



uOttawa

L'Université canadienne
Canada's university

FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES
ET POSTDOCTORALES



FACULTY OF GRADUATE AND
POSTDOCTORAL STUDIES

Mélissa Leblanc

AUTEUR DE LA THÈSE / AUTHOR OF THESIS

M.Sc. (chimie)

GRADE / DEGREE

Département de chimie

FACULTÉ, ÉCOLE, DÉPARTEMENT / FACULTY, SCHOOL, DEPARTMENT

Synthèse d'allocolchicinoïdes via une arylation directe

TITRE DE LA THÈSE / TITLE OF THESIS

Dr. K. Fagnou

DIRECTEUR (DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS SUPERVISOR

CO-DIRECTEUR (CO-DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS CO-SUPERVISOR

EXAMINATEURS (EXAMINATRICES) DE LA THÈSE / THESIS EXAMINERS

Dr. L. Barriault

Dr. A. Beauchemin

Gary W. Slater

Le Doyen de la Faculté des études supérieures et postdoctorales / Dean of the Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies

Synthèse d'allocolchicinoïdes via une arylation directe

Par

Mélissa Leblanc

B.Sc., Université de Sherbrooke, 2003

Thèse soumise à la
faculté des études supérieures et postdoctorales
dans le cadre des exigences
du programme de maîtrise en science

Institut de chimie Ottawa-Carleton
Département de chimie
Université d'Ottawa
Ottawa, Ontario
Canada

Candidate

Superviseur

Mélissa Leblanc

Keith Fagnou

Université d'Ottawa



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-18437-0

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-18437-0

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Table des matières

LISTE DES SCHÉMAS.....	III
LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VI
AVANT PROPOS.....	IX
REMERCIEMENTS.....	X
1. INTRODUCTION.....	1
1.1. La colchicine et ses dérivés.....	1
1.1.1. Les allocolchicinoïdes.	2
1.1.1.1. Allocolchicine	3
1.1.1.2. <i>N</i> -Acétylcolchinol :	5
1.1.1.3. Alcaloïde dibenzo[a,c]cycloheptylamines (jerusalemine et salimine).....	8
1.2. Formation catalytique des biaryles.....	10
1.3. Synthèse des motifs biaryles tricycliques.	12
1.3.1. Analyse Rétrosynthétique.	12
1.3.2. Arylation directe.....	14
1.3.2.1. Arylation directe, développement effectué par Ames.....	15
1.3.2.2. Arylation directe et développement effectué par Rawal.....	16
1.3.2.3. Arylation directe, développement récent du groupe Fagnou.....	17
2. SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR DE CYCLISATION DE L'ALLOCOLCHICINE.	20
2.1. Rétrosynthèse proposée.....	20
2.2. Formation de l'alcool chiral via un couplage asymétrique direct.....	21
2.2.1. Rétrosynthèse proposée pour la formation du centre asymétrique.	21
2.2.2. Préparation des produits de départ.....	22
2.2.3. Couplage asymétrique direct développé par la compagnie Merck & Co.	24
2.2.4. Couplage asymétrique direct employant du zinc.	26
2.2.4.1. Méthodologie développée par Carreira.	27
2.2.4.2. Méthodologie développée par Pu.....	28
2.2.4.3 Modifications apportées par Evans.	30
2.2.5. Couplage asymétrique direct développé par Shibasaki.....	31
2.3. Formation de l'alcool chiral via une réduction asymétrique de la cétone.....	33
2.3.1. Rétrosynthèse proposée.	33
2.3.2. Formation de la cétone 2.13.....	34
2.3.2.1. Utilisation de l'amide de Weinreb.	35
2.3.2.2. Utilisation d'un couplage de type Sonogashira.....	36
2.3.3. Réduction de l'alcyne en présence du carbonyle.....	38
2.3.3.1. Utilisation du <i>p</i> -toluènesulfonhydrazide.....	38
2.3.4. Stratégies pour la réduction de la cétone.....	39
2.3.4.1. Réduction asymétrique via CBS.....	39

2.3.4.2. Réduction asymétrique via le catalyseur de Noyori.....	45
2.3.4.2.1. Mécanisme de la réduction avec le catalyseur de Noyori.....	46
2.3.4.2.2. Résultats obtenus pour la réduction via le catalyseur de Noyori.	48
2.3.4.2.3. Effet des halogènes en position ortho.....	51
2.3.4.3. Réduction asymétrique avec le α -pinène et le 9-BBN.....	52
2.4. Couplage asymétrique direct pour obtenir l'amine chirale.....	54
2.4.1. Formation d'une amine chirale via l'attaque sur un oxazolidine.	54
2.4.2. Formation d'une amine chirale catalysée par un complexe cuivre/pybox.....	55
2.4.3. Formation d'une amine chirale via un alkynyl boronate.....	56
2.5. Finalisation de la synthèse du précurseur de cyclisation.....	56
 3. ARYLATION DIRECTE ET FORMATION DU MOTIF BIARYLE.....	 59
3.1. Essais préliminaires.	59
3.2. Substrats investigués et analyses des résultats.....	60
3.3. Résultats obtenus.....	62
3.3.1. Investigation du ligand.....	63
3.3.1.1. Tendances générales des ligands investigués.....	64
3.3.2. Investigation de la base.....	65
3.3.3. Investigation du solvant.....	66
3.3.4. Investigation du ratio ligand/palladium.	68
3.3.4.1. Ligand diphénylphosphino biphényl 3.5.	68
3.3.4.2. Ligand dicyclohexylphosphino biphényl 3.15.	69
 4. FIN DE LA SYNTHÈSE DE L'ALLOCOLCHICINE ET DE L'ANALOGUE DU CYCLE C.	 72
4.1. Achèvement de la synthèse de l'allocolchicine.....	72
4.2. Achèvement de la synthèse de l'analogue du cycle C de l'allocolchicine.	73
4.3. Arylation directe pour la synthèse de la rhazinilam.....	74
 5. CONCLUSION	 76
 6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES.....	 78
6.1. Méthodes générales.....	78
6.2. Caractérisations des produits	78
 7. APPENDICE	 98

Liste des schémas

Schéma 1.1 : Rétrosynthèse proposée pour la formation des biaryles.	3
Schéma 1.2 : Représentation de la synthèse de l'allocolchicine réalisée par le groupe de Wulff	5
Schéma 1.3 : Mécanisme de la formation du lien biaryle avec le thallium	7
Schéma 1.4 : Formation de la <i>N</i> -Acétylcolchinol et du biaryle tricyclique	8
Schéma 1.5 : Formation du lien biaryle et mécanisme de la cyclisation	9
Schéma 1.6 : Représentation des différentes réactions catalytiques formant des biaryles	12
Schéma 1.7 : Rétrosynthèse pour la formation des biaryles tricycliques	13
Schéma 1.8 : Rétrosynthèse pour la formation des biaryles tricycliques employant un aryle simple	14
Schéma 1.9 : Représentation des palladacycles lors de l'arylation directe	16
Schéma 1.10 : Réaction effectuée par Rawal démontrant l'importance du groupement phénol	17
Schéma 1.11 : Intermédiaires obtenus lors de l'arylation directe pour les cycles à sept membres	19
Schéma 2.1 : Rétrosynthèse proposée pour l'allocolchicine	21
Schéma 2.2 : Deux rétrosynthèses proposées pour la formation du centre chiral	22
Schéma 2.3 : Formation du 5-éthynyl-1,2,3-triméthoxybenzène 2.2	23
Schéma 2.4 : Formation du 5-bromo-2-chlorobenzaldéhyde 2.3	24
Schéma 2.5 : Formation de l'alcool chiral retrouvé dans l'Efavirenz	24
Schéma 2.6 : Représentation des intermédiaires formés avec l'utilisation du zinc	27
Schéma 2.7 : Réaction développée par le groupe de Pu	29
Schéma 2.8 : Chemin rétrosynthétique envisagé pour la formation de l'alcool chiral	33
Schéma 2.9 : Rétrosynthèse pour la réduction de la cétone et de l'alcyne	34
Schéma 2.10 : Formation de l'amide de Weinreb	35

Schéma 2.11 : Formation de la cétone via un amide de Weinreb	36
Schéma 2.12 : État de transition proposé pour la réduction avec CBS	43
Schéma 2.13 : Transfert d'un hydruure et d'un proton de l'isopropanol au catalyseur	47
Schéma 2.14 : Génération <i>in situ</i> du catalyseur de Noyori et réduction de la cétone	49
Schéma 2.15 : Addition du 9-BBN sur le (S)-pinène et état de transition lors de la réduction	53
Schéma 2.16 : Représentation de la formation de l'amine chirale utilisant un oxazolidine	55
Schéma 2.17 : Synthèse du précurseur de la cyclisation	58
Schéma 3.1 : Résultats obtenus lors de la cyclisation du précurseur de cycle à sept avec deux différents ligands	60
Schéma 3.2 : Déplacement chimique des protons caractéristiques pour les trois substrats de cyclisation	62
Schéma 3.3 : Mécanisme proposé pour la provenance de l'hydruure dans le produit réduit	67
Schéma 3.4. Effet du ratio ligand palladium sur l'arylation directe	71
Schéma 4.1 : Achèvement de la synthèse formelle de l'allocolchicine	72
Schéma 4.2 : Fin de la synthèse rapportée par le groupe de Wulff.	73
Schéma 4.3 : Achèvement de la synthèse totale d'un analogue du cycle C de l'allocolchicine	74
Schéma 5.1 : Synthèse formelle de l'allocolchicine et d'un analogue du cycle C	77

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Résultats obtenus avec la méthodologie développée par Merck & Co	26
Tableau 2.2 : Résultats obtenus en employant la méthodologie de Pu	31
Tableau 2.3 : Résultats obtenus via la réduction avec un oxazoborolidine	42
Tableau 2.4 : Effet de la quantité d'eau sur la réduction énantiosélective	45
Tableau 2.5 : Résultats obtenus lors de la réduction asymétrique effectuée avec le catalyseur de Noyori	50
Tableau 3.1 : Conditions investiguées lors de la cyclisation des cycles à sept membres	62
Tableau 3.2 : Résultats obtenus lors de l'investigation des ligands bidentates et des trialkyles phosphines	63
Tableau 3.3 : Résultats obtenus lors de l'investigation des ligands de Buchwald et des ligands carbénoïdes	64
Tableau 3.4 : Effet de la variation du ratio ligand/palladium sur le ratio des produits cyclisé/réduit	69
Tableau 3.5 : Effet de la variation du ratio ligand/palladium sur le ratio des produits cyclisé/réduit pour le ligand dicyclohexylphosphino biphényl 3.15	70

Liste des abréviations

9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1] nonane

Ac : acétique

Ac₂O : anhydride acétique

atm : atmosphère

ax : axial

BINOL : 1,1'-Bi-2-naphthol

Bu : butyle

°C : degré celcius

cat. : catalytique

CBS : réactif de Corey, Bakshi et Shibata

CCM : chromatographie sur couche mince

cm : centimètre

conc. concentration

Cy : cyclohexyle

DCM : dichlorométhane

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DIAD : diisopropyl azodicarboxylate

DMA : diméthylacétamide

DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine

DME : diméthoxyéthane

DMF : diméthylformamide

DMS :diméthylsulfide

DMSO : diméthyl sulfoxide

DPPB : 1.4-Bis(diphénylphosphino)butane

DPPE : 1.2-Bis(diphénylphosphino)éthane

ee : excès énantiomérique.

éq : équatorial

équiv. : équivalent

Et₂O : diéthyl éther

EtOAc : « ethyl acetate »
Et₃N : triéthylamine
GEA : groupement électroattracteur
GP : groupe partant
h : heure
HRMS : « high resolution mass spectroscopy »
HPLC : « high performance liquid chromatography »
*i*Bu : isobutyl
IPr-HCl : sel d'hydrochloride de 1,3-(2,6-diisopropylphényl)-imidazol-2-ylidene
*i*Pr : isopropyle
IR : infrarouge
K: kelvin
M : molaire
Me : méthyle
MHz : mégahertz
min : minute
mL : millilitre
MOM : méthoxyméthyle
Mp : « melting point »
MS : « mass spectroscopy »
NHC : « *N*-heterocyclic carbenoid »
NMO : «*N*-methylmorpholine-*N*-Oxide»
NMP: 1-méthyl-2-pyrrolidinone
OTf: triflate
Ph : phényle
PMB : paraméthoxybenzène
Py : pyridine
Quant. : quantitatif
R : groupe alkyle générique
rac : racémique
Rf : référence frontale

RMN : résonance magnétique nucléaire
TBAF : « tetrabutyl ammonium fluoride »
TBDMS : t-butyldiméthylsilyle
TBS : t-butyldiméthylsilyle
*t*Bu : *tert*-butyle
Temp.: température
TFA : acide trifluoroacétique
TFAA : « trifluoroacetic anhydride »
TTFA : « thalium trifluoroacetate »
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilane
TP : température de la pièce
TPAP : « tetrapropylammonium perruthenate »
Ts :tosyle
X : halogénure générique

Avant Propos

Le motif biaryle tricyclique est un motif important en chimie médicinale et est présent dans une grande variété de produits naturels. Les chimistes ont développé au cours des années différentes méthodologies pour les synthétiser. La majorité des réactions impliquent l'utilisation d'un aryle fonctionnalisé par un organométallique et réagissant avec un halogénure d'aryle. Récemment, notre laboratoire rapportait une nouvelle procédure permettant de synthétiser des biaryles tricycliques d'une façon efficace et rapide. Cette nouvelle méthodologie est une réaction d'arylation directe catalysée par le palladium, par laquelle la partie organométallique a été remplacée par un hydrogène. Ainsi, un halogénure d'aryle peut maintenant réagir avec un aryle simple pour former le biaryle désiré. Cette réaction d'arylation directe a été récemment étendue à la formation de biaryles tricycliques contenant un cycle à sept membres. Elle peut s'effectuer à partir des chlorures ou des bromures d'aryles. Cette méthodologie a donc été employée dans la synthèse formelle de l'alcolchicine et d'un de ses analogues.

Pour effectuer la réaction d'arylation directe d'une façon efficace, il a été déterminé que la proportion ligand/palladium jouait un rôle primordial dans la quantité de produit hydrodéhalogéné obtenue. De plus, le choix du ligand, par ses propriétés stériques et électroniques, a un impact sur le pourcentage de conversion obtenu lors de la cyclisation. Les ligands riches en électrons, tels que 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-*N,N*-diméthylaminobiphényle, sont les ligands qui ont fourni les meilleurs résultats.

Par ailleurs, concernant la formation du centre chiral retrouvé dans l'alcolchicine, deux stratégies de synthèse ont été explorées, soit un couplage asymétrique direct et une réduction énantiosélective. Finalement, l'alcool chiral a été obtenu à l'aide d'une réduction énantiosélective d'une cétone via un réactif de bore, dérivé d'un mélange équimolaire de pinène et de 9-BBN.

Remerciements

Je veux tout d'abord remercier mon superviseur, Keith Fagnou, pour tout ce qu'il a su me transmettre au cours de ces deux belles années. Par ses conseils, sa patience, sa motivation, sa générosité et son entrain, Keith fut un support et une aide judicieuse tout au long de ma maîtrise. Je suis énormément reconnaissante envers Keith de m'avoir accordé sa confiance dès le début de la formation de son laboratoire.

Je veux par la suite remercier tous mes collègues du labo, en commençant par celui qui mesure 43 cm de plus que moi, Louis-Charles Campeau. Le temps qu'il a accordé pour répondre à mes questions, et son aide apportée pour mon séminaire ou ma thèse, valent amplement un bon repas au restaurant. Parce qu'il mérite bien d'être nommé en deuxième, je remercie aussi Marc Lafrance d'avoir été Marc, c'est-à-dire généreux et prêt à aider en tout temps. De même, je remercie Mathieu Parisien, qui a partagé mon espace de travail pendant 4 mois et qui m'a donné de précieux et amusants conseils durant ces deux dernières années. Je peux maintenant affirmer fièrement que j'ai un solide caractère pour avoir survécu avec ces trois gars pendant 4 mois. Mes remerciements vont aussi à Valérie Charbonneau pour m'avoir fait apprécier un café en après-midi et pour toutes les discussions intéressantes que nous avons eues. Ensuite, merci à mes deux amis anglophones Megan ApSimon et Dave Stuart, qui se sont toujours efforcés de déchiffrer mon anglais de manière à ce que l'on puisse bien se comprendre.

Par la suite, je veux remercier tous les gens qui ont été de passage dans le labo et qui ont contribué à la réussite de ces deux dernières années. Je nomme Julien Dugal-Tessier, le skieur de bosses qui s'amuse maintenant en Colombie-Britannique. De même, Nicole Blaquiere, pour toutes les fautes d'anglais qu'elle a su me faire éviter et avec qui j'ai partagé ma hotte pendant quelques mois. Je lui souhaite la meilleure des chances dans le labo Fagnou,

elle le mérite amplement. Je remercie aussi Praew Thansadote, celle qui me faisait toujours rire; et Irina Denissova, la fille aux mille conseils. Ce fut un plaisir de vous côtoyer pendant ces quelques mois. Mes pensées vont aussi vers Annie Jean, celle qui était toujours souriante et qui ne faisait jamais assez de sports. Je lui souhaite un énorme succès dans sa nouvelle profession. Enfin je n'oublie pas Sophie Rousseaux, la meilleure de mes étudiantes, celle avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir. Sophie, ta persévérance et ton goût pour le succès te mèneront loin, j'en suis convaincue. J'ai aussi une petite pensée pour tous les francophones du département. Tous ces gens sont devenus au fil du temps d'excellents amis.

J'éprouve enfin une reconnaissance toute particulière à l'égard de Jean-Philippe Leclerc, celui avec qui j'ai partagé mon espace de travail pendant plus d'un an mais d'abord et avant tout, ma vie personnelle. Jean-Philippe, je te dis tout simplement et humblement, parce que c'est ainsi que tu es, merci pour tout ce que tu as fait pour moi durant les dernières années.

Finalement, je tiens à remercier mon père qui veille maintenant sur moi et qui aura été avec nous assez longtemps pour voir que je n'ai pas été aux études jusqu'à 50 ans. Merci aussi à ma mère qui m'a toujours poussée au maximum et qui, malgré le fait qu'elle ne comprenne rien à la chimie, m'a toujours soufflé des réponses à l'oreille dans les moments difficiles et stressants. Dominique et Stéphanie, mes frère et sœur, je vous remercie pour votre support et vos conseils judicieux dans les moments plus difficiles. À vous tous et toutes qui avez contribué au succès de cette maîtrise, je vous en suis profondément reconnaissante.

1. Introduction

1.1. La colchicine et ses dérivés

La colchicine¹ **1.1** est un alcaloïde naturel qui, en 1820, a été isolé de la plante appelé « meadow saffron ». Cet alcaloïde est un composé bioactif important. Il est reconnu comme un agent anti-mitotique qui a la possibilité de se lier aux protéines tubulaires. La colchicine inhibe donc la division cellulaire en se fixant à la tubuline pendant la mitose. Par conséquent, lors de la prise de la colchicine, les chromosomes sont incapables de se séparer, empêchant ainsi les cellules de se reproduire. Ce produit a d'ailleurs été identifié par l'institut national du cancer au États-Unis comme étant une structure importante pour le développement d'un nouvel agent anti-tumoral. La colchicine se retrouve donc dans la même classe de produits que le taxol et les épothilones.² Plusieurs études ont été faites dans l'espoir de trouver un produit dérivé de la colchicine possédant une activité biologique supérieure. Ces études ont démontré que certaines parties de la colchicine (figure 1.1) sont essentielles pour conserver l'activité biologique. Tout d'abord, les trois groupements méthoxy sur le cycle A sont essentiels pour pouvoir se lier à la tubuline.³ La taille du cycle B, soit le cycle à sept membres, est également essentielle.⁴ Par contre, l'activité biologique varie selon la taille du cycle C et la nature des substituants s'y retrouvant, ce qui laisse place à plusieurs dérivés potentiels. Cependant, la limitation majeure dans l'identification d'un composé plus actif que la colchicine réside dans la difficulté à le synthétiser via une synthèse totale efficace et versatile. Actuellement, les dérivés ont été synthétisés via une dégradation

¹ Pour une revue sur les synthèses de la colchicine voir : Graening, T.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3230

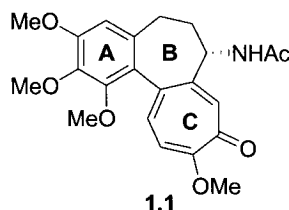
² a) Hamel, E. *Med. Res. Rev.* **1996**, 16, 207. b) Shi, Q.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H. *Curr. Pharmaceutical Design* **1998**, 4, 219. c) Lee, K.-H. *J Biomed. Sci.* **1999**, 6, 236. d) Leoni, L. M.; Hamel, E.; Genini, D.; Shih, H.; Carrera, C. J.; Cottam, H. B.; Carson, D. A. *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 217.

³ Bandwell, M. G.; Cameron, J. M.; Collins, M. P.; Crisp, G. T.; Gable, R. W.; Hamel, E. *Aust. J. Chem.* **1991**, 44, 705.

⁴ Brecht, R.; Seitz, G.; Guenard, D.; Thoret, S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 557.

chimique de la colchicine, ce qui limite réellement le nombre d'analogues potentiels.⁵

Figure 1.1 : Structure de la colchicine.



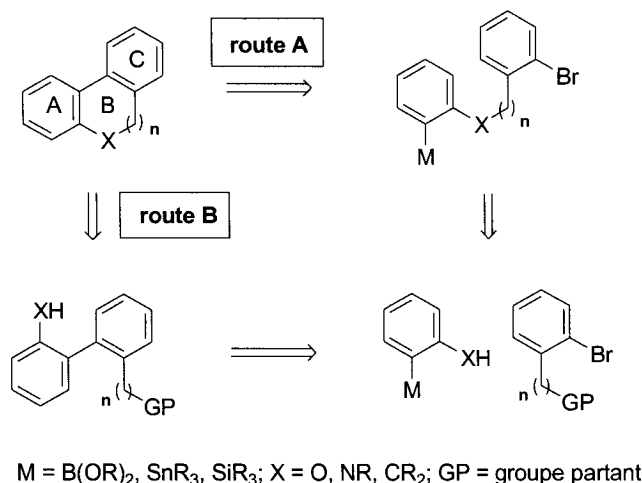
1.1.1. Les allocolchicinoïdes.

Dans les dérivés importants de la colchicine, nous retrouvons les allocolchicinoïdes. La différence structurale majeure consiste à remplacer le cycle C à sept carbones par un cycle aromatique possédant différents substituants, transformant ainsi le squelette de la molécule en biaryle tricyclique. Ce cycle peut avoir une variété de substituants différents. Ces molécules possèdent également la même bioactivité que la colchicine.¹ D'un point de vue synthétique, le motif biaryle lié par un cycle à sept carbones représente un défi important. La stratégie de synthèse doit donc se plier à cette étape clé. Par conséquent, ceci affecte la possibilité de développer une voie synthétique favorable à la génération d'analogues. Une revue des méthodes utilisées pour préparer des motifs biaryles tricycliques sera couverte avec plus de détails dans les sections suivantes. Deux rétrosynthèses sont généralement utilisées pour former les motifs biaryles tricycliques. La route B implique la formation du biaryle dans un premier temps, c'est-à-dire le lien entre les cycles A et C, suivi de la formation du troisième cycle, soit le cycle B (schéma 1.1). La route A est

⁵ Pour des exemples voir: a) Bergemann, S.; Brecht, R.; Buttner, F.; Guendard, D.; Gust, R.; Seitz, G.; Stubbs, M. T.; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1269. b) Davis, P. D.; Dougherty, G. J.; Blakey, D. C.; Galbraith, S. M.; Tozer, G. M.; Holder, A. L.; Naylor, M. A.; Nolan, J.; Stratford, M. R. L.; Chaplin, D. J.; Hill, S. A. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 7247. c) Shi, Q.; Chen, K.; Brossi, A.; Verdier, P.; Hamel, E.; McPhail, A. T.; Tropsha, A.; Lee, K.-H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4018.

l'opposé et elle bâtit la chaîne qui formera éventuellement le cycle B, pour ensuite former le lien biaryle entre les deux aromatiques. Voici un bref aperçu des méthodes employées pour former le biaryle tricyclique dans le cadre de la synthèse de trois allocolchicinoïdes.

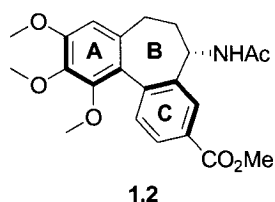
Schéma 1.1 : Rétrosynthèse proposée pour la formation des biaryles.



1.1.1.1. Allocolchicine

L'allocolchicine (figure 1.2) est un exemple de composés biphenyle tricyclique analogues à la colchicine **1.1**. Seulement l'isomère naturel le (–)-7S-allocolchicine **1.2** se lie à la tubuline et l'autre isomère est biologiquement inactif. En solution, l'allocolchicine existe en équilibre entre ses deux atropisomères où le produit majeur est l'isomère aR.

Figure 1.2 : Représentation de l'allocolchicine.



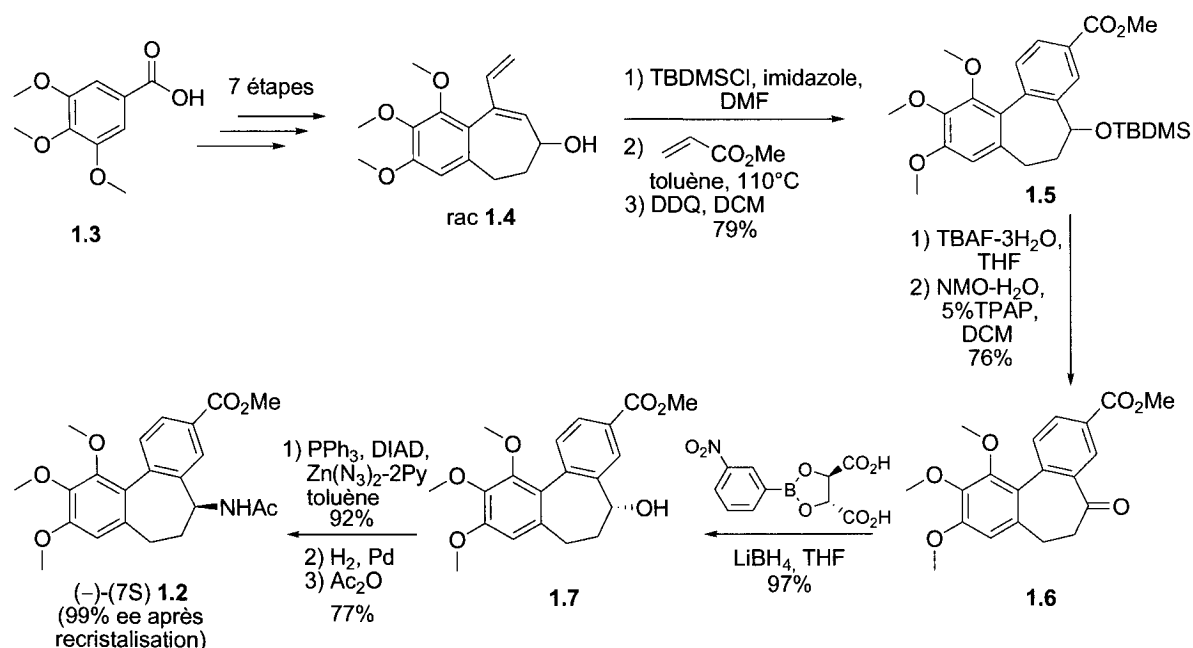
Il existe seulement une synthèse énantiosélective de l'alcolchicine publiée en 2003 par le groupe de Wulff.⁶ Cette synthèse est linéaire et comporte 16 étapes avec un rendement cumulé de 7,6%. La synthèse a débuté par la formation du diène **1.4** qui a été effectuée en sept étapes en partant de l'acide triméthoxybenzoïque **1.3**. Leur stratégie consistait à construire tout d'abord le cycle à sept membres B et ensuite former le cycle C. Sur l'intermédiaire **1.4**, on retrouve l'alcool racémique qui servira à l'installation du centre chiral. La réaction de Diels-Alder entre le diène **1.4** et l'acrylate de méthyle est ce qui permettra d'obtenir le motif biaryle. Le squelette de l'alcolchicine a donc été construit en neuf étapes (schéma 1.2). Le reste de la synthèse est effectué pour introduire l'amine chirale nécessaire à la structure de l'alcolchicine. Étant donné que l'alcool **1.4** est racémique, plusieurs transformations ont été requises afin de l'obtenir de façon chirale. Tout d'abord, la cétone **1.6** a été obtenue suite à l'oxydation de l'alcool. Cette cétone a sélectivement été réduite en alcool, avec un excès énantiomérique de 91%, en employant du LiBH₄ et le ligand chiral appelé TarB-NO₂ développé par Singaram en 2002.⁷ Le groupe de Wulff a choisi cette source d'hydrure chirale suite à l'échec de la réduction avec BH₃/CBS. En effet, le meilleur excès énantiomérique obtenu était de 70% malgré qu'ils aient utilisé une quantité stœchiométrique de CBS. Cet alcool **1.7** est un intermédiaire important qui sera plus tard utilisé dans notre synthèse formelle de l'alcolchicine (*vide infra*). La stéréochimie du centre chiral a été inversée via une réaction de Mitsunobu.⁸ L'azidure résultant de cette réaction a été hydrogéné en amine et a finalement été protégé par un groupement acétate pour donner l'alcolchicine **1.2** avec un excès énantiomérique de 99% après recristallisation.

⁶ Vorogushin, A.V.; Predeus, A.V.; Wulff, W.D.; Hansen, H.J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5826.

⁷ Suri, J. T.; Vu, T.; Hernandez, A.; Congdon, J.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3649.

⁸ Viaud, M. C.; Rollin, P. *Synthesis* **1990**, *02*, 130.

Schéma 1.2 : Représentation de la synthèse de l'allocolchicine réalisée par le groupe de Wulff



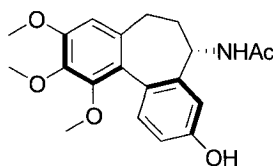
1.1.1.2. *N*-Acétylcolchinol :

Le *N*-acétylcolchinol (figure 1.3) est un dérivé commun de la colchicine. Il est également un analogue de l'allocolchicine et diffère seulement par les substituants sur le cycle C : on y retrouve un phénol au lieu d'un ester méthylique. Il y a peu de synthèses totales de cette molécule et la première de la *N*-acétylcolchinol fut rapportée en 1988 par le groupe de Sawyer.⁹ Leur approche pour former le motif biaryle était l'utilisation du thallium (III) pour effectuer un couplage oxydatif entre deux aryles. Une seconde synthèse de la *N*-acétylcolchinol fut rapportée en 2006.¹⁰ Cette synthèse utilise la même méthodologie pour former le motif biaryle que celle rapportée en 1988.

⁹ Sawyer, J. S.; Macdonald, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4842.

¹⁰ Wu, T. R.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 15.

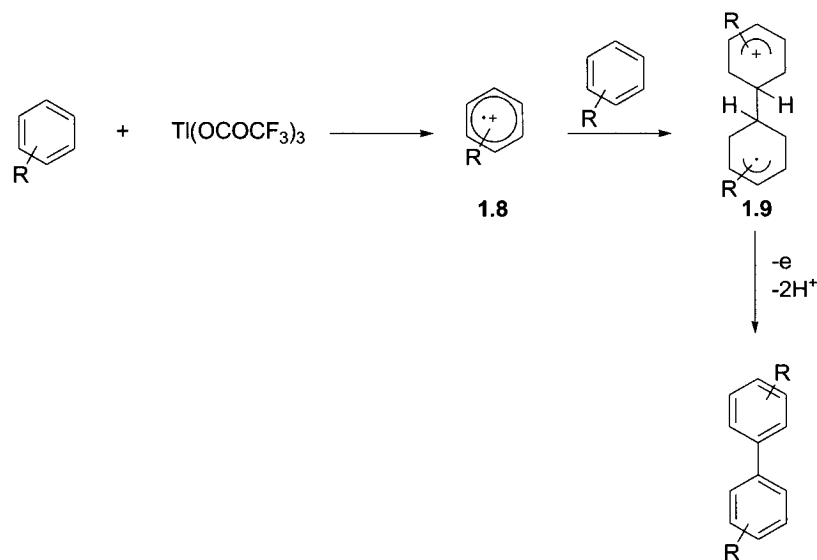
Figure 1.3 : Représentation de la *N*-Acétylcolchinol



Le couplage oxydatif entre deux aryles a été développé à la fin des années 1970 et au début des années 1980 par le groupe de McKillop en collaboration avec les membres de l'université Princeton.¹¹ Cette cyclisation requiert l'emploi de trifluoroacétate de thallium (TTFA), d'acide trifluoroacétique (TFA) et de deux cycles aromatiques riches en électrons. Par conséquent, pour obtenir de bons rendements, des groupements donneurs doivent être présents sur les deux aryles aromatiques. Selon ce qui est rapporté, le mécanisme de cette cyclisation passerait par un transfert d'un électron provenant du cycle aromatique riche en électron au thallium (III).¹¹ Le produit serait ainsi le cation radical aromatique **1.8** qui, par une substitution électrophile, réagirait avec un autre aryle pour donner l'intermédiaire **1.9**. Le biaryle désiré serait obtenu suite à une aromatisation oxydative (schéma 1.3).

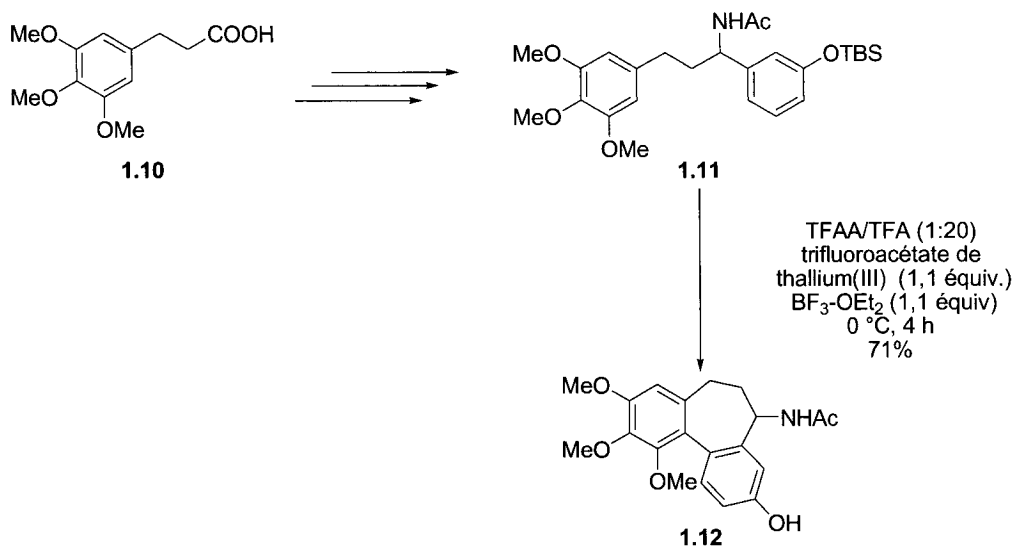
¹¹ a) McKillop, A.; Turrell, A. G.; Young, D. W.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6504. b) Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; Rall, G. J. H.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6513.

Schéma 1.3 : Mécanisme de la formation du lien biaryle avec le thallium



Le groupe de Sawyer a décidé d'utiliser cette cyclisation pour la formation du motif biaryle.⁹ Tout d'abord, le précurseur de cyclisation a été synthétisé en sept étapes à partir de l'acide 3-(3,4,5-triméthoxyphényl) propanoïque (**1.10**). Une fois le précurseur **1.11** en main, ils ont tenté la cyclisation en utilisant les conditions optimales précédemment développées et ils ont obtenu 71% de rendement (schéma 1.4). Dans la publication, il a été mentionné que tous les autres oxydants employés autre que le thallium (VOCl_3 , VOF_3 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ et FeCl_3) sont inefficaces, donnant la décomposition du matériel de départ ou aucune réaction.

Schéma 1.4 : Formation de la *N*-Acétylcolchinol et du biaryle tricyclique.

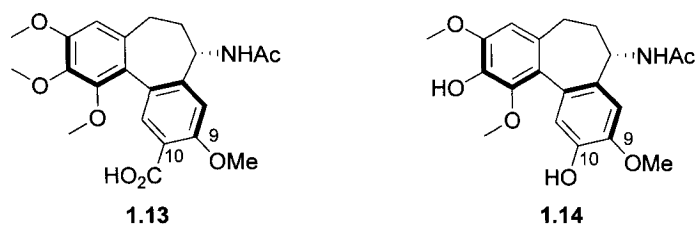


Malgré le succès de cette réaction, cette méthodologie présente certaines restrictions. Tout d'abord, il est nécessaire d'utiliser des cycles aromatiques riches en électrons, ce qui limite énormément la diversité des produits possibles. De plus, cette réaction requiert une quantité stœchiométrique de thallium (III), un métal toxique ayant des effets néfastes. Il est d'ailleurs encore utilisé aujourd'hui comme poison pour les rats.

1.1.1.3. Alcaloïde dibenzo[a,c]cycloheptylamine (jerusalemine et salimine)

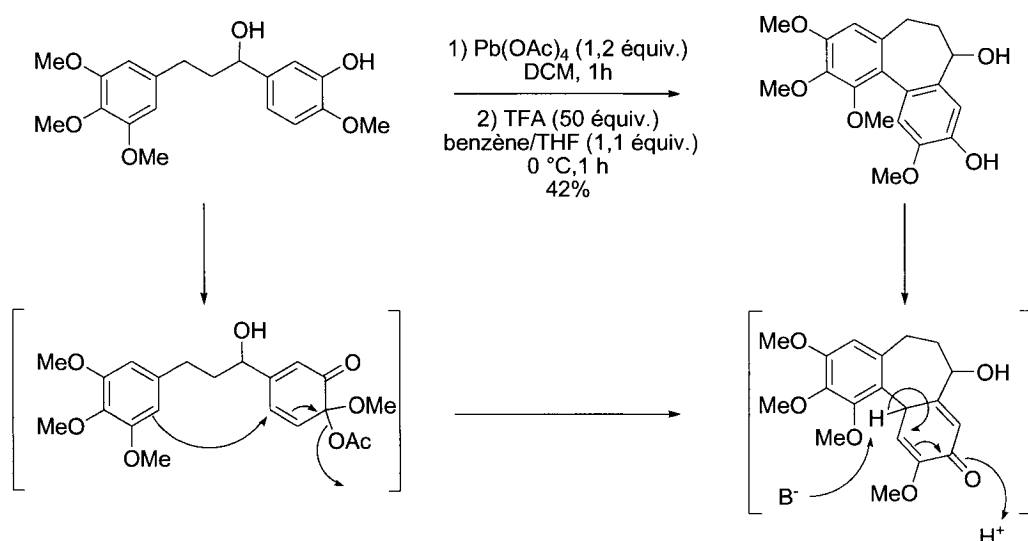
La jersusalemine et la salimine (figure 1.4) sont deux composés très semblables à l'alcolcolchicine. La différence marquée est la présence d'un substituant supplémentaire en position 10, un acide dans le cas de la salimine **1.13** et un alcool dans le cas de la jersusalemine **1.14**. Également, au lieu d'avoir un ester en position 9 comme l'alcolcolchicine, la jersusalemine et la salimine sont substitués par un groupement méthoxy.

Figure 1.4 : Représentation de la jerusalemine et la salimine



Leurs premières synthèses totales furent rapportées en 1994 par le groupe de Banwell de l'université de Melbourne en Australie.¹² Une stratégie relativement similaire à celle de Sawyer fut appliquée pour la synthèse du biaryle, c'est-à-dire une cyclisation oxydative. Au lieu d'utiliser le thallium pour effectuer la cyclisation, ils ont préféré la méthode développée par Umezawa qui utilise le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.¹³ Cette méthodologie implique l'attaque nucléophile d'un cycle riche en électrons sur un second cycle phénolique qui fut précédemment oxydé. Une fois l'attaque nucléophile terminée, il y a réaromatisation pour donner le motif biaryle (schéma 1.5).

Schéma 1.5 : Formation du lien biaryle et mécanisme de la cyclisation



¹² Bandwell, M. G.; Fam, M.-A.; Gable, R. W; Hamel, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 22, 2647.

¹³ Hara, H.; Shinoki, H.; Hoshino, O.; Umezawa, B. *Heterocycles* **1994**, 20, 2155.

Les rendements obtenus grâce à cette méthodologie sont modestes. Dans le cas de la salimine, 42 % de produit cyclisé a été isolé alors que le rendement est de 54 % pour la jerusalemine. Outre ces faibles rendements, cette cyclisation a également le désavantage d'utiliser une quantité stoechiométrique de plomb, métal reconnu comme étant toxique. De plus, des cycles aromatiques riches en électrons sont requis, sinon l'attaque nucléophile du cycle aromatique sur le second cycle serait impossible.

1.2. Formation catalytique des biaryles

Les synthèses des différents produits précédemment montrés possèdent tous une partie commune : le biaryle tricyclique. Les chimistes, ayant reconnu le besoin pour ces biaryles, ont développé, depuis plus d'un siècle, différentes méthodologies pour arriver à les synthétiser de façon efficace (schéma 1.6).¹⁴ Il suffit de penser à la réaction que Ullmann¹⁵ a développée au début des années 1900 pour en avoir un exemple. Typiquement, la réaction de Ullmann consiste à former un biaryle en faisant réagir deux iodures d'aryles équivalents en présence d'une quantité stoechiométrique de cuivre (0) à très haute température. Un autre exemple de couplage permettant de former un biaryle est la réaction de Kumada-Corriu^{16, 17} développée au début des années 1970. Cette réaction catalysée par le Nickel (0) est différente de celle développée par Ullmann car elle permet maintenant le couplage en croisé de deux aryles non identique, pour former ainsi un biaryle asymétrique. Pour ce faire, un des deux aryles est un halogénure d'aryle simple alors que le second possède maintenant une partie organométallique (un réactif de Grignard). Dans les années 1980, plusieurs améliorations ont été apportées à la réaction de Kumada-Corriu. Par exemple, le nickel (0) a été remplacé par le palladium (0), qui possède une plus grande tolérance à des fonctions organiques ainsi qu'à la présence d'oxygène. C'est

¹⁴ Hassan, J.; Seignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359

¹⁵ Ullmann, F.; Bielecki, J., *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2174.

¹⁶ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.

¹⁷ Corriu, K. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 3, 144.

également à ce moment que sont apparues des réactions catalytiques maintenant devenues célèbres, telles que les réactions de Suzuki-Miyaura,¹⁸ de Stille,¹⁹ de Negishi,²⁰ et de Hiyama²¹ qui, chacune, font l'utilisation du palladium. En plus d'utiliser le palladium et un iodure ou bromure d'aryle, ces réactions utilisent différentes sources d'organométalliques pour effectuer le couplage formant le biaryle asymétrique. De ces organométalliques, on retrouve les organoboranes, les organozinciques, les organosiliciums ainsi que les organoétains. Toutes ces espèces ont la capacité de fournir différents types de couplages menant à des biaryles non-symétriques. Ces réactions fonctionnent bien et permettent d'obtenir le biaryle selon des rendements qui sont généralement bons. Toutefois, elles requièrent toutes la préactivation stoechiométrique des deux partenaires de couplage. De plus, la partie organométallique et l'halogénure ne sont pas retrouvés dans le biaryle final. Il y a donc une perte moléculaire d'engendrée. Le remplacement de cet organométallique par un aryle simple présenterait un bon nombre d'avantages. Par exemple, par l'emploi de cette méthodologie, la synthèse des précurseurs serait simplifiée et le nombre d'étapes pourrait être réduit, augmentant ainsi l'efficacité de cette synthèse.

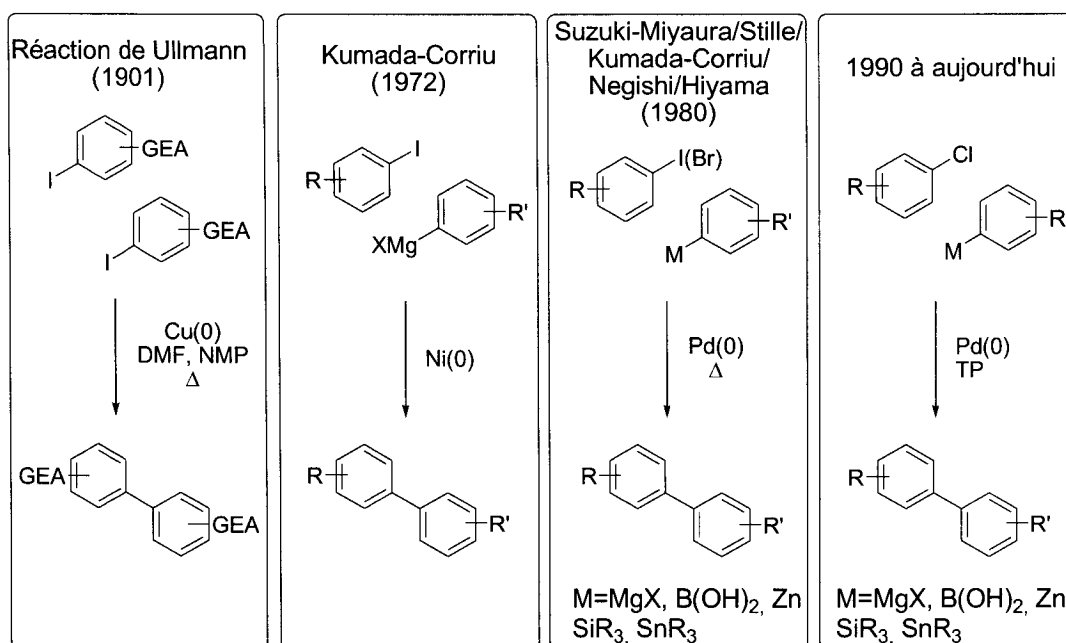
¹⁸ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

¹⁹ a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. b) Stille, J. K., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 98, 504.

²⁰ Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821.

²¹ Hagiwara, E.; Gouda, K.-I.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 439.

Schéma 1.6 : Représentation des différentes réactions catalytiques formant des biaryles.



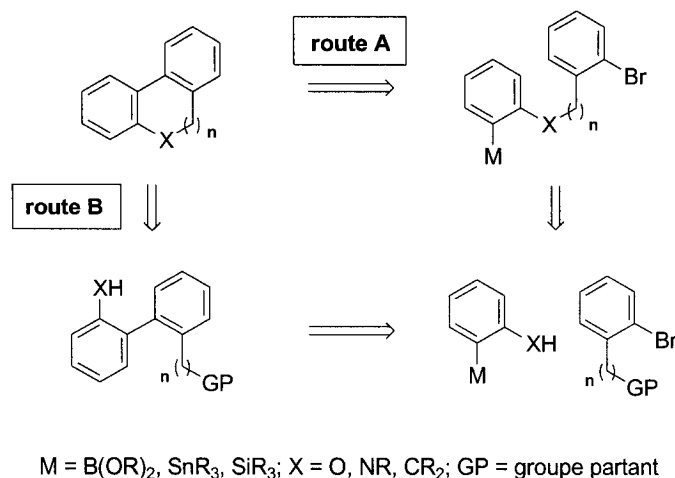
1.3. Synthèse des motifs biaryles tricycliques.

1.3.1. Analyse Rétrosynthétique.

Un biaryle tricyclique est composé d'un biaryle où la position ortho de chaque aryle est reliée par une chaîne, avec ou sans hétéroatome, formant le troisième cycle. Généralement, le lien entre les deux aryles est formé selon les méthodes catalytiques décrites à la section 1.2 (schéma 1.6). Deux rétrosynthèses employant un aryle substitué d'un organométallique peuvent être envisagées pour synthétiser le motif biaryle tricyclique. La première rétrosynthèse, la route A (schéma 1.7), consiste à former le lien biaryle via une réaction catalytique entre un organométallique et un halogénure d'aryle. Par la suite, la chaîne reliant les deux aromatiques peut provenir d'une substitution

nucléophile entre un nucléophile attaquant un groupe partant sur l'autre cycle aromatique. Cette route présente de bons défis synthétiques. La substitution nucléophile étant difficile en présence d'un groupement organométallique, celui-ci doit être installé après l'attaque nucléophile. Par contre, l'halogénure présent sur le second cycle peut venir interférer avec l'installation de l'organométallique. La route B (schéma 1.7) est complémentaire à la route A, c'est-à-dire que la dernière étape de la synthèse est la formation du troisième cycle par une substitution nucléophile. Ainsi, la première étape de cette voie est la formation du lien biaryle via une réaction de couplage croisé et catalysé par un métal. Opter pour la voie B simplifie grandement le couplage catalytique mais entraîne également certains problèmes. Il est en effet difficile d'effectuer la réaction organométallique en présence d'un bon groupe partant, ce qui fait en sorte que des étapes initiales pour le masquer et des étapes subséquentes pour le démasquer seront requises, augmentant ainsi la longueur de la synthèse.

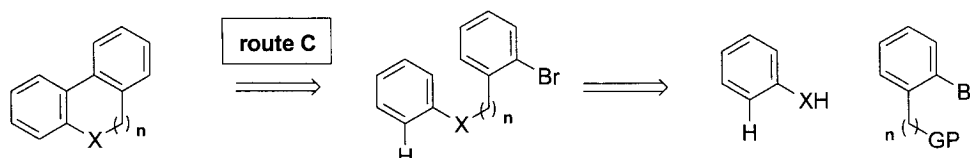
Schéma 1.7 : Rétrosynthèse pour la formation des biaryles tricycliques



Alternativement, la route C (schéma 1.8) simplifie la synthèse des biaryles tricycliques et permet d'éviter plusieurs problèmes engendrés dans les routes A et B. Le lien biaryle est formé via une arylation directe en remplaçant la partie organométallique, sensible à plusieurs types de conditions, dispendieuse et

quelquefois toxique, par un aromatique simple. Cette méthodologie est plus efficace puisqu'elle évite la fonctionnalisation de l'un des cycles aromatiques.

Schéma 1.8 : Rétrosynthèse pour la formation des biaryles tricycliques employant un aryle simple.



1.3.2. Arylation directe.

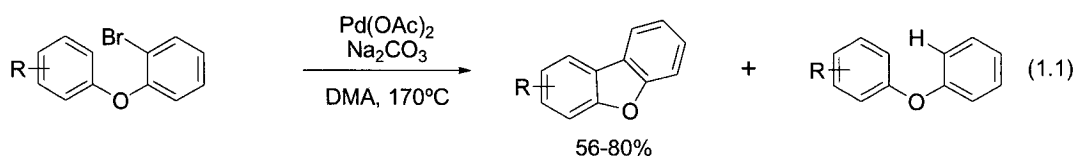
L'arylation directe avec des aryles simples est connue depuis plus d'une vingtaine d'années.²² Par contre, elle est employée comme méthodologie de synthèse seulement depuis la dernière décennie. Il existe une panoplie d'exemples d'arylation directe entre des halogénures d'aryles et des hétérocycles incluant des indoles, des thiazoles, des oxazoles et des imidazoles.²³ Ces hétérocycles riches en électrons favorisent principalement les arylations directes intermoléculaires. Dans le cas des aryles simples, l'arylation directe intermoléculaire devient beaucoup plus difficile et nécessite généralement un groupement directeur permettant la proximité de l'intermédiaire palladium-aryle pour pouvoir réagir ensemble d'une façon efficace. Par contre, si ces deux aryles étaient reliés ensemble par une chaîne alkyle, il deviendrait plus facile d'obtenir le biaryle avec de bons rendements puisqu'il y aurait un effet de proximité et un groupement directeur ne serait plus requis. Dans la littérature, il existe quelques précédents de ce genre de méthodologie permettant d'obtenir des biaryles tricycliques par arylation directe.

²² Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919.

²³ Aouagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honma, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles* **1992**, *33*, 257.

1.3.2.1. Arylation directe, développement effectué par Ames.

La majorité des exemples qui présentent de bons rendements incluent les cycles à cinq. Quelques exemples incluent des cycles à six, mais avec de moins bons rendements. Au meilleur de nos connaissances, aucun exemple ne démontre l'efficacité de cette méthode pour la formation des cycles à sept. Dans les exemples de biaryles tricycliques avec un cycle à cinq, on retrouve ceux rapportés par Ames au début des années 80.²⁴ L'arylation directe de ces substrats ont permis de fournir les produits cyclisés avec des rendements variant de 56 à 80% (équation 1.1).

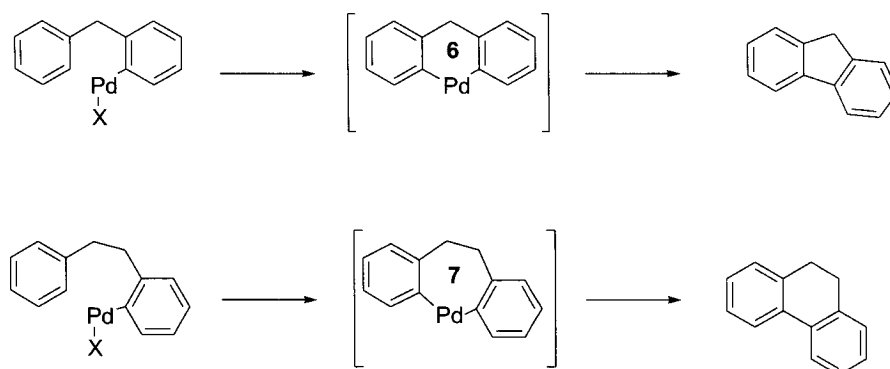


Ainsi, les rendements obtenus pour les cycles à cinq membres sont de modérés à bons. Par contre, lorsque le même type de cyclisation est effectué pour les cycles à six, aucun résultat ne peut s'y comparer. En fait, le rendement obtenu par Ames pour le cycle à six est de seulement 40% avec une quantité presque équivalente de produit hydrodéhalogéné.²² La raison pour la perte de réactivité devient évidente lorsqu'on étudie les différents intermédiaires (états de transitions)²⁵ possibles que chacun des substrats doivent franchir pour que la réaction ait lieu. Dans le cas de la formation du cycle à cinq, il y a formation d'un palladacycle à six membres, puis après l'élimination réductive le cycle à cinq est obtenu. Par contre dans le cas de la formation du biaryle tricyclique à six, l'intermédiaire est à ce moment-là un palladacycle à sept membres (schéma 1.9). Il est donc plus difficile d'accéder à cet intermédiaire, ce qui augmente la quantité de sous-produits tel que l'aromatique hydrodéhalogéné.

²⁴ Ames, D. E.; Opalko, A., *Synthesis* **1983**, 39, 234.

²⁵ Le mécanisme de la réaction n'étant pas définitivement élucidé, la possibilité d'un intermédiaire ou d'un mécanisme concerté doivent être considérée.

Schéma 1.9 : Représentation des palladacycles lors de l'arylation directe.

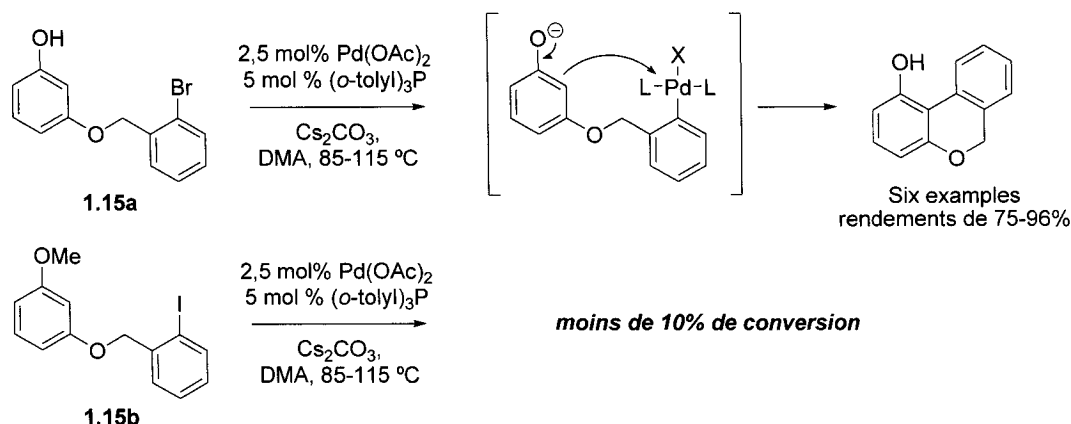


1.3.2.2. Arylation directe et développement effectué par Rawal.

Dans le but de compenser pour la nucléophilicité inférieure des arènes simples dans les réactions d'arylation directe, Rawal²⁶ a utilisé des substrats possédant une fonctionnalité phénol. Ces derniers se font déprotoner sous les conditions réactionnelles pour produire un intermédiaire de réaction plus réactif lors du couplage. Sous des conditions optimales, l'arylation directe se produit avec un rendement élevé et une sélectivité complète pour la position ortho relativement au groupe hydroxyle. Une seconde réaction employant les mêmes conditions que la précédente, mais où le groupement hydroxyle a été substitué en position quatre par un groupement méthoxy, a été effectuée. Cette réaction démontre l'évidence que la réactivité est augmentée par la présence de l'anion du phénolate, puisque moins de 10% de conversion ont été observés (schéma 1.10).

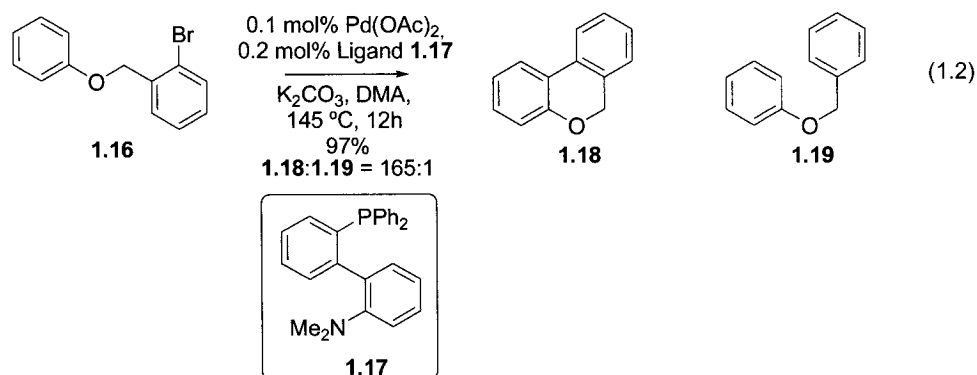
²⁶ Hennings, D. D.; Iwasa, S.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2.

Schéma 1.10 : Réaction effectuée par Rawal démontrant l'importance du groupement phénol.



1.3.2.3. Arylation directe, développement récent du groupe Fagnou.

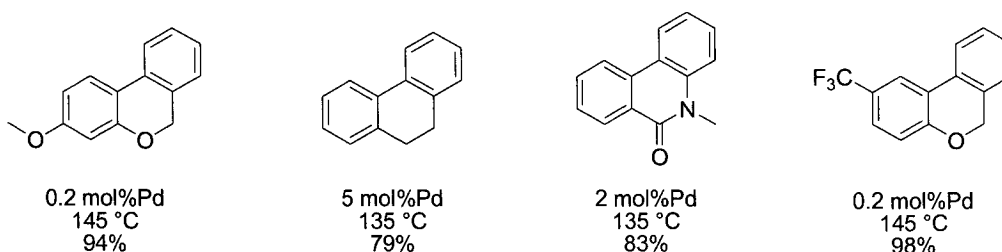
En septembre 2003, Louis-Charles Campeau a investigué l'arylation directe dans le but d'optimiser la formation des biaryles avec des cycles à six. C'est finalement au printemps 2004 que le groupe Fagnou rapportait le nouveau système catalytique développé pour l'arylation directe des aryles éthers non activés pour former un cycle à six.²⁷ Contrairement au ratio de un pour un (produit cyclisé **1.18** versus produit hydrodéhalogéné **1.19**) que Ames avait obtenu, les nouvelles conditions développées par notre laboratoire sont très sélectives et ont permis d'obtenir le produit cyclisé dans un ratio de plus de 160 pour 1 (équation 1.2).



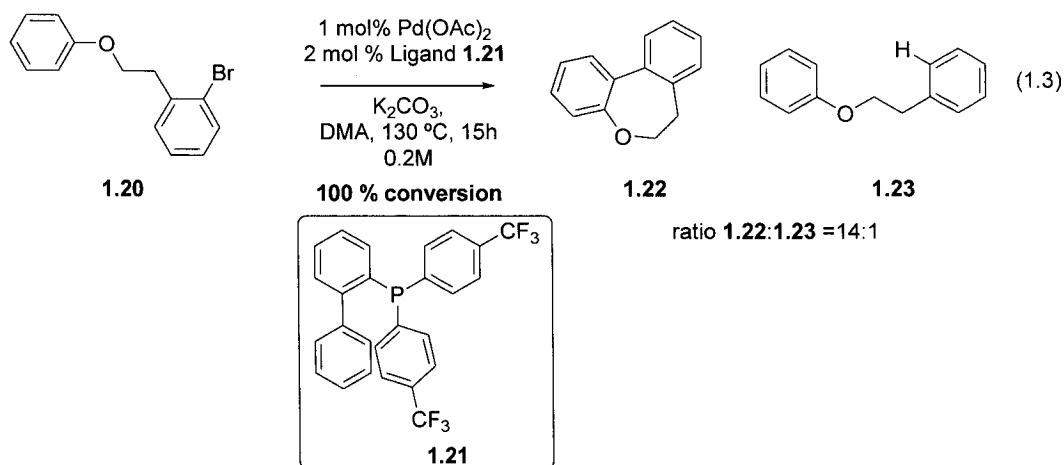
²⁷ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9186.

Cette publication démontre également que cette nouvelle méthodologie peut être applicable dans le cas où les substrats sont substitués avec des groupements riches ou pauvres en électron. La réaction fonctionne également bien lorsque les deux aryles sont reliés par une chaîne de carbone ou par un amide. Les rendements obtenus pour les différents substrats sont tous supérieurs à 80 % et la quantité maximum de palladium requise est de 5 mol% (figure 1.5).

Figure 1.5 : Exemple de produits obtenus lors de l'arylation directe.

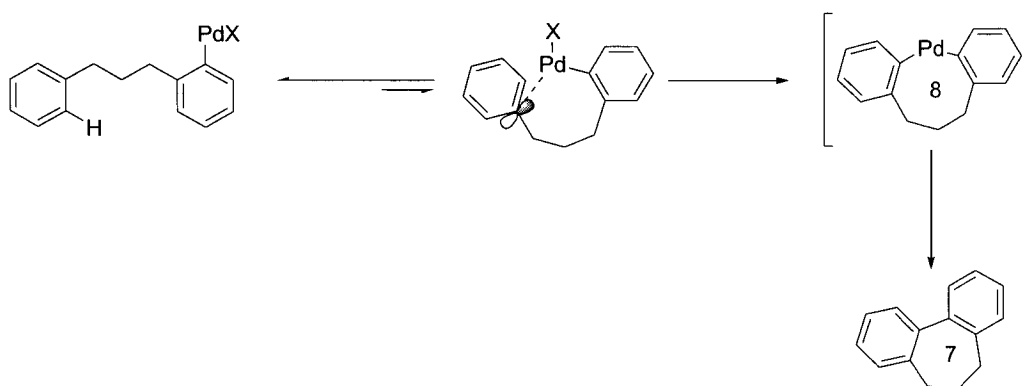


Dans la publication de 2004, il est également possible de retrouver un exemple de biaryle tricyclique composé d'un cycle à sept membres formé à partir d'arylation directe intramoléculaire (équation 1.3). Le ligand utilisé pour effectuer la cyclisation du cycle à sept, contrairement à celui utilisé pour le cycle à six membres, est un ligand pauvre en électrons, c'est-à-dire le 2-(di-(4-triflorométhyl)phénylphosphino)biphényle (**1.21**).



Tout comme pour le cycle à six membres, la difficulté de cyclisation pour former un cycle à sept réside dans la formation des intermédiaires de réaction. Une fois que l'addition oxydante du palladium dans le lien carbone-halogène a eu lieu, les cycles aromatiques doivent se déplacer de façon à former une interaction entre le palladium et le système π de l'autre aromatique. Suite à cette interaction, le palladacycle à huit se forme (schéma 1.11). Puisque la chaîne de carbone est longue, il est difficile d'avoir l'approche des deux cycles aromatiques.

Schéma 1.11 : Intermédiaires obtenus lors de l'arylation directe pour les cycles à sept membres.



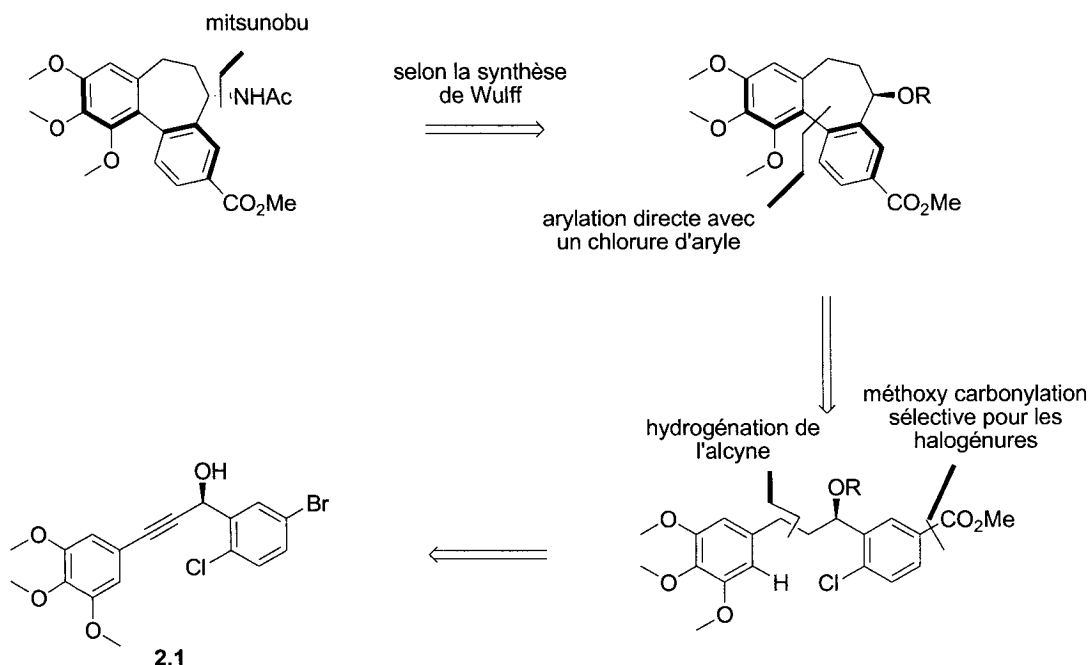
2. Synthèse du précurseur de cyclisation de l'alcolchicine.

2.1. Rétrosynthèse proposée.

Il existe plusieurs voies possibles pour synthétiser l'alcolchicine. Considérant les récents succès obtenus par notre groupe pour la synthèse des biaryles tricycliques, nous proposons que la formation concomitante du biaryle et du cycle à sept membres B soit faite via une arylation directe (schéma 2.1). Cette route nous permet aussi de synthétiser un analogue du cycle C.²⁸ Pour l'installation de l'acétamide chiral, nous avons décidé d'utiliser la même stratégie que Wulff;⁶ c'est-à-dire via une réaction de Mitsunobu avec un azidure sur un alcool chiral suivi d'une réduction et de l'acétylation. Dû à la contrainte de disponibilité des produits de départ, un chlorure d'aryle a été utilisé pour effectuer la cyclisation. La chaîne de carbones reliant les deux aryles peut provenir d'un alcyne qui a été hydrogéné. Le groupement ester retrouvé en position para du lien biaryle a été installé via une méthoxycarbonylation sélective sur un brome laissant le chlore disponible pour effectuer l'arylation directe (schéma 2.1). Le premier obstacle a donc été la synthèse de l'alcool propargylique chiral **2.1**. L'introduction du centre chiral est une partie importante de la synthèse. Plusieurs stratégies ont été identifiées pour le synthétiser et elles seront discutées en détail dans la prochaine section. Finalement, l'arylation directe, l'étape clé, sera détaillée dans une autre section.

²⁸ Leblanc, M.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2849.

Schéma 2.1 : Rétrosynthèse proposée pour l'allocolchicine



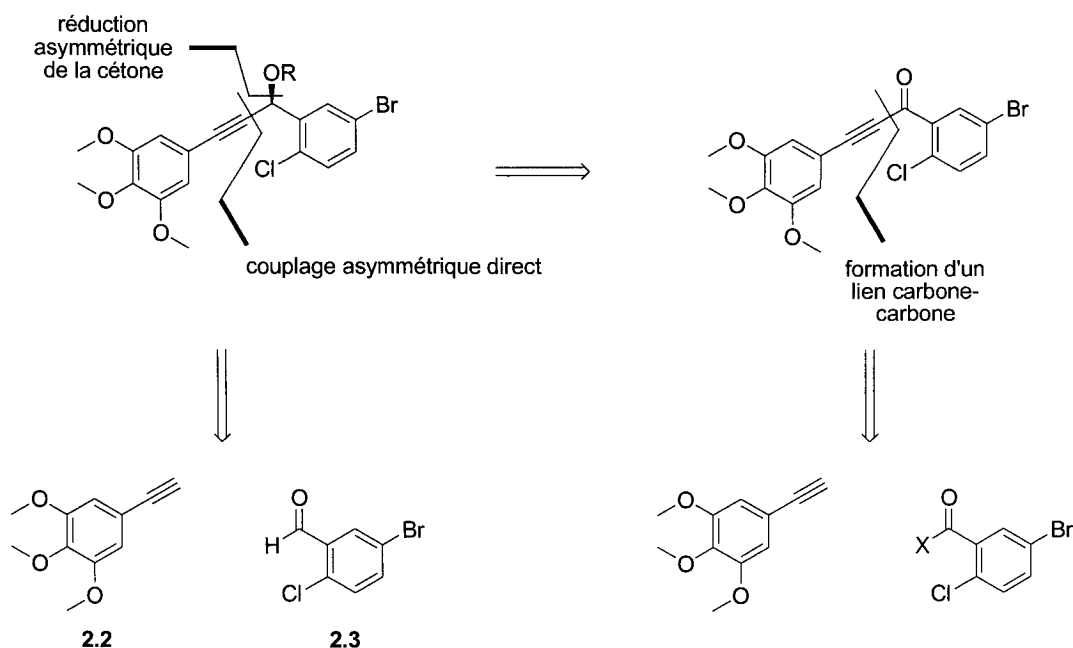
2.2. Formation de l'alcool chiral via un couplage asymétrique direct.

2.2.1. Rétrosynthèse proposée pour la formation du centre asymétrique.

L'introduction du centre asymétrique est la partie de la synthèse qui a demandé le plus de travail et de recherches littéraires. En effet, la voie de synthèse a dû être modifiée à quelques reprises dû à l'installation du centre chiral de l'amine retrouvé dans la colchicine et ses dérivés. Six différentes méthodologies ont été entreprises pour son installation et plus de quatre agents chiraux ou ligands ont été essayés pour induire la chiralité. Pour l'introduction de l'alcool chiral, il existe deux voies complémentaires : une de ces voies est un couplage asymétrique direct entre un alcyne terminal et un aldéhyde. La seconde voie possible est par réduction asymétrique d'une cétone (schéma 2.2).

La première chose qui a été envisagée a été d'effectuer le couplage asymétrique direct entre l'aldéhyde et l'alcyne. Plusieurs avantages favorisent l'utilisation de cette méthodologie comparativement à l'autre voie. Premièrement, la préparation des produits de départ tels que l'aldéhyde et l'alcyne est simple. De plus, cette méthode est relativement directe puisqu'elle permet la formation d'un lien carbone-carbone tout en formant simultanément un alcool chiral. Elle est donc plus courte que la voie impliquant la réduction de la cétone.

Schéma 2.2 : Deux rétrosynthèses proposées pour la formation du centre chiral.

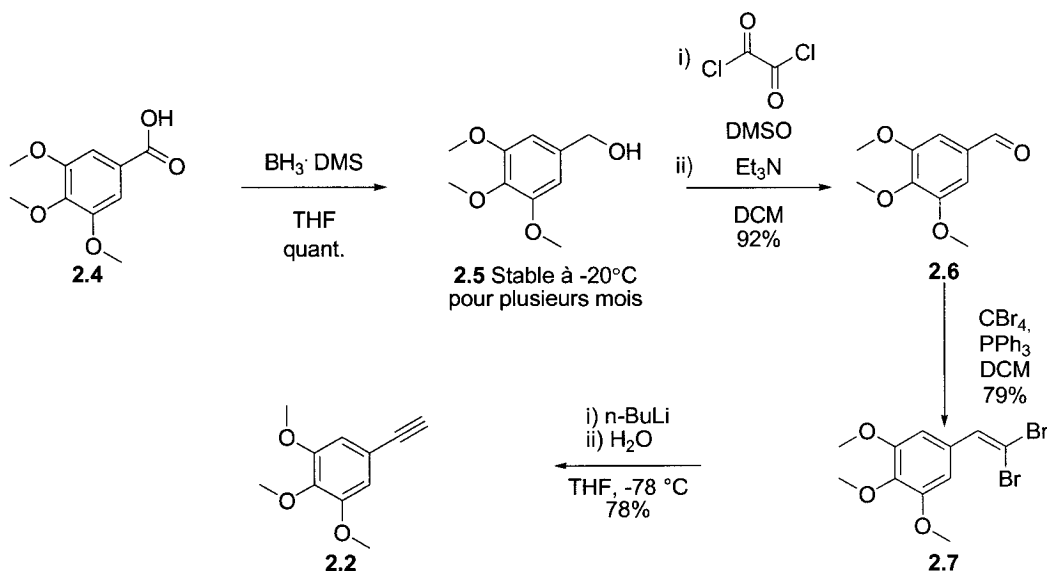


2.2.2. Préparation des produits de départ.

Pour effectuer le couplage asymétrique direct, deux produits de départ sont requis soit; l'alcyne 5-éthynyl-1,2,3-triméthoxybenzène (**2.2**) et les aldéhydes 5-bromo-2-chlorobenzaldéhyde (**2.3**) ou 2-bromobenzaldéhyde. Puisque le 5-éthynyl-1,2,3-triméthoxybenzène est un produit dont la synthèse a

été précédemment rapporté dans la littérature,²⁹ la même stratégie de synthèse sera employée. Cette stratégie consiste à transformer un aldéhyde en triple liaison par la réaction de Corey-Fuchs via le dibromoalcène **2.7**. Bien que le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (**2.6**) soit un produit commercial, il a été décidé de le synthétiser avant chaque utilisation via une réaction d'oxydation en partant de l'alcool **2.5** correspondant (schéma 2.3). Ainsi donc, l'acide triméthoxybenzoïque **2.4** a été réduit en alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique (**2.5**) dans un rendement quantitatif en utilisant du BH₃·DMS dans le DCM. Cet alcool s'est avéré être très stable et a pu être entreposé plusieurs semaines dans le réfrigérateur sans décomposition. Par la suite, en utilisant la méthode de Swern, l'oxydation de l'alcool **2.5** a donné l'aldéhyde **2.6** dans un rendement de 90%.

Schéma 2.3 : Formation du 5-éthynyl-1,2,3-triméthoxybenzène (**2.2**)

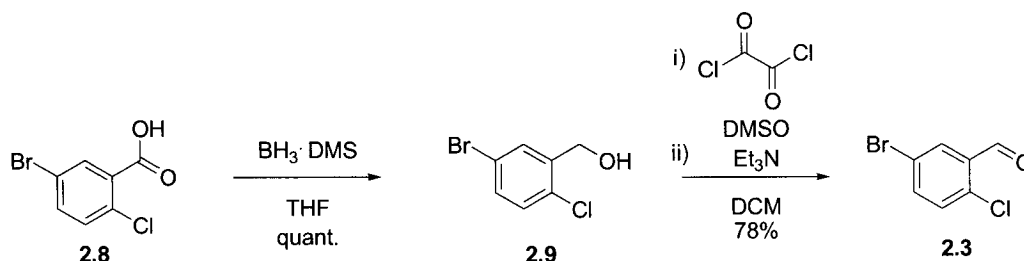


Pour former le 5-bromo-2-chlorobenzaldéhyde (**2.3**), la même procédure que celle décrite ci-dessus a été employée. L'acide **2.8** disponible commercialement a été réduit avec BH₃·DMS dans le DCM pour donner l'alcool **2.9** correspondant avec un rendement quantitatif. L'oxydation de l'alcool en

²⁹ Lawrence, N.; Ghani, F. A.; Hepworth, L. A.; Hadfield, J. A.; McGown, A. T.; Pritchard, R. G. *Synthesis* **1999**, 9, 1656.

aldéhyde a été effectuée par la méthode de Swern pour donner l'aldéhyde avec un rendement avoisinant les 80% (schéma 2.4).

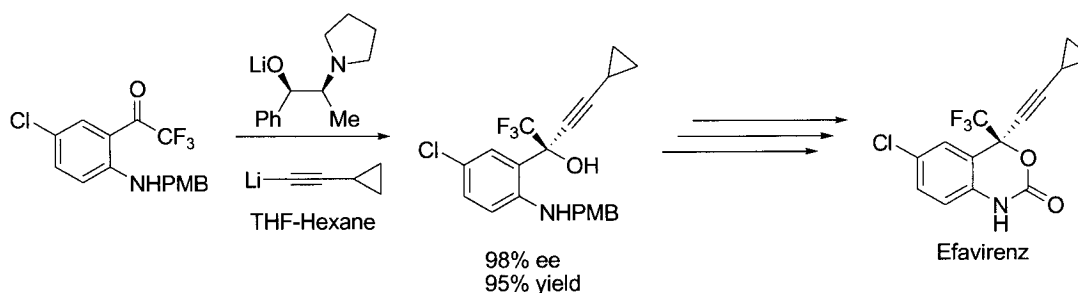
Schéma 2.4 : Formation du 5-bromo-2-chlorobenzaldéhyde **2.3**



2.2.3. Couplage asymétrique direct développé par la compagnie Merck & Co.

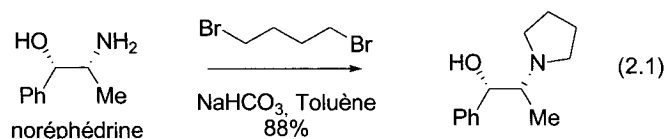
La première voie envisagée pour effectuer le couplage asymétrique direct provient de différentes publications de la compagnie Merck & Co.³⁰ Cette compagnie a développé une méthodologie permettant d'obtenir de façon énantiosélective un alcool en utilisant comme produit de départ une triple liaison qui réagit avec une cétone. Cette méthodologie a été développée dans le cadre de la synthèse de l'Efavirenz (schéma 2.5).

Schéma 2.5 : Formation de l'alcool chiral retrouvé dans l'Efavirenz



³⁰ a) Xu, F.; Reamer, R. A.; Tillyer, R.; Cummins, J. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; Collum, D. B.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11212. b) Chen, C.-Y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. T.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536.

L'induction de la chiralité de cette réaction de couplage asymétrique est effectuée soit par la méthyléphédrine ou par un dérivé de la noréphédrine. Ce dérivé est préalablement synthétisé en une étape à l'aide du 1,4-dibromobutane et d'une base dans le toluène donnant un rendement de 88% (équation 2.1).^{30b}

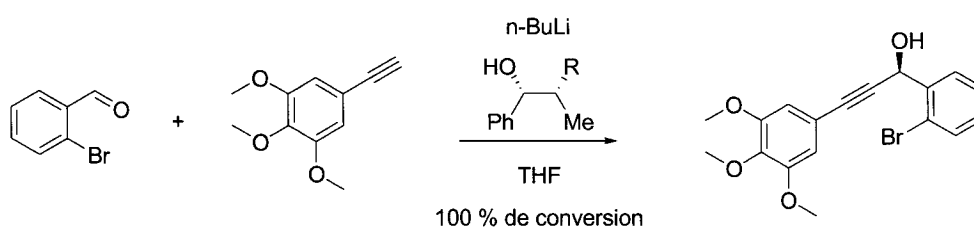


Cette méthodologie avait comme objectif de faire le couplage asymétrique direct entre un alcyne aliphatique et une cétone sur un cycle aromatique dont l'autre groupement est un trifluorométhyle. Par contre, dans le cas de la synthèse de l'allocolchicine, les substrats de départ sont très différents de ceux employés par Merck & Co. Au lieu d'utiliser une cétone encombrée stériquement comme eux l'ont fait, un aldéhyde aromatique avec un groupement halogène en ortho est utilisé. De plus, l'alcyne terminal utilisé est un alcyne sur un groupement aryle. Malgré ces différences majeures entre les substrats de départ, ce couplage asymétrique direct a tout de même été essayé pour vérifier le potentiel de cette réaction avec les substrats de l'allocolchicine.

Le THF a été utilisé comme solvant pour cette réaction avec une concentration de 1.2 M. La température a été fixée à -78 °C lors de l'ajout du *n*-butyl lithium et à -55 °C lors de l'ajout de l'aldéhyde. En employant les conditions rapportées par Merck & Co, aucun excès énantiomérique n'a été obtenu. Par contre, le pourcentage de conversions semblait être excellent par CCM ou par RMN ¹H de la réaction brute et se rapprochait de 100% pour la majorité des essais. Afin d'améliorer l'excès énantiomérique, certains paramètres ont été modifiés tels que la concentration qui a été changée de 1,2 M à 0,2 M. Ce changement de concentration a eu un effet positif puisqu'un excès énantiomérique de 16 % a été obtenu (tableau 2.1, entrée 2). La température a

également été modifiée lors de l'ajout du *n*-butyl lithium, passant de -78°C à -10°C. Un excès énantiomérique de 20% a été obtenu avec cette nouvelle concentration et ce changement de température (tableau 2.1, entrée 3). Puisque l'excès énantiomérique obtenu est loin d'être suffisant, aucun autre essai n'a été effectué via cette méthodologie.

Tableau 2.1 : Résultats obtenus avec la méthodologie développée par Merck & Co.



Entrée	groupement R	Temp. (°C)	Conc. (M)	% ee
1		-78 à -55	1,2	0 *
2		-78 à -55	0,2	16
3		-10 à -55	0,2	20
4	NMe ₂	-78 à -55	1,2	0
5	NMe ₂	-10 à -55	0,2	14

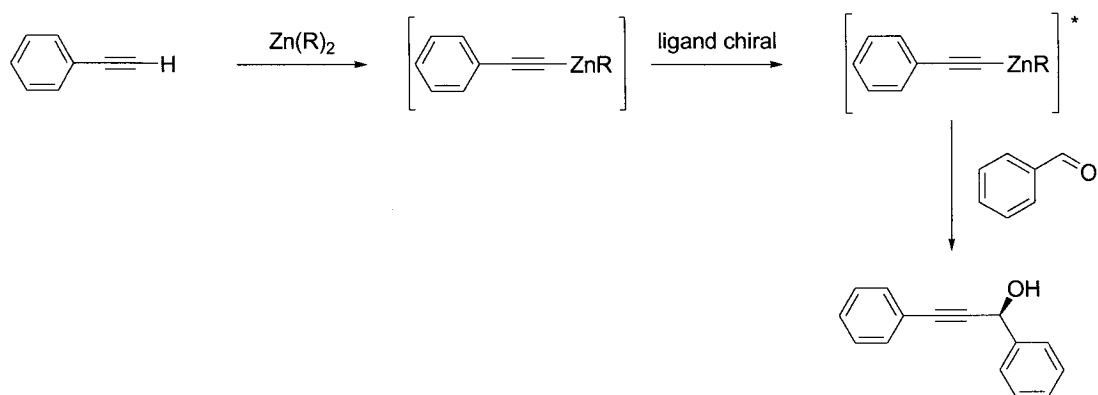
* Condition initiale

2.2.4. Couplage asymétrique direct employant du zinc.

Dans la procédure précédente, la triple liaison déprotonée par le *n*-butyl lithium avait la possibilité de faire une attaque nucléophile sur l'aldéhyde bien avant de réagir avec l'intermédiaire chiral. Cette attaque nucléophile sur l'aldéhyde moins encombré est probablement ce qui explique la faible sélectivité. Les deux procédures qui vont suivre sont légèrement différentes de la précédente. En effet, l'organolithien est remplacé par un organozincique. Ces

procédures se basent sur le fait que l'intermédiaire organozincique ne devrait pas être suffisamment nucléophile pour attaquer l'aldéhyde avant qu'il y ait eu complexation avec le ligand chiral et formation de l'organozincique (schéma 2.6).

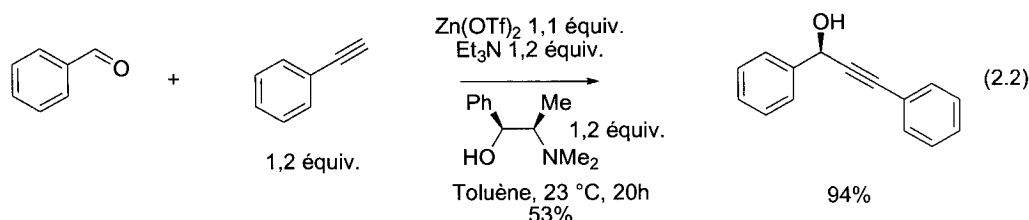
Schéma 2.6 : Représentation des intermédiaires formés avec l'utilisation du zinc



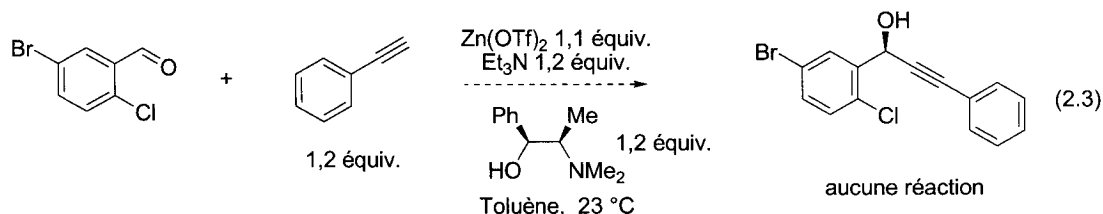
2.2.4.1. Méthodologie développée par Carreira.

Le premier des deux exemples recensés employant du zinc utilise l'éphédrine comme ligand chiral et a été développé par le groupe de Carreira.³¹ Ce groupe rapporte plusieurs différents substrats de départ dont un des exemples ressemble beaucoup au substrat de l'allocolchicine soit, la réaction entre le benzaldéhyde et le phénylacétylène. Ces conditions font mention de l'utilisation de 1 équivalent de benzaldéhyde, de 1,2 équivalents de triflate de zinc, de triéthylamine, de diméthyléphédrine et de phénylacétylène dans le toluène. L'excès énantiomérique obtenu avec ces conditions est de 94% mais avec un faible rendement de 53% (équation 2.2).

³¹ Doug, E. F; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806.



Dans le cas où le benzaldéhyde est substitué avec deux halogènes, soit un en position ortho et l'autre en méta, aucun produit ne s'est formé. Seul les produits de départ ont été récupérés (équation 2.3). Pour tenter d'améliorer le pourcentage de conversion, le nombre d'équivalent de chaque réactif a été modifié légèrement. Le temps de réaction a été prolongé à plus de 72 heures et la température a été augmentée à 60 °C. Malgré tous ces changements, aucune conversion n'a été observée. Vu le manque de réactivité des dernières tentatives, aucun autre essai n'a été effectué.



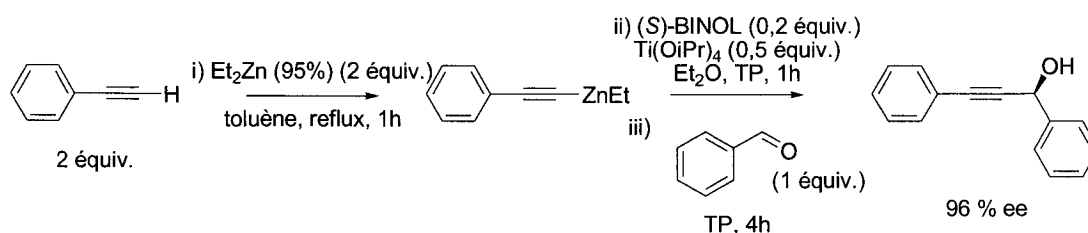
2.2.4.2. Méthodologie développée par Pu.

Le deuxième exemple de couplage asymétrique direct utilisant du zinc provient du laboratoire de Pu.³² Contrairement à Carreira qui emploie du Zn(OTf)_2 , le groupe de Pu utilise du diméthyle ou du diéthylzinc pour générer l'organozincique. La première étape de cette réaction est de faire réagir à reflux pendant une heure 2 équivalents de l'alcyne terminal avec 2 équivalents de diéthylzinc. Une fois cet intermédiaire formé, une solution étherée de 0,2 équivalent de (S)-BINOL et 0,5 équivalent de tétraisopropoxyde de titane y est ajoutée. Ce nouveau mélange est agité à température de la pièce pendant une

³² Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143.

heure. Par la suite, 1 équivalent de benzaldéhyde est ajouté et le mélange réactionnel est agité à température de la pièce pendant quatre heures. En utilisant ces conditions, ils obtiennent un rendement de 77% avec un excès énantiomérique de 96% (schéma 2.7).

Schéma 2.7 : Réaction développée par le groupe de Pu.



Puisque cette procédure présentait des substrats vraiment similaires à ceux requis pour la synthèse de l'alcolchicine, tels que des ortho halogénures d'aryles, beaucoup d'attentions et d'efforts ont été apportés pour tenter de reproduire cette méthodologie complexe et requérant de multiples manipulations. Les résultats préliminaires présentaient une réactivité intéressante avec un pourcentage de conversion variant entre 50 à 90 % par CCM et par RMN ^1H de la réaction brute. Par contre, l'excès énantiomérique n'était que de 27% (tableau 2.2, entrée 1). Le groupe de Pu, pour effectuer leur réaction, utilise du diéthyle ou diméthylzinc avec une concentration de 95%. Le diéthyle ou diméthylzinc que nous avons utilisé est en solution soit dans le toluène, soit dans l'hexane. Cette différence pourrait expliquer le faible excès énantiomérique que nous avons obtenu.

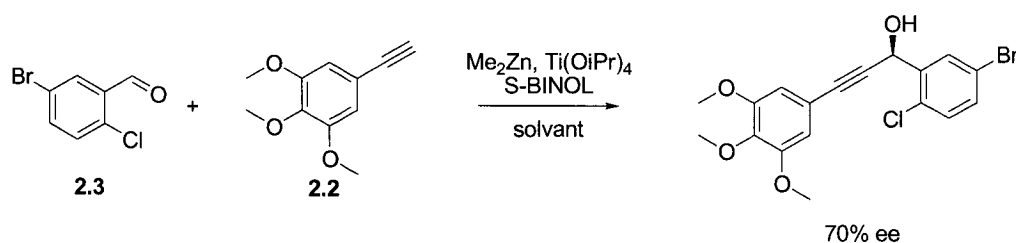
2.2.4.3 Modifications apportées par Evans.

En 2003, le groupe d'Evans a publié la synthèse totale de la (–)-Mucocin.³³ Pour introduire leur alcool chiral, ils ont utilisé la procédure du groupe de Pu mais avec quelques modifications, dont entre autres, l'utilisation de diéthylzinc en solution. C'est donc en se référant aux conditions rapportées par le groupe d'Evans qu'une optimisation a été effectuée dans le but d'augmenter l'excès énantiomérique. Pour cette optimisation, différents paramètres ont été investigués. Par exemple, le deuxième solvant de la réaction a été changé. C'est ainsi que l'éther a été remplacé par le THF. Malgré le fait que l'éther et le THF sont deux solvants éthers, ils ne possèdent pas les mêmes propriétés pour coordonner ou solvater les différents intermédiaires de la réaction. De plus, la température de la réaction a également été modifiée. À l'origine, la température pour la formation du premier intermédiaire était de 100 °C, alors que dans l'optimisation, la température a été diminuée à 70 °C. Ensuite, l'ajout de l'aldéhyde, qui était à l'origine à la température de la pièce, a finalement été diminué à -10 °C. Ces deux changements de température ont eu une bonne influence sur l'énantiosélectivité de la réaction (tableau 2.2, entrée 2). Finalement, le dernier changement a été d'ajuster le nombre d'équivalent de chaque réactif pour suivre la publication d'Evans. Par conséquent, 4 équivalents de l'alcyne **2.2** et de diméthylzinc dans le toluène sont agités pendant trois heures à 70°C, puis ensuite refroidie à -10°C. À cette solution sont ajoutés 3 équivalents d'isopropoxyde de titane (IV) et 1 équivalent de S-BINOL. Le tout est agité à -10°C pendant une heure où ensuite une solution de l'aldéhyde **2.3** dans le THF est ajoutée. Suite à toutes ces modifications, le meilleur excès énantiomérique obtenu a été de 70% (tableau 2.2, entrée 4). Un excès énantiomérique de 70 % n'est pas un résultat acceptable dans le cadre d'une synthèse totale. Une amélioration de l'excès énantiomérique doit donc être effectuée. Puisqu'il s'est avéré être impossible jusqu'à ce point d'obtenir l'alcool

³³ Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Polosukhin, A.; Zhang, H.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14702.

chiral par un couplage asymétrique direct entre l'alcyne terminal **2.2** et l'aldéhyde **2.3**, il a été décidé à ce moment là d'envisager la seconde voie synthétique qui est la réduction de façon énantiosélective d'une cétone (*vide infra*).

Tableau 2.2 : Résultats obtenus en employant la méthodologie de Pu.



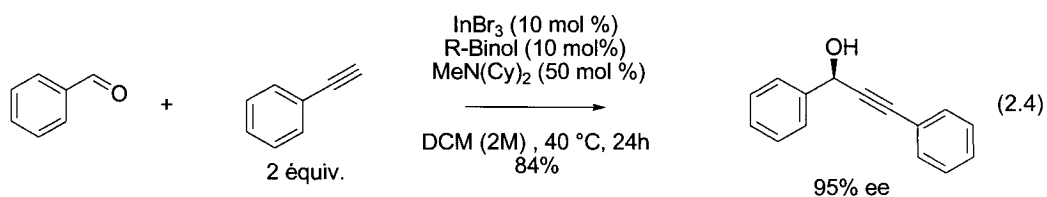
Entrée	Solvant	Temp. (°C)	Conc.	% ee
1	toluène/éther	100 à TP	0,025	27 *
2	toluène/éther	70 à -10	0,05	36
3	toluène/THF	100 à TP	0,05	45
4	toluène/THF	70 à -10	0,05	70

* Condition initiale

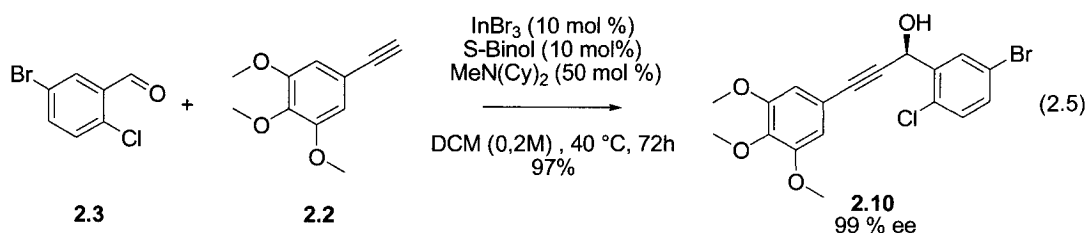
2.2.5. Couplage asymétrique direct développé par Shibasaki.

Les récents développements publiés par le groupe de Shibasaki laissent croire que l'hypothèse selon laquelle le couplage asymétrique direct, dans le cas des substrats de l'allocolchicine, puisse fonctionner. Shibasaki a publié les résultats de sa recherche démontrant qu'il peut effectuer un couplage asymétrique direct entre le benzaldéhyde et le phénylacétylène avec un bon rendement et un ee de 95% (équation 2.4).³⁴ La réaction du groupe de Shibasaki partage avec celle du groupe de Pu³² le ligand chiral induisant la chiralité, c'est-à-dire le BINOL. Les conditions expérimentales pour la réaction de Shibasaki sont très simples et exigent peu de manipulations délicates.

³⁴ Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13760.



Malgré le fait que la synthèse de l'alcolchicine était complétée et publiée²⁸ au moment où Shibasaki a rendu publics ses résultats, il a été décidé de tester ces conditions expérimentales pour le couplage asymétrique direct entre l'alcyne terminal **2.2** et l'aldéhyde **2.3**. Le but de cet essai était de démontrer l'efficacité du couplage asymétrique direct dans la synthèse de l'alcolchicine. Finalement, après plus de 72 heures dans un tube scellé, la réaction brute a été injectée dans le HPLC. Nous avons alors constaté que l'excès énantiomérique de cette réaction était de 99%. Après purification de la réaction, un rendement isolé de 97% a été obtenu (équation 2.5). De plus, toutes les données spectrales du RMN proton, carbone et du HPLC concordaient avec les résultats antérieurs, prouvant ainsi que la procédure de Shibasaki pouvait être applicable à la synthèse totale de l'alcolchicine, et ce, avec un meilleur rendement et un meilleur excès énantiomérique.

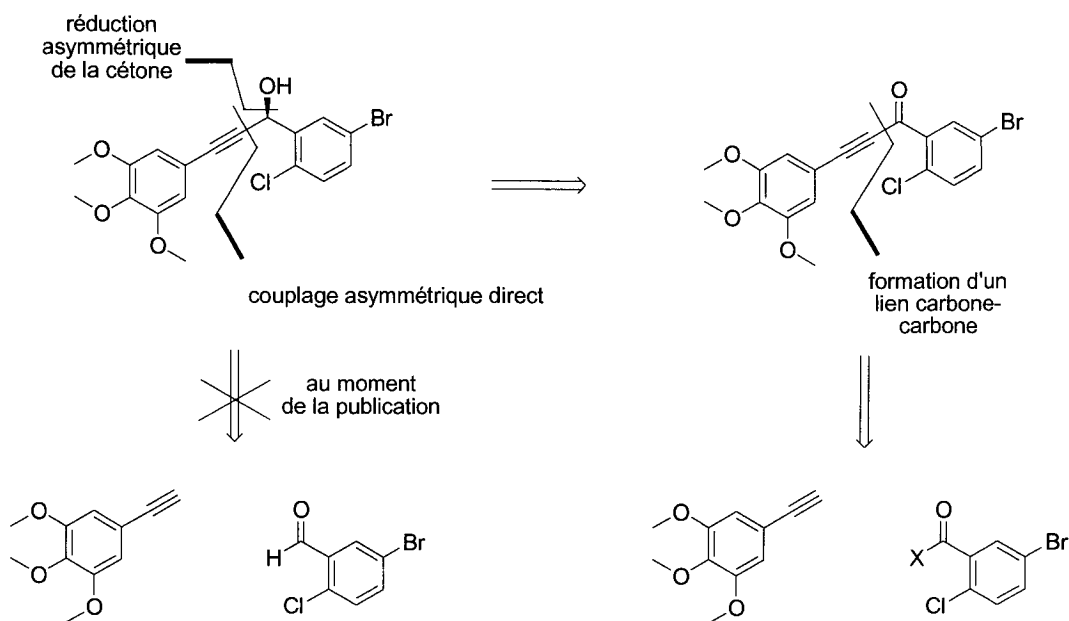


2.3. Formation de l'alcool chiral via une réduction asymétrique de la cétone.

2.3.1. Rétrosynthèse proposée.

Cette seconde voie de synthèse implique la réduction énantiosélective d'une cétone. Elle est plus longue d'une étape comparativement au couplage asymétrique direct puisqu'elle inclut la formation de la cétone (schéma 2.8). Cependant, puisqu'au moment de la publication, il fut impossible d'obtenir un excès énantiomérique supérieur à 90% via la première voie de synthèse, cette étape supplémentaire était un bon compromis.

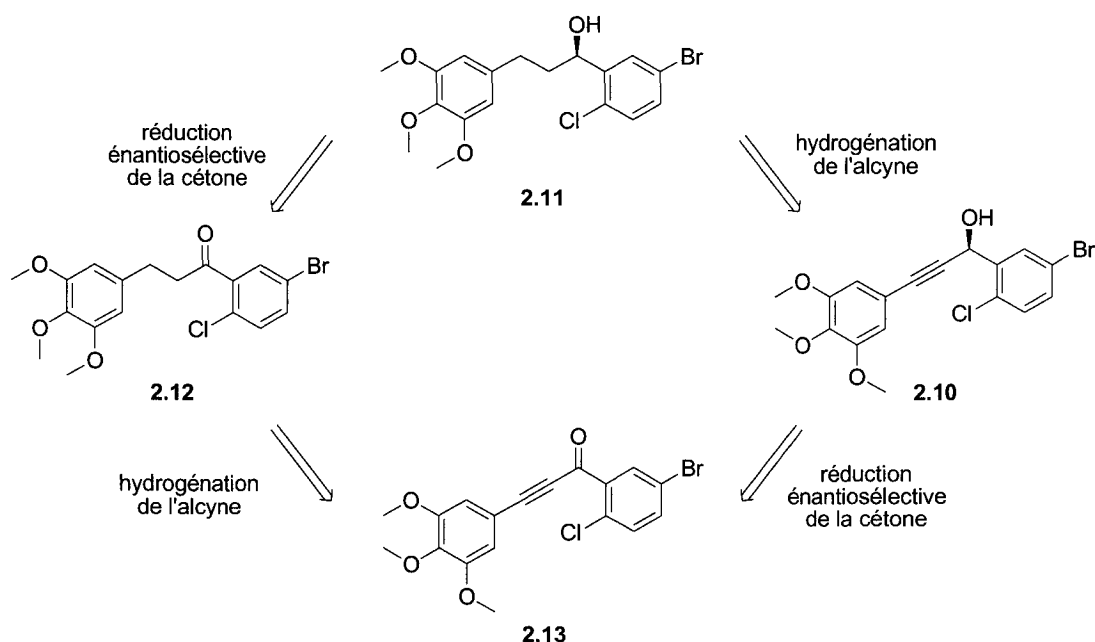
Schéma 2.8 : Rétrosynthèse envisagée pour la formation du centre chiral



Pour la réduction de la cétone, deux différentes stratégies peuvent être appliquées, produisant au bout du processus le même produit final **2.11**, soit l'alcool chiral avec la chaîne de carbone. La première voie serait la réduction de

la cétone **2.13** en présence de la triple liaison et du phényle pour obtenir l'alcool chiral **2.10** suivi de l'hydrogénation de la liaison triple. La seconde possibilité est d'hydrogéner la triple liaison pour obtenir la chaîne alkyle **2.12** et ensuite de réduire la cétone en alcool **2.11** (schéma 2.9). Il y a beaucoup d'exemples dans la littérature de la réduction d'une cétone où les groupements de chaque côté sont une chaîne alkyle et un aromatique. Cette voie de synthèse semble prometteuse synthétiquement pour obtenir un alcool chiral avec un bon excès énantiomérique.

Schéma 2.9 : Rétrosynthèse pour la réduction de la cétone et de l'alcyne.



2.3.2. Formation de la cétone 2.13.

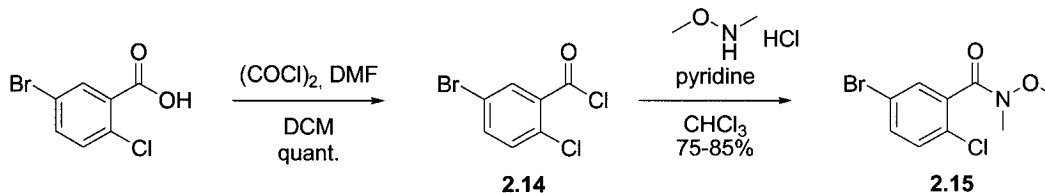
Il y a plusieurs possibilités différentes pour former une cétone. Par contre, les possibilités diminuent lorsque l'on veut absolument la former sans changer l'état d'oxydation des produits de départ. Lors de ce projet, deux différentes méthodes ont été étudiées. Il s'agit de l'addition nucléophile d'un alcyne terminal

déprotoné sur un amide de Weinreb et d'un couplage de type Sonogashira entre l'alcyne terminal et un chlorure d'acyle.

2.3.2.1. Utilisation de l'amide de Weinreb.

La méthodologie employant un amide de Weinreb a tout d'abord été exploitée. Pour obtenir cet amide de Weinreb **2.15**, l'acide benzoïque commercial désiré est transformé en chlorure d'acyle **2.14** dans un rendement quantitatif à l'aide du chlorure d'oxalyle et de DMF dans le dichlorométhane. Par la suite, ce chlorure d'acyle peut être transformé en amide de Weinreb avec le sel de N,O-diméthylhydroxylamine dans le chloroforme avec de la pyridine comme base (schéma 2.10).³⁵ Le rendement de cette réaction varie de 75-85% selon le substrat de départ et l'échelle à laquelle est effectuée la réaction.

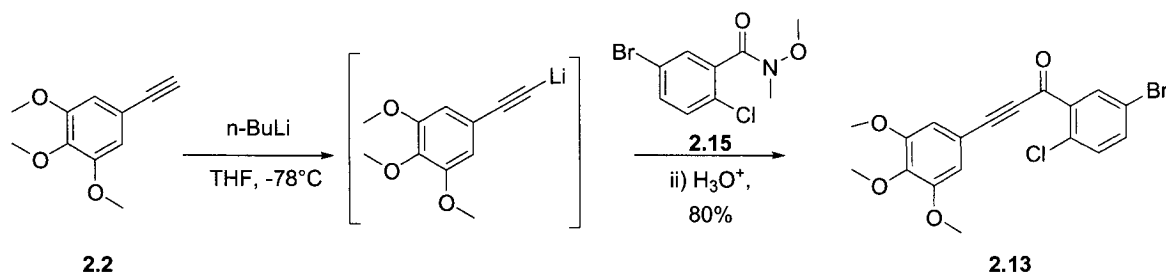
Schéma 2.10 : Formation de l'amide de Weinreb.



Pour faire réagir l'alcyne **2.2** avec l'amide de Weinreb **2.15**, il suffit, en premier lieu de déprotoner la triple liaison en utilisant du *n*-butyllithium et par la suite d'y ajouter l'amide de Weinreb (schéma 2.11). Après isolation, la cétone **2.13** est obtenue avec un rendement de 80%.

³⁵ a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815. b) Nielsen, T. E.; Cubillo de Dios, M. A., Tanner, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7309.

Schéma 2.11 : Formation de la cétone via un amide de Weinreb.

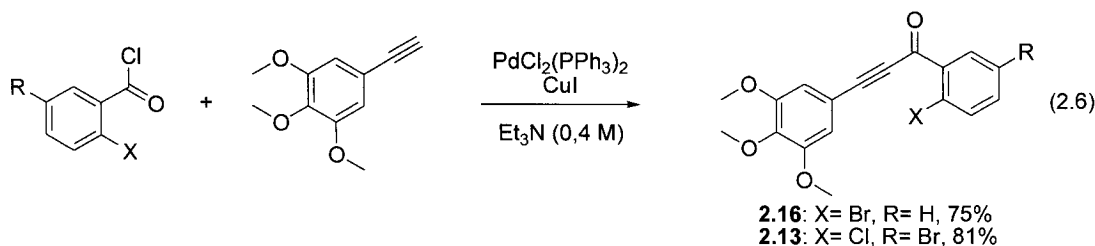


2.3.2.2. Utilisation d'un couplage de type Sonogashira.

Dans le but de réduire le nombre d'étapes de la synthèse, nous avons pensé à utiliser un couplage direct pour former la cétone **2.13**. Ce couplage direct permettait d'éviter l'étape nécessaire à la formation de l'amide de Weinreb **2.15**. Une procédure publiée en 1977 par Sonogashira rapportait qu'il est possible de faire une réaction de couplage croisé entre un alcyne terminal et un chlorure d'acyle.³⁶ Pour obtenir le succès de cette méthodologie, il faudrait être capable d'avoir un couplage sélectif entre le chlorure d'acyle et l'alcyne malgré la présence du brome et du chlore. Pour vérifier la différence de réactivité entre le chlorure d'acyle et le bromure d'aryle, la réaction a été effectuée en conservant les mêmes conditions rapportées dans la publication, c'est-à-dire 1,5 équivalents de chlorure d'acyle et 1 équivalent de 5-éthynyl-1,2,3-triméthoxybenzène (**2.2**) avec de la triéthylamine comme solvant de réaction. Le catalyseur utilisé est le dichlorobis(triphénylphosphine) palladium (II) (1 mol %) et l'ajout de 3 mol % d'iodure de cuivre est également requis pour que la réaction se produise. Par

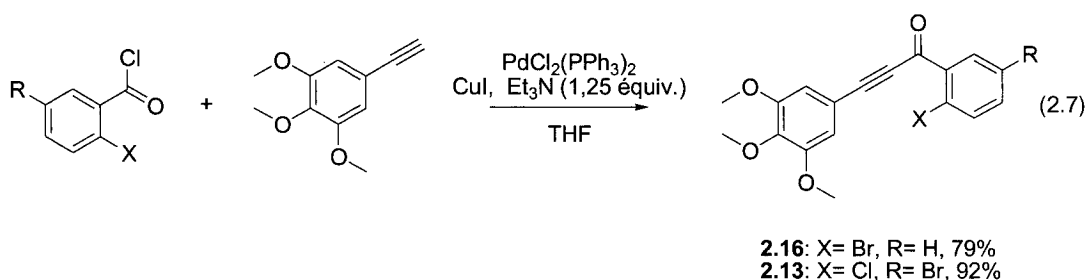
³⁶ a) Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1977**, 11, 777. b) Negishi, E.-I.; Bagheri, V.; Chatterjee, S.; Luo, F.-T.; Miller, J.A.; Stoll, A. T. *Tetrahedron. Lett.* **1983**, 47, 5181. Pour une revue récente voir, Negishi, E.-I.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.

l'intermédiaire de cette méthodologie, un rendement de 75% a été obtenu pour le produit **2.16**, et de 81 % pour le produit **2.13** (équation 2.6).



Au début de 2005, une publication du groupe de Cox rapporte des conditions de couplage, de type Sonogashira, très similaires à celles précédemment décrites, et ce, entre un chlorure d'acyle et un alcyne terminal à la température de la pièce et catalysé par le palladium.³⁷ Cette nouvelle procédure tient compte des réactions secondaires qui ont été observées entre le chlorure d'acyle et la triéthylamine réduisant ainsi le rendement. Par conséquent, la concentration de la base a été réduite. Dans cette nouvelle procédure, la triéthylamine est passée de solvant à réactif où 1,25 équivalents sont utilisés. Le THF est ajouté comme solvant avec une concentration de 0,2 M. Il n'y a pas eu de changements de conditions pour les autres paramètres. Ainsi, 1,5 équivalents de chlorure d'acyle et 1 équivalent de 5-éthynyl-1,2,3-triméthoxybenzène (**2.2**) sont utilisés. Le catalyseur demeure le dichlorobis-(triphenylphosphine) palladium (II) (1 mol %) et il a toujours l'ajout de 3 mol % d'iodure de cuivre. Cette nouvelle procédure a permis d'augmenter le rendement de 81 à 92 % pour le produit **2.13** et de 75 à 79% pour **2.16** (équation 2.7).

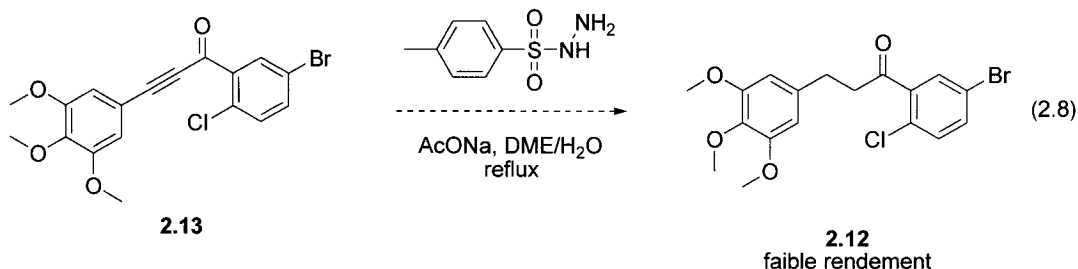
³⁷ Cox, R. J.; Ritson, D. J.; Dane, T. A.; Berge, J.; Charmant, J. P. H.; Kantacha, A. *Chem. Commun.* **2005**, 8, 1037.



2.3.3. Réduction de l'alcyne en présence du carbonyle

2.3.3.1. Utilisation du *p*-toluènesulfonhydrazide

Pour réduire l'alcyne, différentes sources d'hydrogène ont été envisagées tout en laissant de côté l'hydrogénation catalytique avec le palladium. Le premier type d'hydrogénation qui a été testé est celui où l'on utilise le *p*-toluènesulfonhydrazide comme source *in situ* de diimide³⁸ en présence d'acétate de sodium comme base. Cette décision a entraîné plusieurs problèmes, car l'utilisation de *p*-toluènesulfonhydrazide en présence de la cétone a provoqué la formation de plusieurs produits secondaires et de produits de décomposition. Finalement, moins de 15% correspondant à l'alcane désiré **2.12** ont pu être isolés de ce mélange complexe (équation 2.8).



³⁸ a) Evans, P.A.; Cui, J.; Gharpure, S.J.; Polosukhin, A.; Zhang, H.-R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14702. b) Hart, D. J.; Hong, W.-P.; Hsu, L.-Y.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4665.

Certaines hypothèses peuvent être avancées quant à l'origine des produits secondaires formés. Par contre, ces hypothèses sont purement théoriques puisque aucune identification des produits secondaires n'a été effectuée. Tout d'abord, il est possible qu'une réaction comme celle de Wolff-Kishner se produise, puisque les conditions sont relativement semblables, soit la présence d'un carbonyle, d'une hydrazine et d'une base.³⁹ Une seconde hypothèse pouvant expliquer la formation de produits secondaires est la transformation du carbonyle en une espèce carbénoïde.⁴⁰ Cette espèce pourrait par la suite se coupler avec d'autres molécules de cétones n'ayant pas réagi pour former une multitude de produits secondaires inconnus. Une troisième hypothèse impliquerait l'addition 1,4 du diimide sur la cétone α - β acétylénique formant ainsi une pyrazole disubstituée.⁴¹

2.3.4. Stratégies pour la réduction de la cétone

2.3.4.1. Réduction asymétrique via CBS.

Puisqu'il était impossible d'obtenir la chaîne alkyle avant la réduction de la cétone, la deuxième option a donc été envisagée, soit la réduction énantiosélective de la cétone suivi de l'hydrogénation de l'alcyne. La première réduction a été effectuée avec un oxazoborolidine, plus précisément avec le réactif de CBS (nommé en l'honneur des chimistes Corey, Bakshi et Shibata).⁴² En regardant les exemples de produits qui ont été réduits par le CBS, au meilleur de nos connaissances, aucun exemple ne rapporte la présence d'un groupement

³⁹ a) Kishner, N. *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va., Chast. Khim.* **1911**, 43, 582. b) Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 86.

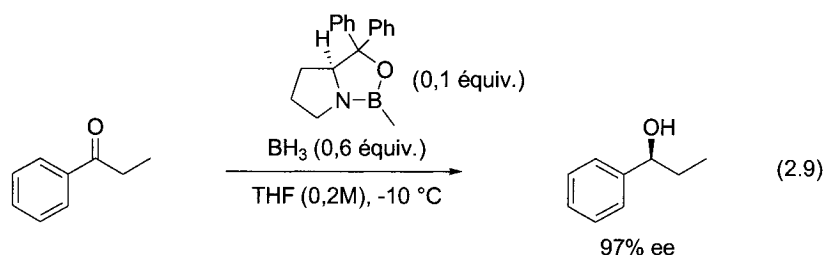
⁴⁰ a) Pour une revue sur l'utilisation des tosylhydrazines comme alternative aux produits diazo voir : Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; De Vincente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479. b) Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.

⁴¹ a) Freeman, J. P. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1379. b) Reimlinger, H.; Vandewalle, J. J. M. *ANY*, **1968**, 720, 117.

⁴² a) Corey, E. J.; Jelal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1986. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925. c) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Am. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861. d) Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1209.

phényle avec un halogène en ortho et d'un groupement alcyne de chaque côté du carbonyle. En effet, la majorité des exemples possèdent soit un aryle avec un groupement alkyle, soit un alcyne avec un alkyle, mais pas la combinaison des deux. La présence d'un carbone sp et d'un carbone sp^2 de chaque côté du carbonyle peut s'avérer un obstacle majeur lorsque viendra le temps de faire la réduction, puisque la distinction entre le groupement large et le groupement petit est plutôt limitée.

Les premières conditions expérimentales qui ont été essayées sont celles qui ont été rapportées dans le cas de la réduction de l'acétophénone où seul le groupe alkyle varie (équation 2.9).^{42 a-b} Dans cette publication de 1987, il y a utilisation du CBS en quantité catalytique (0,1 équivalent), tandis que la quantité de BH_3 qui a été utilisé varie entre 0,6 et 1 équivalent. La température a également été changée selon les substrats et joue entre $-10\text{ }^{\circ}C$ et la température de la pièce.



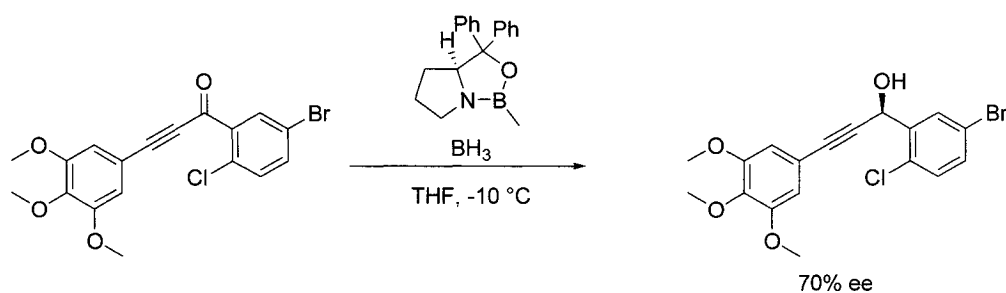
Ainsi, dans le cas de la synthèse totale de l'allocolchicine, la cétone **2.13** a été réduite en alcool propargylique en utilisant 0,1 équivalent de CBS, 0,6 équivalent de $BH_3:DMS$, dans le THF avec une concentration de 0,4 M et avec une température de $-10\text{ }^{\circ}C$ (tableau 2.3, entrée 1). Sous ces conditions, un excès énantiomérique de 50% a été obtenu avec un pourcentage de conversion s'approchant de 100%. Pour tenter de remédier à cette faible sélectivité, différents paramètres ont été modifiés lors de l'optimisation. Tout d'abord, la concentration de la réaction a été diminuée passant de 0,4 M à 0,1 M. Ce changement de concentration a eu un impact négatif sur la sélectivité de la

réaction car l'excès énantiomérique est passé de 50 % à 37% (tableau 2.3, entrée 2). Le $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ a été ajouté en quantité stœchiométrique au lieu de 0,6 équivalent, tout en laissant la température et la concentration constantes, mais ça n'a pas amélioré le pourcentage de ee. Un temps d'addition plus long lors de l'ajout du $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ a été testé mais ceci n'a pas semblé avoir d'impact sur la sélectivité, puisque l'excès énantiomérique est resté le même soit près de 50% (tableau 2.3, entrée 4). La réaction a également été essayée avec du $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ pour vérifier si le changement d'agent stabilisant aurait un impact sur la réaction, mais encore une fois, aucun effet apparent n'a été observé, les résultats étant reproductibles avec un réactif ou l'autre.

Finalement, en regardant la publication pour les réductions des α,β -ynones avec le réactif de CBS, il est possible de constater l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de CBS et de BH_3 .⁴³ Après quelques expériences différentes, et plusieurs variations dans les différents paramètres, une procédure optimale a pu être développée. Ainsi, le CBS et le BH_3 , tous deux dans les mêmes proportions, étaient d'abord mélangés ensemble à -10°C . Ce mélange était additionné sur une période d'une heure à la cétone **2.13** dans le THF également à -10°C . Finalement, en procédant à cette nouvelle méthodologie, un excès énantiomérique de 70% a été obtenu (tableau 2.3, entrée 5). Ce %ee est le même que celui qui avait été obtenu par couplage asymétrique direct en utilisant le BINOL comme agent chiral. Par conséquent, une autre méthode de réduction énantiosélective devra être envisagée.

⁴³ Parker, K. A.; Ledebor, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3214.

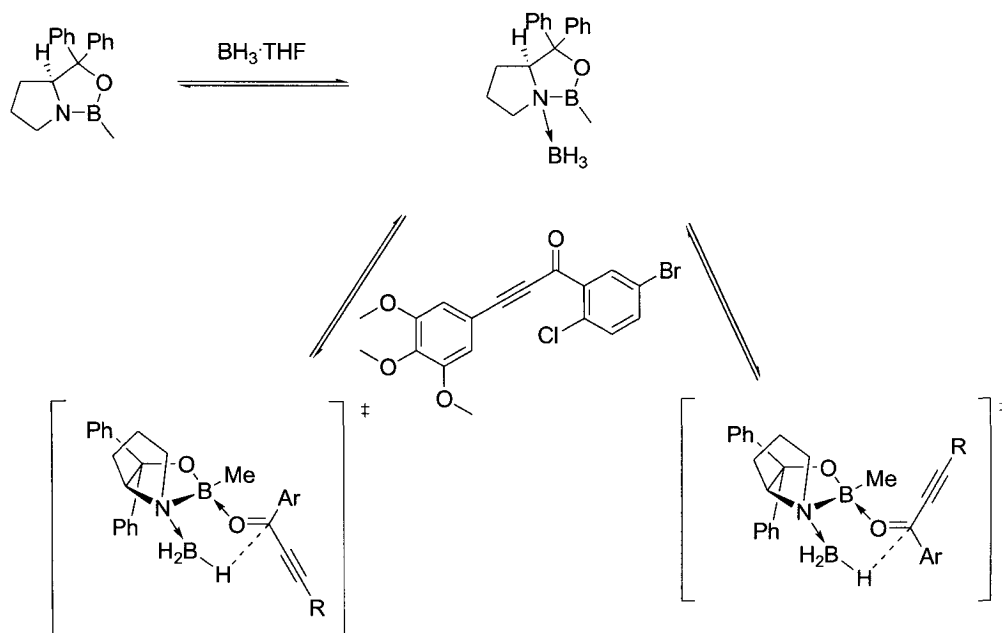
Tableau 2.3 : Résultats obtenus via la réduction avec un oxazaborolidine



Entrée	temps addition BH_3 (min)	Conc.	équiv. CBS	équiv. BH_3	% ee
1	20	0,4	0,1	0,6	50
2	20	0,1	0,1	0,6	37
3	20	0,1	0,1	1	41
4	60	0,1	0,1	1	49
5	CBS et BH_3 ensemble		0,2	1	70

Quelques hypothèses ont été émises pour expliquer le 70% ee qui a été obtenu. La première explication plausible est que la sélectivité entre les groupements large et petit n'est pas parfaite. Puisque la cétone se positionne de façon à minimiser les interactions stériques entre son groupement le plus volumineux et le cycle à cinq carbones de l'oxazaborolidine, si la distinction est faible, la sélectivité l'est aussi. Ainsi, si l'attaque de l'hydrure peut s'effectuer d'un côté ou de l'autre sans trop de distinction, l'excès énantiomérique y sera affecté (schéma 2.12).

Schéma 2.12 : État transition proposé pour la réduction avec CBS.



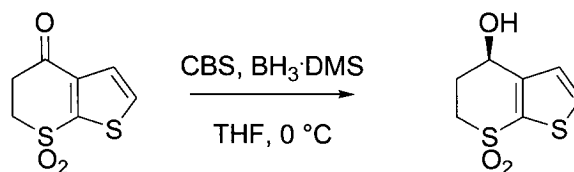
La seconde hypothèse retenue est que le BH_3 pourrait avoir la capacité de réduire la cétone en l'absence de CBS. Pour vérifier cette hypothèse, une expérience très simple peut être effectuée, soit de mettre la cétone en présence de 1 équivalent de BH_3 dans le THF à 0°C pendant quelques heures. Cette simple expérience a été effectuée avec la cétone **2.13** et 9% de conversion ont été obtenus après un temps de réaction de quatre heures. Cette conversion est faible mais l'effet peut s'avérer important sur l'excès énantiomérique. Par conséquent, l'excès énantiomérique obtenu de 70% s'explique par le cumul de deux facteurs, c'est-à-dire le 9% de produit racémique obtenu et la sélectivité entre le groupe large et petit qui n'est pas parfaite.

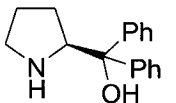
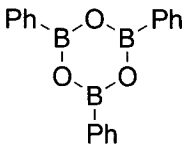
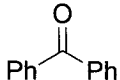
Par ailleurs, Merck & Co a rapporté au début des années 1990 que la réduction asymétrique d'une cétone à l'aide du réactif de CBS était extrêmement sensible aux conditions de réactions.⁴⁴ Tout d'abord, la quantité d'eau retrouvée dans le solvant ou dans les différents réactifs utilisés peut faire varier l'excès énantiomérique (tableau 2.4 entré 1-3). Outre l'influence de l'eau sur la sélectivité, Merck & Co a également démontré que la présence de produits secondaires tels que l'acide méthylboronique, le triméthylboroxine, le diphenylprolinol et la benzophénone peut influencer la sélectivité (tableau 2.4, entré 4-7). Ces produits secondaires proviennent des différentes étapes de synthèse du CBS et même une quantité aussi minime que 2% peut diminuer l'excès énantiomérique.⁴⁵ La somme de tous ces paramètres peuvent également expliquer le faible excès énantiomérique obtenu lors de la réduction de notre cétone.

⁴⁴ Jones, T. K.; Mohan, J. J.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Mathre, D. J.; Sohar, P.; Turner Jones, E. T.; Reamer, R. A.; Roberts, F. E.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 763.

⁴⁵ Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Reamer, R. A.; Mohan, J. J.; Turner Jones, E. T.; Hoogsteen, K.; Baum, M. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751.

Tableau 2.4 : Effet de la quantité d'eau sur la réduction énantiosélective.



Entrée	additif	quantité ajoutée	R:S
1	H ₂ O	41 (μg/mL THF)	97,5: 2,5
2	H ₂ O	103 (μg/mL THF)	78:22
3	H ₂ O	396 (μg/mL THF)	75:25
4	MeB(OH) ₂	2 mol %	85:15
5		2 mol %	85:15
6		1 mol %	92:8
7		1 mol %	96:4

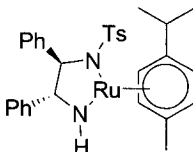
2.3.4.2. Réduction asymétrique via le catalyseur de Noyori

Pour tenter d'obtenir l'alcool chiral désiré, un autre type de réduction catalytique a été envisagé. Cette réduction asymétrique catalytique se fait via le catalyseur développé par le groupe de Noyori (figure 2.1).⁴⁶ Ce catalyseur est constitué de différentes parties importantes lors de la réduction asymétrique. Tout d'abord, ce catalyseur est à base de ruthénium, un des métaux importants utilisé dans l'hydrogénation catalytique asymétrique. Par la suite, le catalyseur

⁴⁶ Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikaria, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 288.

de Noyori est constitué d'un ligand éthylènediamine où, sur la chaîne alkyle entre l'amine et la sulfonamide, nous retrouvons des substituants chiraux.

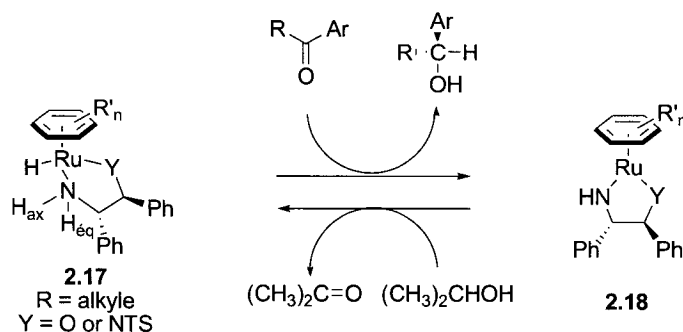
Figure 2.1 : Catalyseur de Noyori.



2.3.4.2.1. Mécanisme de la réduction avec le catalyseur de Noyori

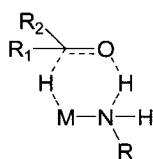
La réaction de réduction asymétrique se fait en plusieurs étapes distinctes. Puisque le catalyseur **2.18** n'est pas le catalyseur actif qui procède à la réduction asymétrique, il doit subir une transformation pour y parvenir. En premier lieu, l'isopropanol, qui sert d'agent réducteur, fournit au complexe **2.17** un hydrure et un proton qui devient donc à ce moment un complexe à 18 électrons. Suite au transfert, l'isopropanol se trouve oxydé en acétone, déchet inoffensif pour la réaction et très volatil (schéma 2.13).

Schéma 2.13 : Transfert d'un hydruure et d'un proton de l'isopropanol au catalyseur



Le nouveau complexe **2.17** à 18 électrons est celui qui réduira la cétone en alcool en fournissant l'hydruure. Pour effectuer le transfert d'hydruure, il a été déterminé que le mécanisme passe via un état de transition à six membres.⁴⁷ Cet état de transition à six membres devient possible grâce à un pont hydrogène entre l'hydrogène de l'amine et l'oxygène du carbonyle (figure 2.2). Ce pont hydrogène est ce qui facilite le transfert d'hydruure du métal au carbonyle. Une fois le transfert d'hydruure effectué, le catalyseur à 18 électrons **2.17** sera régénéré par une déshydrogénation de l'isopropanol.

Figure 2.2 : État de transition cyclique à six membres lors de la réduction de la cétone.



⁴⁷ Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7931.

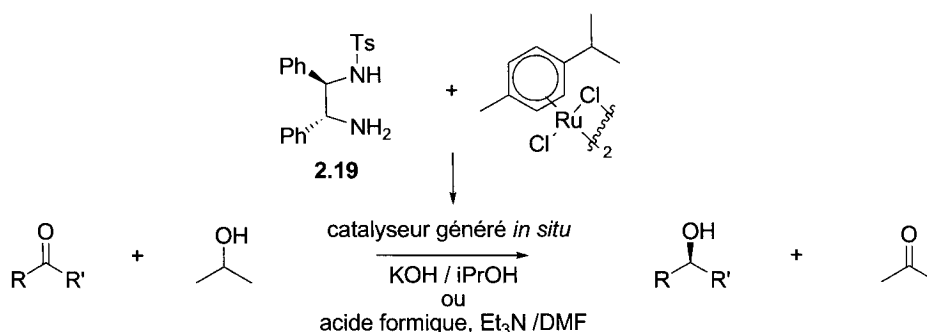
2.3.4.2.2. Résultats obtenus pour la réduction via le catalyseur de Noyori.

Le catalyseur de Noyori peut être formé et employé de trois différentes façons. Tout d'abord, il existe une génération *in situ* du catalyseur qui consiste à former le catalyseur dans le milieu réactionnel requis pour la réduction de la cétone. Ainsi, le ligand **2.19** et le complexe de ruthénium $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-cymène})]_2$ sont chauffés à 80 °C dans l'isopropanol pendant 20 minutes. Cette solution orange est ensuite transférée à une solution de la cétone **2.13** et de KOH dans 0,1 M d'isopropanol (schéma 2.14).⁴⁸ En utilisant cette procédure, il y a eu formation de l'alcool désiré mais aucune sélectivité n'a été observée. Seul un mélange racémique de l'alcool **2.10** a été obtenu (tableau 2.5, entrée 1). Une autre tentative de réduction employant la génération *in situ* du catalyseur a été testée, mais cette fois l'isopropanol a été remplacé par de l'acide formique et de la triéthylamine.⁴⁹ Pour ce faire, le ligand **2.19** et le complexe de ruthénium $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-cymène})]_2$ sont chauffés à 80 °C dans le DMF avec de la triéthylamine pendant 60 minutes. Cette solution chaude est ensuite transférée à une solution de la cétone **2.13** dans le DMF et le tout est refroidi à 0 °C. Un mélange d'acide formique et de triéthylamine est ajouté tranquillement. En suivant cette procédure, l'alcool **2.10** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 23 % (tableau 2.5, entrée 2). De plus, la conversion de cette réaction n'était pas parfaite car il restait du produit de départ par CCM et par HPLC.

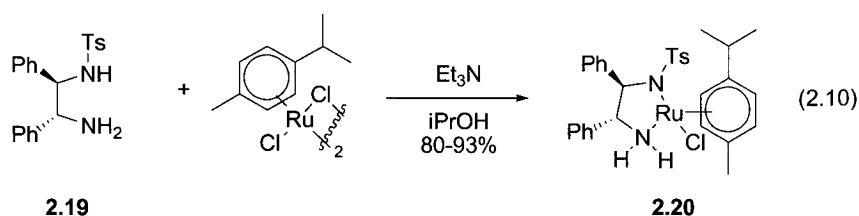
⁴⁸ Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Tekehara, J; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.

⁴⁹ Tietze, L. F.; Rackelmann N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4254.

Schéma 2.14 : Génération *in situ* du catalyseur de Noyori et réduction de la cétone.



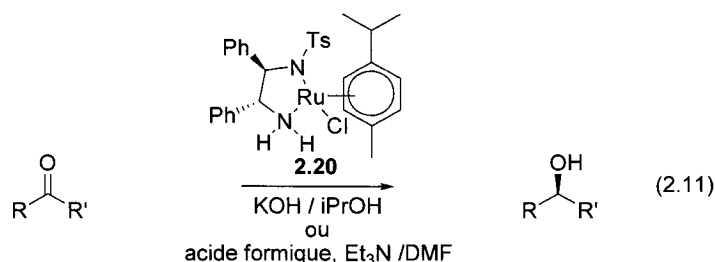
Une seconde façon d'utiliser le catalyseur de Noyori pour faire la réaction de réduction d'une cétone est de former le pré catalyseur **2.20**, de l'isoler et de l'utiliser dans la réaction sous forme solide. Pour former le pré catalyseur, il suffit de combiner le ligand **2.19** et le complexe de ruthénium $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-cymène})]_2$ dans l'isopropanol avec de la triéthylamine et de les chauffer à 80 °C pendant 90 minutes (équation 2.10). Un solide orange est formé et peut être isolé par filtration.⁵⁰ Le solide orange obtenu est relativement stable à l'air et peut être entreposé pour plusieurs semaines dans le dessiccateur.



Une fois le pré catalyseur **2.20** isolé, la réaction de réduction asymétrique a été essayée avec les deux différentes sources d'agent réducteur possible, soit

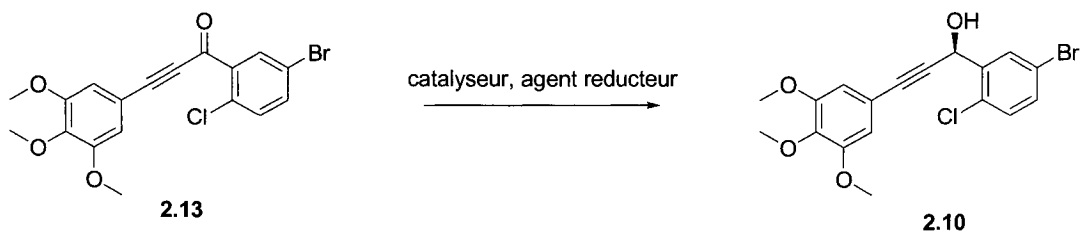
⁵⁰ Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521.

avec du KOH et de l'isopropanol⁵¹ ou encore avec de l'acide formique et de la triéthylamine (équation 2.11).⁵⁰



Aucune conversion n'a été obtenue en employant cette seconde méthode, et ce, peu importe l'agent réducteur utilisé. Seul le produit de départ a été récupéré (tableau 2.5, entrée 3 et 4).

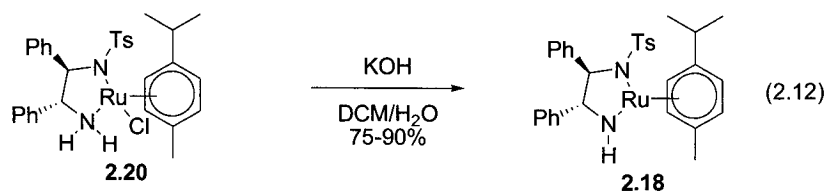
Tableau 2.5 : Résultats obtenus lors de la réduction asymétrique effectuée avec le catalyseur de Noyori.



Entrée	catalyseur	solvant	conc.	% ee
1	<i>in situ</i>	iPrOH	0,1	0
2	<i>in situ</i>	DMF	0,06	23
3	pré catalyseur isolé	Et ₃ N, HCO ₂ H, DMF	1	aucune réaction
4	pré catalyseur isolé	iPrOH/THF	0,08	aucune réaction

⁵¹ a) Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10135. b) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738.

Une troisième possibilité qui s'applique dans le cas du catalyseur de Noyori est d'isoler le pré catalyseur **2.20** comme il a été précédemment décrit et de le faire réagir avec une base telle que l'hydroxyde de potassium pour former le catalyseur **2.18** (équation 2.12).⁴⁶ Cette réaction bi-phasique est très rapide et le solide mauve isolé est suffisamment stable à l'air pour être manipulé hors de la boîte à gant. Il peut être conservé plusieurs mois dans la boîte à gant et environ une semaine sous argon dans le dessiccateur. Une fois le catalyseur isolé, il peut être utilisé dans la réaction de réduction asymétrique de la cétone avec de l'isopropanol comme solvant. Au moment de faire la synthèse totale de l'allocolchicine, nous étions plus ou moins familier avec cette dernière procédure. Elle n'a donc pas été essayée. Il aurait été intéressant de connaître le type de réactivité et de sélectivité qui auraient pu résulter de l'utilisation du catalyseur isolé.



2.3.4.2.3. Effet des halogènes en position ortho.

Il est possible que les faibles résultats obtenus lors de la réduction asymétrique avec le catalyseur de Noyori aient un lien avec la présence des halogènes retrouvés sur la cétone **2.13**. En effet, le groupe de Noyori a observé ce phénomène pour la réduction de l'acétophénone substitué par un halogène lors de l'utilisation d'un catalyseur à base de ruthénium.⁵² Il rapporte que la réduction de la *o*-bromoacétophénone peut être effectuée avec un bon rendement et une bonne sélectivité. Par contre, l'hydrogénation des dérivés méta ou para donne des rendements plus faibles avec une énantiosélectivité

⁵² Kitamura M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.

souvent inversée. Ces résultats indiquent que les halogènes peuvent exercer une influence directrice significative sur l'efficacité des réductions chirales avec le ruthénium, et ce, quelque soit leur position sur le cycle aromatique. Dans notre cas, il y a un chlore en position ortho et un brome en méta. Il est possible que ces substituants exercent des effets stériques et électroniques différents qui résultent en une énantiosélectivité faible.

2.3.4.3. Réduction asymétrique avec le α -pinène et le 9-BBN.

À la fin des années 1970, le groupe de Midland a développé une méthodologie permettant de réduire un vaste type de carbonyle, de façon énantiosélective pour les cétones et les aldéhydes deutérés⁵³ ou encore chimiosélective dans le cas des aldéhydes simples.⁵⁴ Midland a démontré que sa méthodologie pouvait s'appliquer de façon efficace aux cétones α - β acétylénique.⁵⁵ Comme agent de réduction chiral, il utilise un mélange de α -pinène et de 9-borabicyclo[3.3.1] nonane, plus communément appelé le 9-BBN. Ce mélange réduit les cétones α - β acétyléniques en alcool propargylique secondaire, et ce, sous des conditions très douces avec un excès énantiomérique élevé. Pour que cette réaction de réduction asymétrique fonctionne, il faut préalablement faire réagir à reflux le pinène avec une solution de 9-BBN dans le THF, et ce, pendant deux heures et demi. Cette étape préliminaire permet la formation de l'espèce réductive qui est un intermédiaire de réaction important. L'addition du 9-BBN sur le (S)-pinène est stéréosélective car l'attaque se fait préférentiellement sur la face endo du pinène, dû au groupement gem-diméthyle présent sur le pont. De plus, cette réaction est régiosélective puisque l'addition se fait de façon anti-Markovnikov. Une fois l'intermédiaire de réaction formé, la cétone α - β acétylénique y est ajoutée à 0 °C. Avant que le

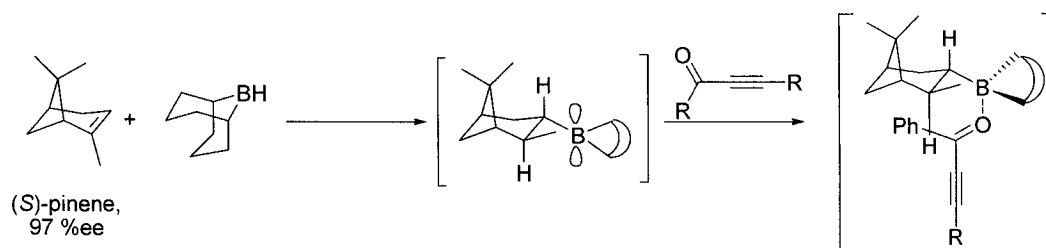
⁵³ Midland, M. M; Greer, S.; Tramontano, A.; Zderic, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2352.

⁵⁴ Midland, M. M; Tramontano, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1470.

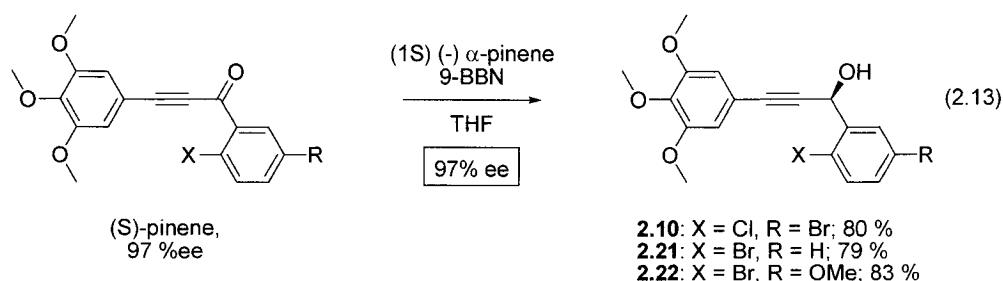
⁵⁵ a) Midland, M. M; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867. b) Midland, M. M; Tramontano, A., Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371.

transfert d'hydrure ait lieu, il a tout d'abord coordination entre l'oxygène de la cétone et le bore du borane. Cette interaction favorable est ce qui permettra un transfert hydruire de façon sélective. Ainsi avec cette conformation figée, l'hydrure sera délivrée via la face β .

Schéma 2.15 : Addition du 9-BBN sur le (S)-pinène et état de transition lors de la réduction.



En suivant le protocole proposé par le groupe de Midland,⁵⁵ la réduction de la cétone **2.13** a donné l'alcool chiral avec un excès énantiomérique de 97% et un rendement isolé de 80 % pour le substrat **2.10** (équation 2.13). L'excès énantiomérique obtenu est excellent. Par contre, il est important de noter que le (1S)-(-)- α -pinène que l'on s'est procuré de Aldrich⁵⁶ était garanti avec un ee de 97%. Puisque les deux excès énantiomériques sont équivalents, ceci démontre qu'il y a eu un parfait transfert de l'information chiral du pinène à la cétone.



⁵⁶ # catalogue Aldrich: 305715, cas # 7785-26-4.

2.4. Couplage asymétrique direct pour obtenir l'amine chirale.

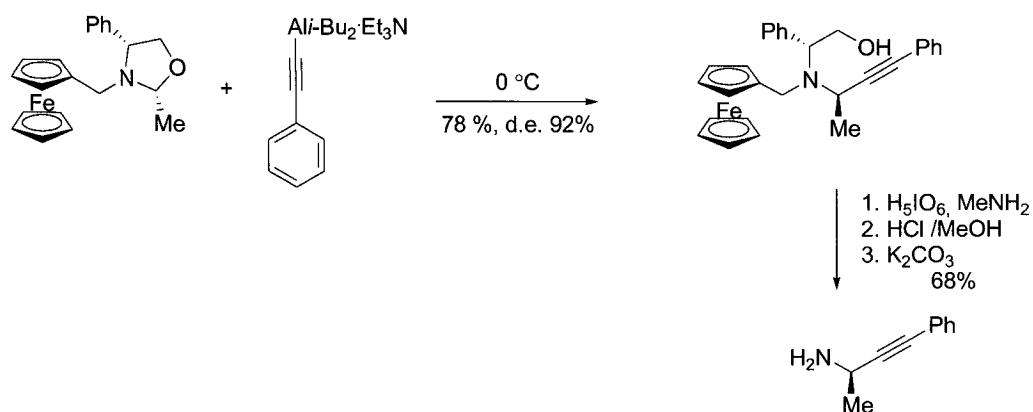
Le couplage asymétrique direct entre une imine et un alcyne terminal est une voie de synthèse qui, dans l'éventualité de son bon fonctionnement, pourrait donner directement l'amine désirée, retrouvée dans l'allocalchicine, et ce, avec la bonne stéréochimie. Au moment de commencer la synthèse, il y avait peu d'exemples dans la littérature de ce type de couplage entre une imine et une triple liaison terminale où la stéréochimie était parfaitement contrôlée. C'est une des raisons principales pouvant expliquer pourquoi cette voie de synthèse n'a pas été envisagée lors de la synthèse totale. De plus, la majorité des méthodes développées jusqu'à maintenant pour le couplage asymétrique direct utilisent des groupements protecteurs sur l'imine ou encore des auxiliaires chiraux avec des amines qui doivent être enlevés subséquemment. Certains de ces groupements protecteurs ou de ces auxiliaires chiraux requièrent des conditions réactionnelles très rigoureuses pour les enlever, ce qui n'est pas souhaité en synthèse totale.

2.4.1. Formation d'une amine chirale via l'attaque sur un oxazolidine.

Le premier exemple de couplage asymétrique direct n'implique pas de réaction entre une imine et un alcyne mais plutôt l'utilisation d'un oxazolidine qui introduit la chiralité, et en même temps, le groupement amine. Cette méthodologie a été rapportée par le groupe de Husson en 2000.⁵⁷ La triple liaison terminale est tout d'abord déprotonée par un organoaluminium, puis il y a attaque sur le carbone situé entre l'azote et l'oxygène de l'oxazolidine. Le produit obtenu est par la suite clivé pour obtenir l'amine libre (schéma 2.16). Cette méthodologie fonctionne relativement bien pour différents substrats. Par contre, pour arriver à obtenir l'amine chirale désirée, plusieurs étapes sont requises, ce qui constitue le principal désavantage de cette méthodologie.

⁵⁷ Blanchet, J.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6423.

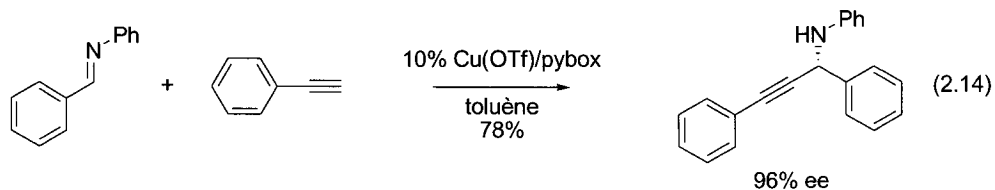
Schéma 2.16 : Représentation de la formation de l'amine chirale utilisant un oxazolidine



2.4.2. Formation d'une amine chirale catalysée par un complexe cuivre/pybox

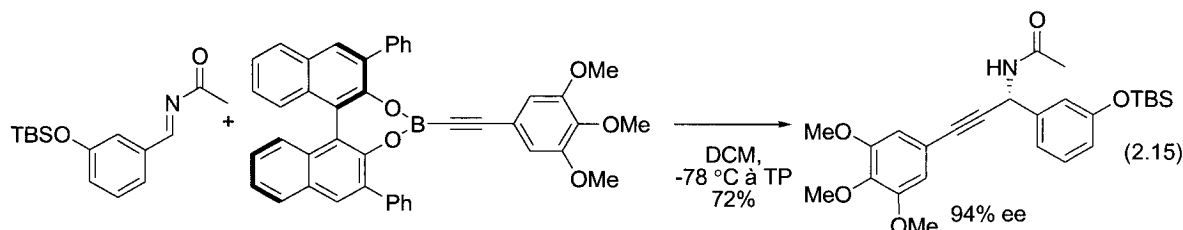
Le second exemple de couplage est rapporté par Li en 2002.⁵⁸ Ce couplage implique l'attaque d'un alcyne terminal sur une imine. Le catalyseur métallique utilisé pour effectuer cette réaction est le triflate de cuivre. Pour introduire la chiralité, le groupe de Li utilise des ligands du type des bis(oxazolinyl) comme le pybox. En présence de cuivre et du pybox, il y a formation d'un complexe de cuivre(I)pybox. Ce complexe est l'espèce qui permettra la réaction d'addition directe et énantiosélective entre l'alcyne et l'imine (équation 2.14). Dans tous les exemples de cette publication, l'imine provient de l'aniline ou d'un dérivé tel que la 4-méthylaniline. Le fait d'avoir un groupement phényle sur l'amine formée peut causer de sérieux problèmes lorsque viendra le temps de déprotéger l'amine pour introduire l'acétate requis. La sélectivité entre un groupement phényle et un benzyle peut être difficile à faire.

⁵⁸ Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638.



2.4.3. Formation d'une amine chirale via un alkynyl boronate.

Récemment, le groupe de Chong a publié la synthèse du *N*-acétylcolchinol, un analogue à l'alcolchicine, dans laquelle il utilise la méthodologie récemment développée dans son laboratoire pour introduire l'amide chirale.¹⁰ Cette méthodologie implique l'utilisation d'un binaphthol modifié relié à un alkynyl boronate. Cette réaction donne une excellente énantiosélectivité de 94% avec un rendement de 72% pour les substrats de départ semblables à ceux de l'alcolchicine (équation 2.15). Ainsi, cette méthodologie aurait pu être prometteuse pour la synthèse de l'alcolchicine et aurait pu permettre de sauver quelques étapes. Malheureusement, ces résultats ont été publiés après la publication de la synthèse totale de l'alcolchicine.²⁸



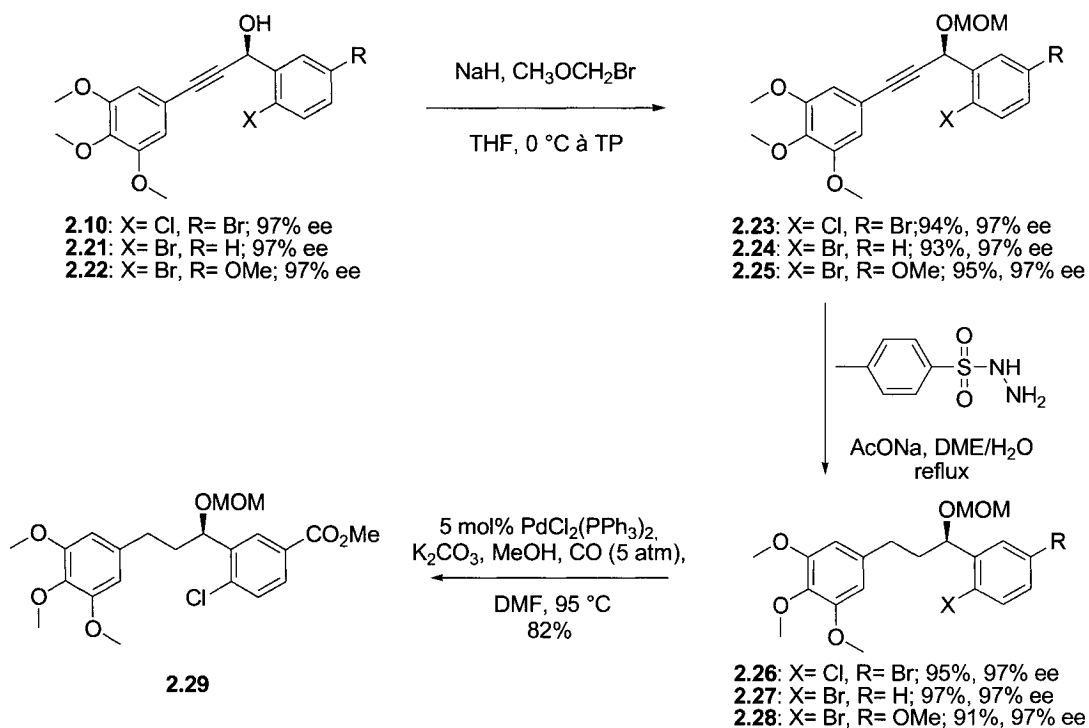
2.5. Finalisation de la synthèse du précurseur de cyclisation.

L'alcool chiral a été obtenu avec un excès énantiomérique jugé suffisant. Par conséquent, la synthèse totale de l'alcolchicine a pu être continuée dans le but d'obtenir le précurseur de cyclisation. Les deux alcools chiraux ont tout d'abord été protégés par le groupement MOM avec des rendements supérieurs à

90% (schéma 2.17). Le groupement MOM a été choisi parce qu'il est résistant aux conditions basiques requises pour la cyclisation et ne nécessite pas de conditions extrêmes pour l'enlever. La triple liaison a par la suite été hydrogénée pour obtenir la chaîne de carbones saturée qui formera le cycle à sept membres. Pour effectuer cette hydrogénation, la méthode qui a été privilégiée est la formation du diimide générée *in situ* par le traitement du 4-toluènesulfonylhydrazine avec l'acétate de sodium dans un mélange d'eau et de DME.³⁸ Comme il a été mentionné précédemment, cette méthode a été utilisée dans le but d'éviter de perdre les halogènes par hydrodéhalogénéation dans le cas d'une hydrogénation catalytique avec le palladium et l'hydrogène. La dernière étape qui devait être effectuée avant de faire la cyclisation était d'introduire le groupement méthyle ester. Cette étape était requise que dans le cas d'un des deux substrats, celui avec les groupements chlore et brome (**2.26**), qui est en fait le précurseur de l'allocolchicine. Pour ce faire, une seconde réaction catalysée par le palladium, sélective pour les halogénures, a été effectuée. Cette réaction consistait à une insertion de monoxyde de carbone suivi de l'attaque par le méthanol. Les conditions utilisées pour effectuer cette réaction sont le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur, le carbonate de potassium comme base ainsi que le méthanol et le DMF comme solvant avec une température supérieure à 90 °C.⁵⁹ Sur petite échelle, cette réaction peut être effectuée dans un tube scellé de type Schlenck et donne de bons rendements. Par contre, dès que l'échelle augmente à une quantité supérieure à 0,8 mmol, il est fortement recommandé d'utiliser une bombe où il est possible de contrôler la quantité de monoxyde de carbone que l'on place à l'intérieur. Une pression de cinq atmosphères est suffisante pour donner des rendements reproductibles sans formation de produits secondaires. Il est important de noter que cette réaction est sélective pour le brome uniquement, laissant ainsi le chlorure d'aryle disponible pour l'étape clé de la synthèse, soit l'arylation directe formant un lien carbone-carbone entre les deux aryles.

⁵⁹ Adapté de a) Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7595. b) Back, T. G.; Parvez, M.; Wulff, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2223.

Schéma 2.17 : Synthèse du précurseur de la cyclisation.



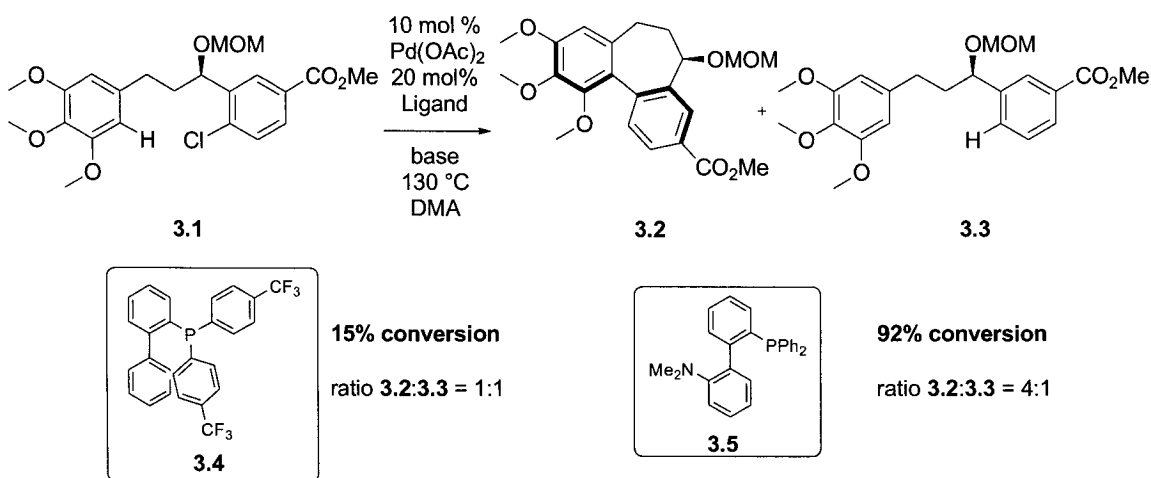
3. Arylation directe et formation du motif biaryle.

3.1. Essais préliminaires.

Puisque la synthèse des deux précurseurs de cyclisation **3.1** et **3.6** a été complétée, il était temps d'essayer l'arylation directe avec ces nouveaux substrats. Les premières conditions expérimentales testées sont celles développées pour le substrat **1.20**, substrat simple formant un cycle à sept membres, qui a d'ailleurs attiré l'attention précédemment dans cette thèse. Les résultats obtenus avec le ligand pauvre en électrons **3.4** sont plutôt décevants : seulement 15 % de conversion ont été obtenus avec en plus un ratio de 1 :1 pour le produit désiré versus le produit hydrodéphalogéné **3.3**. Vu ce manque de réactivité, le ligand **3.4** a été remplacé par un autre ligand beaucoup plus riche en électrons. Le second ligand essayé est un ligand développé par Buchwald,⁶⁰ le 2-(diphénylphosphino)-2'-(*N,N*-diméthylamino)biphényle (**3.5**). Ce ligand est celui qui a permis d'obtenir le meilleur système catalytique pour la cyclisation des cycles à six membres.²⁷ Sous ces conditions, plus de 90% du produit de départ a été converti (schéma 3.1). Par contre, le biaryle désiré **3.2** a été généré mais avec une quantité inacceptable de produit secondaire hydrodéphloriné **3.3** (environ 20%). Ce faible ratio a donc forcé une réinvestigation de tous les paramètres expérimentaux.

⁶⁰ Harris, M. C.; Geis, O.; Buchwald, S. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 6019. Ce ligand est disponible commercialement chez « Strem Chemicals ».

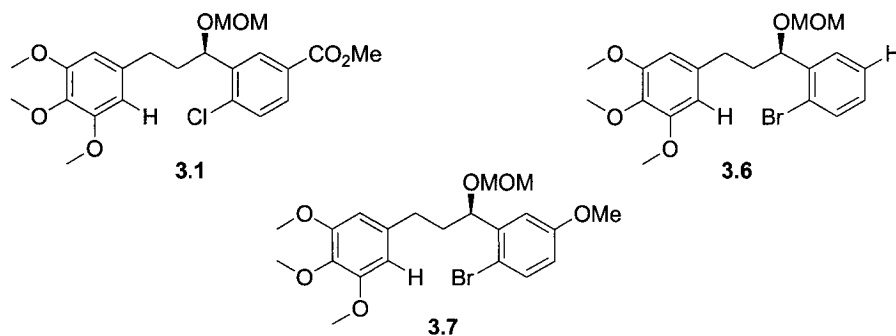
Schéma 3.1 : Résultats obtenus lors de la cyclisation du précurseur de cycle à sept avec deux différents ligands.



3.2. Substrats investigués et analyses des résultats.

C'est à ce point de la synthèse qu'une étude a été entreprise dans le but d'augmenter le ratio du produit cyclisé versus celui réduit sans avoir d'impact sur le pourcentage de conversion. Cette investigation a été effectuée sur trois différents substrats : celui avec l'ester **3.1**, celui avec un hydrogène **3.6** et un autre substrat qui contient un groupement méthoxy **3.7** (figure 3.1).

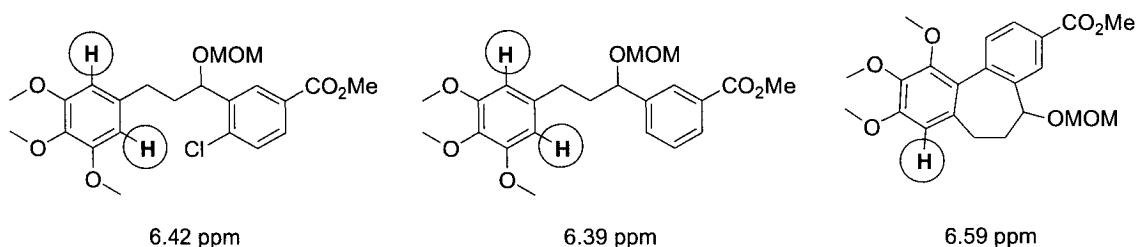
Figure 3.1 : Structure des trois précurseurs de cyclisations investigués.



Après plusieurs expériences, il a été déterminé que la cyclisation est beaucoup plus problématique avec le substrat **3.7** qu'avec les deux autres substrats. Ceci peut s'expliquer par le fait que le groupement méthoxy, donneur d'électrons, a la possibilité de participer à la résonance du cycle aromatique en fournissant des électrons au palladium. Si tel est le cas, le palladium perd de son électrophilicité, rendant la cyclisation plus difficile. Par contre, après plusieurs semaines d'investigation, il est possible de conclure que ce substrat suit relativement les mêmes tendances que les deux autres. Par conséquent, des conditions fournissant une faible conversion pour le substrat **3.7** n'en fourniront pas beaucoup plus pour les deux autres substrats et vice versa.

En ce qui a trait à l'analyse des résultats durant l'investigation, elle a été réalisée de différentes façons. Tout d'abord, une CCM de chaque réaction était prise dans le but de faire une analyse qualitative. Malgré que le produit de départ, le produit final cyclisé et le produit réduit aient une polarité très similaire sur la CCM, il était possible de distinguer la différence de R_F entre les trois produits. Par l'analyse de ces CCM, les conditions expérimentales qui présentaient très peu de conversion étaient éliminées. Lorsqu'un résultat semblait acceptable par CCM, une analyse de la réaction brute par RMN ^1H était effectuée. Les déplacements chimiques des protons étaient assez différenciables pour être analysés sans problème. Par exemple, dans le cas du produit avec l'ester, les protons caractéristiques du produit de départ se situent à 6.42 ppm, ceux du produit réduit à 6.39 ppm et celui du produit final est plus déblindés avec 6.59 ppm (schéma 3.2). Les résultats de ces déplacements chimiques ont été confirmés par la synthèse du produit réduit, par l'isolation de chacun des deux produits finaux et par une analyse de ces produits isolés.

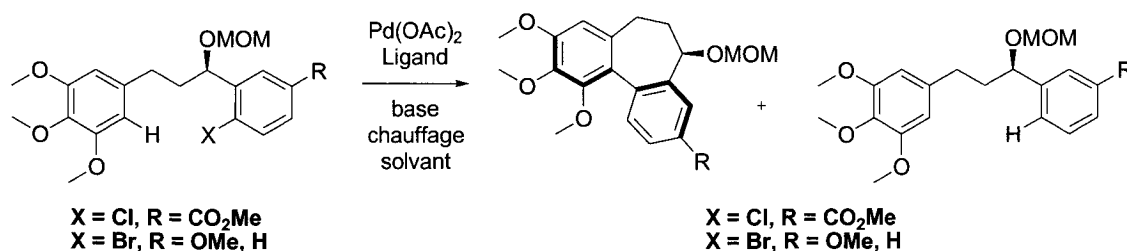
Schéma 3.2 : Déplacement chimique des protons caractéristiques pour les trois substrats de cyclisation.

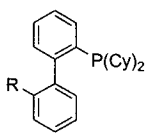
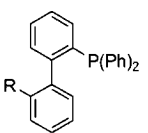


3.3. Résultats obtenus.

Lors de l'investigation, différentes combinaisons de paramètres ont été essayées. Par exemple, 17 ligands, 6 bases, 4 températures de réaction, 7 différentes concentrations et deux solvants ont été testés. Le choix du ligand est probablement ce qui a reçu le plus d'attention lors de cette investigation (tableau 3.1).

Tableau 3.1 : Conditions investiguées lors de la cyclisation des cycles à sept membres.

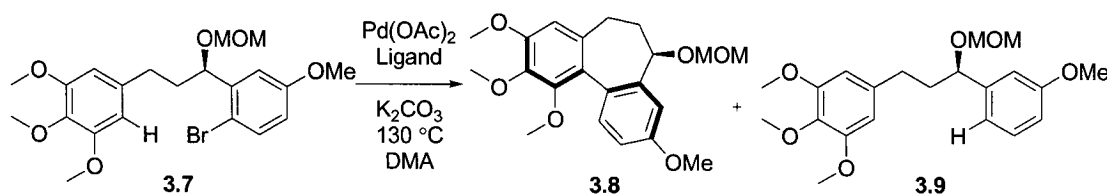


Ligand	Base	Temp. (°C)	Conc. (M)	Solvant
PR_3 , R= Ph, Cy, Et, t-Bu	K_2CO_3	115	0,3	DMA
DPPX, X= M, E, P, B	KOAc	130	0,2	DMF
NHC, I-Pr, Si-MES, S-MES	MgO	140	0,1	
	CsF	145	0,6	
	K_3PO_4		0,5	
R= Me, OMe, H, NMe ₂	KHCO_3		0,25	

3.3.1. Investigation du ligand.

Comme il a déjà été mentionné, 17 ligands de quatre catégories différentes ont été essayés. Une des premières catégories testée comporte les ligands de types trialkyles phosphine. Dans cette classe, le tri-*tert*-butyl phosphine est celui qui a donné le meilleur pourcentage de conversion (tableau 3.2, entrée1). Par la suite, quatre ligands bidentates, comme les diphénylphosphinoalkyles, ont été essayés. Selon les résultats obtenus, les ligands diphénylphosphinoéthane et butane sont ceux qui présentent les meilleurs résultats dans cette catégorie (tableau 3.2, entrée 2 et 3).

Tableau 3.2 : Résultats obtenus lors de l'investigation des ligands bidentates et des trialkyles phosphines.



Entrée	Ligand	% de conversion	Ratio3.8:3.9
1	P(<i>t</i> -Bu) ₃	93	1,1:1
2	DPPE	81	1,9:1
3	DPPB	79	2,3:1

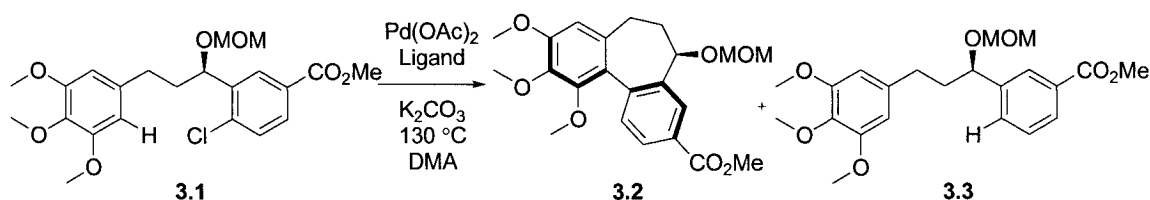
Les conditions récemment développées par Louis-Charles Campeau et Praew Thansandote pour l'arylation directe des chlorures d'aryle⁶¹ employant une quantité équimolaire de (IPr)Pd(OAc)₂(OH₂) et de IPrHCl ont également été testées. Ce système catalytique a échoué à induire la fermeture de cycle avec le substrat **3.1** (tableau 3.3, entrée 1). La dernière catégorie de ligands essayée est celle des ligands développés par le groupe de Buchwald.⁶² Ces ligands

⁶¹ Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, 5, 1857.

⁶² a) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 366. b) Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 925.

biphényles encombrés présentent d'excellents pourcentages de conversion et sont les ligands les plus prometteurs (tableau 3.3, entrée 2 et 3).

Tableau 3.3 : Résultats obtenus lors de l'investigation des ligands de Buchwald et des ligands carbènes.



Entrée	Ligand	R =	% de conversion	Ratio 3.2:3.3
1			20	4:1
2		Ph	92	4:1
3		Cy	94	3:1

3.3.1.1. Tendances générales des ligands investigués.

Dans toute la liste des ligands essayés, il est possible de remarquer une tendance générale selon laquelle tous les ligands de très grandes tailles, tels que les ligands carbènes, ne sont pas en mesure de permettre au cycle catalytique de s'effectuer, puisqu'une grande partie du produit de départ est récupérée. Ainsi, l'encombrement stérique des ligands NHC serait incompatible avec l'arylation directe lors de la fermeture de cycle, produisant un biaryle avec trois substituants en position ortho.⁶³ De plus, il est possible de constater que les ligands riches en électrons fonctionnent beaucoup mieux que les autres ligands. Cette tendance peut s'expliquer par le fait que le palladium doit s'insérer dans un lien carbone-chlore dans le cas du substrat **3.1** ou encore dans un lien carbone-brome, mais désactivé par le groupement méthoxy dans le cas du substrat **3.7**.

⁶³ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**; 128, 581.

Il est connu que l'insertion du palladium est défavorisée dans le lien carbone-chlore comparativement au lien carbone-brome ou carbone-iode, et ce, à cause d'une insertion plus difficile.⁶⁴ En faisant l'analyse de tous les résultats obtenus, les ligands de Buchwald, dont les deux avec le groupement diméthylamine, sont ceux qui fournissent jusqu'à maintenant le meilleur pourcentage de conversion.

3.3.2. Investigation de la base.

Du côté des bases, six différentes bases inorganiques ont été testées pour comparer leur efficacité. Ces bases inorganiques sont : le carbonate de potassium, l'acétate de potassium, le phosphate de potassium, l'hydrogénocarbonate de potassium, l'oxyde de magnésium et le fluorure de césium. Puisqu'il avait été démontré par Louis-Charles Campeau et Mathieu Parisien que les bases organiques azotées ne fournissaient pas d'aussi bons résultats lors des cyclisations des cycles à six, aucune base organique azotée n'a été testée.⁶³ Après plusieurs essais, les deux bases qui présentent les meilleurs résultats sont le carbonate de potassium et le fluorure de césium. Il n'est pas encore très bien compris pourquoi une base présente de meilleurs résultats qu'une autre. Initialement, l'hypothèse retenue pour expliquer ce phénomène est la solubilité de la base dans le solvant organique utilisé. Selon cette hypothèse, les bases les plus solubles sont celles qui fourniraient les meilleurs résultats lors de l'arylation directe. Par contre, selon certaines expériences, la majorité des bases carbonates semblent être insolubles. Par conséquent, cette hypothèse doit être rejetée.

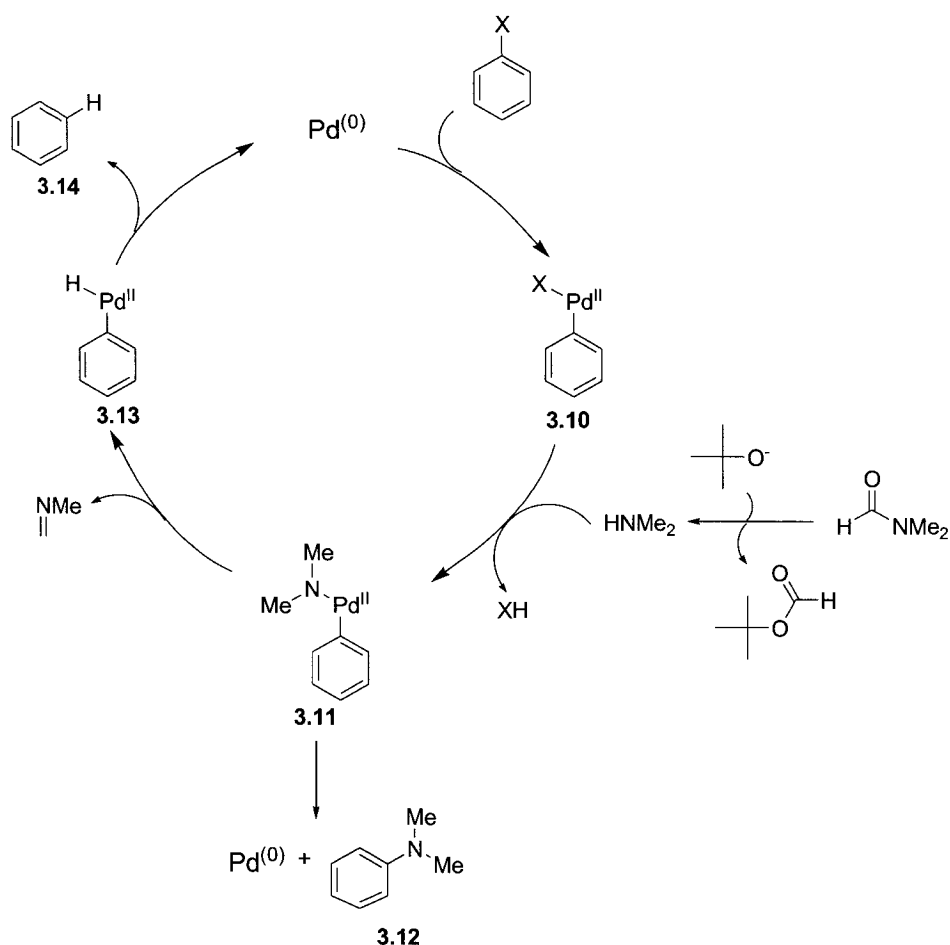
⁶⁴ Pour une discussion sur le sujet voir: a) Grushin, V. V.; Alper, H. *In Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*; Murai, S., Ed.; Springer : Berlon, 1999; pp 193. b) Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047.

3.3.3. Investigation du solvant.

En ce qui concerne le choix du solvant, seulement deux solvants ont été essayés : le DMA et le DMF. Le seul essai effectué avec le DMF n'a pas été concluant. Il y avait, selon l'analyse de la CCM, une quantité supérieure de produit de départ et de produit réduit comparativement à l'expérience contrôle effectué dans le DMA. L'hypothèse retenue pour expliquer l'origine de cet hydrogène est que le solvant pourrait fournir ce nouvel hydrogène au système catalytique. C'est ce qui a d'ailleurs été démontré par des expériences effectuées par Louis-Charles Campeau.⁶⁵ En effet, en employant du DMF-*d*₇ comme solvant de réaction pour l'arylation directe, il est possible de constater la formation du produit réduit **1.19** avec plus de 90% d'incorporation de deutérium. Selon le mécanisme proposé par Louis-Charles Campeau, la base, dans le cas son l'expérience, le *tert*-butoxyde de potassium, pourrait effectuer une attaque nucléophile sur le carbonyle du solvant. Suite à cette attaque et à la génération de la diméthylamine, l'espèce résultante serait l'intermédiaire diméthylamino-palladium (II) **3.11**. Si une élimination d'un hydrure se produit, il s'en suit la formation d'un palladohydrure **3.13** qui, après une élimination réductive, résulte en la formation du produit hydrodéhalogéné **3.14** (schéma 3.3). Par conséquent, la présence d'une quantité supérieure de produit hydrodéhalogéné lorsque le DMF est utilisé s'explique par le fait que le carbonyle du DMF est plus électrophile, facilitant ainsi l'attaque nucléophile par la base.

⁶⁵ Résultats non publiés.

Schéma 3.3 : Mécanisme proposé pour la provenance de l'hydrure dans le produit réduit.



De plus, il est possible, et cette hypothèse n'est pas encore prouvée expérimentalement, que le DMF possède une seconde source d'hydrure, celle-ci serait l'hydrogène du formamide. On retrouve ce genre de transfert d'hydrure dans la littérature, par exemple dans la réduction avec le catalyseur de Noyori, où la source d'hydrure peut provenir de l'acide formique en présence de base.⁴⁹ Ainsi le DMF pourrait fournir un hydrure provenant du formamide, alors que le DMA, qui est un acétamide, empêche ce transfert d'hydrure.

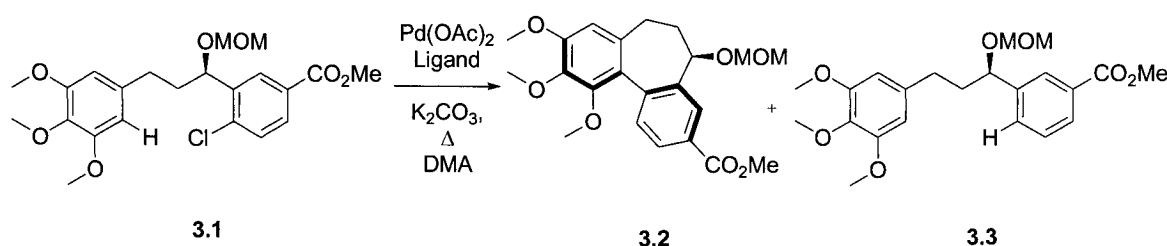
3.3.4. Investigation du ratio ligand/palladium.

3.3.4.1. Ligand diphénylphosphino biphényl 3.5.

À ce stade-ci de l'investigation, il avait été déterminé que le ligand aminobiphényle de Buchwald avec le carbonate de potassium et le DMA présentaient les meilleures conditions réactionnelles pour l'arylation directe dans le but de former un cycle à sept membres. Ces conditions sont exactement les mêmes que celles obtenues dans les essais préliminaires et qui avaient donné un pourcentage de conversion de 92% avec un ratio de 4 :1. Par conséquent, l'investigation doit donc être redirigé afin d'augmenter ce faible ratio. Dans l'espoir d'améliorer le ratio, il a été décidé de changer les proportions ligands/palladium. Jusqu'à maintenant, le ratio ligand/palladium avait toujours été constant avec deux équivalents de ligand pour un de palladium. La quantité de ligand a donc été doublée pour obtenir un ratio ligand/palladium de 4 pour 1. Ce changement a eu un énorme impact sur le ratio **3.2 :3.3** qui est maintenant de 0,3 :1 (tableau 3.4, entrée 1). Sous l'influence de ce changement, le produit hydrodéhalogéné est devenu majoritaire. En considérant ce fait, il devient évident que la taille des ligands a une influence majeure sur l'arylation directe. Probablement que l'interaction requise entre le palladium et le système π du second aryle devient impossible lorsqu'il y trop de ligand sur le palladium, favorisant ainsi l'hydrolyse du solvant et la formation du produit hydrodéhalogéné. De plus, Buchwald a récemment démontré l'évidence de la formation d'un palladacycle lors de la formation d'un lien carbone azote catalysé par le palladium et en présence des ligands phosphinobiaryles encombrés.^{62b} Comme il a été démontré au schéma 3.3, il est possible de croire que dans ce cas, il y aurait formation d'un hydrure de palladium. Cet hydrure de palladium impliquerait alors le ligand et le solvant. Si tel est le cas, la présence d'une quantité supérieure de ligand aurait comme impact ce qui a été observé, soit une quantité supérieure de produit hydrodéhalogéné.

Si les observations suivent une tendance, la réduction de la quantité de ligand à un ratio de 1 pour 1 ligand/palladium devrait montrer l'effet inverse. C'est exactement ce qui a été observé : le ratio **3.2 :3.3** est passé de 4 :1 à 5 :1, ce qui est une modeste amélioration. Par contre, ce changement a eu un effet drastique sur le pourcentage de conversion qui est maintenant de 15% (tableau 3.4, entrée 3).

Tableau 3.4 : Effet de la variation du ratio ligand/palladium sur le ratio des produits cyclisé/réduit.



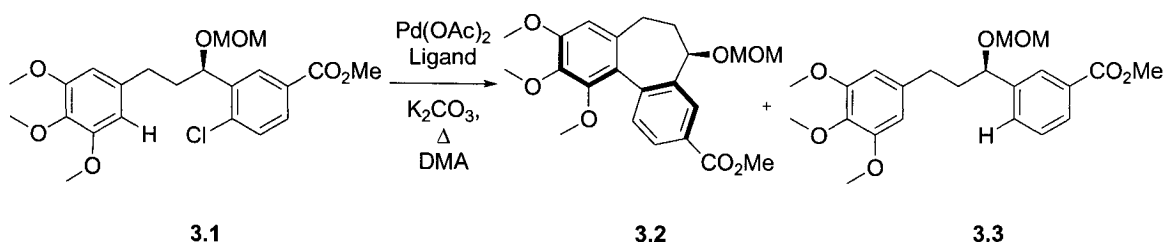
Entry	Ligand	Ligand: Pd	Temp. (°C)	% Conv.	3.2:3.3
1		4:1	130	88	0.3:1
2		2:1	130	92	4:1
3	3.5	1:1	130	15	5:1

3.3.4.2. Ligand dicyclohexylphosphino biphenyl **3.15**.

Afin d'améliorer le faible pourcentage de conversion de 15%, cette tendance a été investiguée avec d'autres ligands. Il fut gratifiant de constater que le ligand dicyclohexylphosphino biphenyl **3.15** a permis d'obtenir un ratio de 12 :1 entre le produit cyclisé et celui réduit, et ce, en employant un ratio ligand/palladium de 1 :1 (tableau 3.5, entrée 3). En augmentant la température de la réaction de 15 °C, le pourcentage de conversion est passé de 64% (tableau 3.5, entrée 3) à 94% avec un meilleur ratio 14 :1 (tableau 3.5, entrée 4). Avec ces nouvelles conditions, en employant un équivalent de ligand **3.15** par

palladium en chauffant à 145 °C, 94% de conversion a pu être obtenu avec un ratio acceptable synthétiquement de 14 :1, permettant d'obtenir 73% du produit isolé avec un mélange d'atropisomères de 10 :1.⁶⁶

Tableau 3.5 : Effet de la variation du ratio ligand/palladium sur le ratio des produits cyclisé/réduit pour le ligand dicyclohexylphosphino biphenyl **3.15**.



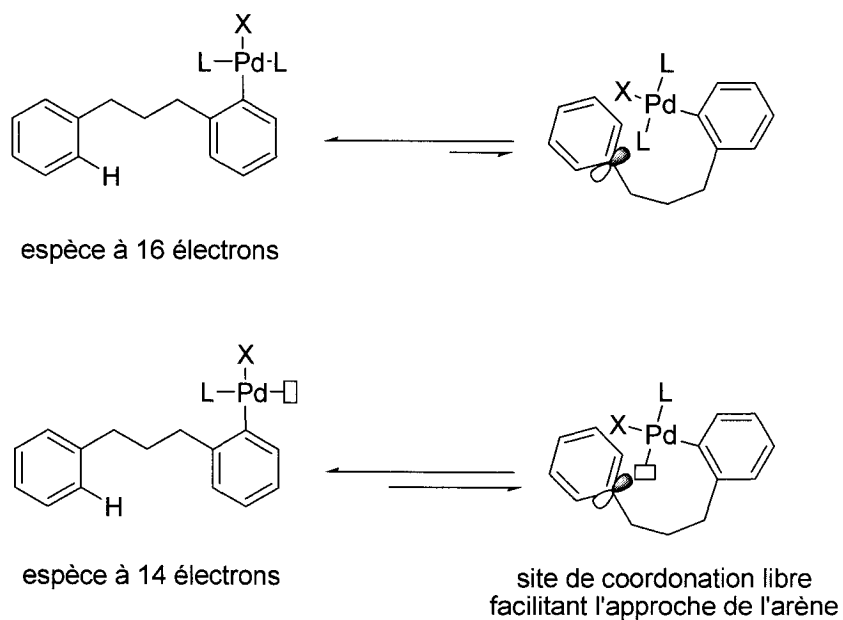
Entry	Ligand	Ligand: Pd	Temp. (°C)	% Conv.	3.2:3.3
1		4:1	130	77	2:1
2		2:1	130	94	3:1
3		1:1	130	64	12:1
4		3.15	145	94	14:1

Le ratio ligand : palladium s'est avéré avoir un impact majeur sur l'arylation directe des substrats formant les cycles à sept membres. Certaines hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer l'influence de ce ratio. Lorsque le ratio ligand : palladium est de deux pour un, il est justifiable de croire que ces deux ligands se retrouvent sur le palladium permettant ainsi d'avoir 16 électrons autour du palladium. Dans le cas où le ratio est de un pour un ligand : palladium, ce dernier ne possède que 14 électrons. Un palladium à 14 électrons est beaucoup plus réactif qu'une espèce à 16 électrons, il sera ainsi beaucoup plus facile pour lui d'interagir avec le second aryle. De plus, puisque les ligands sont tous très encombrés, plus le nombre d'électrons sera élevé autour du

⁶⁶ Il est connu que l'Allocolchicine peut exister dans un équilibre d'atropisomères avec un ratio qui est dépendant du solvant. Pour des exemples voir la référence 5 c).

palladium, plus il sera difficile de favoriser l'interaction entre le palladium et le système π du second aryle rendant l'arylation directe moins efficace.

Schéma 3.4. Effet du ratio ligand palladium sur l'arylation directe.

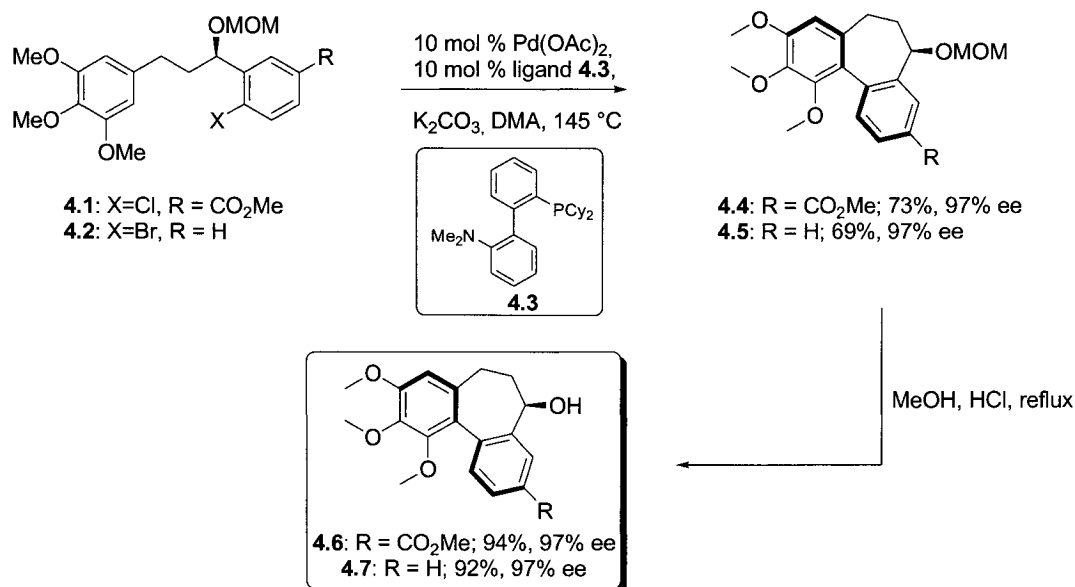


4. Fin de la synthèse de l'alcolchicine et de l'analogue du cycle C.

4.1. Achèvement de la synthèse de l'alcolchicine.

Suite à la déprotection du groupement MOM par le traitement du HCl concentré dans le méthanol, les alcools **4.6** et **4.7** ont été obtenus avec un rendement de plus de 90% et un excès énantiomérique conservé de 97% (schéma 4.1). L'alcool **4.6** est un intermédiaire dans la synthèse de l'alcolchicine développée par Wulff, présentée dans l'introduction.⁶ Par conséquent, la synthèse formelle de l'alcolchicine est ainsi complétée en huit étapes avec un rendement cumulé de 30% en utilisant la méthodologie développée par Shibasaki pour introduire l'alcool chiral.

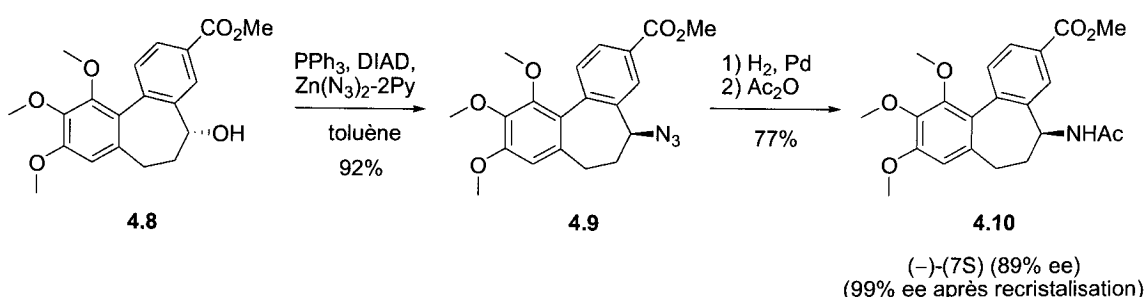
Schéma 4.1 : Achèvement de la synthèse formelle de l'alcolchicine.



4.2. Achèvement de la synthèse de l'analogue du cycle C de l'alcolchicine.

Lors de la préparation du précurseur de cyclisation en vue de synthétiser l'alcolchicine, un autre précurseur analogue a été préparé; celui où le groupement R est un hydrogène. Lors de l'arylation directe, il fut plaisant de voir que les nouvelles conditions développées ont également permis la cyclisation du précurseur **4.2** avec un rendement isolé de 69%. Le produit **4.5** a également été déprotégé de son groupement MOM avec du HCl concentré dans le méthanol. Le rendement obtenu est supérieur à 90% (schéma 4.1). La fin de la synthèse totale se base sur celle développée par le groupe de Wulff (schéma 4.2).⁶

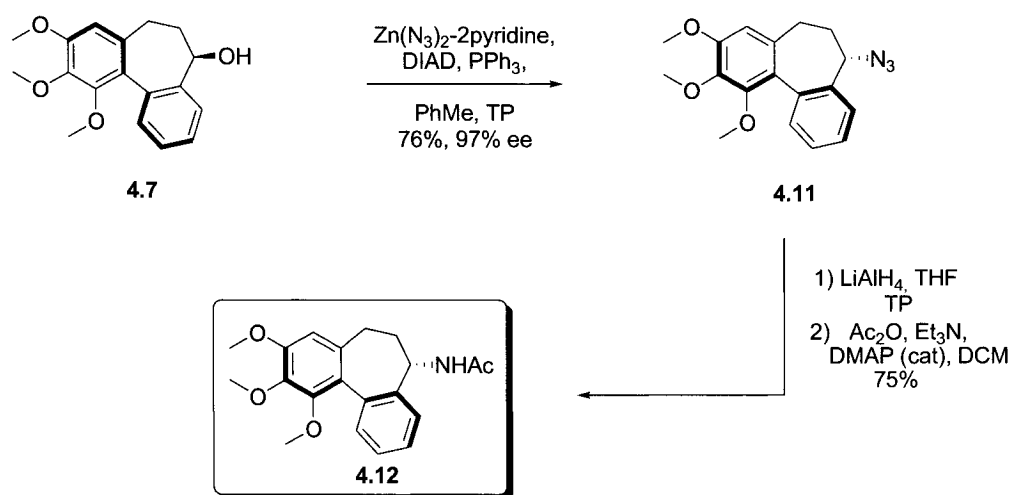
Schéma 4.2 : Fin de la synthèse rapportée par le groupe de Wulff.



La stéréochimie de l'alcool chiral **4.7** est inversée via une réaction de Mitsunobu par le traitement du $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot 2\text{pyridine}$ avec du diisopropyl-diazocarboxylate et de la triéthylamine. Ces conditions sont celles qui ont été développées par le groupe de Viaud⁸ et utilisées par Wulff.⁶ La réaction de Mitsunobu a permis d'obtenir l'azidure **4.11** avec un rendement isolé de 76 % et une parfaite préservation de l'excès énantiomérique (schéma 4.3). L'azidure **4.11** est ensuite réduit en amine avec le LiAlH_4 et l'amine résultante est transformée en acétamide par le traitement de l'anhydride acétique et de la

triéthylamine pour donner un analogue du cycle C⁶⁷ de l'alcolchicine avec un rendement de 75% pour les deux dernières étapes. La synthèse totale de l'analogue du cycle C de l'alcolchicine **4.12** a été effectuée en 11 étapes avec un rendement cumulatif de 12%.

Schéma 4.3 : Achèvement de la synthèse totale d'un analogue du cycle C de l'alcolchicine.



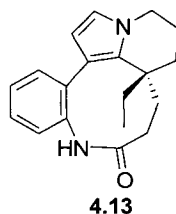
4.3. Arylation directe pour la synthèse de la rhazinilam.

La méthodologie de l'arylation directe étendue à la formation des cycles à sept membres développée dans le cadre de ce projet de maîtrise s'est avérée être une méthodologie versatile qui a permis de synthétiser deux analogues de la colchicine. De plus, cette méthodologie a également permis de réduire considérablement le nombre d'étapes tout en améliorant les rendements globaux des ces deux synthèses. Récemment, le groupe de Trauner a publié la synthèse totale de la rhazinilam **4.13** (figure 4.1).⁶⁸

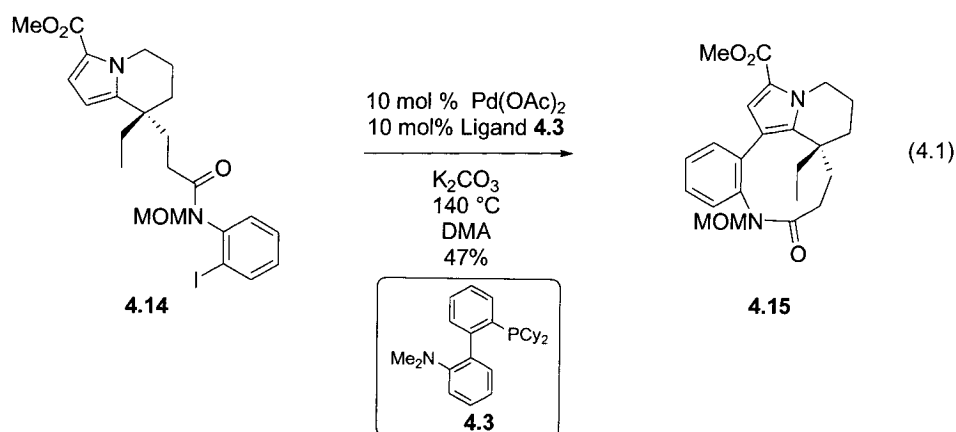
⁶⁷ Pour un exemple de synthèse antérieure voir; Boyé, O.; Brossi, A.; Yeh, H.J.C.; Hamel, E.; Wegrzynski, B.; Toome, V. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1237.

⁶⁸ Bowie, A. L.; Hugues, C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5207.

Figure 4.1 : Représentation de la rhazinilam



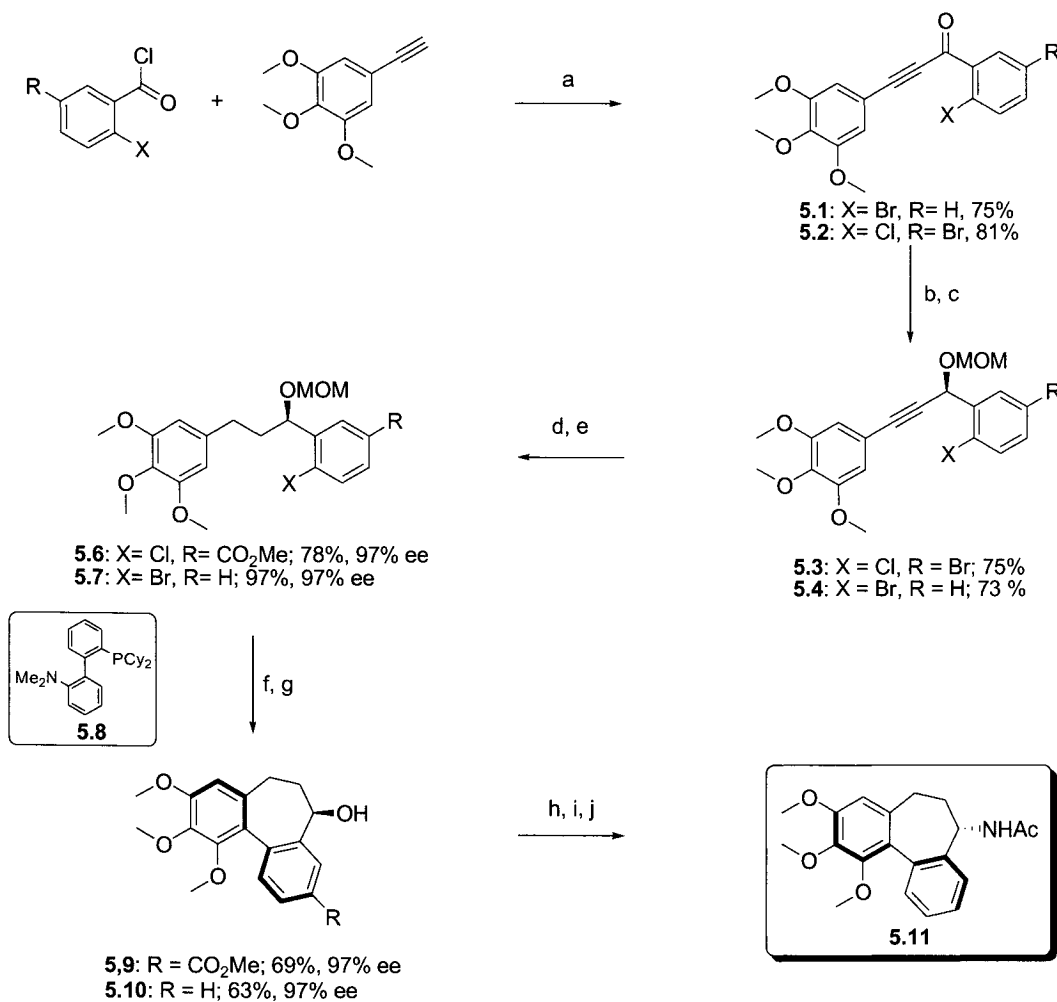
Pour effectuer cette synthèse le groupe de Trauner⁶⁸ a décidé d'utiliser une arylation directe pour former le lien aryle-hétéroaryle et par le fait même un cycle à neuf membres. Tout comme dans le cas de l'alcolchicine, la formation de ce cycle à neuf présente un défi important; l'obtenir avec un bon rendement et avec une faible quantité de produit hydrodéphlogéné. Pour réussir cette cyclisation, le groupe de Trauner a essayé plus de 20 systèmes catalytiques. Après toutes leurs investigations, il s'est avéré que les conditions développées pour l'arylation directe de l'alcolchicine sont celles qui ont permis de fournir le meilleur rendement pour la rhazinilam. Ainsi, avec 10 mol% d'acétate de palladium, 10 mol% de ligand **4.3**, avec le carbonate de potassium à une température de 140 °C dans le DMA, la lactame à 9 membres a été isolée avec un rendement de 47% (équation 4.1).



5. Conclusion

En conclusion, nous avons réalisé une synthèse formelle énantioselective de l'allocolchicine **1.2**. Nous avons utilisé deux fonctionnalisations halogénosélectives et une arylation directe intramoléculaire pour former le biaryle tricyclique à sept membres. Le précurseur de cyclisation a été synthétisé via une réduction asymétrique d'une cétone ou par couplage direct à l'aide d'un catalyseur bifonctionnel. Le succès de l'étape clé, l'arylation directe, a exigé une réinvestigation des conditions de réaction. Elle a révélé un lien important entre la proportion de ligand utilisé par rapport au palladium et la quantité de sous-produit d'hydrodéhalogénéation obtenue. Cette stratégie a été également utilisée dans une synthèse totale asymétrique de l'analogue du cycle C (schéma 5.1).

Schéma 5.1 : Synthèse formelle de l'allocalchicine et d'un analogue du cycle C.



a) PdCl₂(PPh₃)₂, Cul, Et₃N (0,4 M); b) (1S) (-) α-pinene, 9-BBN, THF, 97% ee; c) NaH, CH₃OCH₂Br, THF, 0 °C à TP; d) 4-toluènesulfonylhydrazine, AcONa, DME/H₂O, reflux; e) 5 mol% PdCl₂(PPh₃)₂, K₂CO₃, MeOH, CO (5 atm), DMF, 95 °C; f) 10 mol % Pd(OAc)₂, 10 mol % ligand **5.8**, K₂CO₃, DMA, 145 °C; g) MeOH, HCl, reflux; h) Zn(N₃)₂-2pyridine, DIAD, PPh₃, PhMe, TP, 76%, 97% ee; i) LiAlH₄, THF, TP; j) Ac₂O, Et₃N, DMAP (cat), DCM, 75%

6. Informations supplémentaires.

6.1. Méthodes générales.

All experiments were carried out under an atmosphere of nitrogen. ^1H and ^{13}C NMR were recorded in CDCl_3 or $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ solutions using a Bruker AVANCE 300 spectrometer with Me_4Si as an internal standard. High-resolution mass spectra were obtained on a Kratos Concept IIF. Infra-Red analysis was performed with a Bruker EQUINOX 55. HPLC analysis was performed on Waters apparatus using photodiode array detector. HPLC Grade THF, Et_2O , Benzene, Toluene and CH_2Cl_2 are dried and purified via MBraun SP Series solvent purification system. Triethylamine was freshly distilled from NaOH before every use. Dimethylacetamide was degassed with N_2 before every use. Palladium and Copper complexes were stored in a dessicator and were weighed out to air unless otherwise specified. All other reagents and solvents were used without further purification from commercial sources. Unless noted below, all other compounds have been reported in the literature or are commercially available.

6.2. Caractérisations des produits

Compound **2.2**⁶⁹ and 2-bromo-*N*,5-dimethoxy-*N*-methylbenzamide⁶⁹ were prepared as reported in the literature and exhibited identical spectral data.

Compound **2.14**,⁷⁰ 2-bromo-5-methoxybenzoyl chloride⁷¹ and 2-bromobenzoyl chloride⁷² are commercially available or can be prepared as reported in the literature⁷³ and exhibited identical spectral data.

⁶⁹ Reynolds, D. J.; Hermitage, S. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7765.

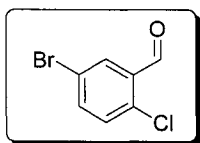
⁷⁰ commercially available – CAS# 7154-66-7

⁷¹ commercially available – CAS# 56658-04-9

⁷² commercially available – CAS# 21900-52-7.

2-Bromobenzaldehyde⁷⁴ and **2.9**⁷⁵ are commercially available or can be prepared as reported in the literature and exhibited identical spectral data.

5-Bromo-2-chlorobenzaldehyde (**2.3**)



To a solution of oxalyl chloride (3,50 g, 2,4 mL, 27,63 mmol) in 95 mL of DCM at -78°C was added dropwise DMSO (4,32 g, 3,9 mL, 55,26 mmol). The resulting mixture was stirred at -78°C for 20 min. A solution of (5-bromo-2-chlorophenyl)alcohol **2.9** (5,1 g, 23,027 mmol) into 20 mL of dry DCM was added via canula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1.5h. At -78°C, triethylamine (11,65 g, 16 mL, 115,14 mmol) was added and the solution was allowed to warm up at 0°C and was stirred for 20 min. More DCM was added and the organic layer was washed with NH₄Cl. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The yellow solid was purified by column chromatography on silica gel using 5% AcOEt/hexane until 20% AcOEt/hexane to give a white solid **2.3** (3,97 g, 78%, 90% base on recovered starting material).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 10.40, (1H, s), 8.02 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 188.0, 137.6, 136.4, 133.3, 131.9, 131.8, 121.2.

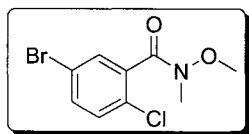
HRMS calculated for C₇H₄BrClO (M⁺); 217.9134 Found: 217.9126

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3080, 2875, 1682, 827, 730, 640.

Melting point °C (CDCl₃): 72,8- 75,1.

R_f (20% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

5-Bromo-2-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamide (**2.15**)



To a solution of 2-chloro-5-bromobenzoyl chloride **2.14** (5,438 g, 21,39 mmol) in dichloromethane (140 mL) at 0°C were added N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride

⁷³ Dubowchik, G. M.; Vruthula, V. M.; Dasgupta, B.; Ditta, J.; Chen, T.; Sheriff, S.; Sipman, K.; Witmer, M.; Tredup, J.; Vyas, D. M.; Verdoorn, T. A.; Bollini, S.; Vinitsky, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3987.

⁷⁴ commercially available – CAS# 6630-33-7

⁷⁵ commercially available – CAS# 49965-40-2

(2,201 g, 23,53 mmol) followed by pyridine (3,72 g, 3,8 mL, 47,06 mmol). The solution was stirred at room temperature for 16h. Water was added and the aqueous phase was extracted three times with CHCl_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The oil was purified by column chromatography on silica gel using 30% AcOEt/hexane to give solid **2.15** (5,34 g, 90%) as a 5:1 mixture of rotamers..

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS) δ (major rotamer) 7,48-7,46 (2H, m, mixture of rotamers), 7,28 (1H, m, mixture of rotamers), 3,50 (3H, s), 3,38 (3H, s), minor rotamer (7,48-7,46 (2H, m, mixture of rotamers), 7,28 (1H, m, mixture of rotamers), 3,89 (1H, bs), 3,15 (1H, bs).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 166.7, 136.9, 133.2, 131.0, 130.5, 129.8, 120.1, 61.5, 32.3.

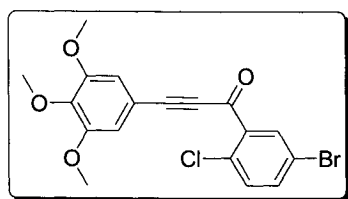
HRMS calculated for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClINO}_2\text{Br}$: 276,9505 (M^+); Found: 276,9476.

Melting point $^\circ\text{C}$ (ether): 79,4-81,3

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3095, 2936, 1642, 1459, 1204, 1088, 813, 595.

R_f (30% AcOEt/hexane): $\approx$ 0,31

1-(5-Bromo-2-chlorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (2.13)



To freshly prepared 5-bromo-2-chlorobenzoyl chloride (**2.14**) (0.546 g, 2.15 mmol) under argon was added the 5-ethynyl-1,2,3-trimethoxybenzene (**2.2**) (0.275 g, 1.43 mmol), trans-dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II) (10.1 mg, 0.014 mmol) and copper iodide (9.0 mg, 0.047 mmol). THF (7.2 mL) was then added followed by triethylamine (0.181 g, 0.25 mL, 1.79 mmol). The brown solution was stirred at room temperature for 20h after which the solvent was removed under reduced pressure. DCM and water were added to the brown residue and the organic phase was extracted three times with DCM. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The brown oil was purified by column chromatography on silica gel using 20% AcOEt/hexane to give solid **2.13** (0.543 g, 92%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 2.5, 8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.89 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.89 (6H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 175.2, 153.3, 141.5, 137.4, 136.1, 134.7, 132.9, 132.3, 120.4, 114.2, 110.6, 95.8, 87.6, 61.1, 56.3.

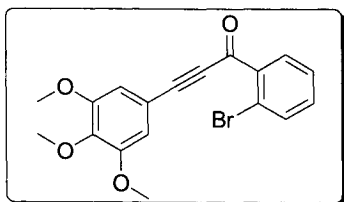
HRMS calculated for $C_{18}H_{14}O_4BrCl$ (M^+) 407.9764; Found: 407.9754.

Melting point °C (ether): 114-116

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 2947, 2185, 1648, 1503, 1237, 1131, 822, 610.

RF (20% AcOEt/hexane): $\approx$ 0,30

1-(2-Bromophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (2.16)



2-Bromo-benzoyl chloride (0.522 g, 2.38 mmol) was added to a solution of the 5-ethynyl-1,2,3-trimethoxybenzene (**2.2**) (0.305 g, 1.59 mmol), trans-dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II) (10.9 mg, 0.016 mmol) and copper iodide (9.1 mg, 0.048 mmol) in THF (8.0 mL) under argon. Triethylamine (0.181 g, 0.25 mL, 1.79 mmol) was added and the brown solution was stirred at room temperature for 20h. The solvent was then removed under reduced pressure. DCM and water were added to the brown residue and the organic phase was extracted three times with DCM. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The brown oil was purified by column chromatography on silica gel using 20% AcOEt/hexane to give solid **2.16** (0.470 g, 79%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): δ 8.05 (1H, dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47-7.38 (2H, m), 6.89 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.88 (6H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 293K): 177.4, 153.1, 141.1, 137.4, 134.8, 133.2, 127.3, 121.0, 114.4, 110.4, 94.7, 87.4, 60.9, 56.2.

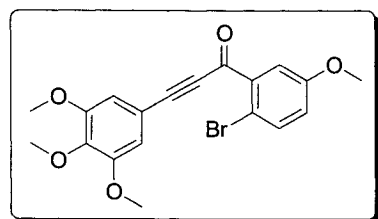
HRMS calculated for $C_{18}H_{15}O_4Br$ (M^+) 374.0154; Found: 374.0149.

Melting point °C (ether): 77.5-79.5

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 2940, 2188, 1644, 1245, 1129, 1022, 631.

Rf (20% AcOEt/hexane): $\approx$ 0,30

1-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-one



To a solution of 5-ethynyl-1,2,3-trimethoxybenzene (**2.2**) (3.41 g, 17.74 mmol), in 100 mL of dry THF at $-78^\circ C$ was added *n*-BuLi 2.4M (7.8 mL, 18.55 mmol) over 1h. The solution was stirred at $-78^\circ C$ 30 min and the solution was allowed to warm up room temperature for 1h. 2-bromo-*N*,5-dimethoxy-*N*-

methylbenzamide in THF was added to the solution via canula. The resulting mixture was stirred 15 h at room temperature. Water was added, THF was removed by vacuum and the aqueous phase was extracted three times with a mixture of EtOAc/Et₂O (1/1). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The brown solid was recrystallised with DCM and hexane to give a white solid (6.22 g, 95%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.50 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 3.0, 8.7 Hz), 6.82 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.81 (6H, s), 3.79 (3H, s).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 177.4, 158.7, 153.2, 141.2, 138.3, 135.5, 119.3, 117.6, 114.5, 111.4, 110.5, 95.1, 87.5, 61.0, 56.3, 55.7.

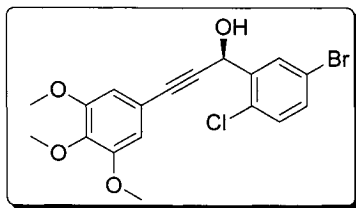
HRMS calculated for C₁₉H₁₇O₅Br: 404.0259 (M⁺); Found: 404.0283.

Melting point °C (ether): 119.5-122

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2945, 2189, 1651, 1241, 1124, 1022, 643

R_f (15% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

**(S)-1-(5-Bromo-2-chlorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol
(2.10)**



To a flame dried flask fitted with a condenser was added 9-BBN 0.5 M solution in THF (5.9 mL, 2.93 mmol) and (S)-α-pinene (0.439 g, 0.5 mL, 3.22 mmol) under argon. The solution was stirred at reflux for 2.5h after which the solution was cooled to room temperature and a solution of 1-(5-bromo-2-chlorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (**2.13**) (0.60 g, 1.46 mmol) in THF was added via cannula. The resulting solution was stirred at room temperature overnight. A 10% solution of NaOH in water was then added and the mixture was vigorously stirred for 1.5h. THF was removed under reduced pressure and the aqueous phase was extracted three times with a mixture of EtOAc/Et₂O (1/1). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The brown oil was purified by column chromatography on silica gel using 30% AcOEt/hexane to give yellow oil **2.10** (0.479 g, 80%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.95 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.42 (1H, dd, *J* = 2.3, 9.6 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.69 (2H, s), 5.97 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 3.85 (9H, s), 2.66 (1H, bs).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 153.0, 139.8, 139.1, 132.5, 131.5, 131.2, 120.9, 116.9, 108.9, 86.8, 86.0, 61.8, 61.0, 56.1.

HRMS calculated for C₁₈H₁₆O₄BrCl (M⁺) 409.9920; Found: 409.9896

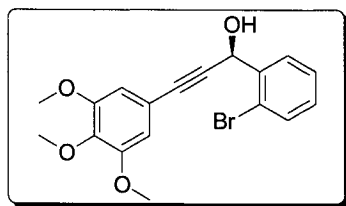
HPLC: 97.8% ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 25.87 min, 1.1%; (major) retention time: 31.55 min, 98.9%

[α]_D²² = -50.5 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3430, 2938, 2229, 1579, 1237, 1129, 835, 756, 631.

R_f (30% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

(S)-1-(2-Bromophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (**2.21**)



To a dry flask fitted with a condenser under argon were added 9-BBN 0.5 M solution in THF (16 mL, 8.00 mmol) and (S)-α-pinene (1.198 g, 1.37 mL, 8.80 mmol). The solution was stirred at reflux for 2.5h after which the solution was cooled to room temperature and a solution of 1-(2-bromophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (**2.16**) (1.50 g, 4.00 mmol) in THF was added via cannula. The resulting solution was stirred at room temperature for 28h. A saturated solution of NaHCO₃ in water followed by a solution of peroxide 30% were added and stirred for 1.5h. The white precipitate was filtered and THF was removed under reduced pressure. The aqueous phase was extracted three times with a mixture of EtOAc/Et₂O (1/1). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The brown oil was purified by column chromatography on silica gel using 35% AcOEt/hexane to give a yellow solid **2.21** (1.189 g, 79%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.83 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.37 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.19 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.68 (2H, s), 6.00 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.81 (6H, s), 3.14 (1H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 152.8, 139.5, 138.8, 132.8, 129.8, 128.5, 127.8, 122.5, 117.2, 108.8, 86.8, 86.3, 64.4, 60.8, 56.0.

HRMS calculated for C₁₈H₁₇O₄Br (M⁺) 376.0310; Found: 376.0305.

Melting point °C (ether): 97.2-100

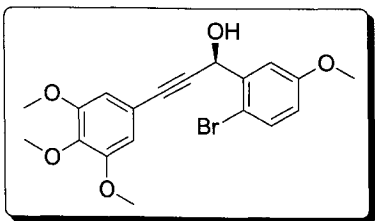
HPLC: 98% ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.9 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 30.82 min, 1.0 %; (major) retention time: 34.33 min, 99.0 %.

$[\alpha]_D^{22} = +58.0$ (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3472, 2938, 2230, 1579, 1237, 1129, 646.

R_f (35% AcOEt/hexane): $\approx 0,30$

(S)-1-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol
(2.22)



To a dry flash with a condenser under argon were added 9-BBN 0.5 M solution in THF (9.9 mL, 4.94 mmol) and (S)- α -pinene (0.739 g, 0.85 mL, 5.42 mmol). The solution was stirred at reflux for 2.5 h. The solution was cooled to room temperature and a solution of 1-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (1.0 g, 2.47 mmol) in THF was added via canula. The resulting solution was stirred at room temperature for 28 h. A 10% solution of NaOH in water was added and the two phase solution was vigorously stirred for 1.5 h. THF was removed by vacuum. The aqueous phase was extracted three times with a mixture of EtOAc/Et₂O (1/1). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The brown oil was purified by column chromatography on silica gel using 30% AcOEt/hexane to give a yellow solid **2.22** (0.834 g, 83%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 3.2, 8.9 Hz), 6.69 (2H, s), 5.95 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.85 (3H, s), 3.84 (6H, s), 3.83 (3H, s), 2.74 (1H, d, J = 5.4 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 159.3, 153.0, 140.5, 139.0, 133.6, 117.2, 115.6, 114.1, 112.7, 109.0, 86.7, 86.5, 64.6, 61.0, 56.1, 55.6.

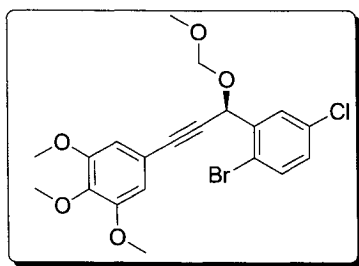
HRMS calculated for C₁₉H₁₉O₅Br: 406.0416 (M⁺); Found: 406.0422.

Melting point °C (ether): 113-114.5

HPLC: 97.8% ee; column: chiralcel OD-H; flow rate: 0.9 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 23.13 min, 1.1 %; (major) retention time: 28.43 min, 98.9%.

R_f (30% AcOEt/hexane): $\approx 0,30$

(S)-5-(3-(2-Bromo-5-chlorophenyl)-3-(methoxymethoxy)prop-1-ynyl)-1,2,3-trimethoxybenzene (2.23)



To a solution of **2.10** (0.961 g, 2.33 mmol) in 12 mL of dry THF was added sodium hydride 60% in mineral oil (0.107 g, 2.68 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h. Bromo(methoxy)methane (0.356 g, 0.23 mL, 2.57 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 0°C for 15 min before letting the solution warm to room temperature and stir overnight. Water was added slowly and THF was removed under reduced pressure. The resulting thick oil was extracted twice with ether. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography on silica gel using 20% AcOEt/hexane to give white solid **2.23** (0.996 g, 94%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.94 (1H, d, *J*= 2.4 Hz), 7.43 (1H, dd, *J*= 8.7, 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 6.70 (2H, s), 5.96 (1H, s), 5.12 (1H, d, *J*= 6.9 Hz), 4.74 (1H, d, *J*= 6.9 Hz), 3.85 (9H, s), 3.47 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 153.4, 139.6, 138.8, 133.0, 132.5, 132.2, 131.4, 121.3, 117.4, 109.6, 109.4, 94.7, 87.9, 84.6, 64.7, 61.4, 56.6, 56.6.

HRMS calculated for C₂₀H₂₀O₅BrCl (M⁺) 454.0183; Found: 454.0212

Melting point °C (ether): 56.5-57.4

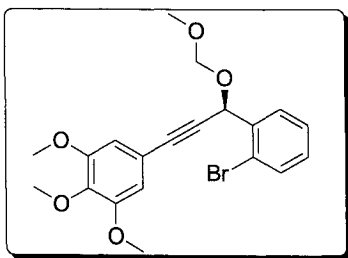
HPLC: 96.6% ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (major) retention time 9.68 min, 98.3 %; retention time: 10.55 min, 1.7 %.

[α]_D²² = -135.4 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2939, 2221, 1578, 1237, 1129, 1024, 833.

R_f (20% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

(S)-5-(3-(2-Bromophenyl)-3-(methoxymethoxy)prop-1-ynyl)-1,2,3-trimethoxybenzene (2.24)



To a solution of **2.21** (1.07 g, 2.84 mmol) in 28 mL of dry THF was added sodium hydride 60% in mineral oil (0.136 g, 3.41 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h. Bromo(methoxy)methane (0.433 g, 0.28 mL, 3.13 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 0°C for 15 min before letting the solution warm to room temperature and stir overnight. Water was added slowly and THF was removed under reduced pressure. The resulting thick oil was extracted twice with ether. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The colourless oil was purified by column chromatography on silica gel using 30% AcOEt/hexane to give **2.24** (1.11 g, 93%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.83 (1H, dd, *J*= 7.8, 1.6 Hz), 7.59 (1H, dd, *J*= 8.0, 0.9 Hz), 7.40 (1H, t, *J*= 7.5 Hz), 7.22 (1H, dt, *J*= 7.7, 1.6 Hz), 6.70 (2H, s), 6.01 (1H, s), 4.94 (2H, dd, *J*= 111, 6.9 Hz), 3.84 (9H, s), 3.48 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 153.0, 139.0, 138.0, 132.9, 130.0, 129.6, 127.9, 123.1, 117.3, 109.0, 94.3, 87.3, 85.1, 67.2, 60.9, 56.2, 56.1.

HRMS calculated for C₂₀H₂₁BrO₅ (M⁺): 420.0572; Found: 420.0601.

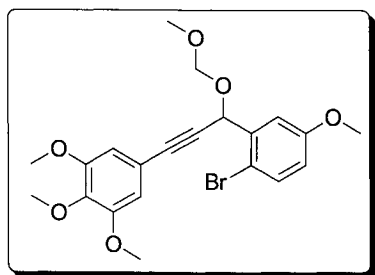
HPLC: 95.4% ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.9 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 10.23 min, 2.3 %; (major) retention time: 11.03 min, 97.7 %.

[α]_D²² = -22.5 (*c* = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2940, 2221, 1577, 1504, 1237, 1025, 757, 689.

R_f (30% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

(S)-5-(3-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-3-(methoxymethoxy)prop-1-ynyl)-1,2,3-trimethoxybenzene (2.25)



To a solution of **2.22** (2.194 g, 5.387 mmol) in 36 mL of dry THF at 0°C was added sodium hydride 60% in mineral oil (0.248 g, 6.20 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. Bromo(methoxy)methane (0.822 g, 0.54 mL,

6.584 mmol) was added at 0°C. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 min and was allowed to warm up at room temperature and stirred overnight. Water was added slowly and THF was removed under vacuum. The resulting syrup was extracted twice with ether. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The colorless oil was purified by column chromatography on silica gel using 30% AcOEt/hexane to give colorless oil **2.25** (2.31 g, 95%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.46 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 7.37 (1H, d, *J*= 3.3 Hz), 6.79 (1H, dd, *J*=3.0, 8.7 Hz), 5.95 (2H, s), 5.11 (1H, d, *J*= 6.6 Hz), 4.74 (1H, d, *J*= 6.6 Hz), 3.84 (9H, s), 3.82 (6H, s), 3.48 (3H, s).

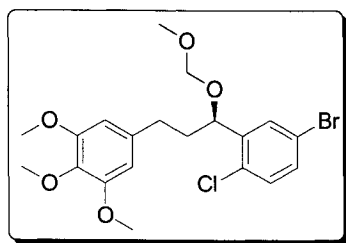
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K): 159.1, 152.8, 138.9, 138.8, 133.3, 117.1, 115.8, 114.6, 113.1, 108.9, 94.1, 87.0, 84.9, 67.0, 60.8, 56.0, 56.0, 55.4.

HRMS calculated for C₂₁H₂₃BrO₆: (M⁺); 450.0678 Found: 450.0691.

HPLC: 94.2 column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (major) retention time: 13.63 min 97.11 %; (minor) retention time: 16.32 min, 2.89 %.

R_f (30% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

(*R*)-5-(3-(5-Bromo-2-chlorophenyl)-3-(methoxymethoxy)propyl)-1,2,3-trimethoxy benzene (2.26)



To a refluxing solution of **2.23** (0.794 g, 1.75 mmol) and *p*-toluenesulfonylhydrazide (3.91 g, 20.99 mmol) in dimethoxyethane (17 mL) was added a solution of sodium acetate (2.15 g, 26.23 mmol) in water (17 mL) over a 5h period. The solution was refluxed overnight. DME was concentrated under reduced pressure and Et₂O was added. The organic layer was washed three times with water and then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The colourless oil was purified by column chromatography on silica gel using 20% AcOEt/hexane to give **2.26** (0.76 g, 95%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.64 (1H, d, *J*= 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, *J*= 8.5, 2.4 Hz), 7.19 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 6.43 (2H, s), 5.04 (1H, t, *J*= 6.2 Hz), 4.58 (2H, dd, *J*= 24.1, 6.8 Hz), 3.85 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.86-2.64 (2H, m), 2.05-1.98 (2H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 153.0, 142.1, 137.1, 135.9, 131.4, 131.3, 130.8, 130.5, 120.8, 105.1, 95.1, 73.9, 60.8, 56.0, 55.9, 38.1, 32.3.

HRMS calculated for C₂₀H₂₅BrO₅: (M⁺) 424.0885; Found: 424.0868.

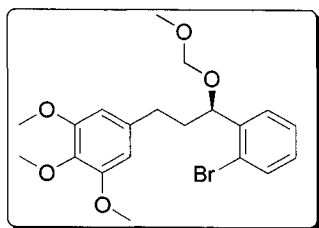
HPLC: 97% ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 2% iPrOH/hexane: (major) retention time: 13.43 min, 98.8 %; (minor) retention time: 15.417 min, 1.2 %.

[α]_D²² = 65.4 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2938, 1590, 1240, 1129, 1025, 816, 667.

R_f (20% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

(R)-5-(3-(2-Bromophenyl)-3-(methoxymethoxy)propyl)-1,2,3-trimethoxy benzene (2.27)



To a refluxing solution of **2.24** (1.025 g, 2.43 mmol) and p-toluene sulfonhydrazide (5.44 g, 29.20 mmol) in dimethoxyethane (25 mL) was added a solution of sodium acetate (2.99 g, 36.50 mmol) in water (25 mL) over a 5h period. The solution was refluxed overnight. DME was concentrated under reduced pressure and Et₂O was added. The organic layer was washed three times with water and then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The colourless oil was purified by column chromatography on silica gel using 25% AcOEt/hexane to give **2.27** (1.005 g, 97%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.51 (1H, dd, J= 8.0, 1.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J= 7.8, 1.8 Hz), 7.33 (1H, t, J= 7.3 Hz), 7.13 (1H, dt, J= 7.7, 1.7 Hz), 6.44 (2H, s), 5.07 (1H, t, J= 6.3 Hz), 4.57 (2H, dd, J= 18.3, 6.9 Hz), 3.85 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.43 (3H, s), 2.87-2.65 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 153.0, 141.4, 137.5, 136.0, 132.7, 128.9, 127.8, 127.7, 122.8, 105.2, 95.0, 76.5, 60.9, 56.0, 56.0, 38.6, 32.6.

HRMS calculated for C₂₀H₂₅BrO₅ (M⁺); 424.0885 Found: 424.0868.

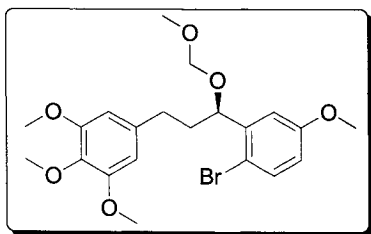
HPLC: 98.4% ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (major) retention time: 13.48 min, 99.2 %; (minor) retention time: 19.12 min, 0.8 %.

[α]_D²² = +109.6 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2939, 1590, 1463, 1240, 1027, 678.

R_f (25% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

(R)-5-(3-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-3-(methoxymethoxy)propyl)-1,2,3-trimethoxybenzene (2.28)



To a refluxing solution of **2.25** (0,492 g, 1,09 mmol) and p-toluene sulfonhydrazide (2,436 g, 13,08 mmol) in dimethoxyethane (11 mL) was added a solution of sodium acetate (1,341 g, 16,35 mmol) in water (11 mL) over a 5h period. The solution was refluxed overnight. DME was concentrated under reduced pressure and Et₂O was added. The organic layer was washed three times with water and then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The colourless oil was purified by column chromatography on silica gel using 20% AcOEt/hexane to give **2.28** (0,452 g, 91%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) δ: 7.39 (1H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, *J*= 3.1 Hz), 6.70 (1H, dd, *J*= 8.8, 3.1 Hz), 6.44 (2H, s), 5.01 (1H, t, *J*= 6.7 Hz), 4.58 (2H, dd, *J*= 16.8, 6.7 Hz), 3.85 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.45 (3H, s), 2.91-2.63 (2H, m), 2.05-1.95 (2H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 159.2, 153.0, 142.5, 137.5, 136.0, 133.2, 114.8, 113.0, 105.1, 95.0, 77.2, 76.5, 60.8, 56.0, 55.9, 55.4, 38.5, 32.5.

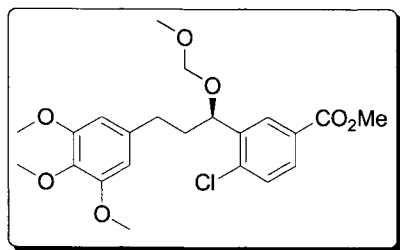
HRMS calculated for C₂₁H₂₇BrO₆ (M⁺): 454,0991; Found: 454,0975.

HPLC: 94.8% ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (major) retention time: 9,58 min, 97.4 %; (minor) retention time: 10,38 min, 2,6 %.

IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 2939, 1590, 1463, 1240, 1027, 678.

R_f (20% AcOEt/hexane): ≈ 0,25

(R)-Methyl 4-chloro-3-(1-(methoxymethoxy)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propyl)benzoate (2.29)



(R)-5-(3-(2-bromophenyl)-3-(methoxymethoxy)propyl)-1,2,3-trimethoxybenzene (**2.26**) (0.352 g, 0.77 mmol), potassium carbonate (0.318 g, 2.3 mmol) and trans-dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II) (27.0, 0.039 mmol) were placed in a schlenk tube. The tube was purged with carbon monoxide and DMF (3.4 mL) was added. Carbon monoxide was bubbled into

the solution for 30 min then methanol was added (0.369 g, 0.47 mL, 11.52 mmol). The solution was bubbled with carbon monoxide for an additional 10 min then the schlenk tube was sealed and the solution was heated at 95°C overnight. The solution was then cooled to room temperature, Et₂O was added and the organic layer was washed 3 times with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The colourless oil was purified by column chromatography on silica gel using 25% AcOEt/hexane to give **2.29** (0.277 g, 82%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) δ: 8.20 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.42 (2H, s), 5.12 (1H, dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz), 4.59 (2H, dd, *J* = 29.7, 6.6 Hz), 3.92 (3H, s), 3.85 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.89-2.80 (1H, m), 2.70-2.2.62 (1H, m), 2.09-2.04 (2H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 166.3, 153.1, 140.5, 137.5, 137.3, 136.0, 129.7, 129.5, 129.1, 129.0, 105.2, 95.2, 74.1, 60.8, 56.1, 56.0, 52.3, 38.3, 32.5.

HRMS calculated for C₂₂H₂₇ClO₇ (M⁺): 438.1445; Found: 438.1447.

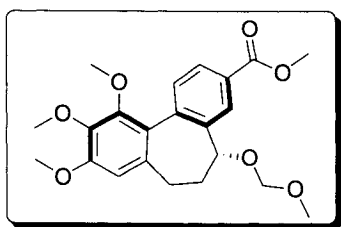
HPLC: 97.4% ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (major) retention time: 10.03 min, 98.7 %; (minor) retention time: 11.38 min, 1.3%

[α]_D²² = +76.3 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2950, 1725, 1590, 1242, 1025, 764.

R_f (25% AcOEt/hexane): ≈ 0,30

(*R*)-9,10,11-Trimethoxy-5-methoxymethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[*a,c*]cycloheptene-3-carboxylic acid methyl ester (4.4**)**



(*R*)-Methyl 4-chloro-3-(1-(methoxymethoxy)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl) propyl)benzoate (**4.1**) (87 mg, 0.20 mmol), potassium carbonate (57.8 mg, 0.40 mmol) 2-dicyclohexylphosphino-2' -(*N,N*- dimethyl amino) biphenyl (**4.3**) (7.9 mg, 0.02 mmol) and palladium

acetate (4.5 mg, 0.02 mmol) were placed in a flame dried round bottom flask fitted with a condenser. The flask was purged with argon for 10 min and DMA (3.3 mL) was added followed by heating at 145°C overnight. DMA was then removed by short path distillation under vacuum and the residual black precipitate was directly loaded on a silica gel column for chromatography using

20% acetone/hexane to give colourless oil **4.4** as a 10:1 mixture of atropisomers (58 mg, 73%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) δ : (Major atropisomer): 8.29 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.60 (1H, s), 4.71 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.57 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 10.5, 7.2 Hz), 3.95 (3H, s), 3.92 (6H, s), 3.63 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.63-2.39 (2.4H, m, mixture of atropisomers), 2.29-2.17 (1H, m), 2.04-2.1.94 (1.1H, m).

(Minor atropisomer): 7.93 (1H, dd, J = 1.5 Hz, minor), 7.62 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.44 (1H, s), 4.85 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.26-4.13 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.20 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) (mixture of atropisomers): 167.3, 153.3, 153.0 (minor), 150.9, 141.0, 139.9, 138.7, 138.3 (minor), 136.1 (minor), 135.5, 132.2 (minor), 130.7 (minor), 129.5 (minor), 130.0, 128.7, 128.5 (minor), 127.6, 127.0 (minor), 124.7, 123.6 (minor), 107.7, 107.4 (minor), 105.2 (minor), 95.4, 95.0 (minor), 74.1, 61.1, 61.0, 60.9 (minor), 60.7 (minor), 56.0, 55.8 (minor), 55.6, 55.2 (minor), 52.1, 39.8, 38.4 (minor), 32.6 (minor), 30.2

HRMS calculated for C₂₂H₂₆O₇ (M⁺): 402.1679; Found: 402.1692.

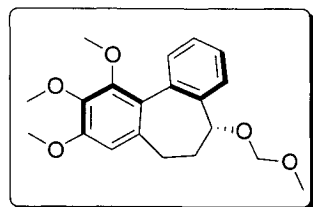
HPLC: 96.8% ee; column: chiralcel AD-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 7.60 min, 1.6 %; (major) retention time: 10.75 min, 98.4 %

$[\alpha]_D^{22}$ = +162.4 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 2947, 1721, 1598, 1484, 1231, 1149, 1103, 1039, 648.

R_f (20% acetone/hexane): $\approx$ 0,30

(*R*)-1,2,3-Trimethoxy-7-methoxymethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptene (**4.5**)



(*R*)-5-(3-(2-bromophenyl)-3-(methoxymethoxy)propyl)-1,2,3-trimethoxybenzene (**4.2**) (257mg, 0.60 mmol), potassium carbonate (167 mg, 1.20 mmol) 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (**4.3**) (23.6 mg, 0.06 mmol) and palladium acetate (13.5 mg, 0.06 mmol) were placed in a flame dried round bottom flask fitted with a condenser. The flask was purged with argon for 10 min and DMA (12.1 mL) was added. The solution was then heated at 145°C overnight. After which the DMA was removed by short path distillation under vacuum. The residual black precipitate was directly loaded on a silica gel column for chromatography using 10% acetone/hexane to give colourless oil **4.5** as a 15:1 mixture of atropisomers (143 mg, 69%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) δ: (major atropisomer): 7.60-7.58 (1H, m), 7.47-7.44 (1H, m), 7.39-7.30 (2H, m), 6.58 (s, 1H), 4.62 (2H, dd, *J* = 29.7, 6.6 Hz), 4.50 (2H, dd, *J* = 10.7, 7.1 Hz), 3.92 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.60-2.39 (2.2H, m, mixture of atropisomers), 2.34-2.27 (1H, m), 1.99-1.95 (1H, m).

(Minor atropisomer): 7.39 (3H, m), 7.31 (1H, m), 6.44 (1H, s), 4.77 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.26 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.21 (3H, s), 1.73-1.70 (2H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) (mixture of atropisomers): 152.7, 150.8, 141, 139.3, 135.5, 133.7, 132.0 (minor), 129.8, 127.1, 126.6 (minor), 126.4, 124.6, 123.1, 107.5, 95.3, 74.4, 61.1, 60.9, 60.6 (minor), 56.0, 55.8 (minor), 55.5, 55.2 (minor), 40.4 (minor), 40.0, 30.3.

HRMS calculated for C₂₀H₂₄O₅ (M⁺): 344.1624; Found: 344.1641.

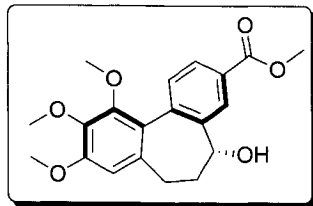
HPLC: 98% ee; column: chiralcel AD-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 5.43 min, 1.0 %; (major) retention time: 5.82 min 99.0 %

[α]_D²² = +132.4 (*c* = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2936, 1598, 1483, 1237, 1152, 2034.

R_f (10% acetone/hexane): ≈ 0,30

(*R*)-7-Hydroxy-1,2,3-trimethoxy-5,6-dihydro-5H-dibenzo[*a,c*]cycloheptene - 9-carboxylic acid methyl ester (4.6)



To a solution of **4.4** (35 mg, 0.09 mmol) in methanol (1.7 mL) was added 0.17 mL of concentrated hydrochloric acid. The resulting solution was refluxed for 1h. Methanol was removed under reduced pressure, DCM was added and the solution was transferred into a separatory funnel. NaHCO₃ was slowly added and the organic layer was extracted three times with DCM. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give a white solid **4.6** as a 11:1 mixture of atropisomers (29 mg, 94%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) δ: (major atropisomer): 8.36 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.01 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.60 (1H, s), 4.65 (1H, dd, *J* = 10.7, 7.4 Hz), 3.95 (3H, s), 3.92 (3.5 H, s, mixture of atropisomers), 3.91 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.67-2.54 (1.2H, m, mixture of atropisomers), 2.49-2.39 (1.2H, m, mixture of atropisomers), 2.33-2.22 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.77 (1.10H, bs, mixture of atropisomers).
(minor atropisomer): 8.04 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.66 (1H, s), 4.86 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.85 (2H, s), 3.85 (1H, s), 2.60 (3H, s),

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 167.3, 167.0 (minor), 153.2, 153.1 (minor), 151.1 (minor), 150.9, 142.0, 141.5 (minor), 141.0, 140.0 (minor), 138.0, 137.4 (minor), 136.1 (minor), 135.7, 132.0 (minor), 130.0, 129.4 (minor), 129.1 (minor), 128.7, 128.5 (minor), 127.6, 127.1 (minor), 124.0, 123.6, 107.9 (minor), 107.5, 105.2 (minor), 70.1 (minor), 69.7, 61.2 (minor), 61.1, 61.0, 60.9 (minor), 56.0, 52.2 (minor), 52.1, 42.9 (minor), 41.3, 30.4, 29.7.

HRMS calculated for C₂₀H₂₂O₆ (M⁺): 358.1416; Found: 358.1404.

HPLC: 97.6 %ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (major) retention time: 18.52 min, 98.8 %; (minor) retention time: 20.03 min, 1.2 %.

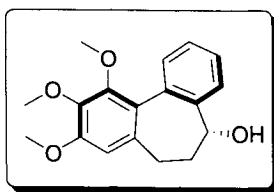
[α]_D²² = +131.2 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3481, 3938, 1720, 1292, 1231, 1097.

R_f (30% AcOEt/hexane): ≈ 0,20

(R)-7-Hydroxy-1,2,3-trimethoxy-5,6-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptene

(4.7)



To a solution of **4.6** (109 mg, 0.316 mmol) in methanol (6.3 mL) was added 0.63 mL of concentrated hydrochloric acid. The resulting solution was refluxed for 1h. Methanol was removed under reduced pressure, DCM was added and the solution was transferred into a separatory funnel. NaHCO₃ was slowly added and the organic layer was extracted three times with DCM. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give a white solid **4.7** as a 10:1 mixture of atropisomers (95 mg, 92%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) δ: (major atropisomer): 7.65 (1H, dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz), 7.40-7.29 (2.3H, m, mixture of atropisomers), 6.59 (1H, s), 4.61 (1H, dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz), 3.90 (6.8H, s, mixture of atropisomers), 3.60 (3H, s), 2.57-2.28 (3.8H, m, mixture of atropisomers), 2.09 (1H, bs), 1.94-1.84 (1.3H, s, mixture of atropisomers).

(Minor atropisomer): 7.53 (2H, dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz), 6.65 (1H, s), 4.75 (1H, d, *J* = 5.7), 3.83 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.16 (1H, s),

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) (mixture of atropisomers): 152.7 (minor), 152.6, 151.1 (minor), 150.8, 141.6, 141.2 (minor), 141.2 (minor), 140.9, 136.1 (minor), 135.6, 134.5 (minor), 132.9, 131.6 (minor), 129.7, 127.9 (minor), 127.4 (minor), 127.2, 127.0 (minor), 126.3, 125.5 (minor), 124.5, 122.4, 107.8 (minor), 107.4, 75.2 (minor), 69.9, 61.2 (minor), 61.1, 60.9, 60.8 (minor), 56.0, 55.9 (minor), 43.0 (minor), 41.4, 30.6 (minor), 30.5.

HRMS calculated for C₁₈H₂₀O₄ (M⁺): 300.1362; Found: 300.1369.

HPLC: 98.0% ee; column: chiralcel OJ-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 12.72 min, 1.0 %; (major) retention time: 20.85 min, 99.0 %.

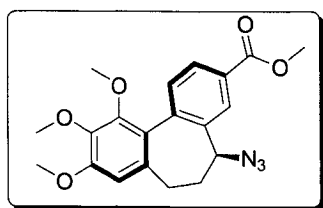
Melting point °C (ether): 140.6-141.9

$[\alpha]_D^{22}$ = +89.1 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3439, 2935, 1598, 1453, 1234, 1095, 760.

R_f (30% AcOEt/hexane): $\approx$ 0,30

(S)-7-Deacetamido-7-azidoallocolchicine



To a stirred solution of **4.6** (25 mg, 0.070 mmol) and triphenylphosphine (36.6 mg, 0.140 mmol) in anhydrous toluene (1.0 mL) under argon was added Zn(N₃)₂·2Py (16.0 mg, 0.052 mmol). Diisopropyl azadicarboxylate (28.2 mg, 27 μ L, 0.140 mmol) was then added dropwise to the suspension. The suspension was stirred at room temperature overnight. The solvent was then removed under reduced pressure; the residue was adsorbed onto silica gel for column chromatography using 20 % acetone/hexane which gave colourless oil as a 8:1 mixture of atropisomers (23 mg, 86%). This compound exhibits spectral data that is identical to that reported in the literature.⁶

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS₃) δ : (major atropisomer): 8.24 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 4.8, 0.9 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 6.61 (1H, s), 4.48 (1H, dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz), 3.96 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.92 (3.7H, s, mixture of atropisomers), 3.66 (3H, s), 2.65-2.44 (2.6H, m, mixture of atropisomers), 2.33-2.23 (1.2H, m, mixture of atropisomers), 2.07-1.97 (1.2H, m, mixture of atropisomers).

Minor atropisomer: 7.94-7.89 (2H, m), 7.70 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 6.59 (1H, s), 4.84 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 3.95 (3H, s), 3.90 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.45 (2H, s).

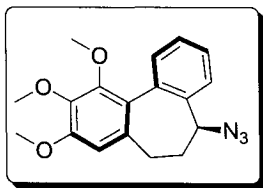
HPLC: 93% ee; column: chiralcel AD-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (major) retention time 6.63 min, 96.5%; (minor) retention time: 7.75 min, 3.5%.

$[\alpha]_D^{22}$ = -137.4 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 2936, 2101, 1598, 1455, 1237, 1112.

R_f (20% acetone/hexane): $\approx$ 0,30

(S)-7-Azido-1,2,3-trimethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptene (4.11)



To a stirred solution of **4.7** (80 mg, 0.266 mmol) and triphenylphosphine (139.7 mg, 0.533 mmol) in anhydrous toluene (1.6 mL) under argon was added $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot 2\text{Py}$ (61.2 mg, 0.200 mmol). Diisopropyl azadicarboxylate (107.7 mg, 103.2 μL , 0.533) was then added dropwise to the suspension. The suspension was stirred at room temperature overnight. The solvent was then removed under reduced pressure; the residue was adsorbed onto silica gel for column chromatography using 10 % acetone/hexane which gave colourless oil **4.11** as a 5:1 mixture of atropisomers. (65 mg, 76%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS) δ : (major atropisomer):, 7.59-7.55 (1H, m), 7.49-7.46 (1H, m), 7.42-7.30 (2H, m), 6.60 (1H, s), 4.46 (1H, dd, $J = 11.3, 6.7$ Hz), 3.92 (6H, s), 3.65 (3H, s), 2.61-2.44 (2.2H, m), 2.36-2.24 (1H, m), 2.04-1.96 (1H, m).

(minor atropisomer): 7.81 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.34-7.30 (2H, m), 6.58 (1H, s), 4.74 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.90 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.44 (2H, s), 3.08-3.01 (1H, m), 2.81-2.74 (1H, m)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS) (major atropisomers): 152.9, 150.9, 141.1, 137.1, 134.8, 133.8, 130.1, 127.5, 126.9, 126.5, 107.5, 61.1, 61.0, 61.0, 56.0, 39.0, 30.4.

(minor atropisomers): 152.7, 152.2, 140.7, 140.4, 136.5, 135.8, 132.3, 131.8, 129.3, 128.9, 128.5, 128.2, 126.2, 124.9, 105.6, 65.2, 60.6, 55.9, 38.8, 33.4, 30.6.

HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (M^+): 325.1426; Found: 325.1435.

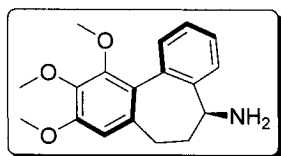
HPLC: 96.2 % ee; column: chiralcel AS-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 6.55 min, 1.9 %; (major) retention time: 7.38 min, 98.1 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -90.3$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2936, 2101, 1598, 1454, 1237, 1112.

Rf (10% acetone/hexane): $\approx 0,30$

(S)-7-Amino-6,7-dihydro-1,2,3trimethoxy-7H-dibenzo[a,c]cycloheptene.



To a stirred solution of **4.8** (51 mg, 0.157 mmol) in dry THF (1.6 mL) under argon was added a solution of LiAlH_4 1M in THF (0.24 mL, 0.235 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. 5 ml of water was then added dropwise followed by 5 mL of NaOH 10% followed by 5

mL of water. Ether was added and the aqueous phase was extracted. HCl 10 % was added to the organic phase and the mixture was stirred for 15 min. It was then extracted twice with ether. The organic layer was discarded and aqueous layer was treated with 10 % aqueous NaOH solution until a pH 12 was reached. The amine was extracted once with DCM and once with ether. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give a solid as a 15:1 mixture of atropisomers (41 mg, 87%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) δ: (major atropisomer):, 7.61 (1H, d, *J*= 7.2 Hz), 7.42 (1H, d, *J*= 7.2 Hz), 7.40-7.30 (2.3H, m, mixture of atropisomers), 6.59 (1H, s), 3.91 (6H, s), 3.62 (3H, s), 2.52-2.39 (2.2H, m, mixture of atropisomers), 2.34-2.22 (1.2H, m, mixture of atropisomers), 1.87 (2H, bs), 1.79-1.69 (1.1H, m, mixture of atropisomers).

(Minor atropisomer): 7.74-7.70 (1H, m), 7.54-7.52 (2H, m), 6.65 (1H, s), 3.86-3.84 (6H, m), 2.17 (2H, s),

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 152.6, 150.8, 142.5 (minor), 140.9, 135.9, 134.3, 131.8 (minor), 130.9 (minor), 129.9, 128.9 (minor), 128.3 (minor), 127.2, 126.7 (minor), 126.1, 124.9, 122.6, 107.8 (minor), 107.3, 68.1(minor), 61.1, 60.9, 60.6 (minor), 56.0, 50.8, 42.6, 31.2, 30.3 (minor), 28.9 (minor).

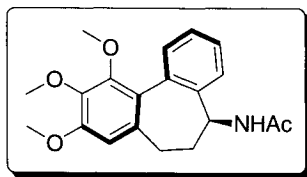
HRMS calculated for C₁₈H₂₁NO₃ (M⁺) 299.1521; Found: 299.1534.

Melting point °C (CHCl₃): 91-93.5

[α]_D²² = -43.5 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3318, 2932, 1596, 1453, 1240, 1146, 1103.

(-)-(S)-7-Acetamido-6,7-dihydro-1,2,3trimethoxy-7H-dibenzo[a,c]cycloheptene (4.12)



To a stirred solution of (S)-7-amino-6,7-dihydro-1,2,3trimethoxy-7H-dibenzo[a,c]cycloheptene (31 mg, 0.104 mmol) and DMAP (3 mg, 0.025 mmol) in DCM (1.0 mL) under argon were added acetic anhydride (12.7 mg, 11.8 μL, 0.124 mmol) and triethylamine (21.0 mg, 28.9 μL, 0.207 mmol). After 36h of stirring at room temperature the mixture was quenched with water and extracted twice with DCM. The organic layers were combined and washed with 10 % aqueous HCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residual solid was purified by column chromatography on silica gel using 40% acetone/hexane to give a white solid **4.12** as a 5:1 mixture of atropisomers (31.2 mg, 86%). ¹H NMR and ¹³C NMR in CDCl₃ for the major atropisomer are

identical are identical to that reported in the literature.⁶⁷ The atropisomer ratio is known to be solvent dependant. We were gratified to find that ¹H NMR in (CD₃)₂SO shows only one isomer proving purity product.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) δ: (major atropisomer): 7.52-7.47 (1.5H, m, mixture of atropisomers), 7.34-7.28 (3.4H, m, mixture of atropisomers), 6.57 (1H, s), 5.99 (1H, bs), , 4.88-4.80 (1H, m), 3.93 (3.6H, s), 3.90 (3H, s), 3.51 (3H, s), 2.51-2.37 (3.2H, m, mixture of atropisomers), 2.34-2.28 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.86-1.82 (1H, m).

(Minor atropisomer): 7.38-7.34 (1H, m), 6.67 (1H, s), 6.62 (1H, s), 5.27 (1H, s), 5.18-5.13 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.55 (1H, s), 2.18 (3H, s),

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO, 293K) δ: 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3), 3.48 (s, 2.6), 3.35 (s, 1.2H), 2.27-1.97 (m, 2.2H), 1.87 (bs, 3.8H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS) (major atropisomers and rotameres): 169.3, 152.7, 151.2, 141.3, 138.9, 135.9, 134.7, 134.4, 131.3, 130.2, 129.0, 127.2, 126.5, 124.9, 122.0, 61.3, 61.1, 56.1, 52.5, 49.2, 39.7, 30.5, 23.3.

(minor of atropisomers and rotameres): 168.0, 153.0, 152.0, 141.4, 139.1, 138.7, 134.8, 134.3, 134.0, 130.4, 127.7, 127.5, 127.3, 127.0, 125.8, 124.2, 122.9, 107.9, 61.2, 60.8, 60.6, 56.0, 53.3, 41.0, 40.4, 30.8, 30.4, 29.7, 29.3.

HRMS calculated for C₂₀H₂₃NO₄ (M⁺): 341.1627; Found: 341.1628.

HPLC: 96.2% ee; column: chiralcel OD-H; flow rate: 0.8 mL/min; eluant: 10% iPrOH/hexane: (minor) retention time: 11.04 min, 1.9 %; (major) retention time: 13.88 min, 98.1 %.

Melting point °C (ether): 185.2-187.6

[α]_D²² = -25.4 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3292, 2937, 1650, 1548, 1484, 1237, 1145, 1104.

R_f (40% acetone/hexane): ≈ 0,30

7. Appendice

Seul les spectres du produit menant à la synthèse de l'allocolchicine ont été rapportés ainsi que ceux du produit cyclisé menant à l'analogue du cycle C de l'allocolchicine. Les autres sont disponibles soit en ligne avec notre publication²⁸ ou encore en contactant Keith Fagnou.

