture de l'époxyde par un atome de brome. Les deux composés peuvent aisément être séparés par chromatographie, mais le mélange réactionnel peut aussi directement être engagé dans une réaction de Williamson intramoléculaire dans le méthanol en milieu basique. Cette réaction permet ainsi la fermeture de la bromohydrine **197** en époxyde **196** avec un rendement de 65% sur les deux étapes (*Schéma 71*).



L'hydrolyse de la copule chirale est ensuite réalisée en présence de montmorillonite K-10 dans le dichlorométhane pour obtenir un mélange (1:1) inséparable du diol vicinal issu de l'hydrolyse et de la cétone désirée **198** (rendement de 54% évalué par analyse RMN du mélange purifié) (Schéma 72).



Nous pouvons maintenant certifier que la présence de l'atome de brome empêche l'hydrolyse du *spiro*-cétal et qu'il est nécessaire de l'enlever avant d'accéder à la cétone. La séquence réactionnelle pour l'accès au motif époxy cyclohexénone de la scyphostatine étant maintenant validé, il nous faut générer un nucléophile présentant l'enchaînement amino-alcool chirale présent dans la scyphostatine.

I.4.2. Synthèse d'un nucléophile organométallique chirale

Notre première voie de synthèse propose de générer le nucléophile chirale par échange halogène/métal ou par métallation à partir du dérivé halogéné correspondant. Nous avons proposé dans un premier temps de synthétiser cette espèce à partir de l'ester méthylique de l'aldéhyde de Garner **200** (produit commercial), qui est un dérivé de la D-sérine, un acide aminé porteur d'une unité amino alcool 1,2 chirale. L'aldéhyde de Garner se présente sous la

forme d'une oxazolidine incluant une fonction amine protégée par un groupement Boc. Quelques transformations chimiques sont d'abord nécessaires pour construire le dérivé halogéné, précurseur de la réaction d'échange halogène/métal ou de métallation (Schéma 73).

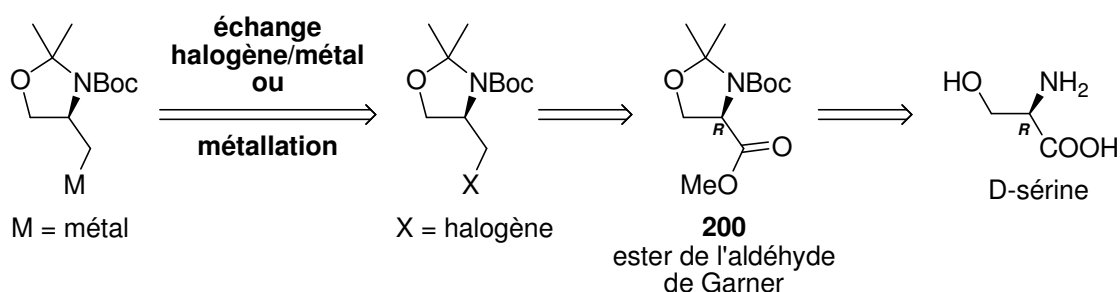


Schéma 73

La première étape débute par la réduction de la fonction ester de **200** par du borohydrure de lithium dans le THF à température ambiante. Le LiBH_4 a été choisi car il présente la particularité de posséder une réactivité modérée, mais meilleure que celle du borohydrure de sodium (NaBH_4), incapable de réduire la fonction ester. L'alcool primaire **201** est ainsi obtenu de manière quantitative. La tentative de transformer l'alcool **201** directement en composé iodé **203** par réaction entre le diiode et la triphénylphosphine s'est soldée par un échec. Une alternative a donc dû être proposée. L'alcool **201** est dans un premier temps transformé en mésylate **202** de manière quantitative puis, par métathèse d'ion avec l'iodure de lithium, nous obtenons le composé iodé **203** avec un rendement de 78% (Schéma 74).

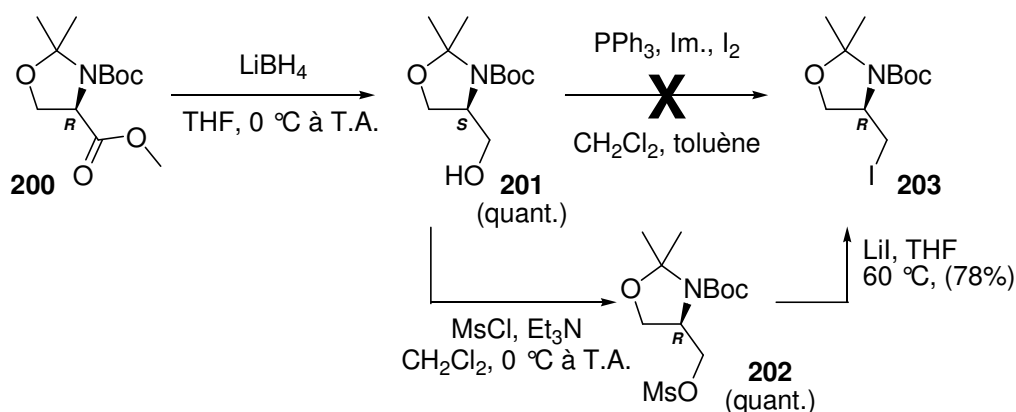
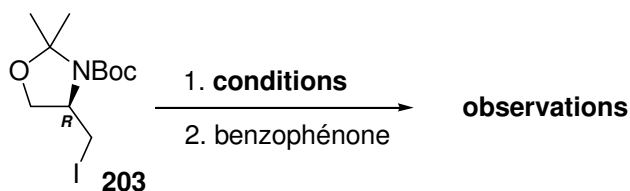


Schéma 74

Le précurseur iodé **203** du nucléophile métallique est ainsi synthétisé avec un rendement global de 78% sur trois étapes à partir de l'ester de l'aldéhyde de Garner commercial **200**. Par la suite, différentes conditions ont été testées afin de générer le réactif de Grignard ou l'organolithien qui devait ensuite être piégé par la benzophénone, utilisé comme électrophile modèle. Des essais ont aussi été menés en parallèle afin de générer un réactif organozincique, mais le nucléophile formé n'est pas assez réactif face à une addition 1,2 sur un carbonyle de type cétonique. Aucun résultat portant sur la chimie du zinc ne sera donc décrit ici.

Le dérivé iodé **203** est mis en présence de magnésium métallique dans le THF, un solvant polaire aprotique, afin de réaliser une réaction de métallation. L'insertion métallique, initiée ou non par du 1,2-dibromoéthane n'a cependant pas lieu et le produit de départ est récupéré en totalité ou en présence de produit de dégradation, si la réaction est effectuée au reflux (*Tableau 7*, entrée 1 et 2). La réaction de métallation n'étant pas assez efficace, nous avons donc tenté de générer l'espèce organométallique en suivant un autre type de réaction, basée sur l'échange halogène/métal. Des calculs *ab initio* réalisés par Knochel *et al.* semblent montrer que la barrière énergétique de l'échange diminue si la saturation électronique autour de l'atome de magnésium augmente.¹³⁸ Le groupe de Knochel a ainsi développé plusieurs réactifs afin de réaliser cet échange. Dans notre cas, l'utilisation du chlorure d'isopropylmagnésium a fourni les mêmes résultats que précédemment. Aucun échange n'est noté et le produit de départ est récupéré en totalité lorsque la réaction se déroule de -20 °C à 35 °C ou récupéré avec un rendement de 43% accompagné de produit de dégradation si la réaction est menée au reflux du THF (*Tableau 7*, entrée 3 et 4). Knochel *et al.* ont aussi développé un autre réactif capable de générer des iodures d'alkylmagnésium fonctionnalisés, c'est-à-dire capable d'effectuer un échange iode/magnésium sur un centre carboné hybridé sp^3 .¹³⁹ La réaction utilisant le complexe de chlorure d'isopropylmagnésium/chlorure de lithium a aussi été réalisée dans le THF à température ambiante mais là encore, le produit obtenu majoritairement est le composé iodé **203** de départ. Un produit secondaire **204** a cependant été observé (*Tableau 7*, entrée 5). Parallèlement, la réaction entre **203** et du *tert*-butyllithium a été réalisée en solution dans le THF ou dans l'éther diéthylique qui se trouve être une base de Lewis plus faible. Dans les deux cas, la formation du même sous-produit **204** a été observée (*Tableau 7*, entrée 6 et 7). Notons que l'utilisation de deux équivalents de *tert*-butyllithium est nécessaire pour effectuer ce type d'échange. Le premier sert à former à la fois l'organolithien désiré et l'iodure de *tert*-butyle potentiellement alkylant. Afin d'éviter que ce

dernier ne réagisse en solution, un second équivalent de *tert*-butyllithium est ajouté afin de former de l'isobutane, de l'iodure de lithium et de l'isobutylène, sous-produits non réactifs.



entrée	conditions	observations
1	Mg ⁰ THF, T.A.	203 récupéré
2	Mg ⁰ THF, reflux	203 (64%) + produit de dégradation
3	<i>i</i> PrMgCl (1.1 eq.) THF, -20 °C à 35 °C	203 récupéré
4	<i>i</i> PrMgCl (1.1 eq.) THF, reflux	203 (43%) + produit de dégradation
5	<i>i</i> PrMgCl.LiCl (1.1 eq.) THF, T.A.	203 (64%) + sous-produit 204
6	<i>t</i> BuLi (2 eq.) THF, -78 °C	sous-produit 204
7	<i>t</i> BuLi (2 eq.) Et ₂ O, -78 °C	sous-produit 204

Tableau 7

L'exploitation des analyses RMN nous a permis de proposer une structure pour le composé **204**. En effet, la RMN ¹H du mélange réactionnel montre la présence d'un système allylique, ce qui signifie que l'espèce organométallique a bien été générée, mais elle est instable et évolue directement par β-élimination, même à basse température, vers l'alcool allylique (Schéma 75).

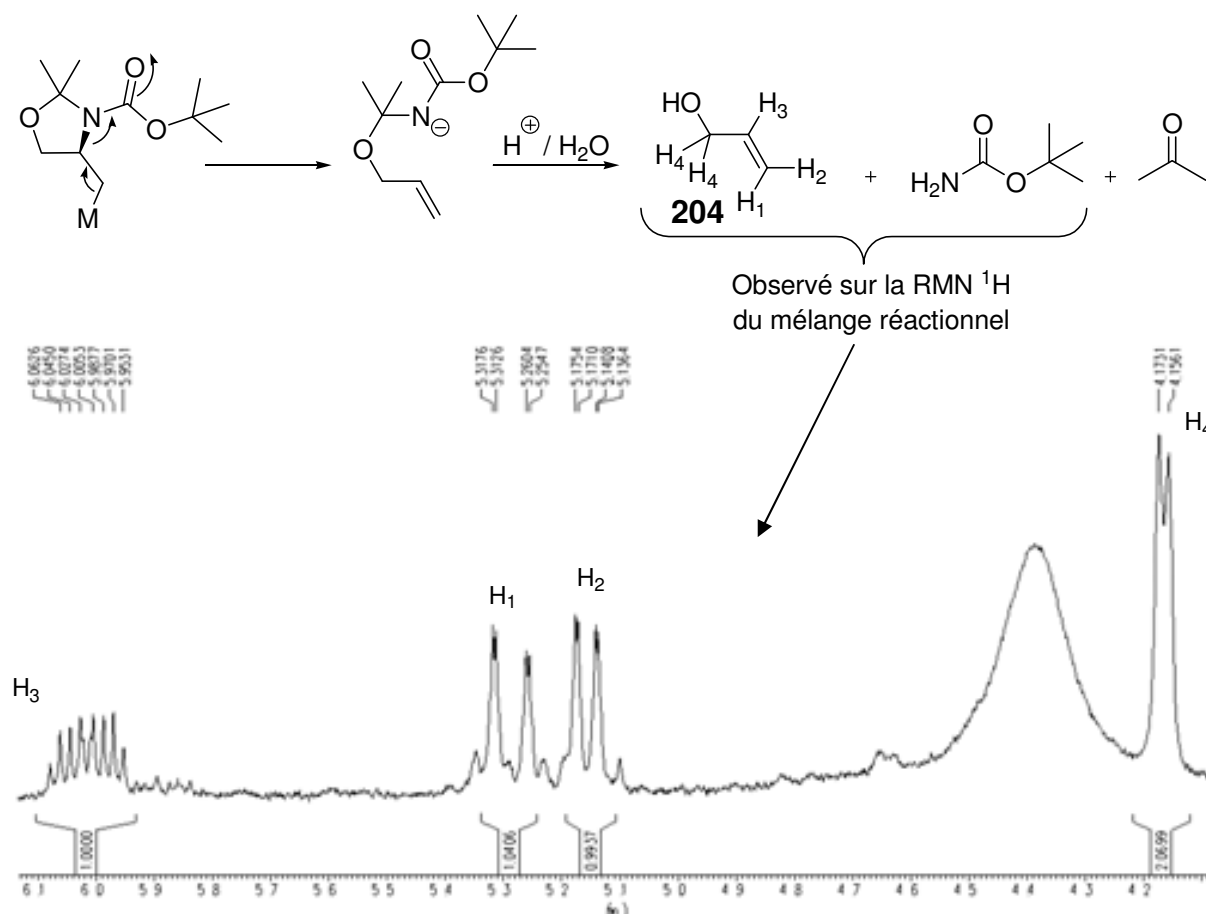


Schéma 75 : Spectre RMN ^1H du mélange réactionnel

Afin de minimiser cette ouverture de cycle, deux alternatives ont été envisagées. Dans un premier temps, nous pouvons émettre l'hypothèse que la β -élimination est favorisée par la présence du groupe carbamate, attracteur d'électrons. Le système carbonyle lié à l'atome d'azote peut effectivement se comporter comme un groupe partant favorisant ainsi la β -élimination. Nous avons donc décidé de remplacer cette fonction carbamate par un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) (Schéma 76, équation 1). Parallèlement, nous avons envisagé l'élaboration d'un précurseur halogéné acyclique dans lequel l'amine monoprotégée va présenter un proton acide. Par action successive d'une base et d'un réactif permettant d'effectuer la réaction d'échange halogène/métal, le nucléophile sera généré sous la forme d'une espèce dianionique moins sujette à la β -élimination (Schéma 76, équation 2).

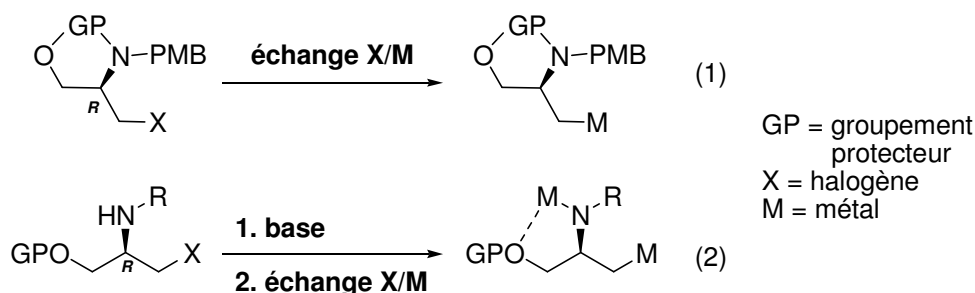


Schéma 76

Dans l'optique de remplacer le carbamate par un groupement PMB, nous avons dans un premier temps réalisé une réaction d'amination réductrice entre le chlorhydrate de l'ester méthylique de la D-sérine **205** et le *para*-méthoxybenzaldéhyde en milieu réducteur. Cette réaction donne ainsi accès au composé **206** avec un rendement de 80%. La tentative de protection de l'amino alcool sous la forme d'une oxazolidine **207** s'est soldée par un échec, que la réaction soit catalysée par un acide de Lewis ($\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$) ou par un acide de Brønsted (PPTS). L'amino alcool a donc été protégé par un groupement silylé pour former l'oxazasilolidine **208** avec un rendement de 81%. La réduction du composé **208** par action du borohydrure de lithium, généré *in situ*, suivi de la transformation de la fonction hydroxyle en groupement partant permet d'obtenir le mésylate **210** avec un rendement de 86% sur ces deux étapes (Schéma 77).

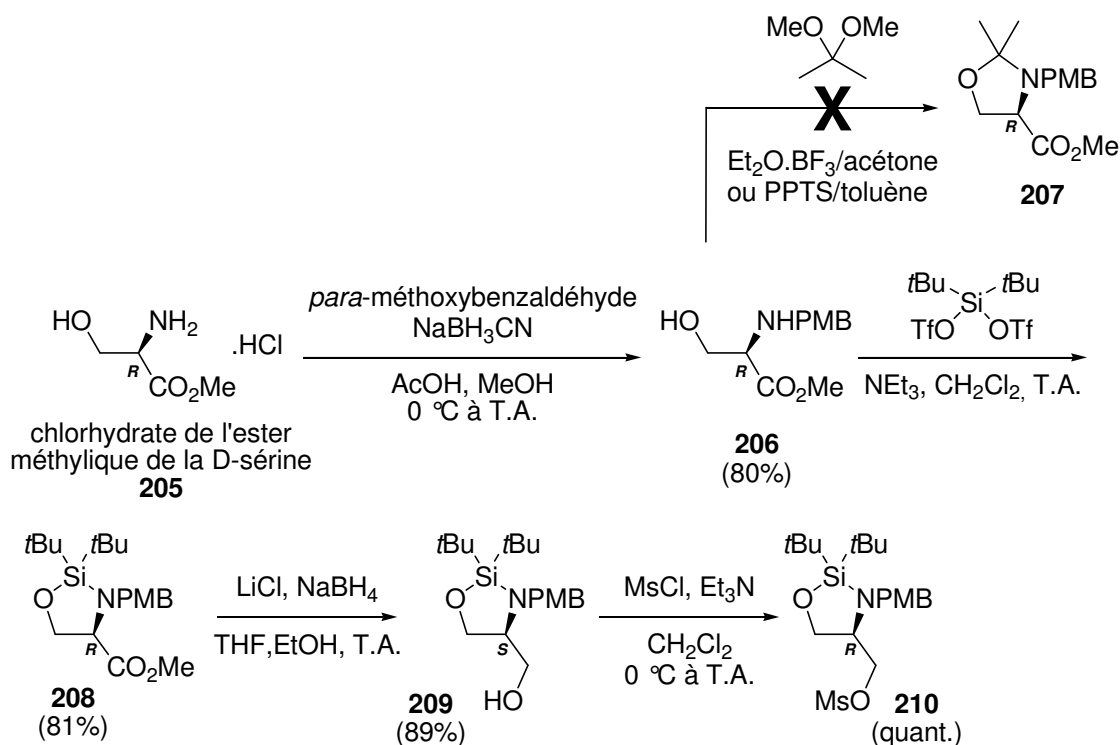


Schéma 77

La réaction de métathèse d'ions est ensuite effectuée dans les conditions décrites précédemment en utilisant de l'iodure de lithium. Le dérivé iodé est obtenu, mais en mélange difficilement séparable avec le composé **212** qui correspond au produit d'agrandissement de cycle. La formation de **212** s'explique par la présence du doublet non liant de l'azote qui n'est plus délocalisé sur le carbonyle voisin comme dans le cas précédent avec le carbamate. L'assistance électronique du lithium cationique, qui est une espèce oxophile, permet ainsi la formation d'une espèce aziridinium intermédiaire **X**. L'attaque de l'ion iodure sur **X** fournit ainsi l'espèce désiré **211** (voie *b*) et le sous-produit **212** (voie *a*) dans un rapport 2:3 respectivement (Schéma 78).¹⁴⁰

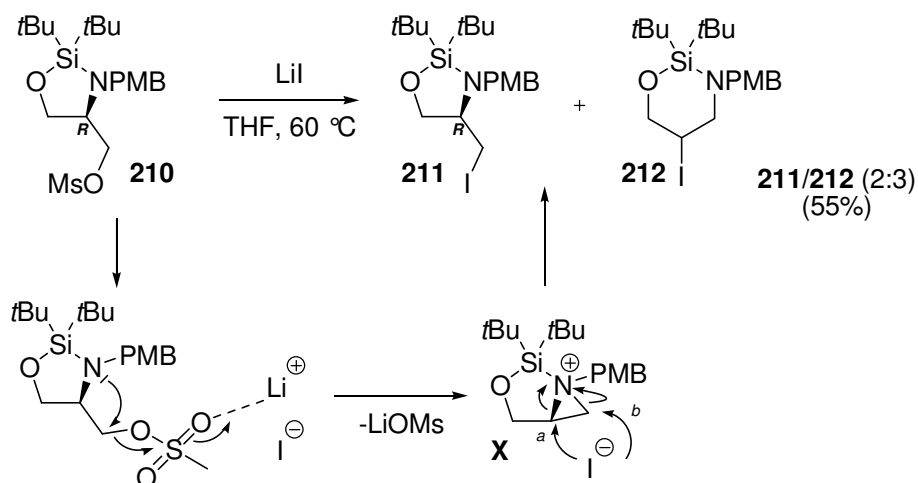


Schéma 78

Le mélange de **211** et **212** est quand même engagé dans la réaction d'échange halogène/métal afin d'observer si la β -élimination a lieu ou non. L'échange est effectué en présence de *tert*-butyllithium à basse température pendant quatre minutes avant d'ajouter l'*ortho*-quinone monocétalique bromée **103h**. Non seulement ces conditions ne permettent pas d'obtenir l'adduit-1,2, mais le produit de β -élimination **213** est formé à hauteur de 94% de rendement (Schéma 79).

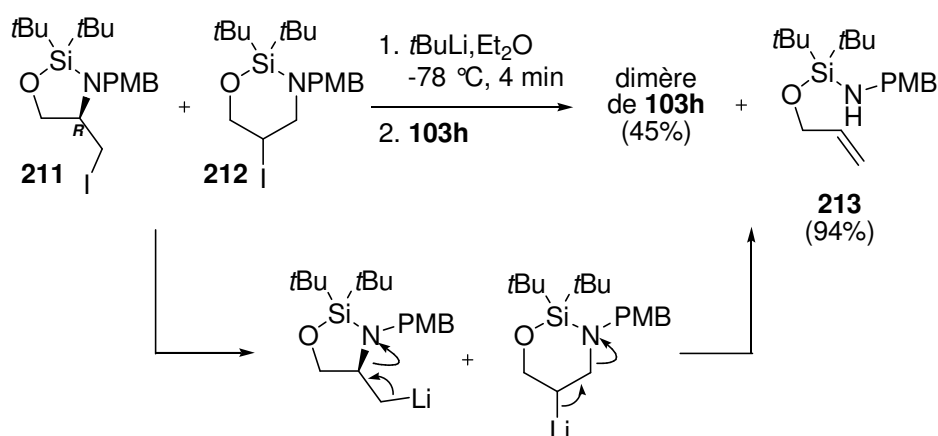


Schéma 79

Il paraît évident à ce stade que la présence ou non d'une fonction carbonylée liée à l'atome d'azote n'a aucun effet sur le bon déroulement de la réaction.

Par la suite nous avons donc envisagé la synthèse du dérivé iodé acyclique **218** présentant un proton acide. L'utilisation de *tert*-butyllithium aura donc une double utilité, le premier équivalent servira de base pour réagir avec le proton acide porté par l'atome d'azote, les deux autres équivalents serviront à effectuer l'échange iode/lithium.

Le précurseur iodé est synthétisé en quatre étapes suivant la séquence réactionnelle illustrée dans le Schéma 80. L'alcool primaire est préalablement protégé sous la forme d'éther silylé pour former le composé **215** avec un rendement de 94%. La réduction de l'ester méthylique en alcool **216** est réalisée par le borohydrure de lithium avec 80% de rendement. Enfin, la formation du mésylate **217** suivi de la réaction de métathèse d'ions fournit le précurseur iodé **218** avec un rendement de 61% sur les deux étapes.

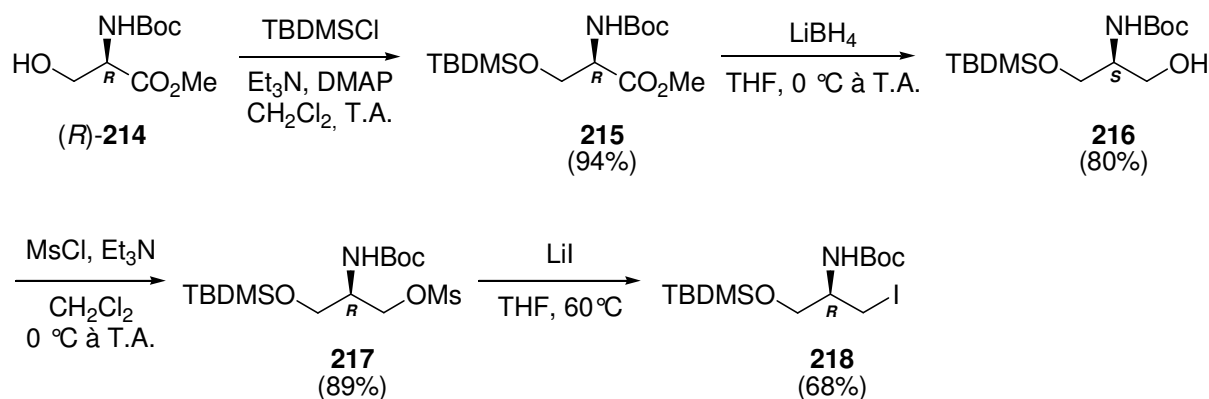


Schéma 80

Le composé iodé **218** est donc par la suite engagé avec trois équivalent de *tert*-butyllithium. Malheureusement, ici encore, l'espèce dianionique **219** évolue majoritairement vers l'oléfine **220** par réaction de β -élimination (Schéma 81).

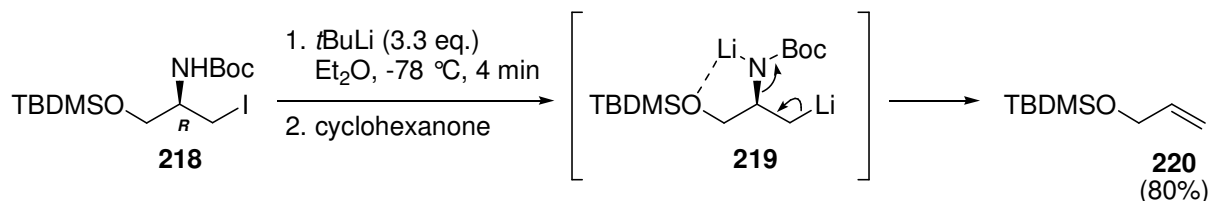


Schéma 81

Parallèlement, nous avons conduit nos recherches en se basant sur les travaux du groupe de Yus et Taylor.^{141, 142} La stratégie reste la même que celle illustrée ci-dessus, mais elle se propose de générer l'espèce dianionique dans des conditions plus douces. En effet, la lithiation sera réalisée par réaction entre un dérivé chloré et du naphthalénide de lithium **221** (NpLi) par transfert monoélectronique. Le NpLi (**221**) est généré par mélange stoechiométrique de naphthalène et de lithium métallique dans le THF. Il présente l'avantage d'être moins basique qu'une base lithiée classique et donc plus compatible avec notre stratégie.

En premier lieu, l'action du *n*-butyllithium sur le chloroamide **222** permet la déprotonation du proton amidique pour former l'espèce mono-anionique **223**. Le nucléophile final **224** est ensuite généré par réaction successive de deux équivalents de NpLi (Schéma 82).

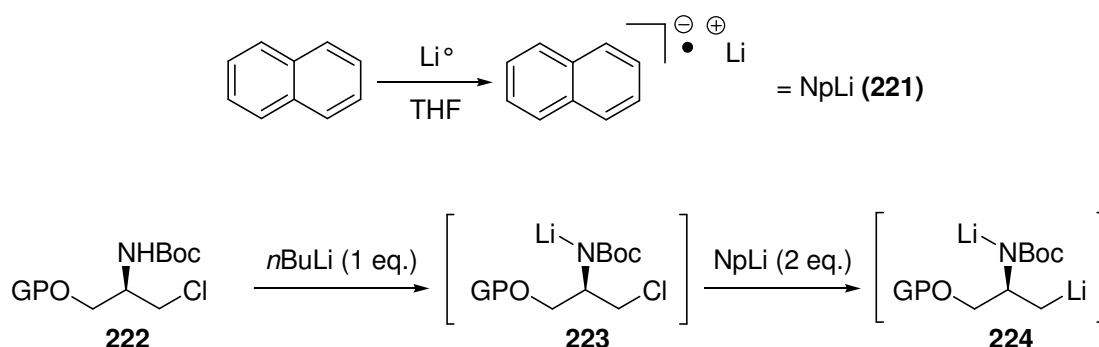


Schéma 82

Avant de commencer la synthèse du précurseur chloré, il nous a fallu choisir un groupement protecteur pour l'alcool primaire dont la structure doit présenter un hétéroatome capable de

stabiliser de manière intramoléculaire l'espèce dianionique formée. De plus, dans le cadre de la synthèse d'une structure avancée de la scyphostatine, les conditions de déprotection doivent être compatibles avec la présence d'une insaturation et d'un époxyde. Nous avons donc opté pour un groupement tétrahydropyranyle car même si il présente l'inconvénient de générer des diastéréoisomères, il est labile sous des conditions acides douces.

La synthèse du précurseur halogéné est réalisée en quatre étapes à partir de l'ester méthylique de la L-sérine. La protection de l'amine libre sous la forme d'un carbamate de *tert*-butyle en milieu basique fournit l'alcool primaire **214** qui est ensuite mis en réaction avec de la triphénylphosphine et de l'hexachloroéthane pour donner le dérivé chloré **225** avec un rendement de 88% sur les deux étapes. La réduction de l'ester méthylique suivie d'une protection de l'alcool primaire formé donne accès au précurseur **227** (85% sur les deux étapes) (Schéma 83).

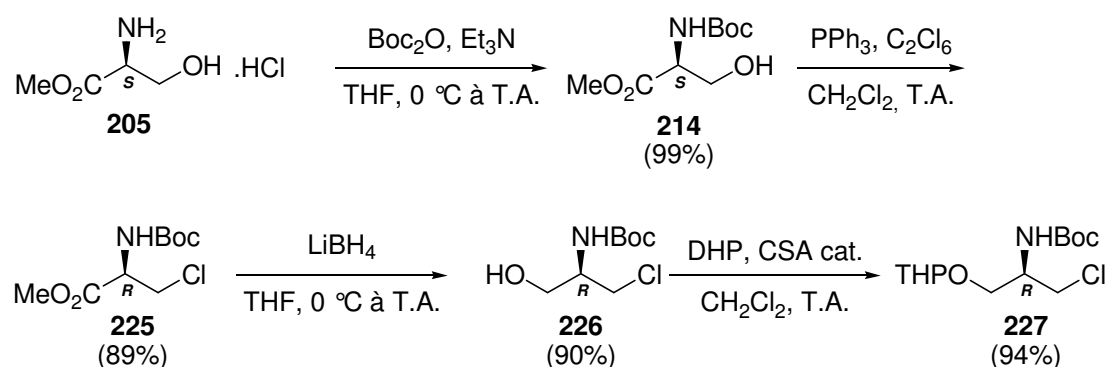


Schéma 83

Nous disposons maintenant du chloroamide qui peut être engagé en réaction avec successivement la base lithiée et le naphthalénide de lithium. La réaction se déroule à basse température et permet la formation du nucléophile dianionique qui est directement piégé par de la cyclohexanone. Dans ces conditions, aucune trace de produit d'élimination n'est observée et seul l'adduit-1,2 est isolé avec un rendement de 80% (Schéma 84).

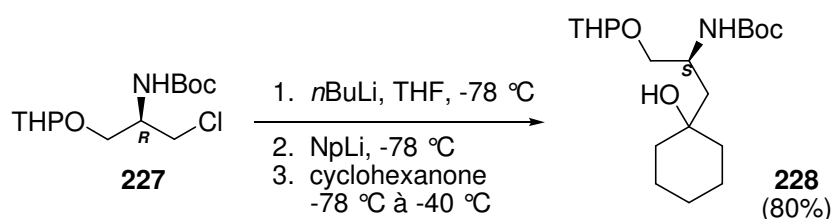
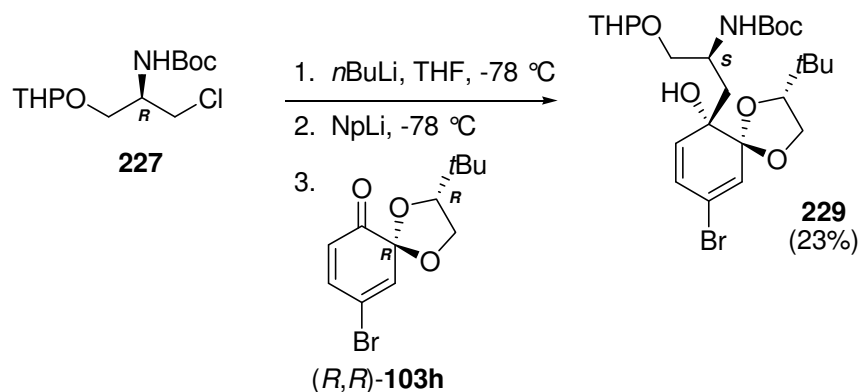
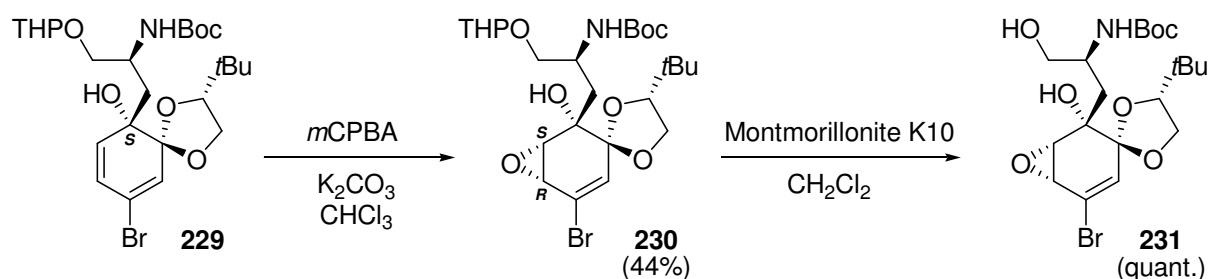


Schéma 84

Suite à ces résultats encourageants, nous avons donc réalisé cette réaction en utilisant l'*ortho*-quinone monocétalique bromée **103h** comme électrophile. La réaction est délicate et nécessite de préparer à l'avance l'électrophile et le naphthalénide de lithium. Les premiers essais sont cependant encourageants, car l'adduit-1,2 a été obtenu mais avec un faible rendement de 23% (Schéma 85).



L'alcool tertiaire **229** est ensuite époxydé de manière régio- et diastéréosélective dans les conditions développées durant l'étude modèle pour aboutir à l'époxy alcool **230** avec un rendement modeste de 44%. Afin de valider la séquence réactionnelle développée précédemment, une tentative d'hydrolyse du *spiro*-cétal est réalisée en présence de la montmorillonite K10. Comme nous l'avons prédit, la présence du brome empêche l'hydrolyse de la copule chirale, mais nous observons cependant une transformation utile. L'alcool protégé par le groupement THP est en effet hydrolysé en l'espace de quinze minutes à température ambiante sans trace d'ouverture d'époxyde (Schéma 86). Cette réaction libère l'espèce optiquement active **231** et les analyses RMN ^1H nous ont permis de mettre en évidence la présence d'un seul diastéréoisomère.



Afin de réaliser l'hydrolyse du cétal, nous avons donc mis en réaction l'époxy alcool **230** dans les conditions de débromation. Ces travaux sont actuellement en cours d'optimisation au

laboratoire. Les premiers essais ont permis de mettre en évidence l'espèce débromée **232** par spectrométrie de masse mais la présence de sels d'étain rend la purification difficile. Le brut réactionnel est donc engagé dans la réaction d'hydrolyse ce qui a permis d'obtenir la molécule cible **233**, elle aussi mise en évidence par la même technique d'analyse (Schéma 87).

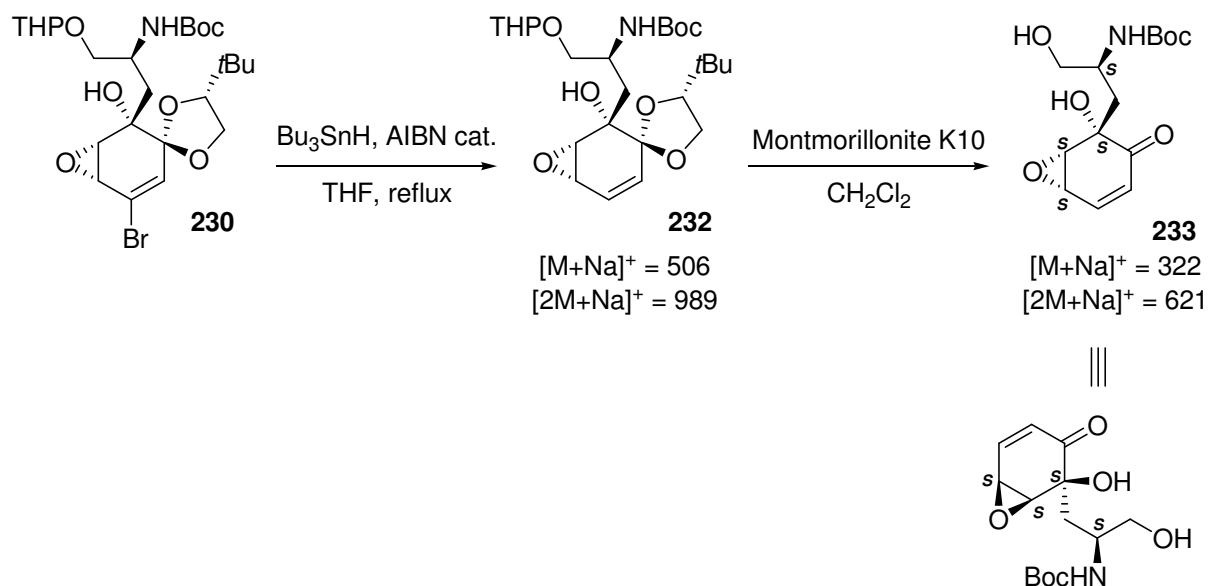


Schéma 87

Ces derniers résultats sont très encourageants et ces deux dernières étapes doivent être répétées afin de générer des quantités suffisantes des composés **232** et **233** pour permettre leurs purifications dans de meilleures conditions et leurs caractérisations physico-chimiques complètes.

II. Désaromatisation oxydante énantiosélective de phénols contrôlée par le réactif

La méthodologie développée précédemment s'est montrée efficace d'un point de vue du contrôle de la stéréochimie par le substrat dans la réaction de désaromatisation oxydante, que ce soit dans le cadre de la synthèse totale du (+)-biscarvacrol (**1**) (cf. *Schéma 35*, page 53) ou pour la synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine (**19**) même si celle-ci reste à être finalisée. Cette méthodologie présente cependant des limitations liées à l'introduction d'une unité chirale sur le substrat, c'est pourquoi les travaux actuels menés au sein de l'équipe s'axent sur le développement de nouveaux iodanes chiraux afin de promouvoir une version asymétrique de la réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD). Outre l'utilisation de réactifs iodés hypervalent, la réaction HPD peut aussi être réalisée en milieu oxydant avec un métal de transition comme l'a illustré Krohn *et al.* (cf. *Schéma 8*, page 32). Dans ces conditions, la chiralité peut être apportée par complexation d'un centre métallique porteur d'un ligand chirale. C'est entre autre dans l'optique de ces travaux de recherche qu'une collaboration a été établie avec l'équipe du Pr. Hisashi Yamamoto de l'Université de Chicago.

II.1. Présentation générale

Un des domaines de recherche développé au sein du groupe du Pr. Yamamoto porte sur le développement de nouveaux acides de Lewis chiraux utilisés comme outils en synthèse organique. L'utilisation d'une quantité catalytique de métaux de transition complexés par un ligand de type acide bishydroxamique en est un bon exemple. En effet, il a été rapporté que ce genre de complexe conduit à de très bons excès énantiomériques lors d'époxydation d'alcool allylique et homoallylique (*Schéma 88*).^{143, 144} L'acide bishydroxamique (ABH) chirale **236** de symétrie C_2 est en effet utilisé dans ces réactions comme un ligand bidentate pour conduire par échange de ligand à un complexe organométallique chirale. La source d'oxydant est procurée par l'ajout d'une quantité stoechiométrique d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP) qui va lui aussi venir prendre place dans la sphère de coordination du centre métallique. Le complexe organométallique chirale réunit ainsi toutes les conditions nécessaires à la réalisation d'une réaction HPD asymétrique.

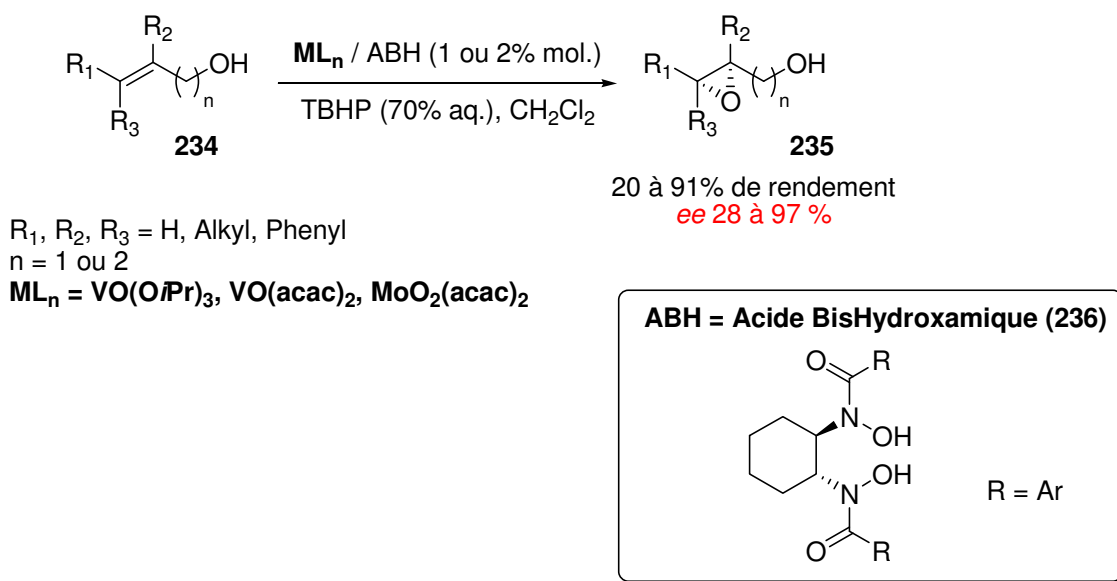


Schéma 88

II.2. Développement de la réaction HPD asymétrique

Mes premiers travaux se sont donc axés sur la mise au point de conditions réactionnelles utilisant ce type de réactif chiral afin de désaromatiser des systèmes phénoliques de manière asymétrique. Le 2-méthylnaphtol **237** a été sélectionné comme substrat de départ afin d'évaluer la capacité du système métal/ABH à induire une chiralité lors de la réaction HPD.

Les premiers essais de désaromatisation mettant en jeu les complexes vanadium/ABH et molybdène/ABH n'ont pas conduit à l'*ortho*-quinol **238** désiré (Tableau 8, entrée 1 et 2). En revanche, l'utilisation d'un métal de transition appartenant au groupe 4 (IVb) de la classification périodique des éléments a donné de meilleurs résultats. L'*ortho*-quinol **238** est en effet obtenu avec un rendement de 95% par réaction avec le $Zr(\text{acac})_4$ comme l'avait démontré précédemment Krohn *et al.* (Tableau 8, entrée 3).⁵⁹ Lorsque la réaction est menée dans les mêmes conditions mais en présence du ligand chiral **236a** (Figure 24), l'*ortho*-quinol est obtenu avec un moins bon rendement, mais une énantiosélectivité est cependant observée (*ee* 13%) (Tableau 8, entrée 4).

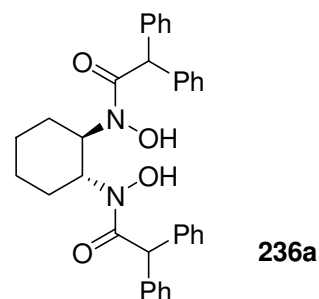
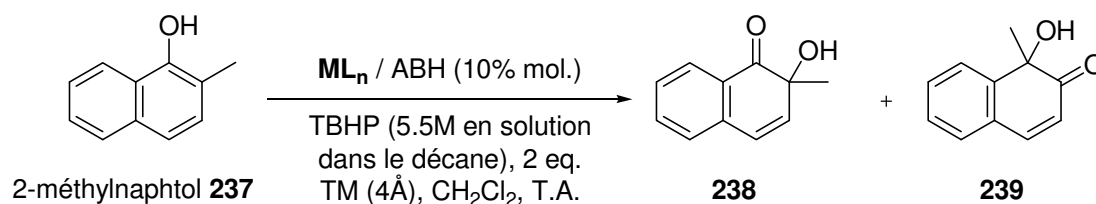


Figure 24

L'analyse RMN ^1H révèle que l'*ortho*-quinol **238** initialement formé subit *in situ* un réarrangement α -cétoïque¹⁴⁵ pour conduire à un mélange inséparable (8:2)

respectivement des isomères de position **238** et **239**. Il est par ailleurs intéressant de noter qu'au cours de ce réarrangement, la migration du groupement méthyle se déroule de manière non-racémisante. L'*ortho*-quinol **239** est en effet obtenu avec quasiment le même excès énantiomérique que celui observé pour **238** (*ee* 10%). Le faible rendement observé peut être dû à la réactivité modérée du complexe de Zr(acac)₄ dans cette réaction. En effet, l'utilisation de Zr(O*t*Bu)₄, plus réactif, permet d'obtenir un mélange (3:7) respectivement de **238** et **239** avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique d'environ 15% pour les deux composés (Tableau 8, entrée 5). L'énantiosélectivité est améliorée par utilisation d'hafnium comme centre métallique pour atteindre un *ee* de 20% (Tableau 8, entrée 6).



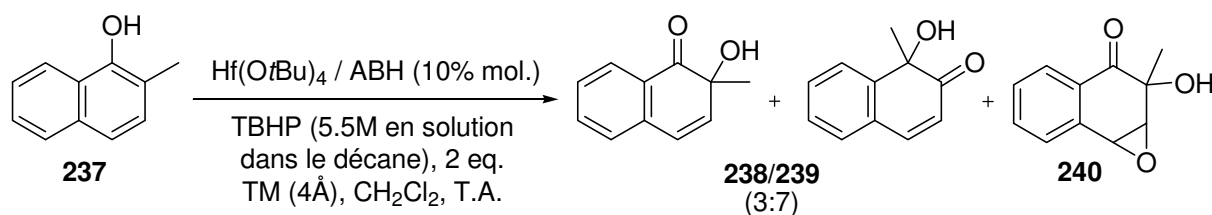
entrée	ML _n	ABH	ratio 238:239	Rdt [%]	<i>ee</i> [%] ^a 238	<i>ee</i> [%] ^a 239
1	VO(acac) ₂	236a	Dégradation	—	—	—
2	MoO ₂ (acac) ₂	236a	Pas de réaction	—	—	—
3	Zr(acac) ₄	—	1:0	95	—	—
4	Zr(acac) ₄	236a	8 : 2	36	13	10
5	Zr(O <i>t</i> Bu) ₄	236a	3 : 7	quant.	15	14
6	Hf(O <i>t</i> Bu) ₄	236a	3 : 7	91	20	22

^a Les excès énantiomériques sont déterminés par analyse HPLC chirale

Tableau 8

Ces premiers résultats sont encourageants. Nous avons réussi, sur quelques essais, à mettre au point des conditions afin de réaliser une réaction HPD asymétrique. L'utilisation d'une quantité catalytique (10% mol.) du complexe hafnium/ABH en présence de TBHP conduit aux meilleurs résultats. Afin d'optimiser la réaction, nous avons tenté de mener la réaction dans le toluène à la place du dichlorométhane sans noter aucun changement d'énantiosélectivité. En revanche, nous obtenons, en plus du mélange (3:7) des deux *ortho*-quinols, l'époxy alcool **240**, issu de l'époxydation de **238** (Tableau 9, entrée 1). Une diminution du pourcentage molaire (1% mol. au lieu de 10% mol.) du complexe hafnium/ABH ne permet pas de réaliser la réaction HPD et le produit de départ est récupéré après purification. Dans l'optique d'améliorer l'énantiosélectivité observée, cette réaction a

été répétée dans les mêmes conditions que celles citées dans l'entrée 6 du *Tableau 8*, mais avec différents types d'acide bishydroxamique dont les structures sont données dans la *Figure 25*. Les ligands **236e** et **236g** ont donné les meilleurs excès énantiomériques (27% et 35% respectivement) (*Tableau 9*, entrée 6 et 8). Ces acides bishydroxamiques possèdent en commun l'enchaînement 2,4,6-trialkylbenzyle. Nous pouvons d'ailleurs voir que plus le groupement alkyle est volumineux, plus l'énantiosélectivité est importante (alkyl=méthyl : *ee* 27%, alkyl=isopropyl : *ee* 35%). Nous avons donc décidé de synthétiser un ligand présentant un groupement alkyle encore plus volumineux.



entrée	ABH	Rdt [%]	Rdt [%] Epoxyde	<i>ee</i> [%] ^a 238	<i>ee</i> [%] ^a 239
1^b	236a	60	30	18	20
2^c	236a	Pas de réaction	—	—	—
3	236b	quant.	—	2	0
4	236c	91	—	16	16
5	236d	55	42	8	4
6	236e	61	38	27	3 ^d
7	236f	Pas de réaction	—	—	—
8	236g	75	25	35	27
9	241a	79	17	10	10
10	241b	Pas de réaction	—	—	—
11	241c	60	28	19	18
12	241d	Pas de réaction	—	—	—
13	241e	48	36	0	0

^a Les excès énantiomériques sont déterminés par analyse HPLC chirale

^b réaction réalisée dans le toluène à 70 °C

^c réaction réalisée avec 1% mol. de complexe $\text{Hf}(\text{OtBu})_4$ / ABH

^d valeur non significative en raison d'un épaulement (cf. page 198)

Tableau 9

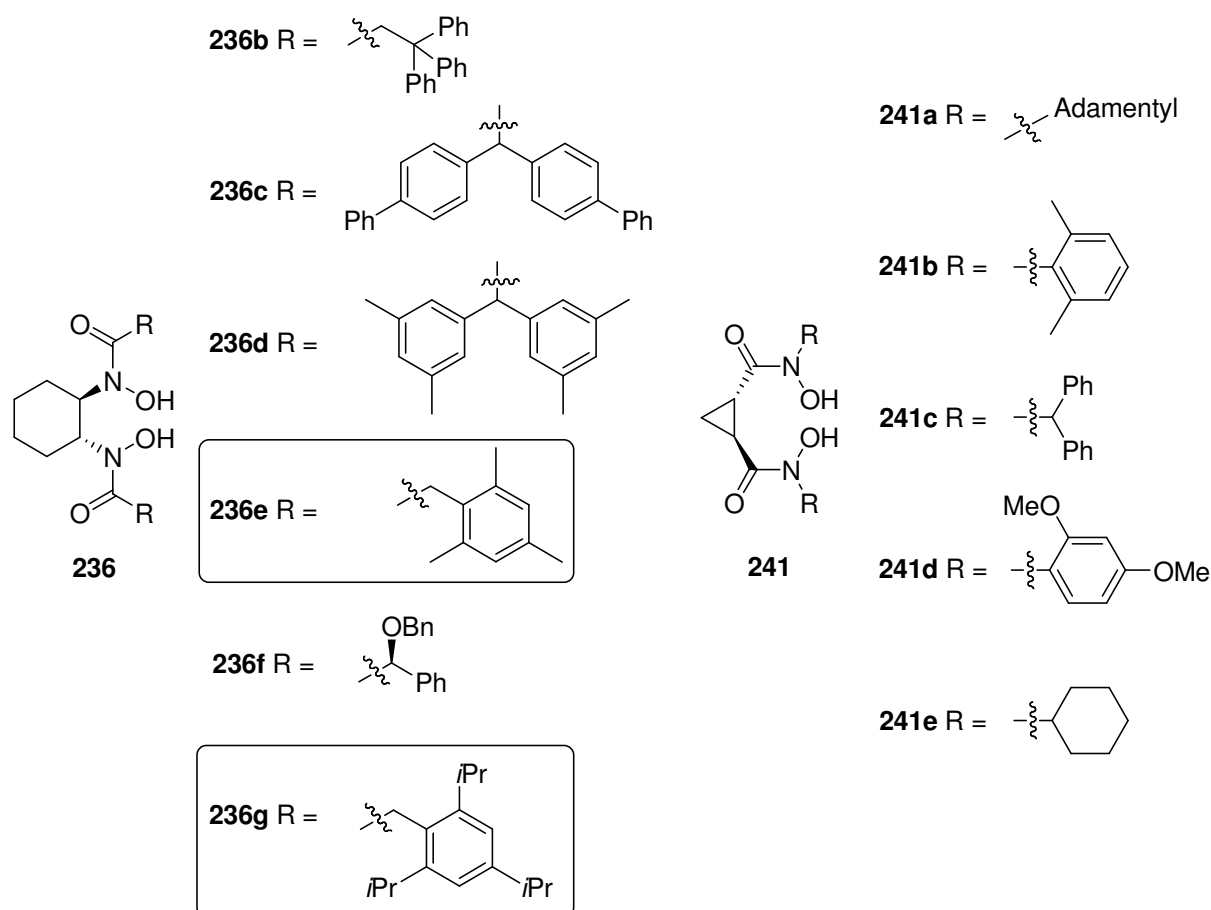


Figure 25

Nous avons logiquement opté pour la synthèse du ligand **242** qui présente deux cycles aromatiques substitués en position *ortho* et *para* par trois groupements *tert*-butyles (Schéma 89). La voie de synthèse d'un tel ligand, décrite par Yamamoto *et al.*,¹⁴³ nécessite de construire le composé aromatique encombré **243** qui présente une fonction acide carboxylique. L'activation de cet acide en chlorure d'acyle, suivie d'une réaction de couplage avec la bishydroxylamine **244**, permettrait l'accès au ligand **242**.

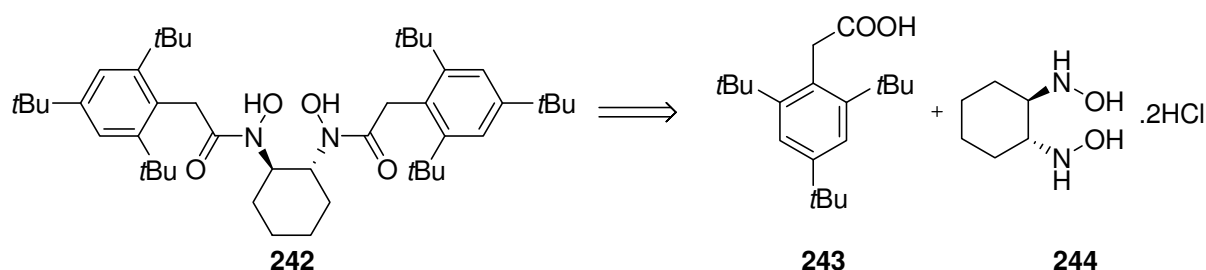


Schéma 89

L'aryle bromé de départ **245** est dans un premier temps engagé dans une réaction d'échange halogène/métal. L'aryllithien obtenu est ensuite piégé par du paraformaldéhyde pour fournir l'alcool benzylique **246** avec un rendement de 90%. La fonction hydroxyle est substituée par un atome de brome en utilisant le tribromure de phosphore pour former le bromure de benzyle **247** qui, par réaction avec le cyanure de sodium permet d'obtenir le composé **248** de manière quantitative. L'hydrolyse du groupement nitrile permet d'obtenir l'acide carboxylique **249** avec un rendement de 70%, mais les conditions sont trop drastiques et nous observons la perte d'un groupement *tert*-butyle. Une alternative a donc dû être suivie. Le groupement nitrile a été réduit en aldéhyde par réaction avec le DIBAL-H pour ensuite être oxydé par le réactif de Jones pour fournir l'acide carboxylique désiré **243** avec un rendement de 60% sur les deux étapes (Schéma 90).

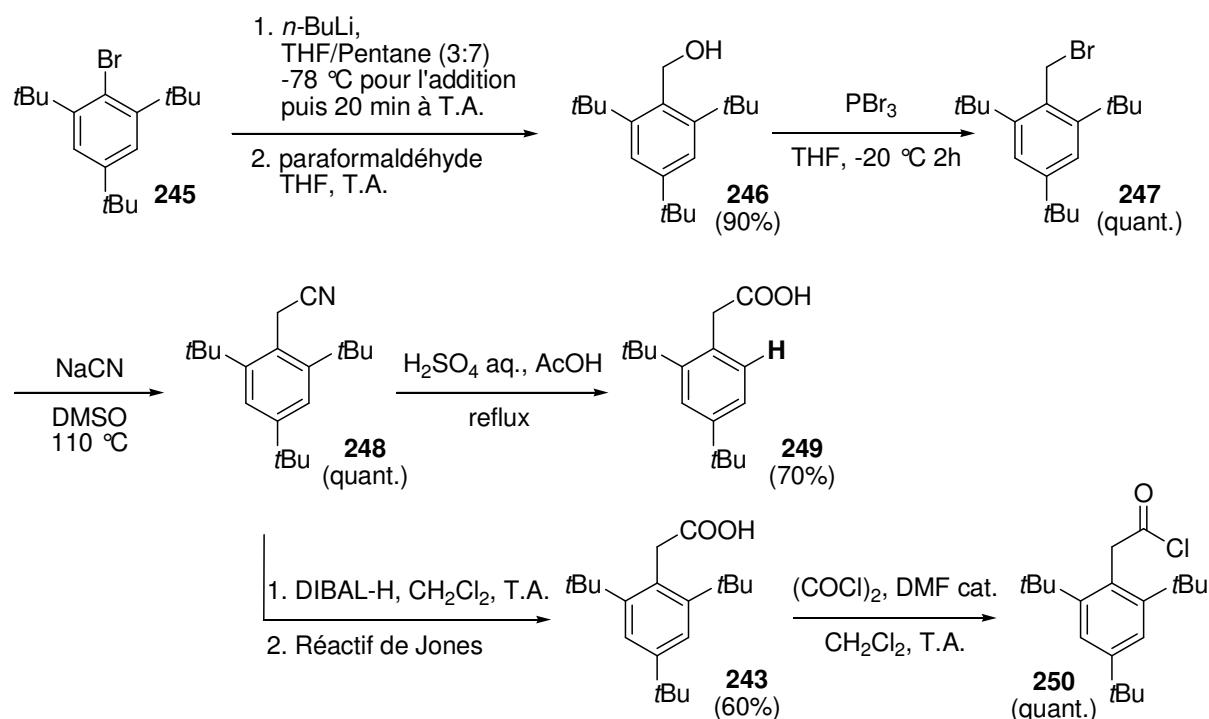


Schéma 90

L'acide **243**, synthétisé en cinq étapes avec un rendement global de 54% à partir du composé commercial **245**, est ensuite activé en chlorure d'acyle par réaction avec le chlorure d'oxalyle en présence d'une quantité catalytique de DMF (Schéma 90). Malheureusement, la réaction de couplage entre le chlorure d'acyle **250** et la bishydroxylamine **244** n'a pas eu lieu et l'acide **243** est récupéré (Schéma 91).

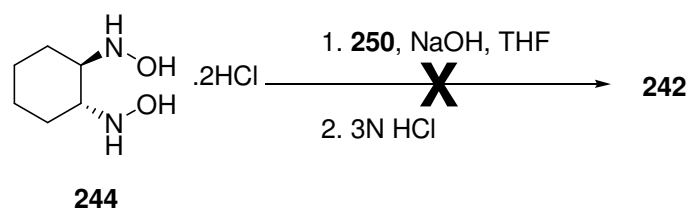


Schéma 91

Une alternative est cependant employée lorsque cette méthode ne fonctionne pas. Il s'agit d'isoler le sel **244** par distillation azeotropique puis de protéger ses fonctions hydroxyles sous forme d'éthers de silyle **251**. La réaction de couplage entre le chlorure d'acyle et **251** se déroule en milieu anhydre, ce qui permettrait d'éviter l'hydrolyse observée précédemment (Schéma 92). Cette alternative sera prochainement testée dans le cadre de cette collaboration.

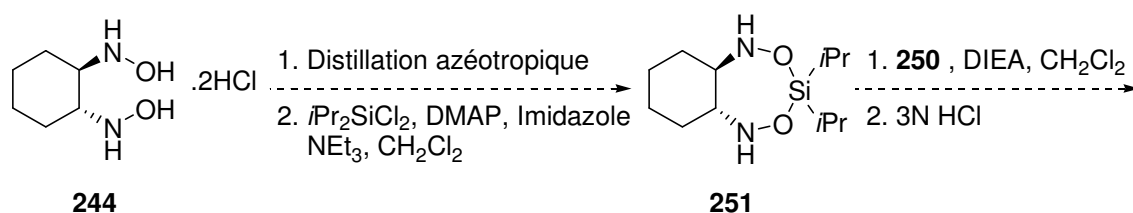


Schéma 92

Nous avons rapporté ici un travail préliminaire sur l'utilisation de complexes organométalliques chiraux afin de promouvoir une désaromatisation hydroxylante de phénols énantiosélective. En l'espace de quelques essais, nous avons réussi à obtenir des excès énantiomériques allant jusqu'à 35%, ce qui est tout à fait encourageant.

Conclusion générale

L'ensemble de ces travaux a concerné la réaction de désaromatisation oxydante asymétrique de phénols. En effet, la désaromatisation de systèmes phénoliques s'accompagne d'un changement d'hybridation du carbone aromatique subissant l'hydroxylation, qui adopte alors une géométrie tétraédrique. Le challenge de cette réaction réside donc dans le contrôle de la configuration de ce nouveau centre créé.

Dans ce manuscrit, nous avons dans un premier temps développé une méthodologie hautement diastéréosélective de synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques chirales basée sur l'oxydation d'un phénol optiquement actif par un réactif achiral de type iodane- λ^3 , le diacétoxyiodobenzène. Le synthon **103h** s'est d'ailleurs montré efficace dans l'induction d'asymétrie lors de réactions d'addition de nucléophiles (Schéma 93). L'approche du nucléophile se déroule en effet sur la face opposée au groupement *tert*-butyle et l'alcool tertiaire est obtenu avec un rapport diastéréoisomérique la plupart du temps supérieur à 95:5. Suite à des calculs DFT et une analyse NBO, cette stéréosélectivité semble s'expliquer par la géométrie de la structure du complexe formé avec le réactif de Grignard.

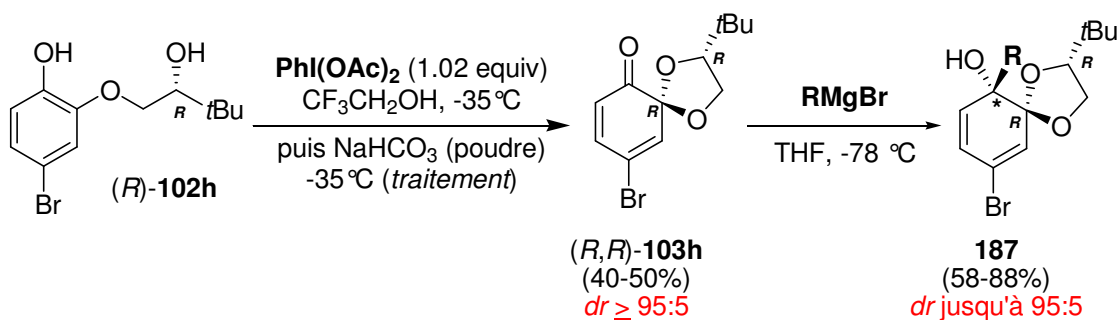
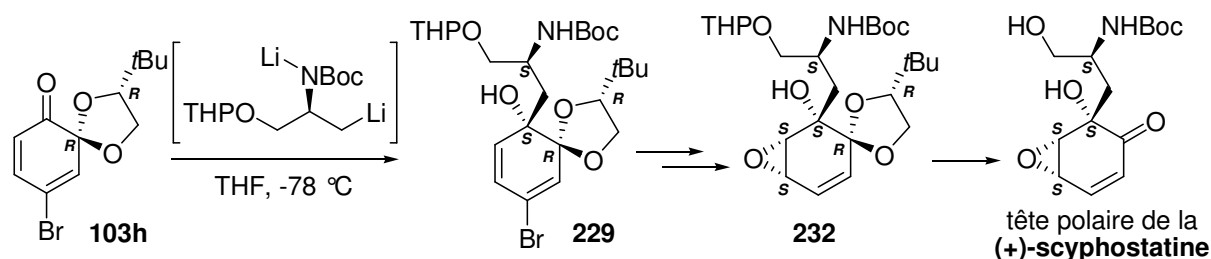


Schéma 93

Nous avons par la suite élaboré un nucléophile chiral, dérivé de la L-sérine, dans le cadre de la synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine. Les résultats sont très encourageants car nous avons accédé au dernier intermédiaire du produit désiré (Schéma 94).



Dans un deuxième temps, nous avons abordé l'étude d'une version asymétrique de la réaction HPD. Cette réaction de désaromatisation oxydante stéréosélective peut être contrôlée soit par un réactif iodé hypervalent chiral, ce qui fait l'objet de nouveaux travaux au sein du groupe, soit par un complexe organométallique chiral. L'utilisation du complexe $\text{Hf}(\text{OtBu})_4/\text{Acide bishydroxamique}$ s'est avéré efficace et des énantiosélectivités encourageantes ont été observées. Les travaux concernant cette voie de synthèse d'*ortho*-quinols optiquement actifs sont toujours d'actualité dans le cadre de notre collaboration avec l'équipe du Pr. Yamamoto, afin d'améliorer la stéréosélectivité.

Nous sommes donc parvenus à promouvoir une réaction de désaromatisation oxydante asymétrique de phénols contrôlée soit par le substrat, soit le réactif. Nous envisageons l'application de ces méthodes pour la synthèse asymétrique de produits naturels.

Publications

« Hypervalent iodine-mediated oxygenative phenol dearomatization reactions »

Pouységu, L.; Sylla, T.; **Garnier, T.**; Rojas, L. B.; Charris, J.; Deffieux, D.; Quideau, S.
Tetrahedron **2010**, 66, 5908-5917.



Hypervalent iodine-mediated oxygenative phenol dearomatization reactions

Laurent Pouységou^a, Tahiri Sylla^a, Tony Garnier^a, Luis B. Rojas^b, Jaime Charris^c,
Denis Deffieux^a, Stéphane Quideau^{a,*}

^a Université de Bordeaux, Institut des Sciences Moléculaires (CNRS-UMR 5255) and Institut Européen de Chimie et Biologie, 2 rue Robert Escarpit, 33607 Pessac Cedex, France

^b Universidad de Los Andes, Laboratorio de Productos Naturales, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, 5101 Mérida, Venezuela

^c Universidad Central de Venezuela, Laboratorio de Síntesis Orgánica, 1041-A Caracas, Venezuela

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 May 2010

Received in revised form 19 May 2010

Accepted 19 May 2010

Available online 25 May 2010

Keywords:

Hypervalent iodine

SIBX

Phenol dearomatization

Demethylation

Cyclohexadienones

Quinone monoketal

Quinol

Asymmetric synthesis

ABSTRACT

Both λ^3 - and λ^5 -iodanes have proven to be useful reagents in the oxygenative dearomatization of phenols, and exploitations of their chemistry in the conception of both substrate- and reagent-controlled asymmetric variants of such a transformation of great value for natural product synthesis have shown evident signs of success. Moreover, the use of stabilized IBX (i.e., SIBX) in our methodology for *O*-demethylation of 2-methoxyphenols, which relies on the same key oxygenating dearomatization event, is reported here to be much more efficacious than that of IBX itself in the chemoselective one-step conversion of homovanillyl alcohol into hydroxytyrosol, and bergenin into norbergenin.

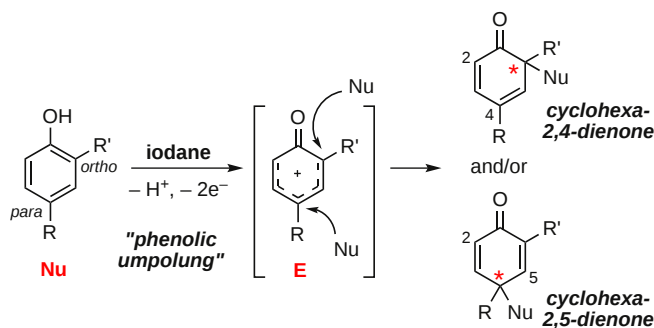
© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The chemistry of hypervalent (or polyvalent) iodine organic compounds, also referred to as iodanes, has experienced an impressive development starting from the early 1990s. Since 1992, four books¹ and numerous review articles² have been dedicated to the chemistry of hypervalent iodine-containing organic reagents and their applications in organic synthesis. This increasing interest essentially stemmed from the very useful oxidizing properties expressed by these iodanes, both as dehydrogenating and oxygenating reagents, combined with the fact that their utilization constitutes an environmentally benign alternative to that of heavy metal-based oxidizing reagents. Iodine(III) and iodine(V) derivatives, i.e., λ^3 -iodanes and λ^5 -iodanes, respectively, are now routinely used in organic synthesis for various selective oxidative transformations of complex organic molecules. Among the several areas of hypervalent iodine chemistry that have recently been the topic of intensive investigations, one can cite efforts aimed at expanding the scope of reactions mediated by 2-iodoxybenzoic acid (IBX) and related λ^5 -iodane reagents,³ the development of polymer-supported and recyclable λ^3 - and λ^5 -iodanes,⁴ the

development of catalytic applications of iodanes, together with the design of chiral iodane-based systems for asymmetric induction purposes,⁵ and the emergence of iodane-mediated oxidative phenol dearomatization as a tactic of choice in the total synthesis of many natural products of different metabolic origins.

In this latter context, our own interest in the chemistry of cyclohexadienones as polyfunctionalized intermediates for the construction of complex natural products led us to contemplate early on the use of iodanes as mild and efficient tools to convert phenolic precursors into cyclohexa-2,4- or -2,5-dienones (Scheme 1).⁶



Scheme 1. Iodane-mediated (oxygenative) dearomatization of phenols into cyclohexadienones.

* Corresponding author. Tel.: +33 5 4000 3010; fax: +33 5 4000 2215; e-mail address: s.quideau@iecb.u-bordeaux.fr (S. Quideau).

Such transformations rely on the electrophilic character of the hypervalent iodine center and conceptually impose a reactivity switch to phenols from being nucleophiles to becoming electrophiles. This ‘phenolic umpolung’, also more generally first referred to as ‘aromatic ring umpolung’ by Canesi and co-workers,⁷ then enables attack of nucleophiles at the *ortho*- or *para*-carbon centers of the starting phenol thus oxidatively activated (Scheme 1).⁶ Dearomatization ensues when the reacting phenolic carbon center already bears a substituent, hence generating a possibly chiral sp^3 -hybridized carbon center. Controlling the configuration of such a carbon center by iodane-based asymmetric induction means currently remains the focus of sustained efforts in several research groups worldwide, as it constitutes the last important challenge of the development of iodane-mediated phenol dearomatization reactions for organic synthesis. Besides this door open to stereo-selective reactions, the duality of the reactivity expressed by phenolic species upon treatment with iodane reagents can also be exploited to transform them in remarkably useful chemo- and regioselective manners.

We wish to highlight herein some of our previous results and report previously unpublished and new observations from our investigations on iodane-mediated stereoselective oxygenative dearomatization of *ortho*-substituted phenols (see Scheme 1, Nu=‘oxygen’) and on chemo/regioselective oxygenative *O*-demethylation of 2-methoxyphenols into catechols.⁸

2. Results and discussion

2.1. Substrate-controlled asymmetric phenol dearomatization

ortho-Quinone monoketals (**A**) and their *ortho*-quinol variants (**B**) are cyclohexa-2,4-dienone derivatives (Fig. 1) that have proven to be extremely useful in the construction of various complex natural product architectures.^{6,9} Oxidative phenol dearomatization methods, and in particular those mediated by an iodane reagent, stand out among the most straightforward tactics to access these synthetically useful derivatives.^{6,9} However, an ideal utilization of these cyclohexa-2,4-dienone derivatives in organic synthesis requires the stereocontrol of the sp^3 -hybridized C-6 center newly created in the course of the dearomatization event. A first and obvious solution to this challenging task encompasses substrate-controlled preparations of chiral *ortho*-quinone monoketals and/or *ortho*-quinols in non-racemic form, but surprisingly, only a few examples have been reported so far.¹⁰

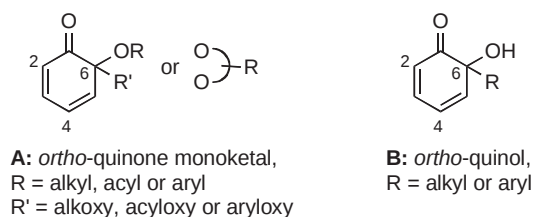


Figure 1. *ortho*-Quinone monoketal (**A**) and *ortho*-quinol (**B**) types of cyclohexa-2,4-dienone derivatives.

Our last contribution to the development of such substrate-controlled asymmetric preparations of *ortho*-quinone monoketals relied on the use of the λ^3 -iodane (diacetoxyiodo)benzene (DIB), also referred to as phenyliodine(III) diacetate (PIDA).^{8a} The starting phenols **1** bore a chiral ethanol unit *O*-tethered to the *ortho*-position of the phenolic ring (Table 1). These constructs were thus

designed to permit their dearomatization into spiro-ketals of type **A** (see Fig. 1). A substituent was placed at the phenolic *para*-position to prevent or at least retard the self-dimerization of the dearomatized species through [4+2] cycloaddition events.¹¹ The substrates were prepared by a Williamson reaction between 5-substituted 2-benzyloxyphenols (for **1a–d** and **1f–i**) or, alternatively, 2-methoxymethylphenol (for **1e**) and enantiomerically enriched terminal epoxides generated by using the Jacobsen method.^{8a} In the case of the phenolic alcohol **1j**, which was prepared in the aim of evaluating the influence of a larger halogen atom at the *para*-position on the extent of the undesired self-dimerization, a three-step sequence including a bromine exchange by iodine was implemented to transform efficiently **1i** into **1j** (Scheme 2). After silylation of (*R*)-**1i** with triethylsilyl triflate (TESOTf) in the presence of triethylamine to afford (*R*)-**2** (96% yield), a bromine/lithium exchange was performed upon treatment with *tert*-butyllithium at low temperature, and subsequent trapping with iodine furnished the iodobenzene intermediate (*R*)-**3** (80% yield), which was finally submitted to a tetrabutylammonium fluoride (TBAF)-mediated desilylation (99% yield) to afford pure (*R*)-**1j** in an overall yield of 76% (Scheme 2).

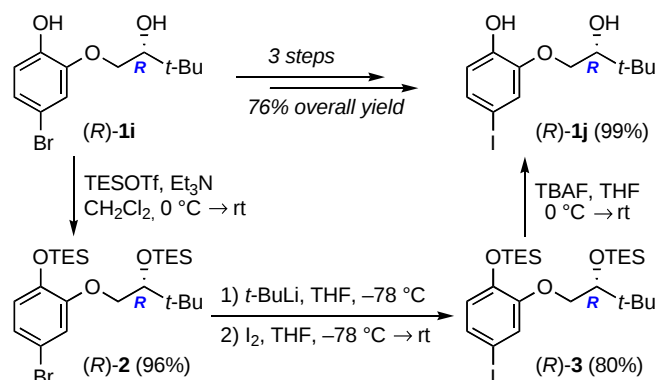
Table 1
DIB-mediated spiro-ketalization of phenolic alcohols **1** into *ortho*-quinone monoketals **4** and **5**

entry	1	R	R'	products ^a	dr ^b
1	(<i>R</i>)- 1a	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(<i>R,R</i>)- 4a :(<i>R,S</i>)- 5a	≥95:5
2	(<i>S</i>)- 1b	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(<i>S,R</i>)- 4b :(<i>S,S</i>)- 5b	≥5:95
3	(<i>R</i>)- 1c	<i>t</i> -Bu	Et	(<i>R,R</i>)- 4c :(<i>R,S</i>)- 5c	60:40
4	(<i>S</i>)- 1d	<i>t</i> -Bu	Et	(<i>S,R</i>)- 4d :(<i>S,S</i>)- 5d	40:60
5	(<i>S</i>)- 1e	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	(<i>S,R</i>)- 4e :(<i>S,S</i>)- 5e	≥5:95
6	(<i>R</i>)- 1f	OMe	<i>t</i> -Bu	(<i>R,R</i>)- 4f :(<i>R,S</i>)- 5f	≥95:5
7	(<i>S</i>)- 1g	OMe	<i>t</i> -Bu	(<i>S,R</i>)- 4g :(<i>S,S</i>)- 5g	≥5:95
8	(<i>R</i>)- 1h	OMe	<i>n</i> -(CH ₂) ₉ CH ₃	(<i>R,R</i>)- 4h :(<i>R,S</i>)- 5h	60:40
9	(<i>R</i>)- 1i	Br	<i>t</i> -Bu	(<i>R,R</i>)- 4i :(<i>R,S</i>)- 5i ^c	≥95:5
10	(<i>R</i>)- 1j	I	<i>t</i> -Bu	(<i>R,R</i>)- 4j :(<i>R,S</i>)- 5j ^c	90:10

^a The products were isolated in quantitative combined yields.

^b The diastereomeric ratios were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis.

^c Gradual [4+2] cyclodimerization was observed.



Scheme 2. Preparation of chiral phenolic alcohol **1j** from its brominated analogue **1i**.

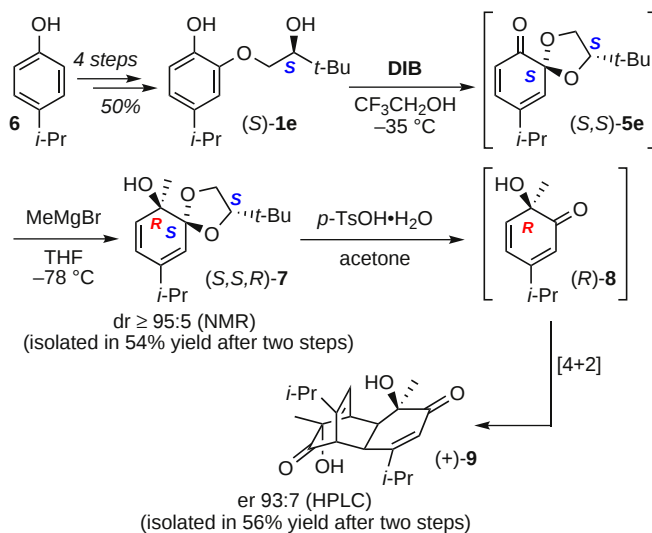
The desired oxidative dearomatization of phenols **1** into *ortho*-

quinone monoketals **4** and **5** was then performed using the DIB reagent (Table 1). Our initial studies were carried out in CH₂Cl₂, at either room temperature or –78 °C, and furnished complex mixtures in which only undesired *ortho*-quinol acetate derivatives, resulting from the competitive attack of the acetoxy DIB ligands,¹² could be identified by ¹H NMR analysis. When pure dichloromethane was changed to solvent mixtures, such as CH₂Cl₂/CH₃CN (4:1) at –78 °C or CH₂Cl₂/CF₃CH₂OH (8:1) at –60 °C, the expected spiro-ketals were formed as evidenced by ¹H NMR detection of their diagnostic ethylenic signals, but with substantial amounts of impurities that could not be separated. These preliminary observations prompted us to further investigate the use of 2,2,2-trifluoroethanol (CF₃CH₂OH, TFE) as a polar and poorly nucleophilic solvent.¹³ Reactions were thus performed in TFE at –35 °C, and worked up using saturated aqueous NaHCO₃, to give the expected spiro-ketals that could this time be further purified by column chromatography and isolated, albeit in moderate yields ranging from 20 to 50%. After extensive experimentations on both reaction and workup conditions, it was found that yields drastically improved when the use of DIB (1.0 equiv) in TFE (ca. 0.04 M) at –35 °C was followed by quenching of the released acetic acid with powdered NaHCO₃ at the same low temperature without addition of any water.^{8a} All ten phenolic alcohols **1a–j** were thus successfully converted into the desired spiro-ketals **4** and **5**, which were isolated in a quantitative combined yield with an excellent level of purity through a simple filtration/evaporation procedure (Table 1). Although further purification of these products was not necessary before their use in subsequent reactions, they were separated by column chromatography for the characterization of each diastereomer, and their stereochemistry was unambiguously established by NOESY experiments.^{8a}

Phenolic alcohols **1** with a *tert*-butyl group on the chiral side-chain (Table 1, entries 1, 2, 5–7, and 9) underwent a highly diastereoselective transformation, in contrast to those with an ethyl or *n*-decanyl group at the same position (Table 1, entries 3, 4, and 8). One can note that the iodide substrate **1j** bearing a *tert*-butyl substituent gave the expected *ortho*-quinone monoketals **4j/5j**, but with a surprising (slightly) lower diastereocontrol, especially when compared to the result obtained with its bromide counterpart **1i** (Table 1, entries 10 and 9). In all cases, the configuration of the starting alcohol dictated which isomer formed as the major diastereomer: reactions with enantiomers (*R*)-**1** and (*S*)-**1** furnished (*R,R*)-**4** and (*S,S*)-**5** as the major product, respectively. These *ortho*-quinone monoketals were isolated as monomers, despite the tendency of such systems to participate in [4+2] cyclodimerization.¹¹ The only exceptions were the unexpected gradual dimerizations of the halogenated (*R,R*)-**4i** and (*R,R*)-**4j** that were clearly observed even during the duration of NMR analyses. Typically, cyclohexa-2,4-dienone **4i** started to transform into its cyclodimer during ¹³C NMR data acquisition, and proton NMR monitoring of the resulting orange oily mixture in a CDCl₃ solution (ca. 0.3 M) indicated that the quasi complete [4+2] cyclodimerization of **4i** was achieved after 15 days at room temperature, which allowed isolation of the pure dimer in 54% yield.^{8a} In the case of cyclohexa-2,4-dienone **4j**, the cyclodimerization event was even faster, since the ¹H NMR spectrum of the 90:10 diastereomeric mixture of **4j** also revealed traces of its dimer (see the Supplementary data). However, instead of evolving to a complete conversion of **4j** into its cyclodimer, degradation of the mixture was observed after a few days (see the Supplementary data). In any event, our initial expectation of better blocking the self-dimerization process observed with **4i** by having a bulkier halogen atom at the *para*-position of the starting phenol was obviously not met. These unexpected Diels–Alder cyclodimerizing events of both **4i** and **4j** are still under investigation in the aim of gaining further insight into the

cycloaddition behavior of these two halogen-substituted spiro-ketals vis-  vis our recently proposed single all-embracing rationale of the regio-, site-, *endo*-, and π -facial selectivities of this [4+2] dimerization process involved in the biosynthetic elaboration of many natural products.^{11d,14}

The process leading to the non-dimerizing alkyl-substituted spiro-ketals was further studied to better understand the mechanism underlying such a highly diastereoselective λ^3 -iodane-mediated transformation in view of applying it to the synthesis of natural products. DFT calculations were thus performed on the reaction leading to *ortho*-quinone spiro-ketals (*R,R*)-**4a** and (*R,S*)-**5a**, and led to the identification of conceivable six-membered cyclic iodine(III)-containing intermediates, from which we could propose a stereocontrol rationale on the basis of the stereodifferentiating ability of these intermediates in ligand coupling reactions.^{8a} Next, this methodology was successfully applied to the enantioselective synthesis of the bis(monoterpene) (+)-biscarvacrol (**9**) from 4-*isopropylphenol* (**6**) (Scheme 3). After a four-step conversion of **6** into the phenolic alcohol (*S*)-**1e**,^{8a} our DIB-mediated oxygenative dearomatization allowed the generation of the requisite spiro-ketal (*S,S*)-**5e** (see Table 1), which was treated immediately with methylmagnesium bromide (MeMgBr) to furnish the tertiary alcohol (*S,S,R*)-**7** with a high level of diastereoselectivity (Scheme 3). Other substrates and organometallic reagents are currently under investigation to examine the scope of this asymmetric two-step sequence. The synthesis of (+)-**9** was then simply completed by an acidic cleavage of the ketal moiety to furnish the *ortho*-quinol (*R*)-**8**,



Scheme 3. Enantioselective synthesis of (+)-biscarvacrol (**9**).^{8a}

which spontaneously underwent the expected cyclodimerization into (+)-**9** as the major stereoisomer (Scheme 3).^{8a}

2.2. SIBX-mediated oxidative O-demethylation and hydroxylative phenol dearomatization (HPD)

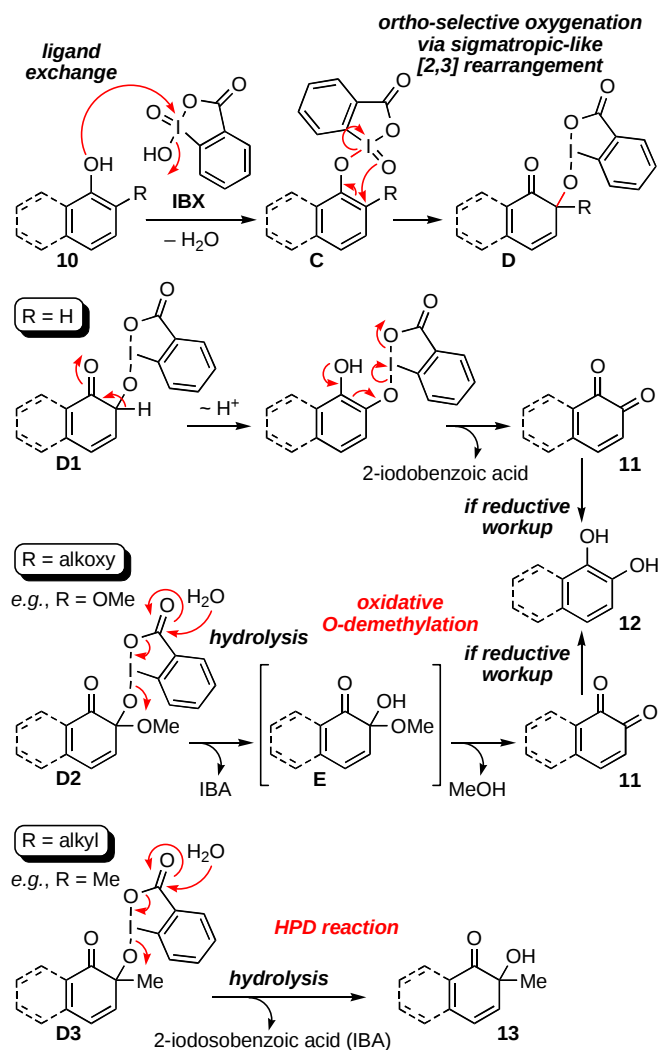
Our interest in hypervalent iodine-based reagents as efficient tools to promote oxygenative transformations of phenols also led us to consider the use of the λ^5 -iodanes 2-iodoxybenzoic acid (IBX) and its non-explosive formulation (SIBX, for Stabilized IBX).^{8c,14,15} Indeed, both of these iodine(V) reagents have proven their capability to deliver *ortho*-selectively an oxygen atom during phenol dearomatization processes,^{8c,14,15} as first described by Pettus' and

Nicolaou's groups (Scheme 4).^{3a,16} An arenol of type **10** can react with IBX, presumably through an initial ligand-exchange step with elimination of water, to give rise to an aryloxy- λ^5 -iodane of type **C**. This species can then rearrange in a sigmatropic-like fashion by forming regioselectively a single oxygen–carbon bond at one of the *ortho*-carbon centers of the aryloxy unit, with concomitant two-electron reduction of the iodine(V) atom leading to a λ^3 -iodanyl species of type **D**. This species can then evolve differently depending on the substitution pattern of the starting arenol **10**. For example, if the *ortho*-position does not bear any substituent (i.e., R=H, Scheme 4), it can be argued that **D1** will first rearomatize by prototropy before reductive elimination of the λ^3 -iodanyl moiety drives the reaction toward the generation of an *ortho*-quinonoid product of type **11**, valuable either as such or as its catecholic analogue **12** easily obtained after a reductive workup.^{8c,16,17} Both **11** and **12** are also accessible if an alkoxy substituent occupies the *ortho*-position that has been oxygenated (e.g., R=OMe, Scheme 4), for the λ^3 -iodanyl moiety of **D2** can be released by hydrolysis to give 2-iodosobenzoic acid (IBA) and an hemiketal product **E**, which then eliminates methanol to furnish **11**, and possibly **12**. This transformation constitutes a valuable means to cleave *ortho*-phenolic methyl aryl ether bonds^{8c} and has found pertinent applications in natural products synthesis (vide infra).^{6d} The outcome of this IBX-mediated *ortho*-oxygenative reaction is even different when the *ortho*-position bears an alkyl group (e.g., R=Me, Scheme

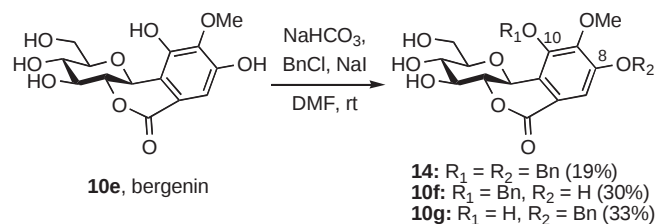
4), in which case hydrolysis of the λ^3 -iodanyl moiety of **D3** furnishes IBA and an *ortho*-quinol product **13**. We refer to this transformation as the Hydroxylative Phenol Dearomatization (HPD) reaction.^{6c,14b}

2.2.1. SIBX-mediated oxidative O-demethylation. Our development, in partnership with the company Simafex, of stabilized IBX (i.e., SIBX) for safe dehydrogenative oxidation of alcohols included the aforementioned oxygenative O-demethylation of phenolic methyl aryl ethers.^{8c} Thus, 2-methoxyphenols were conveniently converted into their corresponding catechols using SIBX, which is today commercially available. The *ortho*-selectivity of the oxygenating process is a remarkable asset of this reaction, but we were also curious to examine its chemoselectivity when using 2-methoxyphenols bearing alcoholic functions, and to compare the performances of both SIBX and IBX reagents in such scenarios. Commercially available eugenol (**10a**), vanillyl alcohol (**10b**), isovanillyl alcohol (**10c**), homovanillyl alcohol (**10d**), the C-galloyl-glucoside (–)-bergenin (**10e**), and its synthetic monobenzylated derivatives **10f/g** (vide infra) were thus selected for this study in the aim of preparing in one single step their corresponding catechols.

The selection of (–)-bergenin (**10e**) and its benzylated derivatives **10f/g** was driven by our current interest in delineating the mechanism of action of **10e** as a selective inhibitor of human DNA topoisomerase II.^{18a} Monobenzylation of the phenolic functions^{18b} of **10e** was achieved upon treatment with benzyl chloride in the presence of sodium bicarbonate (NaHCO₃) and sodium iodide (NaI) in freshly distilled dimethylformamide (DMF) at room temperature (Scheme 5). After 2 days, the reaction was worked up and afforded a small amount of 8,10-di-O-benzylbergenine (**14**, 19%), decent amounts of the expected 10-O-benzylbergenine (**10f**, 30%) and 8-O-benzylbergenine (**10g**, 33%), as well as some recovered starting material (**10e**, 17%). The regiochemistry of the two monobenzylated



Scheme 4. Plausible mechanisms of the IBX-mediated *ortho*-selective oxygenative dearomatization of arenols.



Scheme 5. Monobenzylation of (–)-bergenin (**10e**).

bergenins **10f** and **10g** was unambiguously determined by a delayed ¹H–¹H COSY analysis using a fixed delay of 300 ms, which permitted the observation of a 5-bond correlation between the benzyloxy protons resonating at 5.15 ppm and the aromatic singlet H-7 at 7.21 ppm in the case of **10g** (see the Supplementary data).

All seven 2-methoxyphenols **10a–g** were then subjected to our oxidative O-demethylation reaction conditions using either IBX or SIBX (Table 2). Treatment of eugenol (**10a**) with 1.1 equiv of the λ^5 -iodane reagent in THF at room temperature, followed by reductive workup of the presumed *ortho*-quinonoid intermediate product of type **11** with a freshly prepared aqueous solution of sodium dithionite (Na₂S₂O₄), furnished the expected catechol **12a**. Both IBX and SIBX led to very good yields of 67 and 77%,^{8c} respectively, with very similar times of reaction (12 and 16 h, respectively). When vanillyl alcohol (**10b**) was submitted to these same experimental conditions, vanillin (**12b**) was isolated in good yields of 60 and 51%,¹⁹ respectively (Table 2). The absence of catechol products results from the deactivation of the phenol function by the *para*-positioned electron-withdrawing aldehyde group,^{8c,d,16} which is competitively generated by the facile λ^5 -iodane-mediated dehydrogenative oxidation of the benzylic

Table 2
SIBX versus IBX-mediated oxidative *O*-demethylation of 2-methoxyphenols **10** into catechols **12**^a

entry	10	12	yield (IBX; SIBX)
1			12a (67%; 77%)
2			12b (60%; 51%)
3			12c (56%; 52%) ^b
4			12d (16%; 42%) ^c
5			12e (0%; 69%) ^c
6			12f (0%; 20%) ^c
7			12g (0%; 21%) ^c

^a Reactions were carried out with 1.1 equiv of (S)IBX^{8c}.

^b 2.2 equiv of (S)IBX were necessary to achieve complete conversion of **10c**.

^c The reaction was conducted in acetone/water (9:1, v/v).

primary alcoholic oxygen atom during the initial ligand-exchange step of our proposed mechanistic description (see Scheme 4). However, the reason(s) of the better performance of SIBX over that of IBX in this reaction remains obscure. In any event, it is worth noting that this one-step SIBX-mediated access to hydroxytyrosol (**12d**) from homovanillyl alcohol (**10d**) constitutes a valuable alternative to recently reported methods relying on IBX-mediated hydroxylation or demethylation of carboxymethylated derivatives of tyrosol and **10d**.²¹

In the same vein of our investigations, the C-galloylglucoside (–)-bergenin (**10e**) and its monobenzylated derivatives **10f/g** were also chemoselectively *O*-demethylated upon treatment with SIBX in acetone/water (9:1) at room temperature. The aqueous Na₂S₂O₄-based reductive workup was followed by either Sephadex® LH-20 or semi-preparative reverse phase HPLC purification (see Experimental section) to furnish (–)-norbergenin (**12e**) and its monobenzylated catecholic derivatives **12f/g** in respective yields of 69, 20, and 21% (Table 2). This fairly efficient one-step preparation of norbergenin (**12e**), a plant metabolite that has shown an *in vitro* anti-HIV activity by inhibiting the gp120/CD4 interaction,^{22a} compares favorably with the previously reported three-step sequence (71% overall yield) relying on classical protection/deprotection and Lewis acid (BCl₃)-mediated demethylation.^{22b} Surprisingly, the starting bergenins **10e–g** fully degraded upon exposure to IBX. The resulting intractable mixtures thus obtained led us to think that the glucose core of these compounds did not resist IBX oxidation, and furthermore that the benzoic and isophthalic acids present in the SIBX formulation must play a determining role in modulating the reactivity of IBX, hence making it a milder reagent with an enhanced chemoselectivity potential.

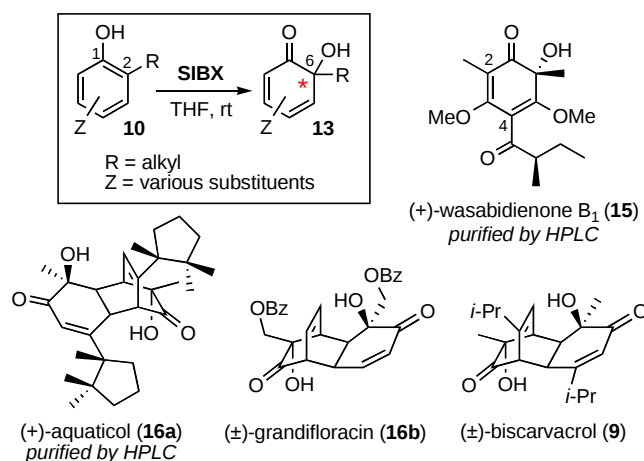
primary alcohol function of **10b**. In support of this explanation is the fact that addition of another equivalent of IBX or SIBX did not allow any *O*-demethylation of vanillin (**12b**). Moreover, *iso*-vanillyl alcohol (**10c**) also showed oxidation of its benzylic alcohol group, but the *O*-demethylation was concomitantly operational. A single equivalent of λ⁵-iodane clearly afforded a mixture of *iso*-vanillin and its demethylated analogue, i.e., protocatechualdehyde (**12c**). The aldehyde function *meta*-positioned in *iso*-vanillin does not affect the capability of the nucleophilic phenol function to engage the λ⁵-iodane reagent, and a second equivalent of IBX or SIBX then allowed complete conversion of **10c** into **12c**, which was isolated in moderate yields of 56 or 52%, respectively (Table 2). We next turned our attention to 2-methoxyphenolic alcohols exempt from any benzylic alcohol function in the aim of further evaluating the chemoselective potential of IBX versus SIBX in oxidative *O*-demethylation reactions. Homovanillyl alcohol (**10d**) was thus selected as a precursor of hydroxytyrosol (**12d**), a naturally occurring catecholic compound exhibiting outstanding antioxidant properties.²⁰ After a couple of unsatisfactory attempts run in THF, the solvent system was changed to acetone/water (9:1), in which the solubility of the starting material **10d** was much better. Treatment of **10d** with 1.1 equiv of IBX over 12 h led to the successful isolation of **12d**, but in a low yield of 16%. Under the same experimental conditions, the use of SIBX proved to be much more promising, since **12d** was in this case isolated in a decent, not optimized but reproducible, yield of 42% (Table 2). The chemoselectivity thus observed in favor of the *ortho*-oxygenation of the phenol function over the dehydrogenation of the primary alcohol function of **10d** might be attributed to a preference of the iodine(V) center of IBX for reacting with the softer phenolic oxygen atom rather than with the harder

primary alcoholic oxygen atom during the initial ligand-exchange step of our proposed mechanistic description (see Scheme 4). However, the reason(s) of the better performance of SIBX over that of IBX in this reaction remains obscure. In any event, it is worth noting that this one-step SIBX-mediated access to hydroxytyrosol (**12d**) from homovanillyl alcohol (**10d**) constitutes a valuable alternative to recently reported methods relying on IBX-mediated hydroxylation or demethylation of carboxymethylated derivatives of tyrosol and **10d**.²¹

In the same vein of our investigations, the C-galloylglucoside (–)-bergenin (**10e**) and its monobenzylated derivatives **10f/g** were also chemoselectively *O*-demethylated upon treatment with SIBX in acetone/water (9:1) at room temperature. The aqueous Na₂S₂O₄-based reductive workup was followed by either Sephadex® LH-20 or semi-preparative reverse phase HPLC purification (see Experimental section) to furnish (–)-norbergenin (**12e**) and its monobenzylated catecholic derivatives **12f/g** in respective yields of 69, 20, and 21% (Table 2). This fairly efficient one-step preparation of norbergenin (**12e**), a plant metabolite that has shown an *in vitro* anti-HIV activity by inhibiting the gp120/CD4 interaction,^{22a} compares favorably with the previously reported three-step sequence (71% overall yield) relying on classical protection/deprotection and Lewis acid (BCl₃)-mediated demethylation.^{22b} Surprisingly, the starting bergenins **10e–g** fully degraded upon exposure to IBX. The resulting intractable mixtures thus obtained led us to think that the glucose core of these compounds did not resist IBX oxidation, and furthermore that the benzoic and isophthalic acids present in the SIBX formulation must play a determining role in modulating the reactivity of IBX, hence making it a milder reagent with an enhanced chemoselectivity potential.

2.2.2. SIBX-mediated hydroxylative phenol dearomatization (HPD).

We also exploited the capacity of SIBX to oxygenate phenols in an *ortho*-selective manner in the synthesis of cyclohexa-2,4-dienones of the *ortho*-quinol type (see **B** in Fig. 1, and Scheme 4, R=alkyl). This led us to develop what we referred to as the HPD reaction for hydroxylative phenol dearomatization,^{14b} which we then applied to



Scheme 6. Examples of natural non-dimerizing *ortho*-quinol and *ortho*-quinol-derived [4+2] cyclodimers synthesized via our SIBX-mediated HPD reaction.

the (biomimetic) synthesis of several natural products either featuring an *ortho*-quinol motif, such as (+)-wasabidienone B₁ (**15**)^{15b} or derived from the dimerization of such motifs, such as (+)-aquaticol (**16a**), *rac*-grandifloracin (**16b**), and *rac*-biscarvacrol (**9**) (Scheme 6).¹⁴

Access to the above natural products in enantiomerically enriched forms, using SIBX in the key step of their construction, relied on separation of racemic intermediates or diastereomeric products by (chiral) liquid chromatography techniques. Although

we developed an efficient substrate-controlled methodology for the asymmetric synthesis of such natural products, as exemplified by the synthesis (+)-**9** (see Section 2.1 and Scheme 3), we were also particularly interested in developing a reagent-controlled approach using a chiral analogue of IBX in order to limit both the number of chemical and separation steps in such synthesis endeavors.

2.3. Reagent-controlled asymmetric phenol dearomatization

This aim of developing an asymmetric route to *ortho*-quinol systems relying on the use of a chiral oxygenating IBX-like reagent turned out to be much more difficult than we initially anticipated. We soon realized that the development of chiral iodanes capable of efficacious inductions of asymmetry was like the search for the Holy Grail of hypervalent iodine chemistry. Indeed, despite unremitting efforts on the part of several research groups over the last thirty years or so, no fully satisfactory solution had been found, and like the others, we stumbled upon many difficulties in trying to design and prepare chiral λ^5 -iodane reagents for asymmetric oxygenative phenol dearomatization reactions. However, significant and highly promising progresses have been made over the last two years.²³ In 2008, Kita's group reported on a chiral bis- λ^3 -iodane spirobiindane-based reagent for intramolecular dearomatizing spirocyclization of a series of naphthol derivatives in enantiomeric excesses (ee's) up to 86%.^{23a} A catalytic version of this reaction using 0.15 equiv of their bisiodoarene precursor and *m*-CPBA as a co-oxidant enabled spirocyclization in up to 69% ee.^{23a} Inspired by this work, Ishihara's group reported this year on the same reaction using 15 mol % of a C₂-symmetric bis(*N*-mesityl amide)-based iodoarene derived from 2-iodoresorcinol and chiral lactate units, and oxidized in situ into the corresponding λ^3 -iodane using *m*-CPBA, to reach enantioselectivities up to 92% ee.^{23c} In February 2009, Birman's group described the stoichiometric use of chiral oxazoline-containing λ^5 -iodanes in HPD reactions with enantioselectivities up to 77% ee, albeit in only moderate to good yields (29–65%).^{23b} In May 2009 was published our own contribution, which involved the use of a presumed λ^5 -iodane generated in situ from the chiral iodobinaphthyle derivative **18** and *m*-CPBA (Scheme 7).^{8b} A twofold excess of **18** led to a HPD of naphthol **17** into the *ortho*-quinol **19** in 83% yield and 50% ee. The organocatalytic version of this reaction using 0.1 equiv of **18** and 2.5 equiv of *m*-CPBA

reactions using an external oxygenating species derived from a chiral iodoarene.

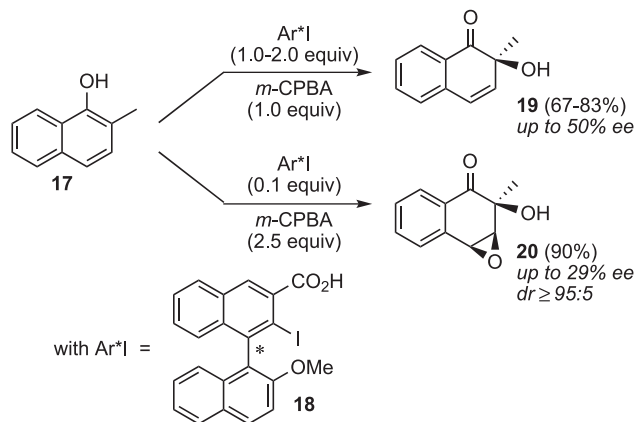
3. Conclusion

There are unarguably more improvements to come in the still developing field of hypervalent iodine chemistry in general, and in particular, in its utilization in phenol dearomatization processes. These highlights of our own contributions and those of others to the development of substrate-controlled and, most notably, reagent-controlled iodane-mediated stereoselective oxygenative dearomatization of phenols attest to the interest that such a transformation has recently raised in the field and underline its tremendous potential for natural product synthesis. Iodanes, and especially IBX and IBX-like λ^5 -iodanes, have clearly emerged as useful external sources of oxygen in oxygenative phenol dearomatization reactions. In this context and on the basis of the new results reported herein, we would like to emphasize the benefits of using SIBX in place of IBX in the exploitation of this transformation of phenols in the chemo- and regioselective oxygenating *O*-demethylation of 2-methoxyphenols into catechols. For example, the milder SIBX reagent thus enabled *O*-demethylation of substrates, such as homovanillyl alcohol (**10d**) or (–)-bergenin (**10e**) in decent to good yields without prior protection of their alcoholic functions, whereas IBX failed to exert the same level of chemoselectivity.

4. Experimental section

4.1. General

All moisture and oxygen sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under N₂. Tetrahydrofuran (THF) was purified immediately before use by distillation from sodium/benzophenone under N₂, or by filtration through alumina under N₂. Methanol (MeOH) and dimethylformamide (DMF) were distilled under N₂ prior to use from Mg/I₂ and P₂O₅, respectively. Acetone, dichloromethane (CH₂Cl₂), ethyl acetate (EtOAc), absolute ethanol (EtOH), and *n*-butanol (*n*-BuOH), were used as received. The iodanes, i.e., (diacetoxyiodo)benzene (DIB; Simafex), 2-iodoxybenzoic acid (IBX),²⁴ and stabilized 2-iodoxybenzoic acid (SIBX; Simafex),^{8c} were used as received. The 2-methoxyphenols **10a–d** were all purchased from Aldrich and used as received. (–)-Bergenin (**10e**) was isolated from the methanol extract of either the roots (ca. 9% and 2% yields from the dry methanolic extract and the dry weight material, respectively) or the stem-bark (ca. 10% and 1.2% yields from the dry methanolic extract and the dry weight material, respectively) of *Peltophorum africanum* Sond. (Fabaceae),^{25a} or purchased from either Amfinecom Inc. (mp 236–238 °C) or Sigma–Aldrich as its monohydrate [mp 139–141 °C (lit.^{25b} 140 °C)], which was further oven-dried at 60 °C overnight to ensure the use of the anhydrous compound [mp 239–240 °C (lit.^{25c} 238 °C; lit.^{25d} 237 °C)]. Evaporations were conducted under reduced pressure at temperatures less than 30 °C unless otherwise noted. Column chromatography was carried out under positive pressure using 40–63 μ m silica gel (Merck) and the indicated solvents. Melting points were measured in open capillary tubes and are uncorrected. Optical rotations were determined on a Krüss P3001 digital polarimeter at 589 nm, and are given as $[\alpha]_D^{20}$ (concentration in g/100 mL solvent). IR spectra were recorded with a Bruker IFS55 FT-IR spectrometer. NMR spectra of samples in the indicated solvent were run at 300 MHz, and calibrated using residual solvent as an internal standard. Carbon multiplicities were determined by DEPT135 experiments. Stereochemical assignments were achieved by NOESY experiments. Diagnostic correlation information was obtained with a delayed ¹H–¹H correlative experiment using



Scheme 7. Asymmetric HPD reactions through in situ generation of an iodane from a chiral iodoarene (Ar-I) and *m*-CPBA.^{8b}

enables subsequent epoxidation of **19** in a diastereoselective fashion to furnish the *ortho*-quinol epoxide **20** in an excellent yield, but in only 29% ee (Scheme 7).^{8b} Even though the resulting enantioselectivities are still moderate, these last examples constitute the first cases of reagent-controlled asymmetric iodane-mediated HPD

a fixed delay of 300 ms. Electron impact (EIMS, 50–70 eV) and electrospray (ESIMS) low and/or high resolution (HRMS) mass spectrometric analyses were obtained from the mass spectrometry laboratory at either the Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB), the Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO, Université Bordeaux 1), or the Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO, Université Rennes 1), France. Elemental analyses were carried out at the Service Central d'Analyses du CNRS, Vernaison, France.

4.1.1. (R)-(+)-1-Triethylsilyloxy-2-(2-triethylsilyloxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-bromobenzene [(R)-2]. To a stirred ice-cold solution of bromophenol (R)-1i (289 mg, 1.0 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL, ca. 0.1 M) were successively added Et_3N (0.84 mL, 6 mmol) and TESOTf (0.68 mL, 3 mmol). The mixture was then allowed to warm to room temperature, and was stirred for 45 min, after which time saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated. The resulting oily residue (658 mg) was purified by column chromatography, eluting with pure cyclohexane, to give (R)-2 as a colorless oil (497 mg, 96%); $[\alpha]_D^{20} +10.7$ (c 0.94, CHCl_3); IR (neat) 2956, 2912, 2877, 1497, 1457, 1121, 739, 462 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.63 (q, $J=7.7$ Hz, 6H), 0.74 (q, $J=7.4$ Hz, 6H), 0.91–1.00 (m, 27H), 3.70 (dd, $J=2.9$, 5.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=6.1$, 9.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, $J=2.8$, 9.6 Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.90–6.93 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 151.3, 144.7, 123.6, 121.3, 117.1, 113.2, 78.8, 72.3, 34.9, 26.2, 7.0, 6.6, 5.1, 5.0; ESIMS m/z (rel intensity) 541 (MNa^+ , 100), 539 (MNa^+ , 90), 526 (3), 524 (1); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{45}^{79}\text{BrNaO}_3\text{Si}_2$ 539.1988, found 539.1981.

4.1.2. (R)-(–)-1-Triethylsilyloxy-2-(2-triethylsilyloxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-iodobenzene [(R)-3]. A stirred solution of bromobenzene (R)-2 (444 mg, 0.86 mmol) in dry THF (10 mL, ca. 0.1 M) was cooled at -78°C , and treated dropwise with $t\text{-BuLi}$ (1.7 M in pentane, 1.06 mL, 1.8 mmol). The reaction mixture was stirred at -78°C for 50 min, after which time a solution of I_2 (436 mg, 1.72 mmol) in dry THF (3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature over 1 h, and further stirred for 13 h before hydrolysis with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), followed by extraction with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated. The resulting oily residue (456 mg) was purified by column chromatography, eluting with pure cyclohexane, to give the iodobenzene (R)-3 as a colorless oil (386 mg, 80%); $[\alpha]_D^{20} -21.5$ (c 1.07, CHCl_3); IR (neat) 2956, 2912, 2876, 1496, 1457, 1124, 732, 463 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.63 (q, $J=7.7$ Hz, 6H), 0.74 (q, $J=7.4$ Hz, 6H), 0.91–1.00 (m, 27H), 3.69 (dd, $J=2.8$, 5.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=5.9$, 9.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, $J=2.9$, 9.5 Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.08–7.12 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 151.5, 145.6, 129.9, 122.8, 122.0, 83.1, 78.8, 72.2, 34.9, 26.2, 7.0, 6.6, 5.1, 5.0; ESIMS m/z (rel intensity) 587 (MNa^+ , 100); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{INaO}_3\text{Si}_2$ 587.1850, found 587.1863.

4.1.3. (R)-(–)-2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-iodophenol [(R)-1j]. To a stirred ice-cold solution of (R)-3 (375 g, 0.66 mmol) in THF (20 mL, ca. 0.03 M) was added TBAF (1.0 M in THF, 1.46 mL, 1.46 mmol). The mixture was then allowed to warm to room temperature, and was stirred for 30 min, after which time saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were then washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated. The resulting oily residue (333 mg) was submitted to column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone

(9:1 $\rightarrow$ 4:1), to give pure phenolic alcohol (R)-1j as a yellow powder (221 mg, 99%); mp $80\text{--}81^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} -11.4$ (c 1.14, CHCl_3); IR (neat) 3396, 2958, 2872, 1499, 1458, 1122, 460 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.00 (s, 9H), 3.71, (dd, $J=2.2$, 9.2 Hz, 1H), 3.84 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J=2.3$, 9.8 Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=1.9$, 8.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 147.3, 146.5, 131.1, 122.0, 117.7, 80.6, 77.8, 70.7, 33.7, 25.9; ESIMS m/z (rel intensity) 359 (MNa^+ , 100); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{INaO}_3$ 359.0120, found 359.0110.

4.2. General procedure for DIB-mediated chiral ortho-quinone monoketals preparation^{8a}

A stirred solution of phenol **1a–j** (ca. 110 mg, 1.00 equiv) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (10 mL, ca. 0.04 M) was cooled at -35°C , and was treated dropwise, over 5 min, with a solution of DIB (1.02 equiv) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1 mL). The reaction mixture immediately became pale yellow, and then slowly changed to yellow-pink. After 20 min, TLC monitoring [hexanes/ Et_2O (7:3)] indicated complete consumption of the starting material. Powdered NaHCO_3 was added in one portion to the reaction mixture, which was kept under stirring at -35°C for 15 min. After $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ removal in vacuo, the residue was taken up with CCl_4 (3×5 mL), filtered, and evaporated. Further drying under high vacuum allowed complete removal of the iodobenzene by-product, and afforded a diastereomeric mixture of the corresponding chiral ortho-quinone monoketals **4a–j/5a–j** (dr, i.e., diastereomeric ratios, were determined by ^1H NMR analysis; see Table 1) as yellow oils. Although further purification revealed not necessary before engaging these products in subsequent reactions, they could be separated by silica gel column chromatography for identification and characterization purposes.

4.2.1. 2R-tert-Butyl-9-iodo-1,4-dioxaspiro[4.(5R)]deca-7,9-dien-6-one [(R,R)-4j]. Yellow oil (dr 90:10, quantitative crude yield), which was identified as a 9:1 mixture of (R,R)-4j and (R,S)-5j: IR (neat) 1686, 1093, 1002 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.92 (s, 9H), 3.85 (dd, $J=6.4$, 7.4 Hz, 1H), 4.25 (br t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.34 (br t, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=2.2$, 10.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 196.5, 147.3, 147.2, 145.0, 125.5, 98.9, 92.4, 85.3, 85.2, 66.5, 66.1, 33.0, 30.0, 25.9, 25.3; ESIMS m/z (rel intensity) 357 (MNa^+ , 100), 230 (6); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{INaO}_3$ 356.9958, found 356.9971.

4.3. Monobenylation of bergenin

To a stirred solution of bergenin (**10e**, 300 mg, 0.915 mmol) in dry DMF (12 mL) were added powdered NaHCO_3 (154 mg, 1.83 mmol), benzyl chloride (116 μL , 0.915 mmol), and NaI as a catalyst (30 mg). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h, after which time DMF was removed under high vacuum. The oily residue was dissolved with EtOAc (50 mL) and washed with brine (2×15 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated. The resulting brown oil was then submitted to column chromatography, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (40:1), to furnish a small amount of dibenzylated bergenin **14** (87 mg, 19%), a ca. 1:1 mixture of the two monobenzylated compounds **10f** and **10g** (245 mg, 64%), and some recovered starting material **10e** (52 mg, 17%), which could be recycled. The **10f/10g** mixture was separated by semi-preparative reverse phase HPLC, which was performed on a Varian ProStar system equipped with a Merck Lichrospher[®] RP-18 column (250×25 mm I.D., 5 μm), eluting with A/B (75:25) [solvent A= $\text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_2\text{H}$ (99:1); solvent B= $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HCO}_2\text{H}$ (99:1)] at a flow rate of 16 mL/min. Column effluent was monitored by UV detection at 280 nm using a ProStar

320 UV-visible detector [retention time=16.5 min for **10f**, and 19.5 min for **10g**] (see the [Supplementary data](#)). Both pure **10f** (115 mg, 30%) and **10g** (126 mg, 33%) were obtained as white amorphous solids.

4.3.1. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-(8,10-di-O-benzyl-4-O-methyl)gallic acid δ-lactone (14; 8,10-di-O-benzylbergenin). White amorphous solid (19% yield after SiO₂ column chromatography): mp 182–183 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –68.7 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 268 (2.42), 312 (2.35) nm; IR (neat) 3327, 2929, 1739, 1334, 1133, 1038 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.45–3.49 (m, 1H), 3.60 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.74–3.84 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.30–7.49 (m, 11H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 165.9, 153.7, 151.0, 150.3, 138.5, 137.7, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 128.9, 128.4, 120.2, 112.8, 82.1, 81.5, 76.9, 75.4, 72.9, 72.0, 70.9, 62.1, 61.8; EIMS *m/z* (rel intensity) 508 (M⁺, 1.8), 417 (1), 209 (1.6), 208 (1.3), 91 (100); ESIMS *m/z* (rel intensity) 531 (MNa⁺, 15), 509 (MH⁺, 100), 508 (M⁺, 1.5); HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₈NaO₉ 531.1631, found 531.1627.

4.3.2. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-(10-O-benzyl-4-O-methyl)gallic acid δ-lactone (10f; 10-O-benzylbergenin). White amorphous solid (30% yield after SiO₂ column chromatography, followed by semi-preparative HPLC): mp 203–204 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –41.7 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 267 (2.75), 309 (2.33) nm; IR (neat) 3381, 2942, 1713, 1341, 1097, 1024 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.43–3.49 (m, 1H), 3.60 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.73–3.85 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.00 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.30–7.46 (m, 6H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.0, 152.4, 150.9, 148.7, 138.6, 129.7, 129.6, 129.5, 126.4, 120.3, 115.3, 82.1, 81.6, 76.7, 75.4, 73.0, 70.9, 61.9, 61.8; EIMS *m/z* (rel intensity) 418 (M⁺, 4), 209 (3), 208 (7), 91 (100); ESIMS *m/z* (rel intensity) 419 (MH⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂NaO₉ 441.1162, found 441.1147. Anal. Calcd for C₂₁H₂₂O₉: C, 60.28; H, 5.30; O, 34.42. Found: C, 60.41; H, 5.41.

4.3.3. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-(8-O-benzyl-4-O-methyl)gallic acid δ-lactone (10g; 8-O-benzylbergenin). White amorphous solid (33% yield after SiO₂ column chromatography, followed by semi-preparative HPLC): mp 193–194 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –36.3 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 275 (2.84), 312 (2.48) nm; IR (neat) 3371, 2930, 1681, 1209, 1144, 1031 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.64–3.76 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.06 (br t, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.09 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.26–7.57 (m, 5H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 165.4, 153.9, 149.8, 143.9, 138.1, 129.9, 129.5, 128.9, 119.5, 108.8, 83.1, 81.3, 75.4, 73.9, 72.0, 71.9, 62.7, 61.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 418 (M⁺, 43), 208 (16), 91 (100); ESIMS *m/z* (rel intensity) 441 (MNa⁺, 10), 419 (MH⁺, 100), 408 (M⁺, 1); HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂NaO₉ 441.1162, found 441.1144. Anal. Calcd for C₂₁H₂₂O₉: C, 60.28; H, 5.30; O, 34.42. Found: C, 60.13; H, 5.41.

4.4. General procedure for the (S)IBX-mediated oxidative O-demethylation^{8c} of the 2-methoxyphenols 10a–d

To a stirred solution of 2-methoxyphenol **10a–d** (ca. 150 mg, 1.00 equiv) in dry THF (20 mL, ca. 0.05 M) was added IBX (1.1 equiv) or SIBX (2.2 equiv) in one portion. The reaction mixture became immediately bright yellow, and the resulting suspension was stirred vigorously at room temperature in the dark for ca. 16–24 h, after which time it was treated with an aqueous solution (2 mL) of Na₂S₂O₄ (3.0 equiv) and further vigorously stirred in the dark for

30 min. After discarding the solid IBA by-product by filtration, the filtrate was evaporated. The resulting crude product was then either directly submitted to column chromatography (when using IBX), or, prior to purification, dissolved in EtOAc (50 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated in order to remove the stabilizing agents (when using SIBX).

4.4.1. 4-Allylcatechol (12a). SiO₂ column chromatography, eluting with hexane/Et₂O (1:2), furnished pure **12a** as an orange syrup (67 or 77% yield using IBX or SIBX, respectively): IR (neat) 3369, 1618 cm^{–1}; ¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz) δ 3.22 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.77–3.84 (m, 1H), 4.94–5.06 (m, 2H), 5.84–5.98 (m, 1H), 6.51 (dd, *J*=2.1, 8.1 Hz, 1H), 6.66–6.74 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H); ¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75.5 MHz) δ 145.8, 144.1, 139.2, 132.5, 120.6, 116.4, 116.0, 115.2, 40.2; EIMS *m/z* (rel intensity) 150 (M⁺, 100), 149 (15), 123 (40).

4.4.2. 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (12b; vanillin). SiO₂ column chromatography, eluting with hexane/Et₂O (1:2), afforded pure vanillin **12b** as a white solid (60 or 51% yield using IBX or SIBX, respectively): mp 80–81 °C (lit.^{8c} 79–80 °C); IR (neat) 3192, 1669 cm^{–1}; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.90 (s, 3H), 6.70 (br s, 1H), 7.00 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.37–7.40 (m, 2H), 9.78 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 191.0, 151.8, 147.2, 129.6, 127.4, 114.4, 108.8, 55.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 152 (M⁺, 64), 151 (76), 137 (5), 123 (12), 81 (100).

4.4.3. 3,4-Dihydroxybenzaldehyde (12c; protocatechualdehyde). SiO₂ column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (5:1), gave pure protocatechualdehyde **12c** as a pale yellow solid (56 or 52% yield using IBX or SIBX, respectively): mp 153 °C (lit.²⁶ 154 °C); IR (neat) 3198, 1686 cm^{–1}; ¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz) δ 3.01 (br s, 1H), 7.00 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 8.69 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H); ¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75.5 MHz) δ 191.1, 152.3, 146.5, 131.0, 125.4, 116.2, 115.2; EIMS *m/z* (rel intensity) 138 (M⁺, 84), 137 (100), 109 (40).

4.4.4. 3,4-Dihydroxyphenylethanol (12d; hydroxytyrosol). SiO₂ column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (5:1), gave pure hydroxytyrosol **12d** as a colorless oil (16 or 42% yield using IBX or SIBX, respectively): IR (neat) 3185, 2952 cm^{–1}; ¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz) δ 2.65 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.13 (br s, 1H), 3.67 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.54 (dd, *J*=1.9, 7.9 Hz, 1H), 6.69–6.72 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H); ¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75.5 MHz) δ 145.6, 144.0, 131.9, 121.0, 116.8, 115.9, 64.2, 39.7; EIMS *m/z* (rel intensity) 154 (M⁺, 24), 123 (100), 31 (80).

4.5. General procedure for the (S)IBX-mediated oxidative O-demethylation^{8c} of the bergenin derivatives 10e–g

The reaction was conducted as described in the Section 4.4, but in acetone/H₂O (9:1) instead of THF. When IBX was used, degradation of the starting material **10e–g** was observed. When SIBX was used, after stirring the solution in the dark at room temperature for 24 h, a second portion of SIBX (1.02 equiv, ca. 0.50 equiv of IBX) was added in order to complete the consumption of **10e**, or to optimize the conversion of **10f/g** (see the [Supplementary data](#)). After an additional period of time (24 h for **10e**, and 4 h for **10f/g**), the resulting white suspension was treated according to the general procedure (see the Section 4.4). In the case of bergenin (**10e**), after evaporation of the filtrate, the resulting pale yellow solid was successively washed with *n*-BuOH (10 mL) and acetone (15 mL) to discard the stabilizing agents (i.e., isophthalic acid and benzoic acid, respectively). The resulting crude norbergenin (**12e**) was then purified by preparative gel chromatography on

Sephadex® LH-20 (ca. 15 g), packing with pure MeOH and eluting with pure H₂O (ca. 100 mL) followed by H₂O/MeOH (1:1, ca. 50 mL) and pure MeOH (ca. 150 mL), to afford pure norbergenin (**12e**). In the case of the monobenzylated bergenins **10f/g**, after evaporation of the filtrate, the resulting solid mixture was separated by semi-preparative reverse phase HPLC, which was performed on a Varian ProStar system equipped with a Merck Lichrospher® RP-18 column (250×25 mm I.D., 5 µm), eluting with A/B (75:25) [solvent A=H₂O/HCO₂H (99:1); solvent B=CH₃CN/HCO₂H (99:1)] at a flow rate of 16 mL/min. Column effluent was monitored by UV detection at 280 nm using a ProStar 320 UV-visible detector, and pure catechols **12f** and **12g** were isolated, respectively [retention time=14.2 min for **12f**, and 16.9 min for **12g**] (see the Supplementary data).

4.5.1. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-gallic acid δ-lactone (12e; norbergenin). Beige amorphous solid (69% yield after purification on Sephadex® LH-20): mp 248–249 °C (lit.^{22b} 250 °C); $[\alpha]_D^{20}$ –23.3 (c 0.30, MeOH) [lit.^{22a} $[\alpha]_D^{18}$ –22.0 (c 1.00, EtOH)]; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 288 (2.08) nm; IR (neat) 3383, 2924, 1700, 1319, 1238, 1087 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.65–3.79 (m, 2H), 3.89 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.02–4.09 (m, 2H), 4.98 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.2, 147.1, 143.6, 141.1, 117.5, 114.5, 111.1, 82.8, 81.3, 75.3, 74.1, 71.8, 62.6; EIMS *m/z* (rel intensity) 314 (M⁺, 32), 195 (35), 194 (100); ESIMS *m/z* (rel intensity) 315 (MH⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₄NaO₉ 337.0536, found 337.0540.

4.5.2. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-10-O-benzyl-gallic acid δ-lactone (12f; 10-O-benzylnorbergenin). White amorphous solid (20% yield after HPLC purification): mp 208–209 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –32.4 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 247 (2.47), 270 (2.27) nm; IR (neat) 3366, 2926, 1710, 1335, 1223, 1091 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.43–3.46 (m, 1H), 3.58 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.68–3.83 (m, 3H), 3.96 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.09 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 7.29–7.46 (m, 6H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.6, 147.4, 146.9, 144.6, 138.6, 130.0, 129.6, 129.5, 126.7, 115.3, 114.3, 82.2, 81.5, 75.9, 75.5, 73.2, 71.1, 62.0; ESIMS *m/z* (rel intensity) 405 (MH⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀NaO₉ 427.1005, found 427.0989.

4.5.3. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-8-O-benzyl-gallic acid δ-lactone (12g; 8-O-benzylnorbergenin). White amorphous solid (21% yield after HPLC purification): mp 197–198 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –27.9 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 248 (2.42), 276 (2.27) nm; IR (neat) 3382, 2926, 1699, 1327, 1092 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.65–3.78 (m, 2H), 3.89 (br t, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.01–4.09 (m, 2H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.29–7.48 (m, 5H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.0, 148.3, 143.6, 142.6, 138.1, 129.8, 129.4, 128.9, 119.4, 114.2, 109.3, 82.8, 81.1, 75.2, 73.9, 71.9, 71.7, 62.5; ESIMS *m/z* (rel intensity) 427 (MNa⁺, 9), 405 (MH⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀NaO₉ 427.1005, found 427.0992.

Acknowledgements

We thank the Institut Universitaire de France (IUF), the Ministère de la Recherche, and the CNRS (ATIP 'Jeunes Chercheurs' 2005–2007) for financial support. We gratefully acknowledge Simafex for providing us with DIB and SIBX reagents. We also thank the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESRS) de Côte d'Ivoire, the Ministère de la Recherche and the Venezuelan FONACIT foundation for Tahiri Sylla's (Grant No. 836/MESRS/DB/SD-BHCI), Tony Garnier's and Luis B. Rojas' (Grant No. 1220/OC-VE) research assistantships, respectively, as

well as the CDCH-Universidad Central de Venezuela for permitting our colleague Prof. J.C. to join our group in 2006–2007.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tet.2010.05.078.

References and notes

- (a) Varvoglis, A. *The Organic Chemistry of Polycordinated Iodine*; VCH: New York, NY, 1992; (b) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic: London, 1997; (c) *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed. Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, New York, NY, 2003; Vol. 224; (d) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Hypervalent Iodine in Organic Chemistry: Chemical Transformations*; Wiley-Interscience: New York, NY, 2008.
- For examples of review articles on hypervalent iodine chemistry, see: (a) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178; (b) Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 409–458; (c) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179–1255; (d) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271–1287; (e) Koser, G. F. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 89–102; (f) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812–2814; (g) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584; (h) Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997–3008; (i) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665; (j) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893–2903; (k) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358; (l) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070; (m) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086–2099.
- (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258; (b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Barluenga, S.; Hunt, K. W.; Kranich, R.; Vega, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233–2244; (c) Nicolaou, K. C.; Sugita, K.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221–2232; (d) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212–2220.
- (a) Ley, S. V.; Thomas, A. W.; Finch, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 669–671; (b) Sorg, G.; Mengel, A.; Jung, G.; Rademann, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395–4397; (c) Ficht, S.; Mülbaier, M.; Giannis, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4863–4866; (d) Mülbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393–4394; (e) Reed, N. N.; Delgado, M.; Hereford, K.; Clapham, B.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2047–2049; (f) Togo, H.; Sakuratani, K. *Synlett* **2002**, 1966–1975; (g) Lei, Z.; Denecker, C.; Jegasothy, S.; Sherrington, D. C.; Slater, N. K. H.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1635–1637; (h) Chung, W.-J.; Kim, D.-K.; Lee, Y.-S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9251–9254; (i) Karimov, R. R.; Kazhenov, Z.-G. M.; Modjewski, M. J.; Peterson, E. M.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8149–8151.
- (a) Richardson, R. D.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402–4404; (b) Ochiai, M. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 12–23; (c) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073–2085; (d) Ngatimin, M.; Lupton, D. W. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 653–658.
- (a) Quideau, S.; Pouységu, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617–680; (b) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113–148; (c) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Synlett* **2008**, 467–495; (d) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261.
- (a) Bérard, D.; Giroux, M.-A.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7537–7544; (b) Sabot, C.; Bérard, D.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4629–4632; (c) Sabot, C.; Commare, B.; Duceppe, M.-A.; Nahi, S.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Synlett* **2008**, 3226–3230; (d) Guérard, K. C.; Sabot, C.; Racicot, L.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2039–2045; (e) Sabot, C.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Chem. Commun.* **2009**, 2941–2943.
- (a) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejuguac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555; (b) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénédé, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605–4609; (c) Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903–2906; (d) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D.; Ozanne, A.; Gagnepain, J.; Fabre, I.; Oxoby, M. *Arkivoc* **2003**, 6, 106–119.
- (a) Quideau, S. In *Modern Arene Chemistry*; Astruc, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; pp 539–573; (b) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383–1429; (c) Rodriguez, S.; Wipf, P. *Synthesis* **2004**, 17, 2767–2783.
- (a) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443–444; (b) Myers, A. G.; Siegel, D. R.; Buzard, D. J.; Charest, M. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2923–2926; (c) Mejorado, L. H.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1535–1538; (d) Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4571–4573.
- (a) Liao, C.-C.; Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Rao, P. D.; Ko, S.; Song, L.-D.; Shiao, H.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4102–4110; (b) Lai, C.-H.; Shen, Y.-L.; Wang, M.-N.; Rao, K.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6493–6502; (c) Deffieux, D.; Fabre, I.; Titz, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8731–8738; (d) Gagnepain, J.; Méreau, R.; Dejuguac, D.; Léger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouységu, L.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493–6505; (e) Surasani, S. R.; Rajora, V. S.; Bodipati, N.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 773–775.
- (a) Quideau, S.; Pouységu, L.; Looney, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9597–9600; (b) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L.; Ham, S.; Birney, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 615–618; (c) Quideau, S.; Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Whelligan, D. K.; Looney, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7393–7396;

- (d) Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319–329; (e) Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425–3436.
13. Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Inagaki, M.; Yakura, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 435–438.
14. (a) Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533–1535 and **2008**, *47*, 628; (b) Lebrasseur, N.; Gagnepain, J.; Ozanne-Beaudenon, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280–6283.
15. (a) Quideau, S.; Pouységu, L.; Ozanne, A.; Gagnepain, J. *Molecules* **2005**, *10*, 201–216; (b) Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211–5214.
16. Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285–288.
17. Wu, A.; Duan, Y.; Xu, D.; Penning, T. M.; Harvey, R. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2111–2118.
18. (a) Rojas Fermín, L.B. Doctoral Thesis, Université Bordeaux 1, France, 2005, Order No. 2983; (b) Plourde, G. L.; Spaetzel, R. R. *Molecules* **2002**, *7*, 697–705.
19. This improved yield compared to that we previously obtained [i.e., 32%, see Ref. 8c] further evidences the facility with which iodoxybenzoic acid reagents dehydrogenate benzylic alcohols.
20. Fernandez-Bolanos, J. G.; Lopez, O.; Fernandez-Bolanos, J.; Rodriguez-Gutierrez, G. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 442–463.
21. (a) Bernini, R.; Mincione, E.; Barontini, M.; Crisante, F. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 8897–8904 See also: (b) Bernini, R.; Mincione, E.; Crisante, F.; Barontini, M.; Fabrizi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1307–1310; (c) Bernini, R.; Barontini, M.; Mosesso, P.; Pepe, G.; Willför, S. M.; Sjöholm, R. E.; Eklund, P. C.; Saladino, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2367–2377.
22. (a) Piacente, S.; Pizza, C.; De Tommasi, N.; Mahmood, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 565–569; (b) Takahashi, H.; Kosaka, M.; Watanabe, Y.; Nakade, K.; Fukuyama, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1781–1788.
23. (a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790; (b) Boppiseti, J. K.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221–1223; (c) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175–2177.
24. Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
25. (a) Bessong, P. O.; Obi, C. L.; Andréola, M.-L.; Rojas, L. B.; Pouységu, L.; Igumbor, E.; Meyer, J. J. M.; Quideau, S.; Litvak, S. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *99*, 83–91; (b) Posternak, T.; Dürr, K. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1159–1162; (c) Hay, J. E.; Haynes, L. J. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2231–2238; (d) Atchuta Ramaiah, P.; Ramachandra Row, L.; Sivakumar Reddy, D.; Anjaneyulu, A. S. R.; Ward, R. S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2313–2316.
26. *Protocatechualdehyde*. In *The Merck Index*, 11th ed., 1989, p 1254.

Chapitre III : Partie expérimentale

I / Généralités

II / Synthèse des composés

I. Généralités

I.1. Conditions expérimentales générales

Le tétrahydrofurane (THF) est purifié juste avant utilisation par distillation sur sodium/benzophénone sous argon ou utilisé sans purification préalable lorsqu'il est fourni par la société Sigma-Aldrich (anhydre, $\geq 99.9\%$, sans inhibiteur). Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) est distillé sur hydruure de calcium (CaH_2) sous argon juste avant utilisation ou par filtration sur colonne d'alumine sous azote. Le méthanol (MeOH) est purifié par distillation sur magnésium sous argon. Le *N,N*-diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) de qualité Synthèse et les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification préalable. Le tamis moléculaire 4 Å est directement fourni sous sa forme activée, par la société Sigma-Aldrich. Les réactions sensibles à l'eau et à l'oxygène sont effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant un montage à rampe vide/azote ou sous atmosphère d'argon, dans une verrerie préalablement flammée sous vide ou séchée à l'étuve à 110 °C. La température ambiante est comprise entre 20 et 25 °C. Les réactions à basses températures sont réalisées dans un bain de glace (0 °C) ou dans un bain acétone/azote liquide (-78 °C) ou dans un bain éthanol/azote liquide (< -100 °C). Les évaporations sont conduites sous pression réduite, à des températures inférieures à 40 °C. Les purifications sur colonnes chromatographiques sont effectuées sous pression positive d'air avec de la silice Merck de granulométrie 40-63 μm . Les solvants d'élution sont indiqués en rapport de volume et sont utilisés sans purification supplémentaire. Le suivi des réactions et des purifications est effectué par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice 60 F254 Merck, révélée sous UV puis par une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique (12 g de $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_2]$ dissous dans 250 mL d'éthanol) ou par une solution alcoolique de ninhydrine (0.3 g de ninhydrine dissous dans 100 mL de *n*-butanol + 3 mL d'acide acétique) dans le cas de composés possédant un atome d'azote. Les rendements chimiques des produits isolés purs sont exprimés en pourcentages molaires (%) par rapport au produit de départ en défaut.

I.2. Techniques d'analyse

I.2.1. Point de fusion

Les températures de fusion des solides sont mesurées sur un appareil de fusion digital Büchi B-540 dans des tubes capillaires ouverts et ne sont pas corrigées.

I.2.2. Pouvoir rotatoire

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés au moyen d'un polarimètre digital KRUSS P3001 en utilisant la raie D du sodium ($\lambda = 589$ nm) comme source lumineuse, dans une cellule de 1 mL ($l = 0.5$ dm). La valeur de $[\alpha]_D$, exprimée en degrés, est calculée à l'aide de la formule suivante :

$[\alpha]_D = (\alpha \times 100) / (l \times c)$ avec α , la valeur lue sur le polarimètre.

c , la concentration de l'échantillon (g/100 mL de solvant).

l , la longueur de la cuve de mesure (dm).

La température, la concentration et le solvant sont indiqués pour chaque mesure.

I.2.3. Spectroscopie Infrarouge

Les spectres IR sont enregistrés entre 4000 et 400 cm^{-1} au moyen d'un spectromètre Bruker IRFT IFS55. Tous les échantillons sous forme d'huile ou solide sont dissous dans du dichlorométhane et analysés sous forme de film par évaporation du solvant sur une pastille de zinc-sélénium. Toutes les valeurs de fréquence (ν) sont exprimées en cm^{-1} . Seules les bandes caractéristiques sont décrites.

I.2.4. Résonance Magnétique Nucléaire

➤ RMN ^1H

Les spectres RMN du proton ^1H sont enregistrés dans le solvant indiqué sur des appareils Bruker DPX-300 (à 300 MHz), -400 (à 400 MHz) ou -500 (à 500MHz). Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont exprimées en ppm relativement au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7,26 ppm ; acétone- d_6 : δ 2,05 ppm). Les constantes de couplages (J) sont données en Hertz (Hz) par ordre croissant. Les abréviations

suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), bs (singulet large), d (doublet), t (triplet), bt (triplet large), q (quadruplet), sext. (sextuplet), sept. (septuplet), m (massif complexe ou multiplet).

➤ RMN ^{13}C

Les spectres RMN du carbone ^{13}C sont enregistrés dans le solvant indiqué sur des appareils Bruker DPX-300 (à 75,5 MHz), -400 (à 100 MHz) ou -500 (à 125 MHz). La multiplicité des signaux du carbone est déterminée par des expériences DEPT 135 (CH et CH_3 positifs, CH_2 négatifs). Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont exprimées en ppm par rapport au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 77,0 ppm ; acétone- d_6 : δ 206,26 ppm).

I.2.5. Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse basse (LRMS) et haute résolution (HRMS) sont obtenus par impact électronique (EIMS), ionisation chimique (CIMS) ou électrospray (ESIMS).

Les analyses EIMS et CIMS basse résolution (LRMS) sont réalisées sur un spectromètre Thermo Finnigan Trace MS à source combinée EI et CI avec une énergie d'ionisation de 50-70 eV et de l'ammoniac comme gaz ionisant. Les analyses ESIMS basse résolution sont effectuées sur un spectromètre Thermo Finnigan LCQ Deca XP ion trap mass avec une source électrospray à pression atmosphérique.

Les analyses EIMS, CIMS et ESIMS haute résolution (HRMS) sont réalisées par les laboratoires de spectrométrie de masse de l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) et du Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) de l'Université Bordeaux 1.

I.2.6. Analyse élémentaire

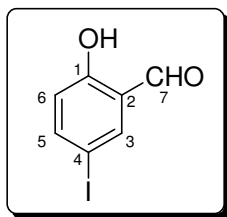
Les analyses élémentaires sont effectuées au Service Central d'Analyses du CNRS à Vernaison.

I.2.7. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)

Les séparations HPLC sont réalisées sur un système HPLC analytique Varian équipé de pompes ProStar et d'un détecteur UV-visible ProStar. Les conditions de séparation sont énoncées dans les procédures.

II. Synthèse et caractérisation des composés

Les conditions opératoires et les données analytiques des composés synthétisés, décrites dans cette partie, sont rédigées en anglais.

5-Iodosalicylaldehyde [162i]**CAS:** [1761-62-2]**MF:** C₇H₅IO₂**MW:** 248.0 g.mol⁻¹**Aspect:** Pale yellow powder**mp:** 92-94 °C (lit.¹⁴² mp 62-64 °C)

To a stirred suspension of 4-iodophenol **163** (10 g, 45.5 mmol, 1.0 eq.) in water (30 mL) was added sodium hydroxide (12 g, 300.3 mmol, 6.6 eq.). The reaction was allowed to warm to 70 °C under nitrogen atmosphere. Then, chloroform (7.4 mL, 91.0 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise at a rate that maintained a gentle reflux. The temperature was held at 70 °C for 3 h after complete addition. The reaction mixture was quenched with 1 M HCl aqueous solution until pH 3-4 and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 × 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/Et₂O 98:2, to give (**162i**) (3.85 mg, **34** %).

- IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3230	ν (O–H)	1670	ν (C=O)

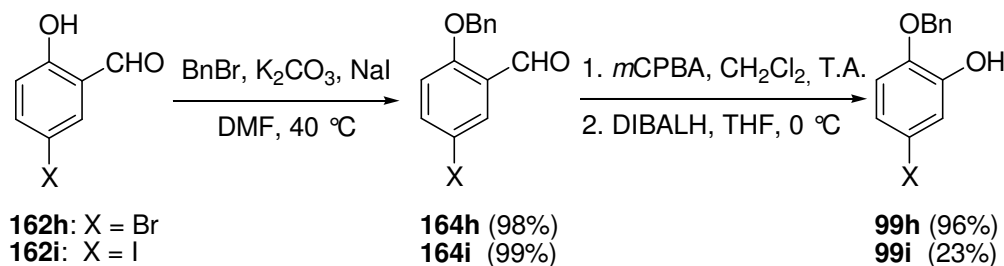
- ¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
6.80	d	8.7	1H	H-6
7.76	dd	2.1, 8.7	1H	H-5
7.85	d	2.1	1H	H-3
9.83	s	-	1H	H-7
10.94	s	-	1H	OH

- ¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
195.2	C-7	141.7	C-3 or C-5 or C-6	120.1	C-3 or C-5 or C-6
161.1	C-1	122.4	C-2	80.3	C-4
145.1	C-3 or C-5 or C-6				

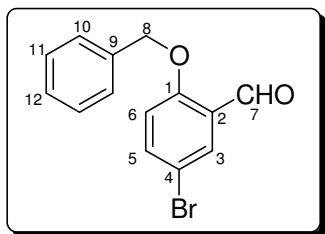
- ESIMS** *m/z* (rel intensity) 266 (MNH₄⁺, 59), 248 (M⁺, 100)

General procedure for the preparation of 2-benzyloxyphenols **99h** and **99i**

To a stirred solution of 5-substituted salicylaldehyde **162h-i** (1.00 eq.) in dry DMF (0.6 M) were added K₂CO₃ (1.20 eq.), NaI (0.20 eq.) and benzyl bromide (1.05 eq.), and the mixture was heated at 40 °C under a nitrogen atmosphere for 5 h. The solution was diluted with water, treated with ice-cold 1 M HCl aqueous solutions until pH 7, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine (7 times) and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent furnished a brown solid, which was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/acetone (95:5), to give the corresponding 2-benzyloxybenzaldehyde **164h-i**.

A stirred ice-cold solution of this aldehyde **164h-i** (1.00 eq.) in CH₂Cl₂ (0.4 M) was slowly treated with *m*CPBA (1.10 eq.). After 30 min, the mixture was allowed to warm to room temperature, and was stirred under a nitrogen atmosphere overnight. It was then diluted with CH₂Cl₂, washed with ice-cold 3 M NaOH aqueous solution until aqueous phase clear, further washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated to furnish the corresponding phenyl formate, which was used without further purification. To a stirred ice-cold solution of this material (1.00 eq.) in dry THF (0.4 M) was added dropwise DIBAL-H (1.5 M in toluene, 1.50 eq.) *via* syringe. After stirring for 1 h at 0 °C, the mixture was diluted with water, neutralized with a few drops of concentrated HCl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting solid residue was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (9:1) to afford phenol **99h-i**.

2-Benzyloxy-5-bromobenzaldehyde [164i]



CAS: [121124-94-5]

MF: C₁₄H₁₁BrO₂

MW: 291.1 g.mol⁻¹

Aspect: pale yellow solid

mp: 70-71 °C (lit.¹⁴⁶ mp 74 °C)

Yield: 98%

- IR (KBr)**

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1685	ν (C=O)

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)**

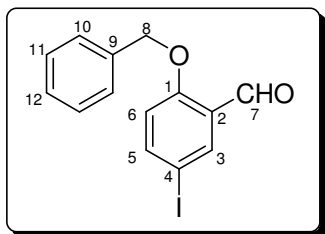
δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
5.02	s	-	2H	H-8
6.81	d	8.7	1H	H-6
7.23-7.33	m	-	5H	H-10, H-11, H-12
7.43	dd	2.6, 8.7	1H	H-5
7.78	d	2.6	1H	H-3
10.32	s	-	1H	H-7

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)**

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
188.1	C-7	130.9	C-9	126.5	C-2
159.9	C-1	128.9	C-10 or C-11	115.3	C-3 or C-5 or C-6
138.3	C-3 or C-5 or C-3	128.6	C-12	113.9	C-4
135.7	or C-5 or C-6C-6	127.5	C-10 or C-11	70.9	C-8

- ESIMS *m/z* (rel intensity)** 315 (M_{81Br}⁺, 99), 313 (M_{79Br}⁺, 100), 293 (M_{81Br}⁺, 13), 291 (M_{79Br}⁺, 19)

2-Benzyloxy-5-iodobenzaldehyde [164i]



CAS: [134038-89-4]

MF: C₁₄H₁₁IO₂

MW: 338.1 g.mol⁻¹

Aspect: white powder

mp: 86-88 °C

Yield: 99%

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1680	ν (C=O)

- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

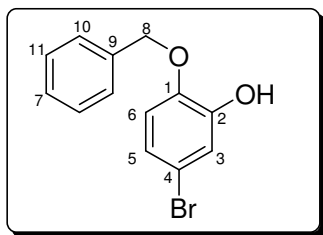
δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
5.18	s	-	2H	H-8
6.84	d	8.7	1H	H-6
7.30-7.42	m	-	5H	H-10, H-11, H-12
7.78	dd	2.4, 8.8	1H	H-5
8.12	d	2.3	1H	H-3
10.42	s	-	1H	H-7

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
188.0	C-7	135.5	C-9	126.9	C-2
160.5	C-1	128.8	C-10 or C-11	115.5	C-3 or C-5 or C-6
144.0	C-3 or C-5 or C-6	128.4	C-12	83.4	C-4
137.0	or C-5 or C-6C-6	127.3	C-10 or C-11	70.7	C-8

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 361 (MNa⁺, 34), 339 (MH⁺, 20)

2-Benzyloxy-5-bromophenol [99i]



CAS: [153241-03-3]

MF: C₁₃H₁₁BrO₂MW: 279.1 g.mol⁻¹

Aspect: pale yellow oil

Yield: 96%

• IR (NaCl)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3508	ν (O–H)

• ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

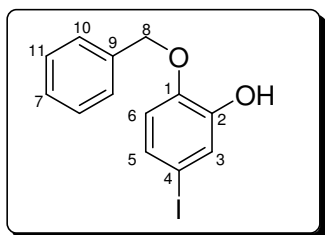
δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
5.08	s	-	2H	H-8
5.86	bs	-	1H	OH
6.79	d	8.5	1H	H-6
6.98	dd	2.4, 8.5	1H	H-5
7.14	d	2.4	1H	H-3
7.26-7.43	m	-	5H	H-7, H-10, H-11

• ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
146.6	C-1 or C-2	128.4	C-10 or C-11	113.5	C-3 or C-5 or C-3
144.9	C-1 or C-2	127.7	C-7	113.3	C-4
135.7	C-9	122.7	C-10 or C-11	71.1	C-8
128.7	C-3 or C-5 or C-3	117.9	C-3 or C-5 or C-3		

- ESIMS *m/z* (rel intensity) 280 (M⁺_{81Br}, 33), 278 (M⁺_{79Br}, 36), 199 (M⁺–⁸¹Br, 27), 189 (M⁺–⁷⁹Br, 5)

2-Benzyloxy-5-iodophenol [99i]



CAS: new compound

MF: C₁₃H₁₁IO₂

MW: 326.1 g.mol⁻¹

Aspect: pale yellow oil

Yield: 23%

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3217	ν (O–H)

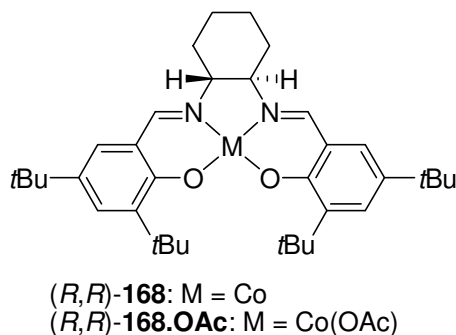
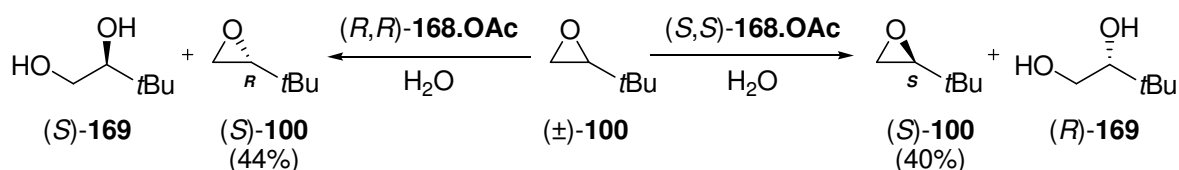
- **¹H NMR** (acetone-*d*₆, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
5.13	s	-	2H	H-8
6.84	d	8.5	1H	H-6
7.1	dd	1.9, 8.5	1H	H-5
7.20	d	1.9	1H	H-3
7.27-7.49	m	-	5H	H-7, H-10, H-11
8.12	s	-	1H	OH

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
146.8	C-1 or C-2	128.8	C-10 or C-11	114.0	C-3 or C-5 or C-3
145.8	C-1 or C-2	128.5	C-7	83.5	C-4
135.8	C-9	127.8	C-10 or C-11	71.2	C-8
129.0	C-3 or C-5 or C-3	123.7	C-3 or C-5 or C-3		

Preparation of the enantioenriched terminal epoxides



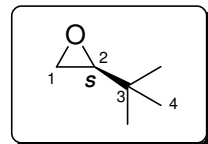
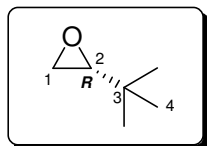
To a stirred solution of *(R,R)*-(-)-(salen)Co^{II} catalyst **168** (966 mg, 1.59 mmol, 0.02 eq.) in dry toluene (6 mL) was added dropwise AcOH (1 mL). After stirring at room temperature for 15 min, over which time the color changed from orange-red to dark brown, the solvent was completely removed in vacuo to give a crude brown sirup. To this material was then added at room temperature the commercially available (±)-3,3-dimethyl-1,2-epoxybutane **100** (8.00 g, 9.7 mL, 80 mmol, 1.00 eq.), and (±)-1,2-hexanediol (1.2 mL) as a co-solvent; the solution was then cooled to 0 °C, and H_2O (0.8 mL, 44 mmol, 0.55 eq.) was added dropwise over 5 min. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 48 h, after which time the enantioenriched epoxide (*R*)-**100** was isolated from the reaction mixture by vacuum transfer at 0.2-0.3 mmHg into a cooled (-78 °C) receiving flask.

(R)-(-)-3,3-Dimethyl-1,2-epoxybutane

[(R)-100]¹³²

(S)-(-)-3,3-Dimethyl-1,2-epoxybutane

[(S)-100]¹³²



CAS: [41796-67-2]

MF: C₆H₁₂O

MW: 100.2 g.mol⁻¹

Aspect: colorless liquid

[α]²⁰_D – 14.6 (*c* 2.16, PhH)

Yield: 44%

CAS: [40102-55-4]

MF: C₆H₁₂O

MW: 100.2 g.mol⁻¹

Aspect: colorless liquid

[α]²⁰_D + 12.8 (*c* 1.92, PhH)

Yield: 40%

All spectroscopic data were identical for (R)-100 and for (S)-100.

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3047	ν (Csp ³ -H)	2958	ν (Csp ³ -H)

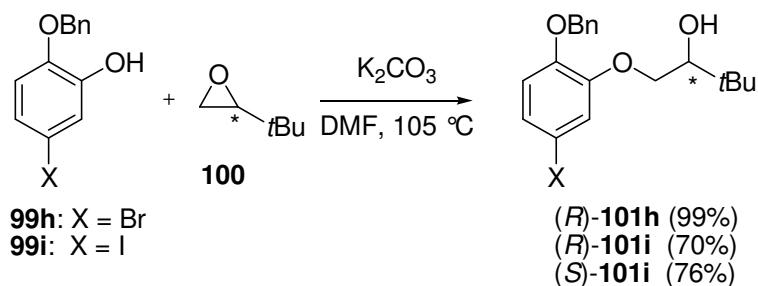
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.90	s	-	9H	H-4
2.52-2.64	m	-	2H	H-1 or H-2
2.69-2.72	m	-	1H	H-1 or H-2

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

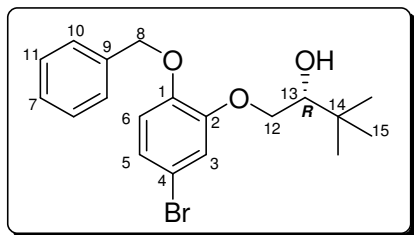
δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
60.1	C-2	30.5	C-3	25.5	C-4
44.1	C-1				

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 100 (M⁺, 1) 85 (15), 70 (92), 55 (100), 43 (10)

General procedure for the preparation of chiral phenolic alcohols (*R*)-**102h-i**

To a stirred solution of phenol **99h-i** (1.0 eq.) in dry DMF (0.3 M) was added K_2CO_3 (1.1 eq.) and, after 10 min, 3,3-dimethyl-1,2-epoxybutane **100** (2.0 eq.). The mixture was then heated at 105 °C until TLC monitoring [cyclohexane/Et₂O (4:2)] indicated complete consumption of the starting material (25 h). The reaction mixture was diluted with water (2 mL), treated dropwise with 1 M HCl aqueous solution until pH acidic and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/Et₂O (85:15), to give the chiral alcohol **101h-i**.

(R)-1-[2-(Benzyloxy)-5-bromophenoxy]-3,3-dimethylbutan-2-ol [(R)-101h]



CAS: new compound

MF: C₁₉H₂₃BrO₃

MW: 379.3 g.mol⁻¹

Aspect: pale yellow oil

[α]²⁰_D – 51.8 (*c* 1.53, CHCl₃)

Yield: 99%

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3505	ν (O–H)

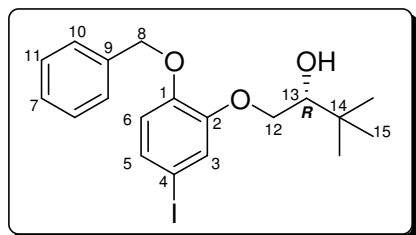
- **¹H NMR** (CHCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.98	s	-	9H	H-15
2.32	bs	-	1H	OH
3.67	dd	2.1, 8.9	1H	H-12 or H-13
3.85	bt	9.3	1H	H-12 or H-13
4.16	dd	2.2, 9.3	1H	H-12 or H-13
5.08	s	-	2H	H-8
6.79	d	8.5	1H	H-6
7.00-7.05	m	-	2H	H-3, H-5
7.31-7.41	m	-	5H	H-7, H-10, H-11

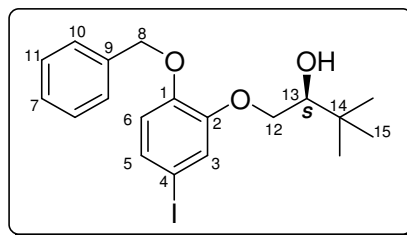
- **¹³C NMR** (CHCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
149.6	C-1 or C-2	127.3	C-7	76.8	C-13
148.2	C-1 or C-2	124.4	C-10 or C-11	71.7	C-8 or C-12
136.5	C-9	118.3	C-3 or C-5 or C-3	71.2	C-8 or C-12
128.6	C-3 or C-5 or C-7	115.5	C-3 or C-5 or C-3	33.4	C-14
128.1	C-10 or C-11	113.2	C-4	26.0	C-15

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 380 (M_{81Br}^+ , 77), 378 (M_{79Br}^+ , 17), 279 (0.5), 277 (0.6), 198 (13), 91 (100)
- **Anal. Calcd** for C₁₉H₂₃BrO₃: C, 60.17; H, 6.11; Br, 21.07; O, 12.65. Found: C, 60.41; H, 6.17; Br, 20.97

(R)-1-[2-(Benzyloxy)-5-iodophenoxy]-3,3-dimethylbutan-2-ol [(R)-101i]

CAS: new compound
MF: C₁₉H₂₃IO₃
MW: 426.3 g.mol⁻¹
Aspect: pale yellow oil
[α]_D²⁰ – 21.7 (c 0.9, CHCl₃)
Yield: 70%

(S)-1-[2-(Benzyloxy)-5-iodophenoxy]-3,3-dimethylbutan-2-ol [(S)-101i]

CAS: new compound
MF: C₁₉H₂₃IO₃
MW: 426.3 g.mol⁻¹
Aspect: pale yellow oil
[α]_D²⁰ + 22.7 (c 0.88, CHCl₃)
Yield: 76%

All spectroscopic data were identical for (R)-101i and for (S)-101i.

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3526	ν(O–H)		

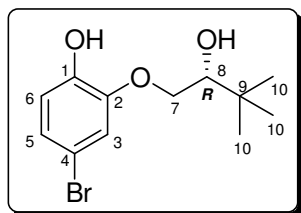
- **¹H NMR** (acetone-*d*₆, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.98	s	-	9H	H-15
2.71	d	2.3	1H	OH
3.66	dt	2.1, 9.1	1H	H-12 or H-13
3.84	t	9.1	1H	H-12 or H-13
4.15	dd	2.4, 9.1	1H	H-12 or H-13
5.08	s	-	2H	H-8
6.67	d	8.1	1H	H-6
7.18-7.44	m	-	7H	H-3, H-5, H-7, H-10, H-11

- **¹³C NMR** (acetone-*d*₆, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
151.1	C-1 or C-2	128.5	C-7	77.4	C-13
149.8	C-1 or C-2	128.3	C-10 or C-11	72.6	C-8 or C-12
137.8	C-9	124.2	C-3 or C-5 or C-3	71.4	C-8 or C-12
131.0	C-3 or C-5 or C-7	117.3	C-3 or C-5 or C-3	34.4	C-14
129.1	C-10 or C-11	83.6	C-4	26.5	C-15

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 875 (2MNa⁺, 7), 449 (MNa⁺, 100)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₉H₂₃O₃NaI 449.0590, found 449.0578

(R)-(-)-2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-bromophenol [(R)-102i]**CAS:** new compound**MF:** C₁₂H₁₇BrO₃**MW:** 289.2 g.mol⁻¹**Aspect:** white solid**mp:** 123-126 °C**[α]²⁰_D** + 37.7 (c 1.53, CHCl₃)

Debenzylation of (R)-**101i** (8.2 g, 21.6 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (80 mL) was carried out under H₂ atmosphere overnight at room temperature in the presence of Adam's catalyst (PtO₂, 1.0 g, 4.3 mmol, 0.2 eq.).¹³³ The reaction mixture was filtered through Celite, and the solid was washed with EtOAc. Evaporation of the combined filtrates and washings afforded a brown oil, which was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (9:1), to give the chiral phenolic alcohol (R)-**102i** (5.8 g, **94%**).

- **IR** (KBr)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3425	ν(O-H)

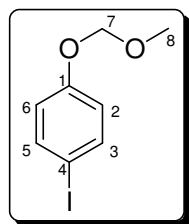
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.00	s	-	9H	H-10
2.44	bs	-	1H	OH
3.70-3.73	m	-	1H	H-7 or H-8
3.86	bt	9.6	1H	H-7 or H-8
4.19	dd	1.09, 10.0	1H	H-7 or H-8
6.72	bs	-	1H	H-3
6.81	d	8.1	1H	H-5 or H-6
7.01-7.04	m	-	2H	H-5 or H-6

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
146.8	C-1 or C-2	116.8	C-3 or C-5 or C-6	33.8	C-9
146.2	C-1 or C-2	111.2	C-4	25.9	C-10
125.5	C-3 or C-5 or C-6	77.9	C-7		
117.8	C-3 or C-5 or C-6	72.0	C-8		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 313 (M_{81Br}⁺ Na⁺,13), 311 (M_{79Br}⁺ Na⁺,10), 291 (M_{81Br}⁺ H⁺,34), 290 (M_{81Br}⁺,100), 289 (M_{79Br}⁺ H⁺,33), 288 (M_{79Br}⁺,98)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₇⁷⁹BrO₃ 288.0361, found 288.0358

1-Methoxymethoxy-4-iodobenzene [172]

CAS: [98491-29-3]

MF: C₈H₉IO₂MW: 264.1 g.mol⁻¹

Aspect: colorless liquid

To an ice-cooled solution of 4-iodophenol **163** (2 g, 9.09 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (36 mL) and dimethoxymethane (12 mL, 136 mmol, 15 eq.) was added P₂O₅ (6 g) in two portions. The mixture was stirred for 5 min at room temperature and then the liquid phase was separated. The residual solid was washed with CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (1 × 30 mL), 1 M NaOH aqueous solution (30 mL), water (3 × 30 mL), brine (1 × 30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting liquid residue was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/Et₂O (95:5), to give **172** (2.12 g, **88%**).

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2900	ν (Csp ³ -H)	507	ν (C-I)

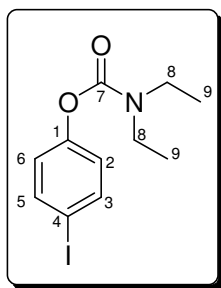
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
3.46	s	-	3H	H-8
5.14	s	-	2H	H-7
6.82	d	8.9	2H	H-2, H-6
7.57	d	9.1	2H	H-3, H-5

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
157.2	C-1	118.7	C-2, C-6	84.4	C-4
138.4	C-3, C-5	94.4	C-7	56.1	C-8

- Anal. Calcd for C₈H₉IO₂: C, 36.39; H, 3.44; I, 48.06; O, 12.12. Found: C, 36.53; H, 3.47; I, 47.80

4-Iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate [173]

CAS: new compound

MF: C₁₁H₁₄INO₂MW: 319.1 g.mol⁻¹

Aspect: pale yellow oil

Diethyl carbamoyl chloride (1.7 mL, 13.6 mmol, 1.5 eq.) was added to a mixture of K₂CO₃ (1.9 g, 13.6 mmol, 1.5 eq.) and 4-iodophenol **163** (2.0 g, 9.09 mmol, 1.0 eq.) in 20 mL of MeCN. The reaction was refluxed for 3 h followed by addition of water (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with 1 M NaOH aqueous solution (10 mL) followed by water (10 mL) and brine (10 mL). The ethereal layer was then dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting oily residue was purified by flash chromatography, eluting with petroleum ether/Et₂O (85:15), to give **173** (2.81 g, 97 %).

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2975	ν (Csp ³ -H)	500	ν (C-I)
1718	ν (C=O)		

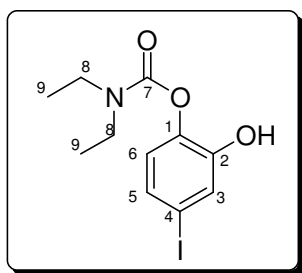
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.12-1.30	m		6H	H-9
3.32-3.50	m		4H	H-8
6.90	d	8.7	2H	H-2, H-6
7.65	d	8.1	2H	H-3, H-5

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
153.1	C-7	123.6	C-2, C-6	41.5	C-8
151.0	C-1	88.4	C-4	13.9	C-9
137.7	C-3, C-5	41.9	C-8	13.0	C-9

- CIMS *m/z* (rel intensity) 337 (MNH₄⁺,78), 320 (MH⁺,16), 212 (10), 211 (100), 194 (35)
- Anal. Calcd for C₁₁H₁₄INO₂: C, 41.40; H, 4.42; I, 39.76; N, 4.39; O, 10.03. Found: C, 41.78; H, 4.45; I, 39.46; N, 4.17

2-Hydroxy-4-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate [179]**CAS:** new compound**MF:** C₁₁H₁₄INO₃**MW:** 335.1 g.mol⁻¹**Aspect:** brown cristal

*n*BuLi (1.6 M in hexane, 6.5 mL, 10.4 mmol, 1.2 eq.) was added to a solution of *i*Pr₂NH (1.5 mL, 10.4 mmol, 1.2 eq.) in THF (10 mL) at 0 °C. After 30 min at 0 °C, the LDA solution was cooled at -78 °C and carbamate **173** (2.77 g, 8.7 mmol, 1.0 eq.) was added. The resulting yellow suspension was stirred for 30 min at -78 °C and then B(OMe)₃ (3.0 mL, 26.1 mmol, 3.0 eq.) was added in one portion. The mixture was stirred for 30 min at -78 °C and then stirred for an additional 1 h at 0 °C. To the mixture was added 30 mL of aqueous H₂O₂ (35%)/NaOH (10%) (1/1) and the mixture was vigorously stirred for additional 30 min at 0 °C. The mixture was quenched with 30 mL of saturated aqueous NaHSO₃ and stirred for additional 10 min at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 × 30 mL) and the combined organic layers were washed with water (3 × 30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The resulting yellow residue was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/Et₂O [8:2 (100 mL) then 7:3], to give **179** (1.3 g, 45%).

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3244	ν (O-H)	1587	ν (C=O)
2979	ν (Csp ³ -H)		

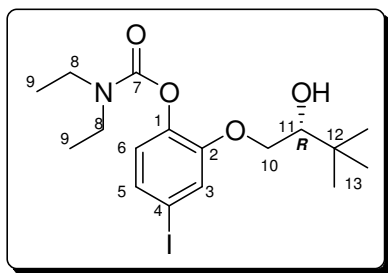
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.29-1.19	m	-	6H	H-9
3.37-3.49	m	-	4H	H-8
6.74	d	8.3	1H	H-6
7.18	dd	1.9, 8.3	1H	H-5
7.29	d	2.0	1H	H-3
7.54	s	-	1H	OH

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
154.5	C-7	128.4	C-3 or C-5 or C-6	42.4	C-8
148.9	C-2	123.6	C-3 or C-5 or C-6	14.1	C-9
140.4	C-1	89.6	C-4	13.2	C-9
129.8	C-3 or C-5 or C-6	42.7	C-8		

- CIMS *m/z* (rel intensity) 353 (MNH₄⁺, 3), 336 (MH⁺, 100), 211 (20), 210 (96)
- Anal. Calcd for C₁₁H₁₄INO₃: C, 39.42; H, 4.21; I, 37.87; N, 4.18; O, 14.32. Found: C, 39.85; H, 4.11; I, 37.27; N, 4.43

(R)-(-)-2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-iodophenyl N,N-diethylcarbamate [(R)-180]**CAS:** new compound**MF:** C₁₇H₂₆INO₄**MW:** 435.3 g.mol⁻¹**Aspect:** white needles**mp:** 85-87 °C**[α]²⁰_D** – 40.2 (c 0.85, CHCl₃)

To a stirred solution of carbamate **179** (277 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (5 mL) was added K₂CO₃ (171 mg, 1.24 mmol, 1.5 eq.) and (R)-(-)-3,3-Dimethyl-1,2-epoxybutane (**R**)-**100** (151 μL, 1.24 mmol, 1.5 eq.). The mixture was then heated at 105 °C until TLC monitoring [petroleum ether/Et₂O (3:2)] indicated complete consumption of the starting material (38 h). The reaction mixture was diluted with water (10 mL), treated dropwise with 1 M HCl aqueous solution until pH acidic and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (6 × 15 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/Et₂O (8:2 then 7:3), to give a mixture of (**R**)-**180** and (**R**)-**181**, which was recrystallized to give the pure (**R**)-**180** (92 mg, **25 %**).

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3457 2959	ν(O–H) ν(Csp ³ –H)	1706 448	ν(C=O) ν(C–I)

- **¹H NMR** (acetone *d*₆, 300 MHz)

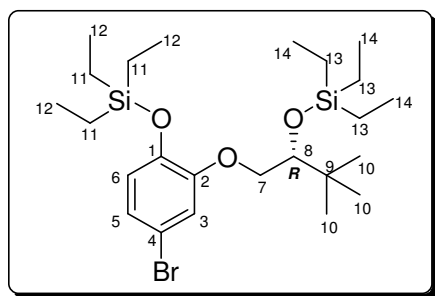
δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.98	s	-	9H	H-13
1.18	bt	6.8	3H	H-9
1.26	bt	6.8	3H	H-9
3.33-3.52	m	-	4H	H-8
3.53-3.59	m	-	1H	OH
3.79	d	3.2	1H	H-10 or H-11
3.95	dd	8.5, 10.0	1H	H-10 or H-11
4.37	dd	2.3, 10.2	1H	H-10 or H-11
6.89	d	8.3	1H	H-6
7.31	dd	1.9, 8.3	1H	H-5
7.45	d	1.7	1H	H-3

- ^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz)

$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment
153.9	C-7	122.9	C-3 or C-5 or C-6	42.1	C-8
151.3	C-2	89.1	C-4	33.4	C-12
141.0	C-1	76.3	C-11	26.1	C-13
130.2	C-3 or C-5 or C-6	71.2	C-10	14.0	C-9
124.5	C-3 or C-5 or C-6	42.5	C-8	13.3	C-9

- ESIMS** m/z (rel intensity) 893 (2MNa^+ , 69), 458 (MNa^+ , 100), 436 (MH^+ , 93)
- HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{INNaO}_4$ 458.0804, found 458.0810

(R)-(+)-1-Triethylsilyloxy-2-(2-triethylsilyloxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-bromobenzene
[(R)-181]



CAS: new compound

MF: C₂₄H₄₅BrO₃Si₂

MW: 517.7 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

[α]²⁰_D + 10.7 (c 0.94, CHCl₃)

To a stirred solution of bromophenol (*R*)-**102h** (289 g, 1 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) were successively added triethylamine (0.84 mL, 6 mmol, 6 eq.) and TESOTf (0.68 mL, 3 mmol, 3 eq.) at 0 °C. The cold bath was removed and the mixture was stirred for 45 min at room temperature. Saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. The resulting oily residue (658 mg) was purified by column chromatography, eluting with pure cyclohexane, to give (*R*)-**181** (497 mg, **96 %**).

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2956, 2912, 2877	ν(Csp ³ -H)	739	ν(C-Si)
1121	ν(C-O-C)	462	ν(C-Br)

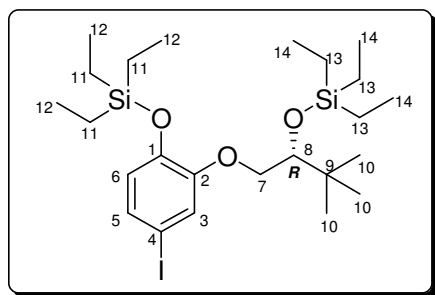
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.63	q	7.7	6H	H-11 or H-13
0.74	q	7.4	6H	H-13 or H-11
0.91-1.00	m	-	27H	H-12, H-14, H-10
3.70	dd	2.9, 5.9	1H	H-8
3.81	dd	6.1, 9.5	1H	H-7
3.97	dd	2.8, 9.6	1H	H-7
6.69	d	8.3	1H	H-6
6.90-6.93	m	-	2H	H-3, H-5

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
151.3	C-2	113.2	C-4	7.0	C-12 or C-14
144.7	C-1	78.8	C-8	6.6	C-14 or C-12
123.6	C-3 or C-5 or C-6	72.3	C-7	5.1	C-11 or C-13
121.3	C-3 or C-5 or C-6	34.9	C-9	5.0	C-13 or C-11
117.1	C-3 or C-5 or C-6	29.2	C-10		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 541 (M_{81Br}⁺ Na⁺, 100), 539 (M_{79Br}⁺ Na⁺, 90), 526 (3), 524 (1)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₂₄H₄₅⁷⁹BrNaO₃Si₂ 539.1988, found 539.1981

(R)-(+)-1-Triethylsilyloxy-2-(2-triethylsilyloxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-iodobenzene [(R)-182]**CAS:** new compound**MF:** C₂₄H₄₅IO₃Si₂**MW:** 564.7 g.mol⁻¹**Aspect:** colorless oil**[α]_D²⁰** – 21.5 (*c* 1.07, CHCl₃)

To a stirred solution of (*R*)-**181** (444 mg, 0.86 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) was added dropwise *t*BuLi (1.7 M, 1 mL, 1.81 mmol, 2.1 eq.) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 50 min and then a THF (3 mL) solution of iodine (436 mg, 1.72 mmol, 2.0 eq.) was added. The reaction mixture was warmed up to room temperature over 1 h and stirred for 13 h. It was then hydrolyzed with a saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with pure cyclohexane, to give (*R*)-**182** (386 mg, **80 %**).

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2956, 2912, 2876	ν (Csp ³ -H)	732	ν (C-Si)
1124	ν (C-O-C)	463	ν (C-Br)

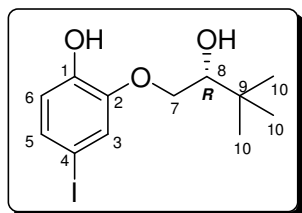
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.63	q	7.7	6H	H-11 or H-13
0.74	q	7.4	6H	H-13 or H-11
0.91-1.00	m	-	27H	H-12, H-14, H-10
3.69	dd	2.8, 5.9	1H	H-8
3.79	dd	5.9, 9.5	1H	H-7
3.96	dd	2.9, 9.5	1H	H-7
6.57	d	8.1	1H	H-6
7.08-7.12	m	-	2H	H-3, H-5

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
151.5	C-2	83.1	C-4	7.0	C-12 or C-14
145.6	C-1	78.8	C-8	6.6	C-14 or C-12
129.9	C-3 or C-5 or C-6	72.2	C-7	5.1	C-11 or C-13
122.8	C-3 or C-5 or C-6	34.9	C-9	5.0	C-13 or C-11
122.0	C-3 or C-5 or C-6	26.2	C-10		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 587 (MNa⁺, 100)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₂₄H₄₅INaO₃Si₂ 587.1850, found 587.1863

(R)-(-)-2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-iodophenol [(R)-102i]**CAS:** new compound**MF:** C₁₂H₁₇IO₃**MW:** 336.2 g.mol⁻¹**Aspect:** yellow powder**mp:** 80-81 °C**[α]_D²⁰** – 11.4 (*c* 1.14, CHCl₃)

To a stirred solution of (*R*)-**182** (375 g, 0.66 mmol, 1.0 eq.) in THF (20 mL) were added TBAF (1.0 M in THF, 1.46 mL, 1.46 mmol, 2.2) at 0 °C. The cold bath was removed and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. The resulting residue (333 mg) was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone [9:1 (100 mL) then 4:1], to give (*R*)-(**102i**) (220 mg, **quantitative yield**).

or from (*R*)-**180** by the following procedure:

To a solution of the carbamate (*R*)-**180** (92 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) in EtOH (7 mL) was added an excess of NaOH (80 mg, 2.0 mmol, 10 eq.). The mixture was refluxed for 8 h (completion of hydrolysis was monitored by TLC (petroleum ether/Et₂O, 3:2). After the mixture was cooled to room temperature, most of the EtOH was evaporated under reduced pressure, the residue was diluted with Et₂O, and the excess of NaOH was neutralized at 0 °C using a solution of 1 M HCl aqueous solution. The aqueous solution was extracted with Et₂O (3 × 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography, eluting with petroleum ether/Et₂O (7:3), to afford (*R*)-**102i** (54 mg, **80 %**).

- IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3396 2958, 2872 1449, 1458	ν(O–H) ν(Csp ³ –H) ν(C=C)	1122 460	ν(C–O–C) ν(C–I)

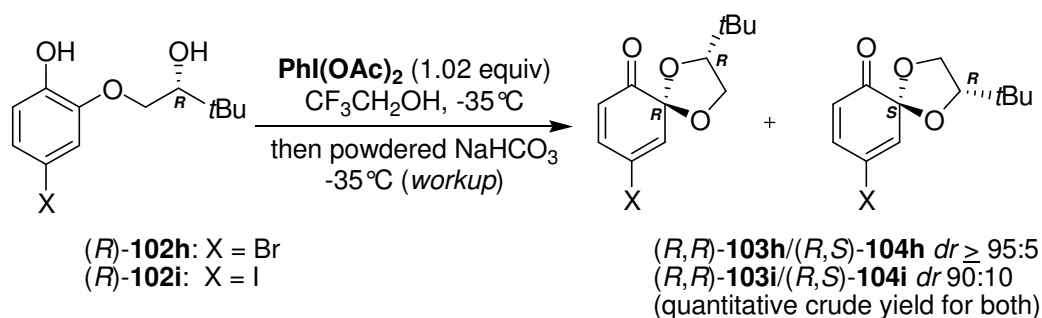
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.00	s	-	9H	H-10
3.71	dd	2.2, 9.2	1H	H-8
3.84	t	9.5	1H	H-7
4.18	dd	2.3, 9.8	1H	H-7
6.69	d	8.5	1H	H-6
7.15	d	1.9	1H	H-3
7.21	dd	2.0, 8.4	1H	H-5

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

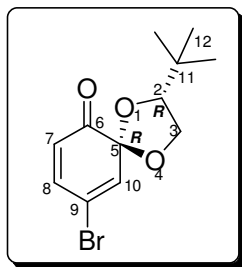
δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
147.3	C-1 or C-2	117.7	C-3 or C-5 or C-6	70.7	C-7
146.5	C-1 or C-2	80.6	C-4	33.7	C-9
131.1	C-3 or C-5 or C-6	77.8	C-8	25.9	C-10
122.0	C-3 or C-5 or C-6				

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 359 (MNa⁺, 100)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₇INaO₃ 359.0120, found 359.0110

General procedure for the preparation of chiral *ortho*-quinone monoketals

A stirred solution of phenol (*R*)-**102h-i** (1.00 eq.) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (0.04 M) was cooled at -35°C , and was treated dropwise, over 5 min, with a solution of DIB (1.02 eq.) in a minimum of solvent $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. The reaction mixture immediately became pale yellow, and then slowly changed to yellow-orange. The mixture was monitored by TLC [petroleum ether/acetone (4:1)] until complete consumption of the starting material. Powdered NaHCO_3 (2.50 eq.) was added in one portion to the reaction mixture, which was kept under stirring at -35°C for 15 min. After filtration and washing with Et_2O , the solvent was removed *in vacuo*. Further drying under high vacuum allowed complete removal of the iodobenzene by-product, and afforded, in quantitative yield, a diastereomeric mixture of the corresponding chiral *ortho*-quinone monoketals **103h-i/104h-i** as yellow oils (*dr*, i.e., diastereomeric ratios, were determined by ^1H NMR).

2-(*R*)-*tert*-Butyl-9-bromo-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-one [(*R,R*)-103h]



CAS: new compound

MF: C₁₃H₁₉BrO₃

MW: 287.1 g.mol⁻¹

Aspect: pale yellow oil

• **IR** (NaCl)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1687	ν (C=O)

• **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

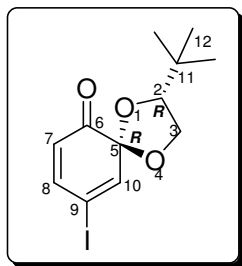
δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.97	s	-	9H	H-12
3.91	bt	6.8	1H	H-2 or H-3
4.31	bt	7.3	1H	H-2 or H-3
4.39	bt	6.7	1H	H-2 or H-3
5.95	d	10.2	1H	H-7
6.44	d	2.3	1H	H-10
6.89	dd	2.3, 10.2	1H	H-8

• **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
196.9	C-6	120.8	C-7 or C-8 or C-10	33.4	C-11
143.9	C-10	98.9	C-9	25.7	C-12
136.9	C-7 or C-8 or C-10	85.7	C-2		
126.1	C-7 or C-8 or C-10	67.5	C-3		

- **CIMS** *m/z* (rel intensity) 306 (*M*_{81Br}⁺ NH₄⁺, 41), 304 (*M*_{79Br}⁺ NH₄⁺, 18), 289 (*M*_{81Br}⁺ H⁺, 54), 288 (*M*_{81Br}⁺, 40), 287 (21) (*M*_{79Br}⁺ H⁺, 21), 286 (*M*_{81Br}⁺, 14), 273 (15), 271 (11), 241 (16), 239 (16), 207 (18), 189 (22), 187 (100)

2-(*R*)-*tert*-Butyl-9-iodo-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-one [(*R,R*)-103i]



CAS: new compound

MF: C₁₂H₁₅IO₃

MW: 334.1 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1686	ν (C=O)

- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.92	s	-	9H	H-12
3.85	dd	6.4, 7.4	1H	H-2 or H-3
4.25	bt	7.4	1H	H-2 or H-3
4.34	bt	6.8	1H	H-2 or H-3
5.75	d	10.0	1H	H-7
6.70	d	1.9	1H	H-10
6.96	dd	2.2, 10.1	1H	H-8

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

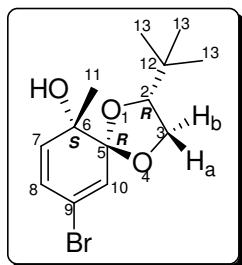
δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
196.5	C-6	125.5	C-7 or C-8 or C-10	66.5	C-3
147.3	C-7 or C-8 or C-10	92.4	C-9	33.0	C-11
145.0	C-7 or C-8 or C-10	85.3	C-2	25.3	C-12

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 357 (MNa⁺, 100), 230 (MNa⁺-I, 6)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₅INaO₃ 356.9958, found 356.9971

General procedure for induction of asymmetry

To a stirred solution of freshly purified *ortho*-quinone monoketals (1 eq.) in dry THF (ca. 0.03 M) cooled at -78 °C, a commercially available solution of RMgBr (2 eq.) was added dropwise (R = Ph, Me, ethynyl, allyl, vinyl). After stirring for 1 h at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to -50 °C and was stirred until TLC monitoring [petroleum ether/acetone (4:1)] indicated complete consumption of the starting material. It was then hydrolyzed dropwise at this temperature with saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) and allowed to warm to room temperature. The reaction was diluted with EtOAc and saturated aqueous NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (twice). The combined organics were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give a crude product which was purified by flash chromatography to give the corresponding compound.

(-)-9-Bromo-(2R)-tert-butyl-(6S)-methyl-1,4-dioxaspiro[4.(5R)]deca-7,9-dien-6-ol[(R,R,S)-187a]



CAS: new compound

MF: C₁₃H₁₉BrO₃

MW: 303.2 g.mol⁻¹

Aspect: pale yellow oil

[α]²⁰_D – 16.9 (c 0.59, CHCl₃)

Yield: 74%, *dr* ≥ 95:5

Eluent : petroleum ether/acetone (95:5)

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3476	ν (O–H)	1145	ν (C–O–C)
2957, 2933, 2873	ν (Csp ³ –H)	744	ν (C–Br)

- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

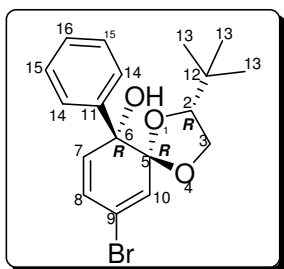
δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.90	s	-	9H	H-13
1.34	s	-	3H	H-11
2.57	bs	-	1H	OH
3.73-3.84	m	-	2H	H-2 & H-3 _b
4.10	dd	5.4, 7.3	1H	H-3 _a
5.76	d	10.0	1H	H-7
5.82	dd	1.4, 10.1	1H	H-8
5.97	d	1.0	1H	H-10

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
139.7	C-7	110.1	C-5	32.7	C-12
129.2	C-10	85.9	C-2	25.5	C-13
125.5	C-8	74.2	C-6	20.5	C-11
119.5	C-9	66.2	C-3		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 327 (M_{s1Br}⁺ Na⁺, 42), 325 (M_{79Br}⁺ Na⁺, 42), 301 (17), 299 (20)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₃H₁₉⁷⁹BrNaO₃ 325.0415, found 325.0423

(–)-9-Bromo-(2*R*)-*tert*-butyl-(6*R*)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-ol
[(*R,R,R*)-187b]



CAS: new compound

MF: C₁₈H₂₁BrO₃

MW: 365.3 g.mol⁻¹

Aspect: pale yellow oil

[α]²⁰_D – 0.4 (*c* 0.62, CHCl₃)

Yield: 54%, *dr* ≥ 95:5

Eluent : petroleum ether/acetone (95:5)

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3534	ν(O–H)	1114	ν(C–O–C)
2960	ν(Csp ³ –H)		

- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

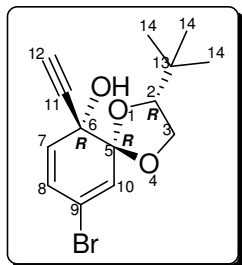
δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.90	s	-	9H	H-13
3.63	t	7.4	1H	H-3
3.74	dd	6.1, 7.3	1H	H-2
3.82	dd	6.0, 7.3	1H	H-3
5.86	d	9.8	1H	H-7
6.01	d	1.3	1H	H-10
6.09	dd	1.7, 10.0	1H	H-10
7.29–7.58	m	-	5H	H14, H15, H16

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
138.2	C-7	126.9	C-8	77.2	C-6
137.7	C-11	126.2	C-14	66.4	C-3
129.4	C-10	120.2	C-9	32.7	C-12
127.9	C-15	109.9	C-5	25.4	C-13
127.8	C-16	86.2	C-2		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 389 (M_{81Br}⁺, 69), 387 (M_{79Br}⁺, 75), 367 (M_{81Br}⁺, 100), 365 (M_{79Br}⁺, 81), 349 (9), 347 (12)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₈H₂₁⁷⁹BrNaO₃ 387.0572, found 387.0561

(–)-9-Bromo-(2*R*)-*tert*-butyl-(6*R*)-ethynyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-ol
[(*R,R,R*)-187c]



CAS: new compound

MF: C₁₄H₁₇BrO₃

MW: 313.2 g.mol^{–1}

Aspect: white solid

mp: 92-94 °C

[α]_D²⁰ – 1.6 (*c* 1.23, CHCl₃)

Yield: 88%, *dr* ≥ 95:5

Eluent : cyclohexane/acetone (4:1)

- **IR** (neat)

Bands (cm ^{–1})	Assignment	Bands (cm ^{–1})	Assignment
3466	ν(O–H)	2115	ν(C≡C)
3297	ν(Csp–H)	1011	ν(C–O–C)
2964, 2904, 2877	ν(Csp ³ –H)		

- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

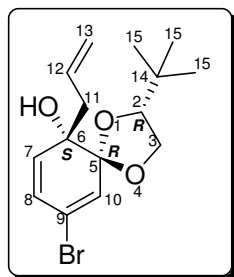
δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.94	s	–	9H	H-14
2.49	s	–	1H	H-12
2.91	bs	–	1H	OH
3.82	t	8.2	1H	H-3
4.12	dd	6.2, 8.4	1H	H-2
4.25	dd	6.4, 7.9	1H	H-3
5.90	d	9.8	1H	H-7
6.03	dd	1.5, 9.8	1H	H-8
6.08	d	1.1	1H	H-10

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
132.7	C-7	108.7	C-5	70.2	C-6
129.6	C-10	86.6	C-2	67.2	C-3
128.1	C-8	82.0	C-12	32.7	C-13
119.7	C-9	73.0	C-11	25.4	C-14

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 337 (M_{81Br}⁺ Na⁺, 90), 335 (M_{79Br}⁺ Na⁺, 100), 256 (MNa⁺ – Br, 19)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₇⁷⁹BrNaO₃ 335.0259, found 335,0253

9-Bromo-(2*R*)-tert-butyl-(6*S*)-(prop-2-enyl)-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-ol[(*R,R,S*)-187d]



CAS: new compound

MF: C₁₅H₂₁BrO₃

MW: 329.2 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 58%, *dr* ≥ 58:42

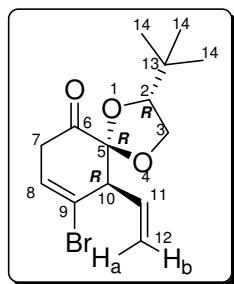
Eluent : petroleum ether/acetone (99:1 to 97:3)

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) for Major compound

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.90	s	-	1H	H-15
2.53	d	7.2	1H	H-11
2.55	bs	-	1H	OH
3.78	t	7.6	1H	H-2 or H-3
3.83	t	6.7	1H	H-2 or H-3
4.11	dd	7.0, 7.3	1H	H-2 or H-3
5.08	d	12.8	1H	H-13
5.73	d	10.2	1H	H-7
5.77-5.96	m	-	1H	H-12
5.88	dd	1.2, 10.2	1H	H-8
5.96	d	0.8	1H	H-10

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) for Minor compound

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.95	s	-	1H	H-15
2.52	d	7.2	1H	H-11
2.62	bs	-	1H	OH
3.59-3.70	m	-	1H	H-2 or H-3
3.97-4.06	m	-	1H	H-2 or H-3
5.08	d	12.3	1H	H-13
5.73	d	10.0	1H	H-7
5.82-5.98	m	-	1H	H-12
5.87	dd	1.6, 10.2	1H	H-8
6.04	d	1.4	1H	H-10

9-Bromo-(2R)-tert-butyl-10-(ethenyl)-1,4-dioxaspiro[4.(5R)]dec-8-en-6-one [(R,R,R)-190]**CAS:** new compound**MF:** C₁₄H₁₉BrO₃**MW:** 315.2 g.mol⁻¹**Aspect:** yellow oil**Yield:** 71%, *dr* ≥ 9:1

Eluent : petroleum ether/acetone (98:2)

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2961, 2908, 2874	ν (Csp ³ -H)	1638	ν (C=C)
1742	ν (C=O)	1011	ν (C-O-C)

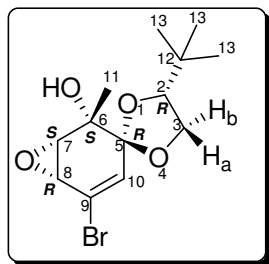
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) for major compound

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.92	s	-	9H	H-14
2.91	dd	3.6, 21.1	1H	H-7
3.16	dd	4.1, 21.1	1H	H-7
3.51	d	7.2	1H	H-10
3.72	t	7.1	1H	H-2
3.8	t	7.3	1H	H-3
4.05	t	7.2	1H	H-3
5.25	d	18.3	1H	H-12 _a
5.31	d	10.9	1H	H-12 _b
5.72	ddd	7.2, 10.2, 17.3	1H	H-11
6.14	t	3.8	1H	H-8

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
201.3	C-6 (Maj)	119.69	C-12 (Maj)	60.2	C-10 (Min)
201.5	C-6 (Min)	119.5	C-12 (Min)	58.9	C-10 (Maj)
130.9	C-11 (Maj)	106.5	C-5 (Maj)	40.2	C-7 (Min)
130.8	C-11 (Min)	106.8	C-5 (Min)	39.7	C-7 (Maj)
125.9	C-8 (Maj)	84.1	C-2 (Maj)	32.7	C-13 (Maj)
125.7	C-8 (Min)	84.8	C-2 (Min)	31.9	C-13 (Min)
119.9	C-9 (Min)	67.9	C-3 (Min)	25.6	C-14 (Min)
119.73	C-9 (Maj)	67.2	C-3 (Maj)	25.3	C-14 (Maj)

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 339 (M_{81Br}⁺ Na⁺, 100), 337 (M_{79Br}⁺ Na⁺, 87)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₉ Br⁷⁹NaO₃ 337.0415, found 337.0427

(–)-9-Bromo-(2R)-tert-butyl-(7S),(8R)-epoxy-(6S)-methyl-1,4-dioxaspiro[4.(5R)]dec-9-en-6-ol [193]**CAS:** new compound**MF:** C₁₃H₁₉BrO₄**MW:** 319.2 g.mol⁻¹**Aspect:** yellow oil**[α]_D²⁰** – 4.7 (*c* 0.85, CHCl₃), *dr* ≥ 95:5

To a stirred solution of cyclohexa-2,4-dienol (*R,R,S*)-**187a** (81 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.) in CHCl₃ (3 mL) was added K₂CO₃ (48 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) and *m*CPBA (70%, 72 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h until total consumption of the starting material [TLC monitoring, petroleum ether/Et₂O (3:2)]. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting white solid was submitted to column chromatography, eluting with petroleum ether/Et₂O (4:1) to give **193** (84 mg, quantitative yield).

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3667	ν(O–H)	1146	ν(C–O–C)
1258	Breathing (epoxyde)	800	ν(C–Br)

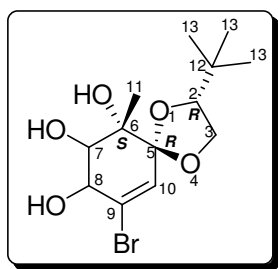
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.91	s	-	9H	H-13
1.27	s	-	3H	H-11
3.35	d	4.0	1H	H-7
3.60	dd	2.6, 4.1	1H	H-8
3.65	t	8.3	1H	H-3 _b
3.82	dd	6.1, 8.1	1H	H-2
4.05	dd	6.1, 8.2	1H	H-3 _a
6.00	d	2.1	1H	H-10

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
133.2	C-10	73.1	C-6	32.6	C-12
121.3	C-9	65.7	C-3	25.5	C-13
107.1	C-5	59.9	C-7	19.4	C-11
86.4	C-2	55.5	C-8		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 343 (*M*_{81Br}⁺ Na⁺, 100), 341 (*M*_{79Br}⁺ Na⁺, 98)
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₃H₁₉⁷⁹BrNaO₄ 341.0364, found 341.0372

9-Bromo-(2*R*)-tert-butyl-7,8-dihydroxy-(6*S*)-methyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]dec-9-en-6-ol
[195]
**CAS:** new compound**MF:** C₁₃H₂₁BrO₅**MW:** 337.2 g.mol⁻¹**Aspect:** colorless oil

To a stirred solution of **193** (10 mg, 31 μmol, 1.0 eq.) in 0.5 mL of MeOH/THF (1:4) was added 1 M HCl (0.1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h followed by dropwise addition of saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL). The ethereal layer was then dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography [cyclohexane/acetone (4:1)] gave **195** (10 mg, **95 %**).

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3544	ν(O–H)

- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.94	s	-	9H	H-13
1.25	s	-	3H	H-11
2.45	bs	-	1H	OH
2.97	bd	8.5	1H	OH
3.76	t	8.3	1H	H-2 or H-3
3.95	dd	6.2, 8.9	1H	H-2 or H-3
4.00	dd	5.5, 7.9	1H	H-7
4.11	dd	6.2, 8.3	1H	H-2 or H-3
4.66	dd	1.0, 5.1	1H	H-8
6.07	d	1.0	1H	H-10

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 699 (2 M_{81Br} Na⁺, 57), 697 (M_{81Br} + M_{79Br} Na⁺, 100), 695 (2 M_{79Br} Na⁺, 36), 361 (MNa⁺, 15), 359 (MNa⁺, 15)

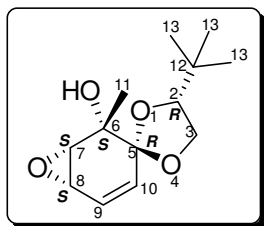
Procedure for reductive debromination

To a stirred solution of epoxy alcohol **193** (66 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (30 mL) was added AIBN (1.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.) and Bu₃SnH (83 µL, 0.31 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was then heated at reflux during 3 h before adding another 1.5 eq. of Bu₃SnH (83 µL, 0.31 mmol, 1.5 eq.). After 2 more hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and SiO₂ was added (490 mg). After stirring for 30 min at room temperature, the mixture was filtrated, rinsed with CH₂Cl₂ and evaporated to give **196** and **197**.

The mixture can be purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (95:5), to give pure **196** and **197** or directly used in the next step without further purification. The crude was then diluted in dry MeOH (3 mL) and K₂CO₃ (86 mg, 0.62 mmol, 3 eq. from **193**) was added to the resulting solution which was stirred at room temperature until total consumption of the bromohydrin [TLC monitoring, petroleum ether/acetone (4:1)]. The reaction mixture was then neutralized with a saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) and extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting oily residue was partitionned between hexane (10 mL) and acetonitrile (10 mL). The polar layer was then washed with hexane (2 × 10 mL) to remove all stannic salts and evaporated. The residu was then purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (95:5), to give (*R*)-**196** (46 mg, 65%).

Before ring closing reaction with Williamson procedure, a purification by column chromatography affords pure **196** and **197**.

(-)-(2*R*)-*tert*-butyl-(7*S*),(8*R*)-epoxy-(6*S*)-methyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]dec-9-en-6-ol[196]



CAS: new compound

MF: C₁₃H₂₀O₄

MW: 240.3 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

[α]²⁰_D – 62.3 (*c* 1.34, CHCl₃)

• **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3653	ν (O–H)	1148	ν (C–O–C)
1248	Breathing (epoxyde)		

• **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

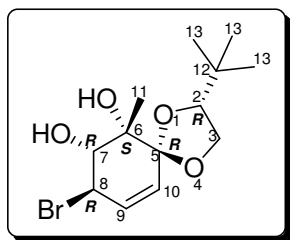
δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.90	s	-	9H	H-13
1.24	s	-	3H	H-11
2.93	bs	-	1H	OH
3.34	d	4.0	1H	H-7
3.60	dt	1.9, 4.2	1H	H-8
3.68	t	8.1	1H	H-3
3.83	dd	6.0, 7.9	1H	H-2
4.06	dd	6.1, 8.3	1H	H-3
5.70	dd	1.9, 10.0	1H	H-10
6.09	dd	3.8, 10.0	1H	H-9

• **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
134.3	C-10	73.6	C-6	32.7	C-12
126.5	C-9	65.7	C-3	25.5	C-13
106.6	C-5	59.2	C-7	19.5	C-11
86.2	C-2	48.7	C-8		

• **HRMS** (ESI) calcd for C₁₃H₂₀NaO₄ 263.1253, found 263.1257

(–)-8*R*-Bromo-7*R*-hydroxy-(2*R*)-*tert*-butyl-(6*S*)-methyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]dec-9-en-6-ol [197]



CAS: new compound

MF: C₁₃H₂₁BrO₄

MW: 321.2 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

[α]²⁰_D – 72.1 (c 0.85, CHCl₃)

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3467	ν(O–H)	760	ν(C–Br)

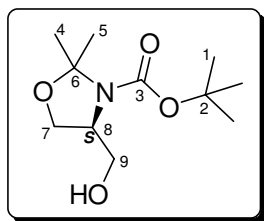
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.94	s	-	9H	H-13
1.40	s	-	3H	H-11
3.78	dd	8.1, 8.9	1H	H-3
3.94	dd	6.1, 8.9	1H	H-2
3.98	d	6.4	1H	H-7
4.10	dd	6.1, 8.1	1H	H-3
4.75	ddd	1.9, 2.9, 6.4	1H	H-8
5.57	dd	1.7, 10.2	1H	H-10
5.97	dd	2.8, 10.2	1H	H-9

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
130.0	C-9	78.0	C-7	32.6	C-12
128.7	C-10	76.7	C-6	25.5	C-13
107.2	C-5	67.2	C-3	19.8	C-11
86.7	C-2	51.8	C-8		

- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₃H₂₁⁷⁹BrNaO₄ 343.0515, found 343.0507

(4S)-4-Hydroxymethyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester [(S)-201]**CAS:** [108149-65-1]**MF:** C₁₁H₂₁NO₄**MW:** 231.2 g.mol⁻¹**Aspect:** colorless oil

[α]_D²⁰ + 31.2 (*c* 0.50, CHCl₃) [lit.¹⁴⁷ +24 (*c* 0.46, CHCl₃)

To a stirred solution of commercial 3-*tert*-butyl-(4*R*)-4-methyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-3,4-dicarboxylate **200** (1.02 g, 3.92 mmol, 1 eq.) in dry THF (10 mL) was added dropwise LiBH₄ (2 M in THF, 2 mL, 3.92 mmol, 1 eq.) at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred under nitrogen atmosphere at room temperature until TLC monitoring [petroleum ether/acetone (4:1)] indicated complete consumption of the starting material. The mixture was quenched with brine (15 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting oily residue was purified by flash chromatography, eluting with petroleum ether/acetone (85:15), to give (*S*)-**201** (902 mg, **quantitative yield**).

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3440	ν(O–H)	1696	ν(C=O)

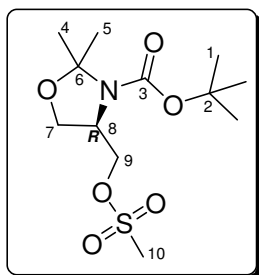
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.35-1.70	m	-	15H	
3.57-4.20	m	-	5H	

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
153.7	C-3	64.3	C-7	28.3	C-1
93.8	C-6	60.3	C-9	27.1	C-4 or C-5
80.9	C-2	59.2	C-8	24.4	C-4 or C-5

- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₁H₂₁NO₄Na 254.1368, found 254.1357

(4R)-4-Methylesulfonyloxymethyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester [(R)-202]**CAS:** new compound**MF:** C₁₂H₂₃NO₆S**MW:** 309.4 g.mol⁻¹**Aspect:** white solid**mp:** 83-85 °C**[α]_D²⁰** + 25.4 (c 0.54, CHCl₃)

To a stirred solution of alcohol (*S*)-**201** (768 mg, 3.3 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (16 mL) cooled at 0 °C was added dropwise Et₃N (0.92 mL, 6.6 mmol, 2 eq.) and methanesulfonyl chloride (0.38 mL, 4.95 mmol, 1.5 eq.). The solution was stirred 45 min at room temperature, under nitrogen atmosphere. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), dried over MgSO₄ and filtered. Evaporation of the solvent furnished (*R*)-**202** (417 mg, **quantitative yield**) which was used without further purification. The presence of two rotamers are shown by NMR at ambient temperature.

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1694	ν (C=O)	1369	ν (S=O)

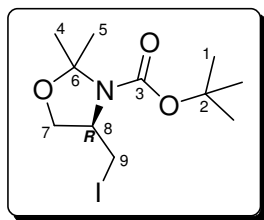
- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.49	s	-	9H	H-1
1.56	s	-	6H	H-4, H-5
3.04	s	-	3H	H-10
4.00-4.37	m	-	5H	H-7, H-8, H-9

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz) : * Asterisk denotes minor rotamer peaks

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
152.1	C-3	64.9*	C-9	28.3	C-1
151.3*	C-3	64.6	C-9	27.3	C-4 or C-5
94.3*	C-6	55.7	C-8	26.7*	C-4 or C-5
93.8	C-6	37.4*	C-10	24.2	C-4 or C-5
81.0	C-2	37.2	C-10	22.9*	C-4 or C-5
80.7*	C-2				
67.1	C-7				

- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₂₃NO₆SNa 332.1144, found 332.1133

(4*R*)-4-Iodomethyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester [(*R*)-203]

CAS: [1231672-20-0]

MF: C₁₁H₂₀INO₃MW: 341.2 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

[α]_D²⁰ – 12.7 (c 1.44, CHCl₃) [lit.¹⁴⁸ –5.5 (c 1.86, CHCl₃)

Lithium iodide (4.42 g, 33.0 mmol, 10 eq.) was added to a solution of (*R*)-**202** (1.01 g, 3.3 mmol, 1 eq.) in 20 mL of THF. The reaction was heated at 60 °C for 7 h followed by addition of 1 M Na₂S₂O₃ aqueous solution (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. Purification by column chromatography, eluting with petroleum ether/acetone (95:5), gave (*R*)-**203** (0.87 g, 78%). The presence of two rotamers are shown by NMR at ambient temperature.

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1703	ν(C=O)

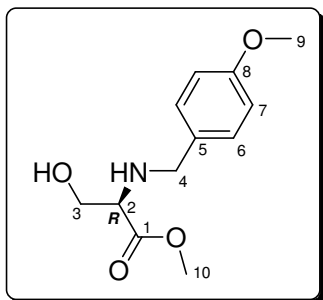
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.48	s	-	9H	H-1
1.57	s	-	3H	H-4 or H-5
1.61	s	-	3H	H-4 or H-5
3.10-3.52	m	-	2H	H-9
3.97-4.20	m	-	3H	H-7, H-8

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) : * Asterisk denotes minor rotamer peaks

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
152.1*	C-3	67.2	C-7	24.3	C-4 or C-5
151.3	C-3	59.0*	C-8	23.1*	C-4 or C-5
94.8*	C-6	58.9	C-8	6.8	C-9
94.3	C-6	28.4	C-1	6.7*	C-9
80.8	C-2	27.8*	C-4 or C-5		
80.3*	C-2	27.1	C-4 or C-5		

- HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₂₀NO₃INa 364.0386, found 364.0378

***N*-(*para*-Methoxybenzyl)-*D*-serine methyl ester [(*R*)-206]****CAS:** [153046-00-5]**MF:** C₁₂H₁₇NO₄**MW:** 239.3 g.mol⁻¹**Aspect:** white solid**mp:** 45-47 °C

[α]²⁰_D + 29.7 (*c* 1.39, CHCl₃) [lit.¹⁴⁹ + 40.78 (*c* 1.39, CHCl₃)

NaBH₃CN (1.2 g, 19.3 mmol, 1.5 eq.) and *para*-anisaldehyde (1.7 mL, 14.1 mmol, 1.1 eq.) were added to a cooled (0 °C) solution of methyl (2*R*)-amino-3-hydroxypropanoate hydrochloride **205** (2.00 g, 12.9 mmol, 1 eq.) in MeOH (100 mL) and acetic acid (1.5 mL, 25.7 mmol, 2 eq.). The reaction solution was stirred at 0 °C for 1 h and then at room temperature for a further 17.5 h. Solid NaHCO₃ (3.2 g, 38.6 mmol, 3 eq.) was added and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting white residue was partitioned between CH₂Cl₂ (120 mL) and H₂O (60 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (3:7) to give (*R*)-**206** (2.5 g, **80%**).

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3360	ν(O–H), ν(N–H)	1734	ν(C=O)
2850	ν(O–Me)		

- **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

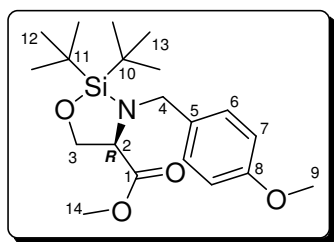
δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
2.39	bs	-	1H	OH
3.47	dd	4.2, 5.9	1H	H-2
3.63-3.90	m	-	10H	H-3, H-4, H-9, H-10
6.87	d	8.7	2H	H-7
7.27	d	8.9	2H	H-6

- **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
173.4	C-1	113.9	C-7	52.1	C-10
158.9	C-8	62.3	C-3	51.4	C-4
131.2	C-5	61.6	C-2		
129.5	C-6	55.2	C-9		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 262 (MNa⁺, 10), 501 (2M+Na⁺, 100)

(+)-Methyl-(*R*)-2,2-di-*tert*-butyl-3-(*para*-methoxybenzyl)-1,3,2-oxazasilolidine-4-carboxylate [(*R*)-208]



CAS: new compound

MF: C₂₀H₃₃NO₄Si

MW: 379.6 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

[α]_D²⁰ + 46 (*c* 0.87, CHCl₃)

To a stirred solution of (*R*)-**206** (1 g, 4.18 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (50 mL) cooled at 0 °C was added triethylamine (5.8 mL, 41.8 mmol, 10 eq.) and dropwise di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (1.5 mL, 4.6 mmol, 1.1 eq.). The solution was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere until TLC monitoring [cyclohexane/EtOAc (4:1)] indicated complete consumption of the starting material (1.5 h). The mixture was quenched over 30 min with water (20 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (9:1), to give (*R*)-**208** (1.19 g, 81 %).

• **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2856	ν (O–Me)	1748	ν (C=O)

• **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

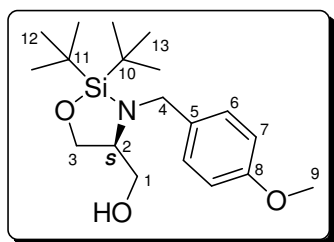
δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.12	s	-	9H	H-12 or H-13
1.14	s	-	9H	H-12 or H-13
3.40	s	-	3H	H-14
3.67	dd	5.5, 7.5	1H	H-2
3.79	s	-	3H	H-9
4.06	d	14.3	1H	H-4
4.10	dd	5.5, 9.4	1H	H-3
4.20	dd	7.5, 9.4	1H	H-3
4.38	d	14.5	1H	H-4
6.84	d	8.7	1H	H-7
7.25	d	8.7	1H	H-6

• **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
173.9	C-1	67.5	C-3	27.82	C-12 or C-13
158.6	C-8	61.2	C-2	27.77	C-12 or C-13
131.2	C-5	55.2	C-9	22.9	C-10 or C-11
129.6	C-6	51.3	C-14	22.0	C-10 or C-11
113.5	C-7	50.2	C-4		

• **HRMS** (ESI) calcd for C₂₀H₃₄NO₄Si 380.2257, found 380.2246

(–)-2,2-di-*tert*-Butyl-(4*S*)-hydroxymethyl-3-(*para*-methoxybenzyl)-1,3,2-oxazasilolidine [(*S*)-209]



CAS: new compound

MF: C₁₉H₃₃NO₃Si

MW: 351.6 g.mol^{–1}

Aspect: colorless oil

[α]²⁰_D – 3 (*c* 1.0, CHCl₃)

To a stirred suspension of NaBH₄ (280 mg, 6.60 mmol, 5 eq.) and anhydrous lithium chloride (250 mg, 6.60 mmol, 5 eq.) in EtOH (3 mL) was added a solution of (*R*)-**208** (500 mg, 1.32 mmol, 1 eq.) in THF (6 mL). The solution was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere until TLC monitoring [petroleum ether/EtOAc (4:1)] indicated complete consumption of the starting material. The reaction mixture was cooled at 0 °C and quenched with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/EtOAc (4:1), to give (*R*)-**209** (414 mg, **89%**).

• **IR** (neat)

Bands (cm ^{–1})	Assignment	Bands (cm ^{–1})	Assignment
3420	ν (O–H)	2859	ν (O–Me)

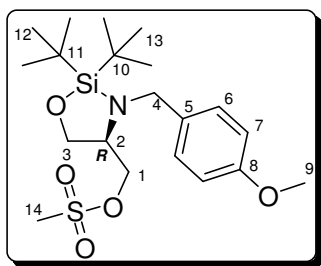
• **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.11	s	–	9H	H-12 or H-13
1.15	s	–	9H	H-12 or H-13
3.23-3.25	m	–	3H	H-1, H-2
3.81	s	–	3H	H-9
3.87	d	15.3	1H	H-4
3.90	dd	7.7, 9.5	1H	H-3
4.12	dd	6.2, 9.2	1H	H-3
4.39	d	15.3	1H	H-4
6.89	d	8.5	2H	H-7
7.36	d	8.5	2H	H-6

• **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
158.8	C-8	63.2	C-2	27.8	C-12 or C-13
134.1	C-5	61.9	C-1	23.2	C-10 or C-11
128.2	C-6	55.2	C-9	21.9	C-10 or C-11
114.1	C-7	51.0	C-4		
67.6	C-3	28.0	C-12 or C-13		

• **HRMS** (ESI) C₁₉H₃₄NO₃Si 352.2308, found 352.2305

2,2-di-tert-Butyl-(4*R*)-methanesulfonyloxymethyl-3-(*para*-methoxybenzyl)-1,3,2-oxazasilolidine [(*R*)-210]

CAS: new compound

MF: C₂₀H₃₅NO₅SSi

MW: 429.6 g.mol⁻¹
Aspect: colorless oil

To a stirred solution of alcohol (*S*)-**209** (340 mg, 0.97 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (13 mL) cooled at 0 °C was added dropwise Et₃N (0.27 mL, 1.90 mmol, 2 eq.) and methanesulfonyl chloride (0.09 mL, 1.20 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred 45 min at room temperature, under nitrogen atmosphere. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), dried over MgSO₄ and filtered. Evaporation of the solvent furnished (*R*)-**210** (417 mg, **quantitative yield**) which was used without further purification.

- IR** (neat)

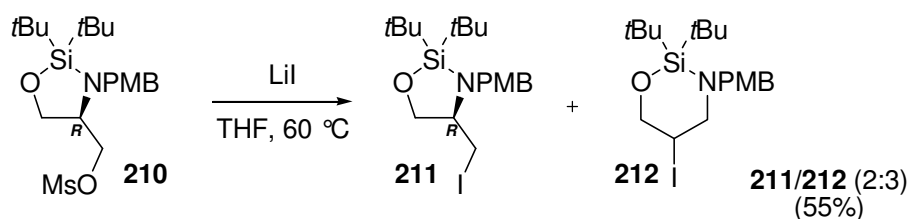
Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3420	ν (O–H)	2859	ν (O–Me)

- ¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.11	s	-	9H	H-12 or H-13
1.12	s	-	9H	H-12 or H-13
2.75	s	-	3H	H-14
3.35-3.43	m	-	1H	H-2
3.76-3.81	m	-	4H	H-1 or H-3, H-9
3.87	dd	4.5, 9.8	1H	H-1 or H-3
3.91	dd	3.7, 9.6	1H	H-1 or H-3
4.04	d	15.3	1H	H-4
3.18	dd	6.5, 9.9	1H	H-1 or H-3
4.27	d	15.1	1H	H-4
6.89	d	8.5	2H	H-7
7.31	d	8.7	2H	H-6

- HRMS** (ESI) C₂₀H₃₆NO₃Si (M–OMs + OMe) 366.2464, found 366.2477

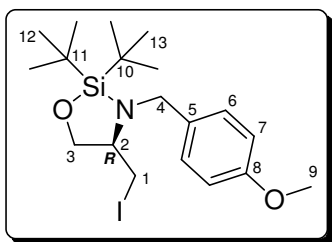
Procedure for the preparation for iodide **211** and **212**



Lithium iodide (1.18 g, 8.8 mmol, 10 eq.) was added to a solution of (*R*)-**210** (0.38 mg, 0.88 mmol, 1 eq.) in 4 mL of THF. The reaction was heated at 60 °C for 7 h followed by addition of 1 M Na₂S₂O₃ aqueous solution (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. Purification on neutral alumina, eluting with petroleum ether/EtOAc (4:1) gave a 2:3 mixture of **211** and **212** (0.23 g, **55%**).

A purification of **211** and **212** was performed on silica chromatography column, eluting with petroleum ether/EtOAc (8:2). But those compounds are unstable under acidic conditions, therefore neutral alumina chromatography column was used.

2,2-di-*tert*-Butyl-(4*R*)-iodomethyl-3-(*para*-methoxybenzyl)-1,3,2-oxazasilolidine [(*R*)-211]



CAS: new compound

MF: C₁₉H₃₂INO₂Si

MW: 461.4 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

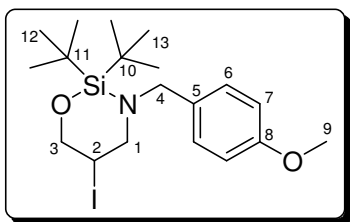
• ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.08	s	-	9H	H-12 or H-13
1.11	s	-	9H	H-12 or H-13
2.73	dd	9.2, 11.1	1H	H-1
2.98	dd	2.4, 9.2	1H	H-1
3.41-3.49	m	-	1H	H-2
3.77-3.84	m	-	4H	H-3, H-9
3.98	d	15.3	1H	H-4
4.24-4.31	m	-	2H	H-3, H-4
6.88	d	8.7	2H	H-7
7.28	d	8.7	2H	H-6

• ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
158.7	C-8	61.8	C-2	27.8	C-12 or C-13
133.1	C-5	55.3	C-9	23.3	C-10 or C-11
128.6	C-6	50.2	C-4	21.3	C-10 or C-11
114.1	C-7	27.9	C-12 or C-13	10.3	C-1
71.4	C-3				

2,2-di-*tert*-Butyl-4-iodo-3-(*para*-methoxybenzyl)-1,3,2-tetrahydroxazasiline [212]



CAS: new compound

MF: C₁₉H₃₂INO₂Si

MW: 461.4 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

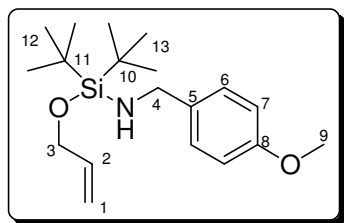
• ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.08	s	-	9H	H-12 or H-13
1.12	s	-	9H	H-12 or H-13
3.15-3.18	m	-	2H	H-1
3.82-3.89	m	-	4H	H-4, H-9
4.01-4.33	m	-	4H	H-2, H-3, H-9
6.90	d	8.7	2H	H-7
7.24	d	8.3	2H	H-6

• ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
158.6	C-8	57.0	C-1	28.0	C-12 or C-13
131.1	C-5	55.3	C-9	25.8	C-2
128.4	C-6	52.7	C-4	24.9	C-10 or C-11
113.9	C-7	28.6	C-12 or C-13	21.7	C-10 or C-11
71.2	C-3				

Silanamine [213]



CAS: new compound

MF: C₁₉H₃₃NO₂SiMW: 335.6 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

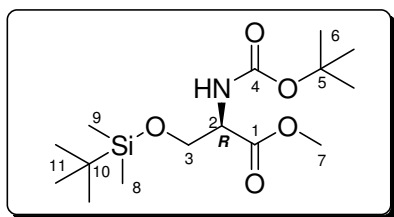
To a stirred solution of a 2:3 mixture of **211** and **212** (224 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) in dry Et₂O (5 mL) was added dropwise *t*BuLi (1.7 M, 0.63 mL, 1.18 mmol, 2.2 eq.) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 4 min and then a Et₂O (10 ml) solution of **103h** (152 mg, 0.53 mmol, 1.1 eq.) was added. The reaction mixture was warmed up to -50 °C over 1 h and stirred for 1 h. It was then hydrolyzed with a saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/acetone (98:2), to give **213** (154 mg, **94** %).

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.08	s	-	18H	H-12, H-13
3.39	bd	6.6	2H	H-3
3.80	s	-	3H	H-9
4.01	s	-	2H	H-4
4.96-5.07	m	-	2H	H-1
5.75-5.88	m	-	1H	H-2
6.84	d	8.7	2H	H-7
7.23	d	8.7	2H	H-6

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
158.2	C-8	116.3	C-1	49.3	C-3 or C-4
138.1	C-2	113.4	C-7	28.6	C-12, C-13
133.0	C-5	55.2	C-9	22.1	C-10, C-11
129.4	C-6	49.5	C-3 or C-4		

(R)-2-N-tert-Butoxycarbonylamino-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propionic acid methyl ester [(R)-215]

CAS: [112418-19-6]

MF: C₁₅H₃₁NO₅SiMW: 333.5 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

[α]_D²⁰ – 10.1 (*c* 3.2, CHCl₃) [lit.¹⁵⁰ – 19.2 (*c* 1.34, CHCl₃)

To a solution of Boc-Ser-Ome **214** (0.93 g, 4.3 mmol, 1 eq.) and triethylamine (0.66 mL, 4.7 mmol, 1.1 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added DMAP (0.26 g, 2.1 mmol, 0.5 eq.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.71 g, 4.7 mmol, 1.1eq.) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl aqueous solution (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, and evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/EtOAc (9:1) to give (*R*)-**215** (1.35 g, **94%**).

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3477	ν (N–H)	1753	ν (C=O)
2860	ν (O–Me)	1721	ν (C=O)

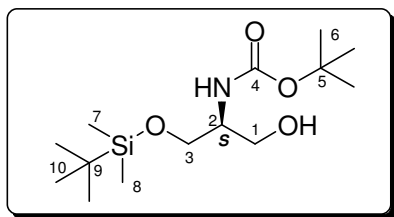
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.02	s	-	3H	H-8 or H-9
0.03	s	-	3H	H-8 or H-9
0.86	s	-	9H	H-11
1.46	s	-	9H	H-6
3.74	s	-	3H	H-7
3.81	dd	3.0, 10.0	1H	H-3
4.04	dd	2.6, 10.0	1H	H-3
4.35	m	-	1H	H-2
5.33	bd	8.1	1H	NH

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
171.1	C-1	52.1	C-7	-5.7	C-8 or C-9
155.3	C-4	28.2	C-6	-5.8	C-8 or C-9
79.7	C-5	25.6	C-11		
63.6	C-3	18.1	C-10		
55.5	C-2				

- ESIMS *m/z* (rel intensity) 356 (MNa⁺, 6), 300 (MNa⁺–*t*Bu, 21), 256 (MNa⁺–Boc, 100)

(S)-(2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxymethyl-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester [(S)-216]

CAS: [185692-85-7]

MF: C₁₄H₃₁NO₄SiMW: 305.5 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

[α]_D²⁰ – 14.7 (c 0.75, CHCl₃)

To a stirred solution of (*R*)-**215** (340 mg, 1.02 mmol, 1 eq.) in dry THF (5 mL) was added dropwise LiBH₄ (2 M in THF, 1.5 mL, 3.06 mmol, 3 eq.) at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred under nitrogen atmosphere at room temperature until TLC monitoring [petroleum ether/EtOAc (4:1)] indicated complete consumption of the starting material. The mixture was quenched with 1M HCl aqueous solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting oily residue was purified by flash chromatography, eluting with petroleum ether/EtOAc (9:1), to give (*S*)-**216** (250 mg, **80%**).

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3450 2859	ν (N–H) et ν (O–H) ν (O–Me)	1696	ν (C=O)

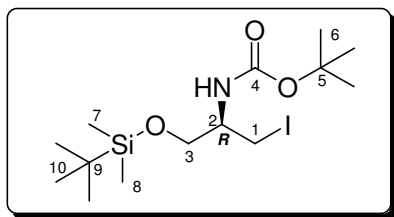
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.07	s	-	6H	H-7, H-8
0.90	s	-	9H	H-10
1.45	s	-	9H	H-6
2.69	bs	-	1H	OH
3.65-3.86	m	-	5H	H-1, H-2, H-3
5.14	bs	-	1H	NH

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
156.0	C-4	52.7	C-2	18.1	C-9
79.4	C-5	28.3	C-6	-5.62	C-7 or C-8
63.5	C-1 or C-3	25.7	C-10	-5.64	C-7 or C-8
63.4	C-1 or C-3				

- ESIMS *m/z* (rel intensity) 328 (MNa⁺, 16), 272 (MNa⁺–*t*Bu, 13), 228 (MNa⁺–Boc, 100)

(R)-(1-(tert-butylidimethylsilyloxymethyl)-2-iodo-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester [(R)-218]**CAS:** new compound**MF:** C₁₄H₃₀INO₃Si**MW:** 415.4 g.mol⁻¹**Aspect:** colorless oil

To a stirred solution of alcohol (*S*)-**216** (250 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) cooled at 0 °C was added dropwise Et₃N (0.23 mL, 1.6 mmol, 2.0 eq.) and methanesulfonyl chloride (0.08 mL, 1.1 mmol, 1.3 eq.). The solution was stirred 1 h at room temperature, under nitrogen atmosphere. The mixture was quenched with saturated aqueous 0.6 M HCl aqueous solution (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with 0.6 M HCl aqueous solution (10 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), water (10 mL), dried over MgSO₄ and filtered. Evaporation of the solvent furnished (*R*)-**217** (279 mg, **quantitative yield**) which was used without further purification. Lithium iodide (4.42 g, 33.0 mmol, 10 eq.) was added to a solution of (*R*)-**217** (272 mg, 0.71 mmol, 1 eq.) in THF (10 mL). The reaction was heated at 60 °C during 2 h followed by addition of 1M Na₂S₂O₃ (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. Purification by column chromatography, eluting with petroleum ether/acetone (95:5) gave (*R*)-**218** (199 mg, **68%**).

- IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3447 2859	ν(N-H) et ν(O-H) ν(O-Me)	1719	ν(C=O)

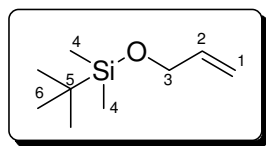
- ¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.08	s	-	6H	H-7, H-8
0.90	s	-	9H	H-10
1.45	s	-	9H	H-6
3.30	dd	6.8, 9.2	1H	H-1 or H-2 or H-3
3.38	dd	4.7, 10.4	1H	H-1 or H-2 or H-3
3.53-3.61	m	-	2H	H-1 or H-2 or H-3
3.83	dd	3.2, 9.6	1H	H-1 or H-2 or H-3
4.85	bd	7.2	1H	NH

- ^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz)

$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment
154.8	C-4	28.3	C-6	8.2	C-1
79.7	C-5	25.8	C-10	-5.4	C-7 or C-8
63.4	C-3	18.2	C-9	-5.5	C-7 or C-8
51.8	C-2				

- ESIMS** m/z (rel intensity) 438 (MNa^+ , 14), 382 ($\text{MNa}^+ - t\text{Bu}$, 10), 338 ($\text{MNa}^+ - \text{Boc}$, 26), 254 ($\text{MNa}^+ - t\text{Bu} - \text{HI}$, 14), 210 ($\text{MNa}^+ - \text{Boc} - \text{HI}$, 100)
- HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{INaSi}$ 438.0931, found 438.0935

tert-Butyl-dimethyl-(2-propene-1-yloxy)-silane [220]**CAS:** [85807-85-8]**MF:** C₉H₂₀OSi**MW:** 172.3 g.mol⁻¹**Aspect:** colorless oil

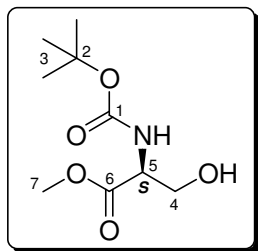
To a stirred solution of (**R**)-**218** (148 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq.) in dry Et₂O (2 mL) was added dropwise *t*BuLi (1.7 M, 0.7 mL, 1.2 mmol, 5.0 eq.) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 4 min and then a Et₂O (1 mL) solution of cyclohexanone (25 µL, 0.24 mmol, 1.0 eq.) was added. The reaction mixture was warmed up to 0 °C over 2 h. It was then hydrolyzed with a saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with petroleum ether/EtOAc (98:2), to give **220** (50 mg, **80 %**).

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.07	s	-	6H	H-4
0.89	s	-	9H	H-6
4.17	dt	1.9, 4.5	2H	H-3
5.08	dq	1.7, 10.4	1H	H-1
5.26	dq	1.9, 17.0	1H	H-1
5.92	ddt	4.7, 10.4, 17.0	1H	H-2

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
137.5	C-2	64.3	C-3	18.6	C-5
114.6	C-1	25.9	C-6	-5.3	C-4

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-serine methyl ester [(S)-214]

CAS: [2766-43-0]

MF: C₉H₁₇NO₅MW: 219.2 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

 $[\alpha]_D^{20} + 10.2$ (c 4.3, CHCl₃) [lit.¹⁵¹ $[\alpha]_D^{20} + 9.7$ (c 4.3, CHCl₃)]

To a stirred suspension of L-serine methyl ester hydrochloride (*S*)-**205** (2.0 g, 12.9 mmol, 1 eq.) in THF (20 mL) was added Et₃N (3.6 mL, 25.7 mmol, 2 eq.) and the resulting mixture was cooled to 0 °C. Boc₂O (2.8 g, 12.9 mmol, 1 eq.) in solution of THF (20 mL) was then added dropwise. After 15 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature [TLC monitoring, CH₂Cl₂/MeOH (9:1)]. Solvent was removed and the residue was partitioned between with Et₂O (40 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL). The aqueous layer was then extracted with Et₂O (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give (*S*)-**214** (2.8 g, **99 %**) that was used without further purification.

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3403	ν (O–H), ν (N–H)	1746, 1715	ν (C=O)
2979	ν (Csp ³ –H)	1514	δ (N–H)

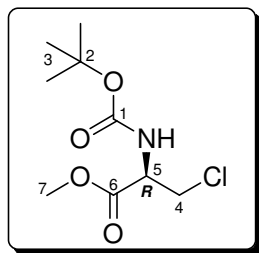
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.45	s	-	9H	H-3
2.37	bs	-	1H	OH
3.78	s	-	3H	H-7
3.87-4.00	m	-	2H	H-4
3.38	bs	-	1H	H-5
5.44	m	-	1H	NH

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
171.4	C-6	62.8	C-4	52.3	C-7
155.7	C-1	55.5	C-5	28.1	C-3
80.0	C-2				

- ESIMS *m/z* (rel intensity) 242 (MNa⁺, 10), 186 (MNa⁺–*t*Bu+H, 88), 142 (MNa⁺–Boc+H, 100)

(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-chloro-propionic acid methyl ester [(R)-225]

CAS: [651035-84-6]

MF: C₉H₁₆ClNO₄MW: 237.7 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

mp: 59-61 °C (lit.¹⁴² mp 62-64 °C)[α]_D²⁰ + 41.3 (c 1.5, CHCl₃) [lit.¹⁴² [α]_D²⁰ + 37.8 (c 1.5, CHCl₃)]

A solution of triphenylphosphine (3.68 g, 14.05 mmol, 1.1 eq.) and hexachloroethane (3.33 g, 14.05 mmol, 1.1 eq.) in dichloromethane (10 mL) was added in one portion to a solution of (*S*)-**214** (2.80 g, 12.77 mmol, 1 eq.) in dichloromethane (46 mL) under an atmosphere of nitrogen. The reaction was stirred at room temperature for 2 h, then quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL). The organic phase was separated and washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄, evaporated then triturated with Et₂O (10 mL). After filtration and evaporation the subsequent residue was purified on silica gel, eluting with petroleum ether/EtOAc (5:1), delivering (*R*)-**225** (2.7 g, 89%).

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3367	ν(N-H)	1754, 1715	ν(C=O)
2979	ν(Csp ³ -H)		

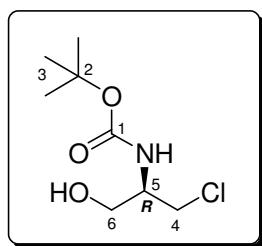
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.46	s	-	9H	H-3
3.81	s	-	3H	H-7
3.84	dd	3.2, 11.3	1H	H-4
3.97	dd	3.0, 11.1	1H	H-4
4.70-4.72	m	-	1H	H-5
5.42	d	5.9	1H	NH

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
169.5	C-6	54.4	C-5	45.4	C-4
154.9	C-1	52.8	C-7	28.2	C-3
80.4	C-2				

- ESIMS *m/z* (rel intensity) 262 (M_{37Cl} Na⁺, 7), 260 (M_{35Cl} Na⁺, 22), 224 (MNa⁺-HCl, 31), 204 (M_{35Cl} Na⁺-*t*Bu+H, 100), 160 (M_{35Cl} Na⁺-Boc+H, 17)

(R)-(2-Chloro-1-hydroxymethyl-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester [(R)-226]

CAS: [651035-90-4]

MF: C₈H₁₆ClNO₃MW: 209.7 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

mp: 68-69 °C

[α]²⁰_D – 2.9 (c 0.7, CHCl₃) [lit.¹⁴² [α]²¹_D – 4.6 (c 0.7, CHCl₃)]

Lithium borohydride (2 M in THF, 42.3 mL, 84.6 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise to a stirred solution of *R*-**225** (13.4 g, 56.4 mmol, 1 eq.) in THF (550 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon. The reaction was stirred for 14 h at room temperature [TLC monitoring petroleum ether/EtOAc (3:2)] then quenched with a saturated aqueous NH₄Cl (150 mL). The organic layer was then evaporated and the residue was diluted with Et₂O (100 mL). The aqueous layer was further extracted with Et₂O (2 × 100 mL). The combined organics were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄ and evaporated to give a gummy residue which was purified on silica gel, eluting with cyclohexane/EtOAc (6:4), giving the alcohol (*R*)-**226** (10.7 g, **90 %**).

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3420 2978	ν(O–H), ν(N–H) ν(Csp ³ –H)	1695	ν(C=O)

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

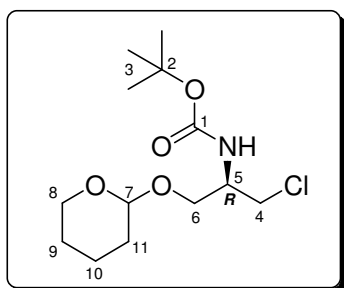
δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.45	s	-	9H	H-3
3.12	bs	-	1H	OH
3.64-3.93	m	-	5H	H-4, H-5, H-6
4.99	s	-	1H	NH

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
155.7	C-1	61.5	C-6	44.0	C-4
80.2	C-2	52.5	C-2	28.3	C-3

- ESIMS *m/z* (rel intensity) 234 (M_{37Cl}⁺ Na⁺, 10), 232 (M_{35Cl}⁺ Na⁺, 26), 196 (MNa⁺–HCl, 31), 176 (M_{35Cl}⁺ Na⁺–*t*Bu+H, 100), 140 (M_{35Cl}⁺ Na⁺–Boc+H, 17)

[2-Chloro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxymethyl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester [(*R*)-227**]**



CAS: [651036-01-0]

MF: C₁₃H₂₄ClNO₄MW: 293.8 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

mp: 38-40 °C

To a solution of *R*-**226** (962 mg, 4.6 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added 3,4-dihydro-2H-pyran (0.5 mL, 5.5 mmol, 1.2 eq.) followed by camphorsulfonic acid (53 mg, 0.23 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature overnight the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL) and extracted with Et₂O (3 × 40 mL) and the combined organic phase was washed with brine, and dried over MgSO₄. The solution was concentrated and the residue was chromatographed (97:3 cyclohexane/acetone) to afford **227** as a 1:1 diastereomeric mixture (1.27 g, **94%**).

- IR (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3340	ν (N-H)	1715	ν (C=O)
2941	ν (Csp ³ -H)		

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

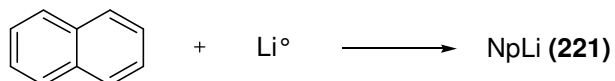
δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.39-1.89	m	-	15H	H-3, H-9, H-10, H-11
3.38-4.14	m	-	7H	H-4, H-5, H-6, H-8
4.55-4.67	m	-	1H	H-7
4.86-5.19	m	-	1H	NH

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) * Asterisk denotes diastereomer peaks

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
154.9	C-1, C-1*	61.6	C-8*	28.1	C-3, C-3*
99.2	C-7	50.8	C-5	26.6	C-9
98.4	C-7*	50.7	C-5*	25.1	C-9*
79.4	C-2, C-2*	43.9	C-4	19.3	C-10
65.7	C-6	43.7	C-4*	18.9	C-10*
65.4	C-6*	30.2	C-11		
62.3	C-8	30.1	C-11*		

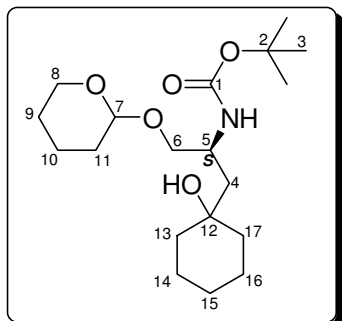
- ESIMS *m/z* (rel intensity) 318 (M_{37Cl} Na⁺, 7), 316 (M_{35Cl} Na⁺, 21), 280 (MNa⁺-HCl, 31), 260 (M_{35Cl} Na⁺-*t*Bu+H, 100), 216 (M_{35Cl} Na⁺-Boc+H, 17)

Procedure for the preparation of lithium naphthalenide



To a stirred solution of naphthalene (640 mg, 5 mmol, 1 eq.) in dry THF (10 mL) was added lithium wire (35 mg, 5 mmol, 1 eq.) under argon. The mixture was then sonicated until total dissolution of lithium to give a dark green solution of NpLi in THF (C = 0.5 M).¹⁴¹

[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester [228]



CAS: [651036-17-8]

MF: C₁₉H₃₅NO₅

MW: 357.5 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

*n*BuLi (0.29 mL, 0.41 mmol, 1.43 M in hexanes, 1.1 eq.) was added dropwise to a stirred solution of chloride **227** (110 mg, 0.37 mmol, 1 eq.) in dry THF (5 mL) at -78 °C under an atmosphere of argon. Stirring was continued for 15 min, followed by the dropwise addition of LiNp (2.2 mL, 1.1 mmol, 0.5 M in THF, 3 eq.) over 5 min. The dark solution was stirred at -78 °C for 2 h. Subsequently cyclohexanone (116 µL, 1.1 mmol) was added dropwise to the solution causing decolorisation. The reaction mixture was kept cold (*ca.* -78°C to -40°C) overnight then quenched with saturated solution NH₄Cl (1 mL) and allowed to warm to room temperature. The reaction was diluted with EtOAc (20 mL) and saturated aqueous NH₄Cl (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 15 mL). The combined organics were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give a crude product which was purified by flash chromatography, eluting with petroleum ether/EtOAc (7:3) to give **228** (106 mg, **80%**).

• **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3456	ν (O-H), ν (N-H)	1744	ν (C=O)

• **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

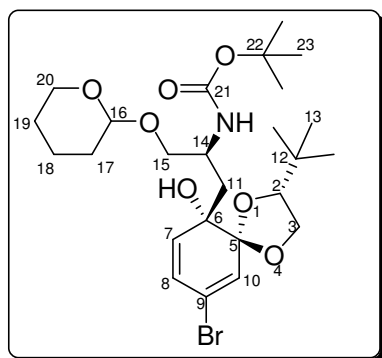
δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.31	m	-	27H	OH
3.06	bs	-	1H	
3.38-3.51	m	-	2H	
3.69	dt	4.2, 9.8	1H	
3.76-4.4	m	-	2H	
4.52-4.56	m	-	1H	NH
5.01-5.18	m	-	1H	

- ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) * Asterisk denotes diastereomer peaks

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
156.1	C-1, C-1*	62.4	C-8*	30.4	C-9*
99.7	C-7	46.8	C-5	28.4	C-3, C-3*
98.9	C-7*	46.6	C-5*	26.8	C-15
79.6	C-2	44.5	C-13, C-17	25.8	C-15*
79.5	C-2*	44.4	C-13*, C-17*	22.2	C-16, C-14
71.6	C-6	38.2	C-4	22.1	C-16*, C-14*
71.0	C-6*	38.1	C-4*	19.8	C-10
70.3	C-12	37.9	C-11	19.4	C-10*
70.2	C-12*	37.8	C-11*		
62.8	C-8	30.6	C-9		

- ESIMS** m/z (rel intensity) 380 (MNa⁺, 100), 273 (MH⁺–THP, 35), 255 (MH⁺–THP–H₂O, 27)

[2-[(6*S*)-(9-Bromo-(2*R*)-*tert*-butyl-6-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dienyl)]-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl]-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester [229]



CAS: new compound

MF: C₂₅H₄₀BrNO₇

MW: 546.5 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

procedure: see **228** where cyclohexanone is replaced by (*R,R*)-**103h**

• **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3508, 3388	ν (N–H) et ν (O–H)	1174	ν (C–O–C)
1714	ν (C=O)	763	ν (C–Br)

• **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.88	s	-	9H	H-13
1.44	s	-	9H	H-23
1.48-1.94	m	-	8H	H-11, H-17, H-18, H-19
3.41	dd	4.0, 9.8	1H	
3.46-3.51	m	-	1H	
3.65	dd	5.3, 10.0	1H	
3.70-3.89	m	-	4H	
4.09	dd	6.2, 7.9	1H	H-2 or H-3
4.55-4.68	m	-	1H	H-16
5.21	bs	-	1H	NH
5.88	dd	1.7, 10.2	1H	H-8
5.95-6.04	m	-	2H	H-7, H-10

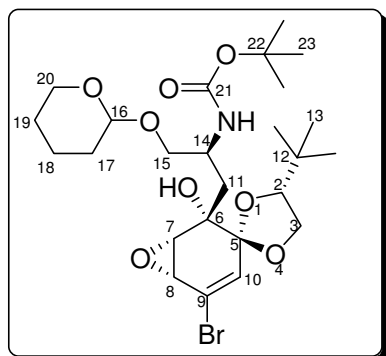
• **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz) only one diastereomer is shown

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
155.8	C-21	85.7	C-2	32.8	C-12
138.0	C-7	79.3	C-22	30.5	C-11
129.5	C-10	76.2	C-6	30.1	C-17 or C-19
126.5	C-8	70.7	C-15 or C-20	28.4	C-23
119.7	C-9	66.4	C-3	26.9	C-17 or C-19
110.6	C-5	62.4	C-15 or C-20	25.4	C-13
99.2	C-16	47.9	C-14	19.5	C-18

• **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 1117 (2 M_{81Br} Na⁺, 60), 1115 (M_{81Br} + M_{79Br} Na⁺, 100), 1113 (2 M_{79Br} Na⁺, 40), 570 (M_{81Br} Na⁺, 75), 568 (M_{79Br} Na⁺, 70), 490 (MNa⁺–Br+H, 15)

• **HRMS** (ESI) calcd for C₂₅H₄₀⁷⁹BrNNaO₇ 568.1886, found 568.1879

[2-[(6S)-(9-Bromo-(2R)-tert-butyl-(7S),(8R)-epoxy-6-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.(5R)]deca-9-dienyl)]-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester [230]



CAS: new compound

MF: C₂₅H₄₀BrNO₈

MW: 562.5 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

To a stirred solution of **229** (26 mg, 48 μmol) in CHCl₃ (1 mL) was added K₂CO₃ (9 mg, 62 μmol) and *m*-CPBA (70%, 12 mg, 48 μmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight until total consumption of the starting material [TLC monitoring, petroleum ether/acetone (4:1)]. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting white solid was submitted to column chromatography, eluting with cyclohexane/Acetone (95:5) to give **230** (8 mg, 30%).

• **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3520, 3390 1711	ν(N-H) et ν(O-H) ν(C=O)	1172 734	ν(C-O-C) ν(C-Br)

• **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

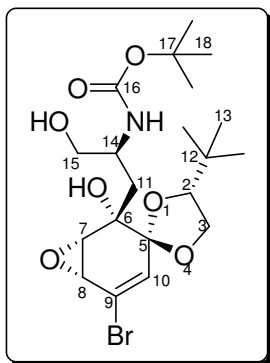
δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.90	s	-	9H	H-13
1.44	s	-	9H	H-23
1.44-2.01	m	-	8H	H-11, H-17, H-18, H-19
3.13	bs	-	1H	OH
3.39	dd	5.1, 9.8	1H	
3.49-3.55	m	-	1H	
3.60-3.66	m	-	3H	
3.74	dd	4.1, 8.9	1H	
3.79-3.86	m	-	2H	
4.00-4.05	m	-	2H	
4.06	t	3.0	1H	H-16
5.04	bs	-	1H	NH
6.01	d	1.9	1H	H-10

- ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) only one diastereomer is shown

$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment
155.5	C-21	75.7	C-6	32.6	C-17 or C-18 or C-19
133.3	C-10	70.6	C-15	31.2	C-17 or C-18 or C-19
121.9	C-9	65.8	C-3	30.4	C-12
107.3	C-5	62.1	C-20	29.7	C-17 or C-18 or C-19
98.9	C-16	58.2	C-7 or C8	28.4	C-23
86.7	C-22	55.7	C-7 or C-8	25.5	C-13
86.5	C-2	46.7	C-14	19.3	C-18

- **ESIMS** m/z (rel intensity) 1149 ($2\text{M}_{^{81}\text{Br}}\text{Na}^+$, 49), 1147 ($\text{M}_{^{81}\text{Br}} + \text{M}_{^{79}\text{Br}}\text{Na}^+$, 100), 1145 ($2\text{M}_{^{79}\text{Br}}\text{Na}^+$, 47), 586 ($\text{M}_{^{81}\text{Br}}\text{Na}^+$, 51), 584 ($\text{M}_{^{79}\text{Br}}\text{Na}^+$, 48)
- **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}^{79}\text{BrNNaO}_8$ 584.1835, found 584.1817

[2-[(6*S*)-(9-Bromo-(2*R*)-*tert*-butyl-(7*S*),(8*R*)-epoxy-6-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-9-dienyl)]-1-hydroxymethyl-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester [231]



CAS: new compound

MF: C₂₀H₃₂BrNO₇

MW: 478.4 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

Montmorillonite K-10 (100 mg) was added to a stirred solution of ketals **228** (10 mg, 18 μmol, 1 eq.) in dichloromethane (3 mL) at room temperature. After completion of the reaction (15 min), the solution was filtered, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography to give **229** (9 mg, **quantitative yield**).

• **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3384	ν(N-H) et ν(O-H)	1153	ν(C-O-C)
1686	ν(C=O)		

• **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz)

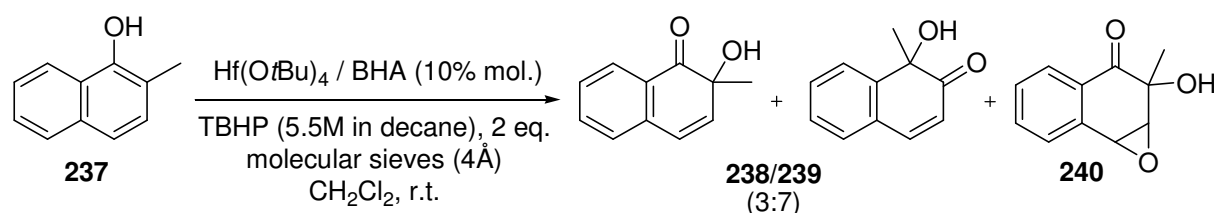
δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
0.94	s	-	9H	H-13
1.25	s	-	2H	H-11
1.50	s	-	9H	H-18
3.31-3.37	m	-	1H	H-14
3.67-3.74	m	-	1H	H-7
3.72	t	8.3	1H	H-3
3.77-3.84	m	-	2H	H-15
3.97	dd	6.0, 8.1	1H	H-2
4.10	dd	6.0, 8.1	1H	H-3
5.08	d	3.8	1H	H-8
6.16	s	-	1H	H-10

- ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) only one diastereomer is shown

$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment
155.0	C-16	75.8	C-7	32.5	C-12
133.5	C-10	72.5	C-6	29.7	C-11
121.5	C-9	66.1	C-3	28.3	C-18
106.3	C-5	64.1	C-15	25.6	C-13
86.8	C-2	63.6	C-8		
82.0	C-17	54.8	C-14		

- ESIMS** m/z (rel intensity) 983 ($2\text{M}_{^{81}\text{Br}}\text{Na}^+$, 78), 981 ($\text{M}_{^{81}\text{Br}} + \text{M}_{^{79}\text{Br}}\text{Na}^+$, 100), 979 ($2\text{M}_{^{79}\text{Br}}\text{Na}^+$, 94), 502 ($\text{M}_{^{81}\text{Br}}\text{Na}^+$, 52), 500 ($\text{M}_{^{79}\text{Br}}\text{Na}^+$, 66)
- HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}^{79}\text{BrNNaO}_7$ 500.1254, found 500.1262

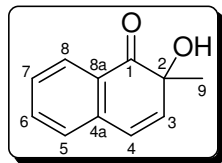
General procedure for metal/BHA complex-mediated asymmetric HPD



To a stirred solution of BHA ligand **236** or **241** (0.1 eq.) in dichloromethane (1 mL) was added $\text{Hf}(\text{OtBu})_4$ (7.7 μL , 0.02 mmol, 0.1 eq.). The mixture was stirred 30 min at room temperature to form the metal/BHA complex. Then, molecular sieves 4 Å (10 mg) and 2-methylnaphthol **237** (30 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) and TBHP (5.5 M in decane, 69.0 μL , 0.38 mmol, 2 eq.) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature until total consumption of the starting material [TLC monitoring, hexane/acetone (4:1)] (typically overnight). The solvent was removed under reduced pressure and the resulting white solid was submitted to column chromatography, eluting with hexane/acetone (9:1) to give a (3:7) mixture of **238:239** as a reddish oil. Its analytical chiral HPLC separation was performed using a Chiralcel AS-H column, eluting with *n*-hexane/*iso*-propanol (8:2) at a flow rate of 0.5 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, and a detection at a λ_{max} of 231 nm).

For the preparation of ligands **236** see Yamamoto *et al.*¹⁴³ and for the ligands **241**, see Yamamoto *et al.*¹⁵² and Fukuyama *et al.*¹⁵³

2-Hydroxy-2-methyl-(2*H*)-naphthalen-1-one [238]



CAS: [141982-21-0]

MF: C₁₁H₁₀O₂

MW: 174.2 g.mol⁻¹

Aspect: reddish oil

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3452	v (O-H)	1692	v (C=O)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 500 MHz

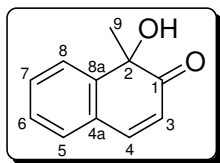
δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.45	s	-	3H	H-9
2.46	bs	-	1H	OH
6.32	d	9.8	1H	H-3
6.48	d	9.8	1H	H-4
7.22	d	7.6	1H	H-7
7.36	d	7.6	1H	H-5
7.59	dt	1.1, 7.5	1H	H-6
7.98	d	7.5	1H	H-8

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 125 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
204.2	C-1	128.2	C-8	124.2	C-4
137.8	C-4a	128.1	C-7	75.3	C-2
137.0	C-6	127.5	C-5	28.5	C-9
135.2	C-8a	127.2	C-3		

- **EIMS** *m/z* (rel. Intensity) 174 (M⁺, 9), 131 (17), 28 (100)

1-Hydroxy-1-methyl-(1*H*)-naphthalen-2-one [239]



CAS: [57565-12-5]

MF: C₁₁H₁₀O₂

MW: 174.2 g.mol⁻¹

Aspect: reddish oil

- **IR** (neat)

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3452	ν (O–H)	1656	ν (C=O)

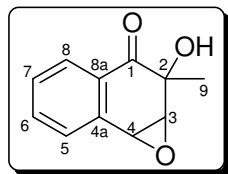
- **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz)

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.55	s	-	3H	H-9
6.20	d	9.8	1H	H-3
7.28-7.34	m	-	2H	H-6, H-7
7.43	d	9.5	1H	H-5 or H-8
7.42-7.46	m	-	1H	H-5 or H-8
7.72	d	9.7	1H	H-4

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 125 MHz

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
205.3	C-1	129.4	C-7	122.4	C-8a
146.0	C-4	128.3	C-6	77.1	C-2
145.1	C-4a	127.8	C-5	33.1	C-9
130.7	C-8	125.5	C-3		

3,4-Dihydro-3,4-epoxy-2-ydroxy-2-methyl-(2*H*)-naphthalen-1-one [240]



CAS: [1175538]

MF: C₁₁H₁₀O₃

MW: 190.2 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3452	v (O-H)	1702	v (C=O)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 500 MHz

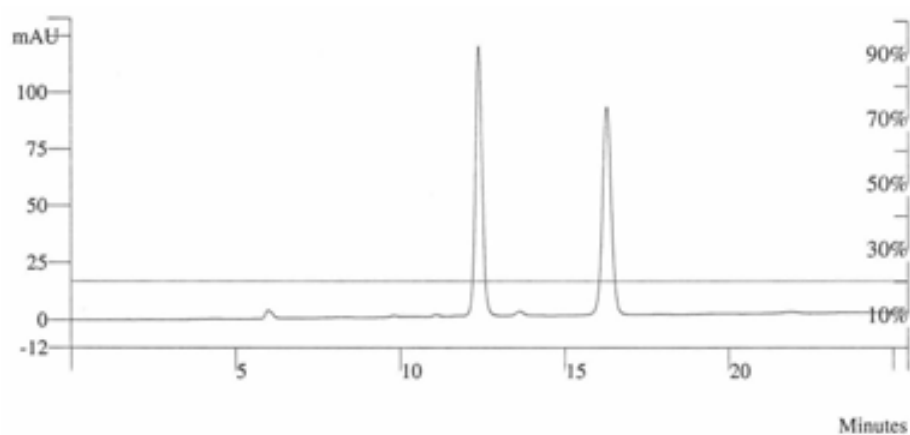
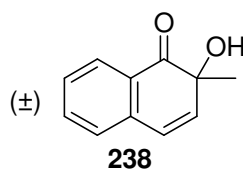
δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.33	s	-	3H	H-9
3.89	d	4.0	1H	H-3
3.90	s	-	1H	OH
4.12	d	4.0	1H	H-4
7.50-7.53	m	-	1H	H-6
7.60-7.64	m	-	2H	H-5, H-7
7.90	d	7.6	1H	H-8

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 125 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
198.9	C-1	129.7	C-8	57.0	C-3
138.5	C-4a	129.6	C-5	52.9	C-4
133.9	C-8a	128.3	C-7	24.2	C-9
130.2	C-6	75.2	C-2		

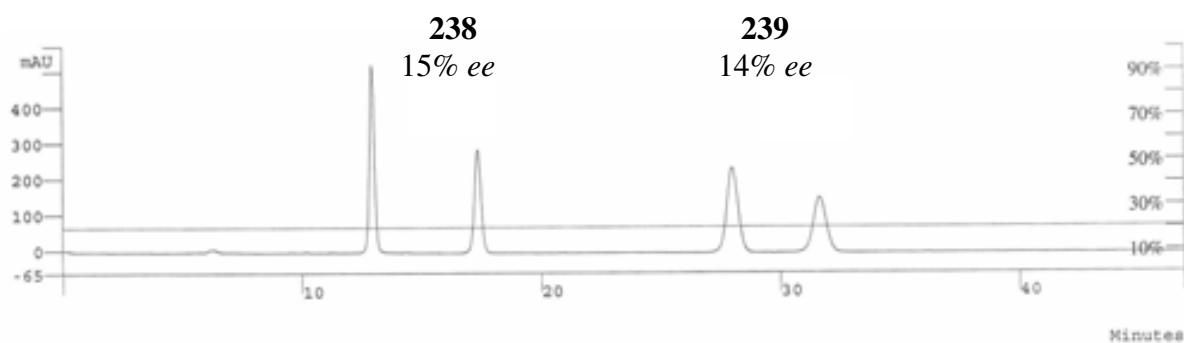
Chromatogram was shown only for significant *ee*

Table 8, entry 3 (standard)



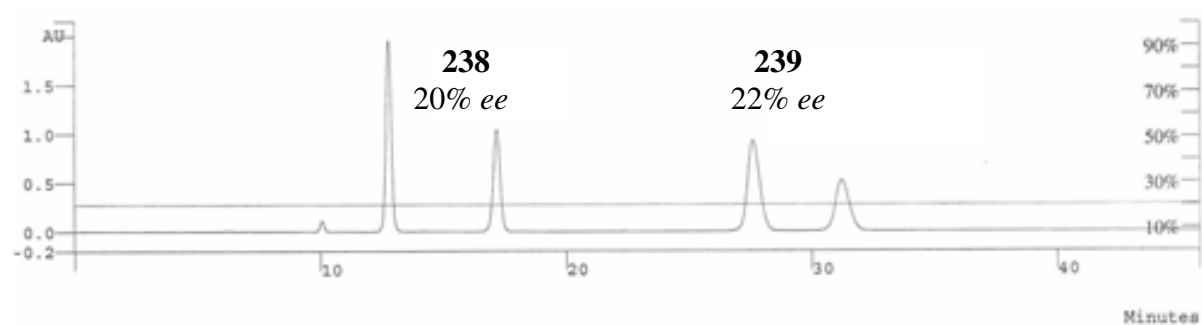
Peak No	Result ()	Ret Time (min)	Time Offset (min)	Peak Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
1	50.0728	12.387	0.000	8794050	0.00	BB	13.1
2	49.9271	16.280	0.000	8768461	0.00	BB	17.2
99.9999			0.000	17562512			

Table 8, entry 5



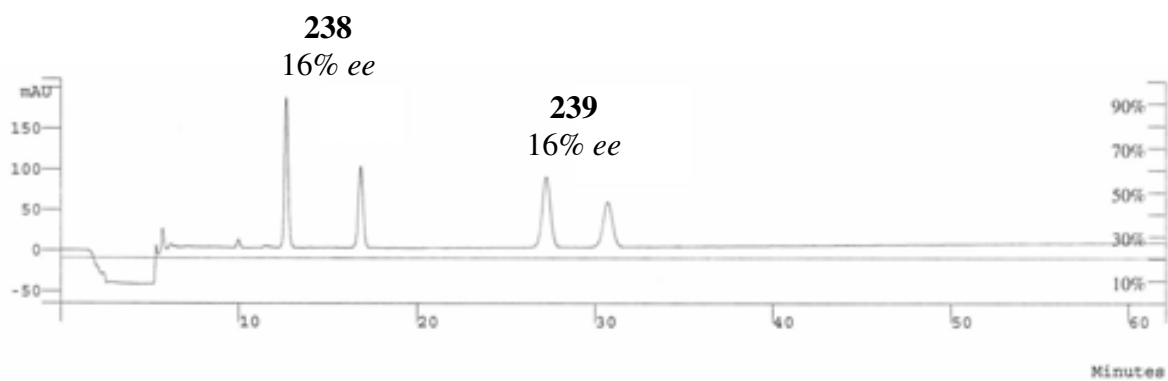
Peak No	Peak Name	Result ()	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes	Group
1		28.1608	12.920	0.000	39046012	0.00	BB	13.1		0
2		20.9235	17.347	0.000	29011220	0.00	BB	17.9		0
3		29.1320	27.987	0.000	40392596	0.00	BB	30.8		0
4		21.7837	31.640	0.000	30203966	0.00	BB	35.4		0
Totals		100.0000		0.000	138653792					

Table 8, entry 6



Peak No	Peak Name	Result ()	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes	Group
1		29.6917	12.760	0.000	157790480	0.00	BB	14.4		0
2		19.7308	17.160	0.000	104855376	0.00	BB	18.0		0
3		30.9751	27.587	0.000	164610352	0.00	BB	32.2		0
4		19.6024	31.187	0.000	104172616	0.00	BB	36.4		0
Totals		100.0000		0.000	531428800					

Table 9, entry 4



Peak No	Peak Name	Result ()	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes	Group
1		27.9570	12.653	0.000	13330720	0.00	BB	12.9		0
2		20.3268	16.840	0.000	9692399	0.00	BB	17.3		0
3		30.0121	27.267	0.000	14310610	0.00	BB	29.9		0
4		21.7041	30.707	0.000	10349143	0.00	BB	34.0		0
Totals		100.0000		0.000	47682872					

Table 9, entry 6

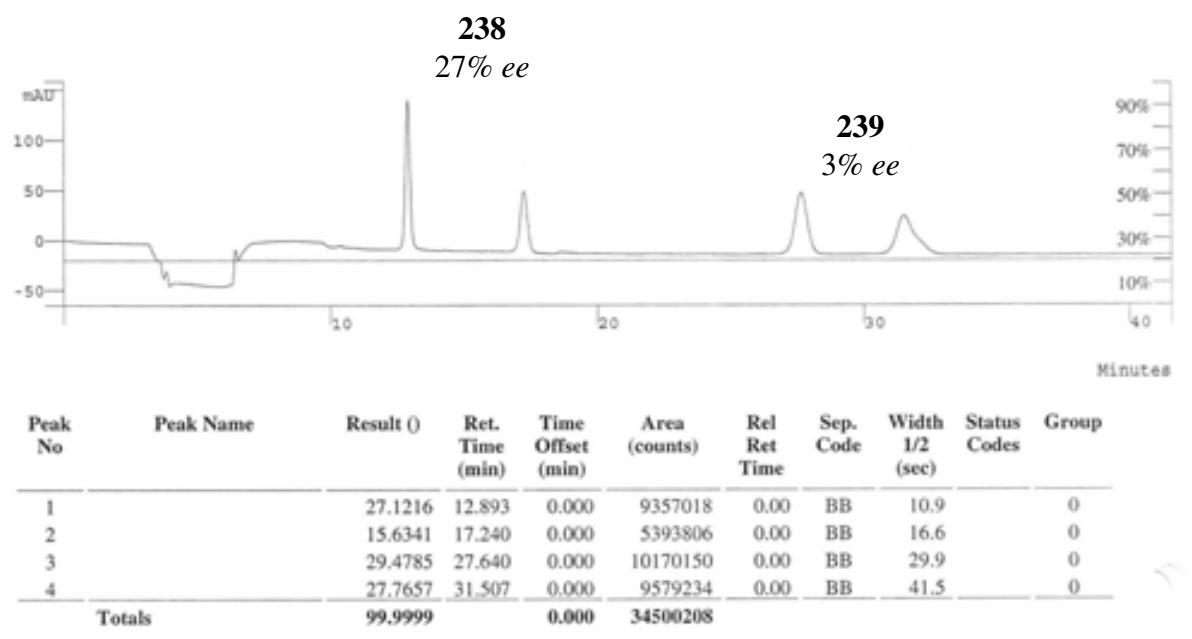


Table 9, entry 8

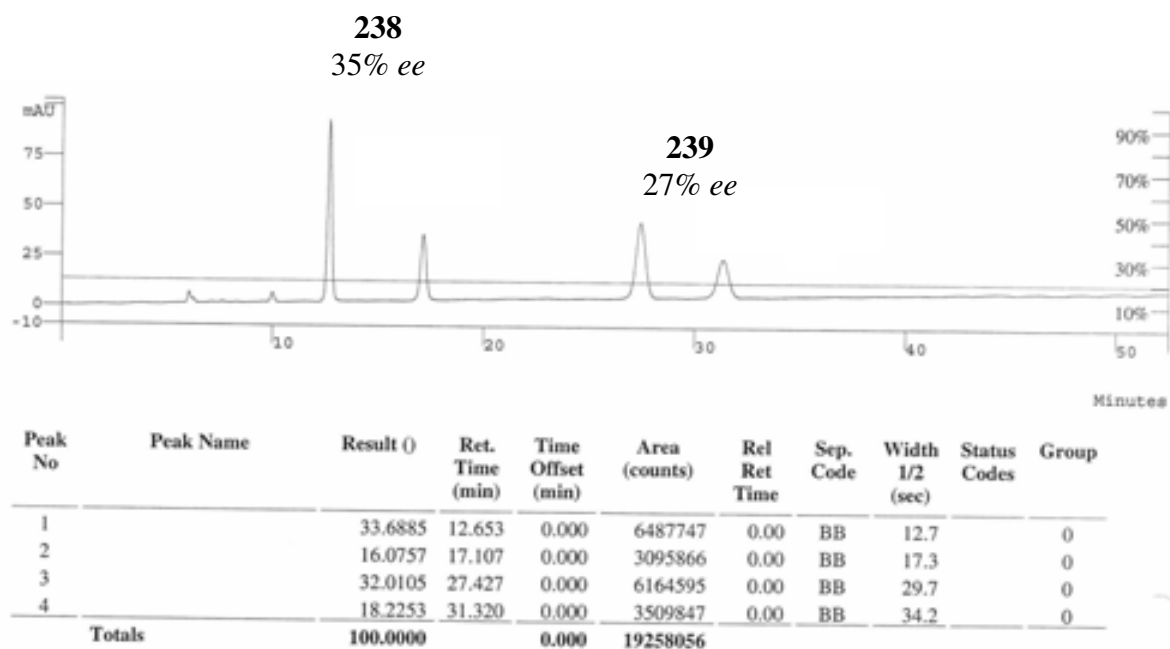
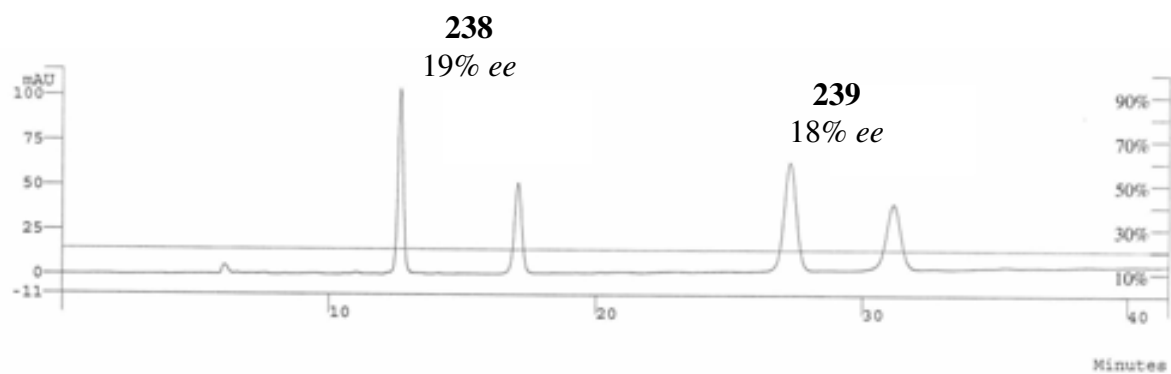


Table 9, entry 11



Peak No	Peak Name	Result ()	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes	Group
1		25.2594	12.653	0.000	7395656	0.00	BB	12.7		0
2		17.2674	17.080	0.000	5055705	0.00	BB	17.8		0
3		33.9600	27.293	0.000	9943088	0.00	BB	29.8		0
4		23.5132	31.160	0.000	6884387	0.00	BB	34.4		0
Totals		100.0000		0.000	29278836					

Références bibliographiques

1. Leopoldini, M.; Marino, T.; Russo, N.; Toscano, M. Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4916-4922.
2. Wright, J. S.; Johnson, E. R.; DiLabio, G. A. Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1173-1183.
3. Bors, W.; Michel, C. Antioxidant capacity of flavanols and gallate esters: pulse radiolysis studies. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *27*, 1413-1426.
4. Pietta, P.-G. Flavonoids as Antioxidants. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1035-1042.
5. Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. Cyclohexadienone ketals and quinols: four building blocks potentially useful for enantioselective synthesis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1430.
6. Quideau, S. Oxidative conversion of arenols to *ortho*-quinols and *ortho*-quinone monoketals - A useful tactic in organic synthesis. In *Modern Arene Chemistry*; Astruc, D. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, 539-573.
7. Quideau, S.; Pouységu, L. Synthetic uses of orthoquinone monoketals and their orthoquinol variants. A review. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617-680.
8. Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. Chemical and electrochemical oxidative activation of arenol derivatives for carbon-carbon bond formation. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113-148.
9. Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. Hypervalent iodine-mediated phenol dearomatization in natural product synthesis. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235-2261.
10. Swenton, J. S. Chemistry of quinone bis- and monoketals. *Chem. Quinonoid Compd.* **1988**, *2*, 899-962.
11. Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. Highly Diastereoselective Synthesis of *Ortho*-quinone Monoketals through λ^3 -Iodane-Mediated Oxidative Dearomatization of Phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552-3555.
12. Rodriguez, S.; Wipf, P. Oxidative spiroacetalizations and spirolactonizations of arenes. *Synthesis* **2004**, 2767-2783.
13. Carlini, R.; Higgs, K.; Older, C.; Randhawa, S.; Rodrigo, R. Intramolecular Diels-Alder and Cope Reactions of *o*-Quinonoid Monoketals and Their Adducts: Efficient Syntheses of ($\pm$)-Xestoquinone and Heterocycles Related to Viridin. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330-2331.

14. Gao, S. Y.; Ko, S.; Lin, Y. L.; Peddinti, R. K.; Liao, C. C. Inverse-electron-demand Diels-Alder reactions of masked o-benzoquinones with enol ethers and styrene. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297-308.
15. Gao, S.-Y.; Lin, Y.-L.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Diels-Alder reactions of masked o-benzoquinones with electron-rich dienophiles. Highly regio- and stereoselective synthesis of bicyclo [2.2.2]octenone derivatives. *Synlett* **2000**, 421-423.
16. Hou, H.-F.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. Complete π -Facial Diastereoselectivity in Diels-Alder Reactions of Dissymmetric 2,4-Cyclohexadienones. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2477-2480.
17. Liang, H.; Ciufolini, M. A. Tandem Phenolic Oxidative Amidation-Intramolecular Diels-Alder Reaction: An Approach to the Himandrine Core. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1760-1763.
18. Liao, C. C.; Wei, C. P. Photochemistry of masked o-benzoquinones. A novel entry to cyclopentenone derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4553-4556.
19. Quinkert, G.; Scherer, S.; Reichert, D.; Nestler, H. P.; Wennemers, H.; Ebel, A.; Urbahns, K.; Wagner, K.; Michaelis, K. P.; Wiech, G.; Prescher, G.; Bronstert, B.; Freitag, B. J.; Wicke, I.; Lisch, D.; Belik, P.; Crecelius, T.; Horstmann, D.; Zimmermann, G.; Bats, J. W.; Durner, G.; Rehm, D. Stereoselective ring opening of electronically excited cyclohexa-2,4-dienones. Cause and effect. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1683-1772.
20. Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. 2-Alkoxyarenol-derived orthoquinols in carbon-oxygen, carbon-nitrogen and carbon-carbon bond-forming reactions. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.
21. Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Quideau, S. Iodine(III)-mediated generation of nitrogen-tethered orthoquinol acetates for the construction of oxygenated indole, quinoline, and phenanthridine alkaloid motifs. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425-3436.
22. Miller, B. Rearrangements of cyclohexadienones. *Mech. Mol. Migr.* **1968**, *1*, 247-313.
23. Gagnepain, J.; Mereau, R.; Dejugnac, D.; Leger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouységu, L.; Quideau, S. Regio- and stereoselectivities in Diels-Alder cycloaddimerizations of orthoquinonoid cyclohexa-2,4-dienones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493-6505.
24. Carman, R. M.; Lambert, L. K.; Robinson, W. T.; Van Dongen, J. M. A. M. 3,10-Dihydroxydielmentha-5,11-diene-4,9-dione. A diterpenoid (bismonoterpenoid?) with a novel carbon skeleton. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 1843-50.
25. Liao, Y.-H.; Xu, L.-Z.; Yang, S.-L.; Dai, J.; Zhen, Y.-S.; Zhu, M.; Sun, N.-J. Three cyclohexene oxides from *Uvaria grandiflora*. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 729-732.
26. Su, B.-N.; Zhu, Q.-X.; Jia, Z.-J. Aquaticol, a novel bis-sesquiterpene from *Veronica anagallis-aquatica*. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 357-358.

27. Su, B.-N.; Yang, L.; Gao, K.; Jia, Z.-J. Aquaticol, a bis-sesquiterpene and iridoid glucosides from *Veronica anagallis-aquatica*. *Planta Med.* **2000**, *66*, 281-283.
28. Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. An unusual dimeric sesquiterpene and other constituents from Chilean *Baccharis* species. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1597-1601.
29. Nicolaou, K. C.; Jautelat, R.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Simonsen, K. B. Studies towards Trichodimerol: Novel Cascade Reactions and Polycyclic Frameworks. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3651-3665.
30. Nicolaou, K. C.; Simonsen, K. B.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. Biomimetic Explorations Towards the Bisorbicillinoids: Total Synthesis of Bisorbicillinol, Bisorbibutenolide, and Trichodimerol. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555-3559.
31. Sperry, S.; Samuels, G. J.; Crews, P. Vertinoid Polyketides from the Saltwater Culture of the Fungus *Trichoderma longibrachiatum* Separated from a *Haliclona* Marine Sponge. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10011-10014.
32. Tanaka, M.; Nara, F.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T.; Ogita, T. Structural Elucidation of Scyphostatin, an Inhibitor of Membrane-Bound Neutral Sphingomyelinase. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7871-7872.
33. Stevens, R. The Chemistry of Hop Constituents. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 19-71.
34. Mizobuchi, S.; Sato, Y. Antifungal activities of hop bitter resins and related compounds. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 399-403.
35. Lintner, C. J.; Schnell, J. To the knowledge of the bitter principles of the hops. [machine translation]. *Z. Ges. Brauw.* **1904**, *27*, 666-669.
36. De Keukeleire, D.; Verzele, M. The structure and the absolute configuration of (-)-humulone. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 385-393.
37. Soga, O.; Iwamoto, H.; Date, S.; Watanabe, T.; Tanaka, K.; Hata, K.; Takuwa, A.; Nakayama, M. Isolation and structure of a new natural cyclohexadienone derivative, wasabidienone-A, from potato culture solution of *Phoma wasabiae* Yokogi. *Chem. Lett.* **1984**, 339-340.
38. Soga, O.; Iwamoto, H.; Oota, Y.; Oiie, Y.; Takuwa, A.; Nozaki, H.; Kuramoto, J.; Nakayama, M. Isolation and structural elucidation of cyclohexadienone derivatives produced by *Phoma wasabiae* Yokogi. *27th Symposium on the Chemistry of Natural Products* **1985**, 687-93.
39. Soga, O.; Iwamoto, H.; Ota, Y.; Odoi, M.; Saito, K.; Takuwa, A.; Nakayama, M. Wasabidienone-E, a new cyclohexadienone derivative containing hydroxyethylamino group, from potato culture solution of *Phoma wasabiae* Yokogi. *Chem. Lett.* **1987**, 815-816.

40. Soga, O.; Iwamoto, H.; Takuwa, A.; Nozaki, H.; Kuramoto, J.; Nakayama, M. The revised structure of wasabidienone-A from a potato culture of *Phoma wasabiae* Yokogi. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 283-284.
41. Soga, O.; Iwamoto, H.; Hata, K.; Maeba, R.; Takuwa, A.; Fujiwara, T.; Hsu, Y. H.; Nakayama, M. New oxidation product of Wasabidienone-A. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 865-866.
42. Omolo, J. O.; Anke, H.; Chhabra, S.; Sterner, O. New Variotin Analogues from *Aspergillus viridi-nutans*. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 975-977.
43. Pedras, M. S. C.; Taylor, J. L.; Morales, V. M. Phomaligin a and other yellow pigments in *Phoma lingam* and *P. wasabiae*. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1215-1222.
44. Büchi, G.; Francisco, M. A.; Murray, W. V.; Kachholz, T.; L. Demain, A.; Blount, J. F. Aspersitin-A new metabolite of *Aspergillus Parasiticus*. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2527-2530.
45. Bérard, D.; Giroux, M.-A.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. Intriguing formal [2+3] cycloaddition promoted by a hypervalent iodine reagent. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7537-7544.
46. Sabot, C.; Bérard, D.; Canesi, S. Expeditious Total Syntheses of Natural Allenic Products via Aromatic Ring Umpolung. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4629-4632.
47. Sabot, C.; Commare, B.; Duceppe, M.-A.; Nahi, S.; Guérard, K. C.; Canesi, S. On the Way to an Oxidative Hosomi-Sakurai Reaction. *Synlett* **2008**, *2008*, 3226-3230.
48. Guérard, K. C.; Sabot, C.; Racicot, L. a.; Canesi, S. Oxidative Friedel–Crafts Reaction and its Application to the Total Syntheses of Amaryllidaceae Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2039-2045.
49. Sabot, C.; Guerard, K. C.; Canesi, S. Concise total synthesis of (+/-)-aspidospermidine via an oxidative Hosomi-Sakurai process. *Chem. Commun.* **2009**, 2941-2943.
50. Barton, D. H. R.; Magnus, P. D.; Rosenfeld, M. N. Oxidation of phenols to hydroxycyclohexadienones using diphenylseleninic anhydride. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 301.
51. Barton, D. H. R.; Ley, S. V.; Magnus, P. D.; Rosenfeld, M. N. Experiments on the synthesis of tetracycline. Part 15. Oxidation of phenols and ring A model phenols to o-hydroxy-dienones with benzeneseleninic anhydride. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 567-572.
52. Becker, H. D.; Bjoerk, A.; Adler, E. Quinone dehydrogenation. Oxidation of benzylic alcohols with 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1596-1600.
53. Wessely, I. F.; Lauterbach-Keil, G.; Sinwel, F. The action of lead tetraacetate on phenols. *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 811-818.

54. Hecker, E.; Lattrell, R. Bortrifluorid-katalysierte Darstellung von *p*-Chinol-äthern. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 652-652.
55. McKillop, A.; Perry, D. H.; Edwards, M.; Antus, S.; Farkas, L.; Nogradi, M.; Taylor, E. C. Thallium in organic synthesis. XLII. Direct oxidation of 4-substituted phenols to 4,4-disubstituted cyclohexa-2,5-dienones using thallium(III) nitrate. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 282-287.
56. Kon, E.; McNelis, E. Sodium bismuthate as a phenolic oxidant. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1515-1517.
57. Kon, E.; McNelis, E. Phenolic oxidations with sodium bismuthate in acetic acid. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1646-1648.
58. Becker, H. D. Oxidative trimerization of 2,4-diphenylphenol. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2027-2029.
59. Krohn, K.; Brueggmann, K.; Doering, D.; Jones, P. G. Oxygenation of *ortho*-alkylated α - and β -naphthols to α -ketols. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2439-2442.
60. Krohn, K.; Rieger, H.; Hopf, H.; Barrett, D. Reaction of 4-hydroxy[2.2]paracyclophane with the mimon molybdenum oxodiperoxo complex $[\text{Mo}(\text{O}_2)_2\text{O}] \cdot \text{Py} \cdot \text{HMPT}$. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1729-1732.
61. Wessely, F.; Sinwel, F. Action of lead tetraacetate on phenols. II. *o*-Quinols. *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 1055-1070.
62. Metlesics, W.; Wessely, F. Dimerization of 2-methyl-*o*-quinol acetate. *Monatsh. Chem.* **1957**, *88*, 108-117.
63. Carman, R.; Owsia, S.; Vandonge, n. The Synthesis of 3,10-Dihydroxydielmentha-5,11-diene-4,9-dione. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 333-340.
64. Barnes-Seeman, D.; Corey, E. J. A Two-Step Total Synthesis of the Natural Pentacycle Trichodimerol, a Novel Inhibitor of TNF- α Production. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503-1504.
65. Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Simonsen, K. B.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. Biomimetic Total Synthesis of Bisorbicillinol, Bisorbibutenolide, Trichodimerol, and Designed Analogues of the Bisorbicillinoids. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071-3079.
66. Rieker, A.; Dreher, E. L.; Geisel, H.; Khalifa, M. H. Electrochemical oxidation: III. Preparation of quinoline and quinol derivatives by anodic oxidation of sterically hindered phenols. *Synthesis* **1978**, 851-855.
67. Willgerodt, C. Aromatic iodochlorides. *J. Prakt. Chem.* *33*, 154-160.
68. Togo, H.; Sakuratani, K. Polymer-Supported Hypervalent Iodine Reagents. *Synlett* **2002**, *2002*, 1966-1975.

69. Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J. Multi-step organic synthesis using solid-supported reagents and scavengers: a new paradigm in chemical library generation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195.
70. Koser, G. F. [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene and closely related iodanes: the second stage of development. *Aldrichimica Acta* **2001**, 34, 89-102.
71. Dess, D. B.; Martin, J. C. Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.
72. Lewis, G. N. The atom and the molecule. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 762-785.
73. Musher, J. I. The Chemistry of Hypervalent Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 54-68.
74. Pimentel, G. C. The Bonding of Trihalide and Bifluoride Ions by the Molecular Orbital Method. *J. Chem. Phys.* **1951**, 19, 446-448.
75. Hach, R. J.; Rundle, R. E. The Structure of Tetramethylammonium Pentaiodide. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4321-4324.
76. Kiprof, P.; Zhdankin, V. Self-assembly of hypervalent iodine through primary and secondary bonding. *Arkivoc* **2003**, 170-178.
77. Kiprof, P. The nature of iodine oxygen bonds in hypervalent 10-I-3 iodine compounds. *Arkivoc* **2005**, 19-25.
78. Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. Solvolysis of Cyclohexenylidonium Salt, a New Precursor for the Vinyl Cation: Remarkable Nucleofugality of the Phenylidonio Group and Evidence for Internal Return from an Intimate Ion-Molecule Pair. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3360-3367.
79. Moriarty, R. M.; Prakash, O. Hypervalent iodine in organic synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 244-250.
80. Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. Carbon-Carbon Bond Formation Via Hypervalent Iodine Oxidations. *Synthesis* **1990**, 1990, 431-447.
81. Pelter, A.; Ward, R. S. Two-electron phenolic oxidations using phenyliodonium dicarboxylates. *Tetrahedron* **2001**, 57, 273-282.
82. Kurti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. New insights into the mechanism of phenolic oxidation with phenyliodonium(III) reagents. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379-380.
83. Bérard, D.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. Formal [2+3] Cycloaddition between Substituted Phenols and Allylsilane. *Synlett* **2008**, 2008, 1076-1080.

84. Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L. Oxidized Arenol Intermediates in Intermolecular Carbon–Carbon Bond Formation. Naphthoid Cyclohexa-2,4-dienones via Oxidative Nucleophilic Substitution. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651-1654.
85. Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S.; Kita, Y. A Chiral Hypervalent Iodine(III) Reagent for Enantioselective Dearomatization of Phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787-3790.
86. Ochiai, M. In Hypervalent Iodine Chemistry - Modern Developments in Organic Synthesis (Topic in Current Chemistry); Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2003; 224, 5-68.
87. Finet, J.-P. In Ligand Coupling Reaction with Heteroatomic Compounds (Tetrahedron Organic Chemistry Series); Baldwin, J.-E., Williams, R. M., Eds.; Pergamon-Elsevier Science Ltd: Oxford, UK, 1998; 18, 9-46.
88. Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. Regioselective Hypervalent-Iodine(III)-Mediated Dearomatizing Phenylation of Phenols through Direct Ligand Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065-7069.
89. Pettus, L. H.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. Synthesis of (±)-Epoxysorbicillinol Using a Novel Cyclohexa-2,5-dienone with Synthetic Applications to Other Sorbicillin Derivatives. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 905-908.
90. Van De Water, R. W.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. Oxidative dearomatization of resorcinol derivatives: useful conditions leading to valuable cyclohexa-2,5-dienones. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5109-5113.
91. Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. General Synthesis for Chiral 4-Alkyl-4-hydroxycyclohexenones. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2843-2846.
92. Mejorado, L. H.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. Diastereoselective Dearomatization of Resorcinols Directed by a Lactic Acid Tether: Unprecedented Enantioselective Access to *p*-Quinols. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1535-1538.
93. Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. A mild, general method for conversion of esters to amides. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4172.
94. Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. A Short and Efficient Route to Novel Scyphostatin Analogues. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3237-3239.
95. Pitsinos, E. N.; Cruz, A. Short and Efficient Route to the Fully Functionalized Polar Core of Scyphostatin. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2245-2248.
96. Bérubé, A.; Drutu, I.; Wood, J. L. Progress toward the Total Synthesis of Bacchopetiolone: Application of a Tandem Aromatic Oxidation/Diels–Alder Reaction. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5421-5424.
97. Lebrasseur, N.; Gagnepain, J.; Ozanne-Beaudenon, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. Efficient Access to Orthoquinols and Their [4 + 2] Cyclodimers via SIBX-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280-6283.

98. Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. Total Synthesis of (+)-Aquaticol by Biomimetic Phenol Dearomatization: Double Diastereofacial Differentiation in the Diels–Alder Dimerization of Orthoquinols with a C_2 -Symmetric Transition State. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533-1535.
99. Pouységu, L.; Marguerit, M. I.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. p. Total Synthesis of Wasabidienones B₁ and B₀ via SIBX-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211-5214.
100. Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. Oxidative cyclisation of *o*-phenolic oxime-acid derivatives using hypervalent iodine reagent: asymmetric induction at the [γ]-position to the carbonyl group of chiral *o*-phenolic oxime-ester. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443-444.
101. Moody, K.; Thomson, R. H.; Fattorusso, E.; Minale, L.; Sodano, G. Aerothionin and homoaerothionin: two tetrabromospirocyclohexadienylisoxazoles from Verongia sponges. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 18-24.
102. Koenig, G. M.; Wright, A. D. Agelorins A and B, and 11-epi-fistularin-3, three new antibacterial fistularin-3 derivatives from the tropical marine sponge Agelas oroides. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1351-1358.
103. Longeon, A.; Guyot, M.; Vacelet, J. Araplysillins I and II: biologically active dibromotyrosine derivatives from the sponge Psammaplysilla arabica. *Experientia* **1990**, *46*, 548-550.
104. Murakata, M.; Tamura, M.; Hoshino, O. Asymmetric Oxidative Cyclization of *o*-Phenolic Oxime-Esters: First Synthesis of Enantiomerically Enriched Spiroisoxazoline Methyl Esters. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4428-4433.
105. Wenderski, T. A.; Huang, S.; Pettus, T. R. R. Enantioselective Total Synthesis of All of the Known Chiral Cleroindicans (C–F): Clarification Among Optical Rotations and Assignments. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4104-4109.
106. Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. First Asymmetric Synthesis of Orthoquinone Monoketal Enantiomers via Anodic Oxidation. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4571-4573.
107. Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. Organic Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
108. Zhu, J.; Grigoriadis, N. P.; Lee, J. P.; Porco, J. A. Synthesis of the Azaphilones Using Copper-Mediated Enantioselective Oxidative Dearomatization. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9342-9343.
109. Dong, S.; Zhu, J.; Porco, J. A. Enantioselective Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octenones Using a Copper-Mediated Oxidative Dearomatization/[4 + 2] Dimerization Cascade 1. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2738-2739.
110. Vo, N. T.; Pace, R. D. M.; O'Har, F.; Gaunt, M. J. An Enantioselective Organocatalytic Oxidative Dearomatization Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 404-405.

111. Imamoto, T.; Koto, H. Asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides with trivalent iodine reagents. *Chem. Lett.* **1986**, 967-968.
112. Sasaki, H.; Irie, R.; Hamada, T.; Suzuki, K.; Katsuki, T. Rational design of Mn-salen catalyst (2): Highly enantioselective epoxidation of conjugated cis olefins. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11827-11838.
113. Ray, D. G.; Koser, G. F. Iodinanes with iodine(III)-bound homochiral alkoxy ligands: preparation and utility for the synthesis of alkoxysulfonium salts and chiral sulfoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673.
114. Hirt, U. H.; Spingler, B.; Wirth, T. New Chiral Hypervalent Iodine Compounds in Asymmetric Synthesis. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674-7679.
115. Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. Enantioselective Kita Oxidative Spirolactonization Catalyzed by In Situ Generated Chiral Hypervalent Iodine(III) Species. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175-2177.
116. Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénéde, A. Asymmetric Hydroxylative Phenol Dearomatization through In Situ Generation of Iodanes from Chiral Iodoarenes and m-CPBA. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605-4609.
117. Ochiai, M.; Takaoka, Y.; Masaki, Y.; Nagao, Y.; Shiro, M. Synthesis of chiral hypervalent organoiodinanes, iodo(III)binaphthyls, and evidence for pseudorotation on iodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5677-5678.
118. Davidson, R. I.; Kropp, P. J. Oxidatively assisted nucleophilic substitution/elimination of alkyl iodides in alcoholic media. A further study. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1904-1909.
119. Su, J. T.; Goddard, W. A. Enhancing 2-Iodoxybenzoic Acid Reactivity by Exploiting a Hypervalent Twist. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146-14147.
120. Boppisetti, J. K.; Birman, V. B. Asymmetric Oxidation of *o*-Alkylphenols with Chiral 2-(*o*-Iodoxyphenyl)-oxazolines. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223.
121. Mathias, S.; Younes, A.; Kan, C.; Orlow, I.; Joseph, C.; Kolesnick, R. Activation of the sphingomyelin signaling pathway in intact EL4 cells and in a cell-free system by IL-1 beta. *Science* **1993**, *259*, 519-522.
122. Candela, M.; Barker, S. C.; Ballou, L. R. Sphingosine synergistically stimulates tumor necrosis factor alpha-induced prostaglandin E2 production in human fibroblasts. *J. Exp. Med.* **1991**, *174*, 1363-1369.
123. Ballou, L. R.; Chao, C. P.; Holness, M. A.; Barker, S. C.; Raghov, R. Interleukin-1-mediated PGE2 production and sphingomyelin metabolism. Evidence for the regulation of cyclooxygenase gene expression by sphingosine and ceramide. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 20044-20050.
124. Takagi, R.; Miyanaga, W.; Tamura, Y.; Ohkata, K. Efficient synthesis of a 4,5-epoxy-2-cyclohexen-1-one derivative bearing a spirolactone via a Diels-Alder reaction with

- high [small pi]-facial selectivity: a synthetic study towards scyphostatin. *Chem. Commun.* **2002**, 2096-2097.
125. Arenz, C.; Giannis, A. Synthesis of the First Selective Irreversible Inhibitor of Neutral Sphingomyelinase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1440-1442.
 126. Inoue, M.; Yokota, W.; Muruges, M. G.; Izuhara, T.; Katoh, T. Total Synthesis of (+)-Scyphostatin, a Potent and Specific Inhibitor of Neutral Sphingomyelinase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4207-4209.
 127. Takagi, R.; Miyanaga, W.; Tojo, K.; Tsuyumine, S.; Ohkata, K. Stereoselective Total Synthesis of (+)-Scyphostatin via a π -Facially Selective Diels–Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4117-4125.
 128. Fujioka, H.; Sawama, Y.; Kotoku, N.; Ohnaka, T.; Okitsu, T.; Murata, N.; Kubo, O.; Li, R.; Kita, Y. Concise Asymmetric Total Synthesis of Scyphostatin, a Potent Inhibitor of Neutral Sphingomyelinase. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10225-10238.
 129. Pitsinos, E.; Athinaios, N.; Xu, Z.; Wang, G.; Negishi, E.-i. Total synthesis of (+)-scyphostatin featuring an enantioselective and highly efficient route to the side-chain via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes (ZACA). *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2200-2202.
 130. Hoye, T. R.; Tennakoon, M. A. Synthesis (and Alternative Proof of Configuration) of the Scyphostatin C(1')–C(20') Trienoyl Fragment. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1481-1483.
 131. Savle, P. S.; Lamoreaux, M. J.; Berry, J. F.; Gandour, R. D. A convenient resolution of long-chain alkyl epoxides with Jacobsen's salen(Co)III(OAc) catalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1843-1846.
 132. Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. Highly Selective Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides Catalyzed by Chiral (salen)Co^{III} Complexes. Practical Synthesis of Enantioenriched Terminal Epoxides and 1,2-Diols. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
 133. Fukuyama, Y.; Yaso, H.; Mori, T.; Takahashi, H.; Minami, H.; Kodama, M. Total syntheses of plagiochins A and D, macrocyclic bis(bibenzyls), by Pd(0) catalyzed intramolecular Stille-Kelly reaction. *Heterocycles* **2001**, *54*, 259-274.
 134. Sanz, R.; Castroviejo, M. P.; Fernández, Y.; Fañanás, F. J. A New and Efficient Synthesis of 4-Functionalized Benzo[*b*]furans from 2,3-Dihalophenols. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6548-6551.
 135. Yang, S. G.; Hwang, J. P.; Park, M. Y.; Lee, K.; Kim, Y. H. Highly efficient epoxidation of electron-deficient olefins with tetrabutylammonium peroxydisulfate. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5184-5188.
 136. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. A synthetic method for formyl-->ethynyl conversion (RCHO-->RCCH or RCCR'). *Tetrahedron Letters* **1972**, *13*, 3769-3772.

137. Henbest, H. B. Stereoselectivity in the reactions of cyclic compounds-Tilden Lecture. *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 159-165.
138. Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. Highly Efficient Reagents for Br/Mg Exchange. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159-162.
139. Rauhut, C. B.; Vu, V. A.; Fleming, F. F.; Knochel, P. Preparation of Functionalized Alkylmagnesium Derivatives Using an I/Mg-Exchange. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1187-1189.
140. Mohd Mustapa, M. F.; Harris, R.; Bulic-Subanovic, N.; Elliott, S. L.; Bregant, S.; Groussier, M. F. A.; Mould, J.; Schultz, D.; Chubb, N. A. L.; Gaffney, P. R. J.; Driscoll, P. C.; Tabor, A. B. Synthesis of Orthogonally Protected Lanthionines. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8185-8192.
141. Foubelo, F.; Yus, M. EPC-Synthesis of functionalised amides via chiral [beta]-nitrogenated organolithium compounds. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2911-2922.
142. Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Taylor, R. J. K. Highly Functionalized Organolithium Reagents for Enantiomerically Pure α -Amino Acid Synthesis. *Org. Lett.* **2003**, *6*, 19-22.
143. Zhang, W.; Basak, A.; Kosugi, Y.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. Enantioselective Epoxidation of Allylic Alcohols by a Chiral Complex of Vanadium: An Effective Controller System and a Rational Mechanistic Model. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4389-4391.
144. Barlan, A. U.; Basak, A.; Yamamoto, H. Enantioselective Oxidation of Olefins Catalyzed by a Chiral Bishydroxamic Acid Complex of Molybdenum. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5849-5852.
145. Paquette, L. A.; Hofferberth, J. E. The α -hydroxy ketone (α -ketol) and related rearrangements. *Org. React.* **2003**, *62*, 477-567.
146. Schmidt, U.; Meyer, R.; Leitenberger, V.; Griesser, H.; Lieberknecht, A. Total Synthesis of the Biphenomycins; III.1 Synthesis of Biphenomycin B. *Synthesis* **1992**, *1992*, 1025-1030.
147. Yoo, D.; Oh, J. S.; Lee, D.-W.; Kim, Y. G. Efficient Synthesis of a Configurationally Stable l-Serinal Derivative. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2979-2982.
148. Ollivier, A.; Goubert, M.; Tursun, A.; Canet, I.; Sinibaldi, M.-E. Orthogonally protected glycerols and 2-aminodiols: useful building blocks in heterocyclic chemistry. *ARKIVOC* **2010**, 108-126.
149. Cobb, S. L.; Vederas, J. C. A concise stereoselective synthesis of orthogonally protected lanthionine and [β]-methyllanthionine. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1031-1038.
150. Numajiri, Y.; Takahashi, T.; Doi, T. Total Synthesis of (-)-Apratoxin A, 34-Epimer, and Its Oxazoline Analogue. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 111-125.

151. Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. Stereocontrolled Total Synthesis of (–)-Kaitocephalin. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1661-1681.
152. Furuta, K.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. Condensation of (–)-dimenthyl succinate dianion with 1,ω-dihalides: (+)-(1*S*,2*S*)-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid. *Org. Synth.* **1989**, 67, 76-85.
153. Tokuyama, H.; Kuboyama, T.; Amano, A.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. A Novel Transformation of Primary Amines to *N*-Monoalkylhydroxylamines. *Synthesis* **2000**, 2000, 1299-1304.