



HAL
open science

Approches vers la synthèse d'alcaloïdes : par insertion C-H et par une nouvelle réaction de fragmentation de cycloadduits de nitroso Diels-Alder

Rémy Campagne

► **To cite this version:**

Rémy Campagne. Approches vers la synthèse d'alcaloïdes : par insertion C-H et par une nouvelle réaction de fragmentation de cycloadduits de nitroso Diels-Alder. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS448 . tel-01665323

HAL Id: tel-01665323

<https://theses.hal.science/tel-01665323>

Submitted on 15 Dec 2017

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

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

Approches vers la Synthèse d'Alcaloïdes : par Insertion C-H et par une Nouvelle Réaction de Fragmentation de Cycloadduits de Nitroso Diels-Alder

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°571 sciences chimiques : molécules, matériaux,
instrumentation et biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : chimie

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 29 novembre 2017, par

Rémy Campagne

Composition du Jury :

Dr Philippe Dauban Directeur de recherche, CNRS (– ICSN)	Président
Pr Thomas Lecourt Professeur des universités, INSA Rouen (– COBRA)	Rapporteur
Pr Erwan Le Gall Professeur des universités, Université Paris-Est Créteil (– ICMPE)	Rapporteur
Dr Joëlle Prunet Senior lecturer, University of Glasgow (– school of chemistry)	Examineur
Dr Valérie Alezra Maître de conférences, Université Paris-Sud (– ICMMO)	Examineur
Pr Cyrille Kouklovsky Professeur des universités, Université Paris-Sud (– ICMMO)	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Même si la thèse est par essence une expérience humaine, professionnelle et scientifique individuelle, elle ne serait rien sans la participation, permanente et indispensable, de nombreuses personnes. C'est le moment d'exprimer à tout ce monde ma profonde gratitude.

Tout d'abord, je me dois de remercier l'Ecole Normale Supérieure de Paris-Saclay pour avoir financé cette thèse pendant trois ans.

Bien évidemment, je me dois de remercier très sincèrement Cyrille de la confiance qu'il m'a accordée, en construisant ce projet à dessein pour l'obtention d'un financement, et en me laissant une très grande liberté de travail.

Je dois impérativement remercier également Valérie, qui m'a encadré au quotidien pendant les deux dernières années de ma thèse avec rigueur mais aussi bienveillance et qui a su prendre à son compte ce projet au moment où Cyrille a dû consacrer beaucoup de temps à son poste à la SCF. J'ai aussi partagé des enseignements et des choses personnelles avec toi et ça a été un plaisir.

Je dois aussi remercier les professeurs Thomas Lecourt et Erwan Le Gall d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit, ainsi que le professeur Joëlle Prunet et le docteur Philippe Dauban d'avoir accepté de juger mon travail lors de ma soutenance.

Je tiens à remercier très chaleureusement Rike (n° 2) qui a travaillé pendant 6 mois sous ma supervision pour développer la troisième voie de synthèse alternative de la clivonine et qui a découvert la réaction de β -fragmentation. Je veux également remercier le Pr Huw M. L. Davies pour avoir accepté de collaborer avec nous et son étudiante Wenbin Liu pour avoir réalisé les essais de C-H insertion sur les produits que nous leurs avons envoyés avec des catalyseurs sélectifs.

Bien sûr, les autres permanents du laboratoire, Guillaume, Nicolas et Antoine, jouent un très grand rôle dans l'atmosphère du laboratoire, et pour toutes les discussions professionnelles et non professionnelles que j'ai eues avec eux, je voudrais les remercier chaleureusement. Notre gestionnaire Dominique Callas également, toujours présent pour tout !

Je voudrais également remercier tous ceux qui sont partis au cours de ma thèse mais avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à partager des moments professionnels et non-professionnels :

Natacha, Terry, Baby, Didier, Pauline, Anaïs et Raj. Et aussi les étudiants actuels du laboratoire, avec qui j'ai partagé beaucoup de très bons moments : Vincent, Yang, Antonin, Maxime, Dmytro, Ju, Ennaji et Yingchao. Tous sont des personnes très sympathiques, et certains resteront de très bons amis pour moi.

Je tiens également à remercier toutes les personnes de l'institut et de l'université avec lesquelles j'ai interagi, notamment mes collègues enseignants de la PCSO avec qui on a formé une super équipe pendant 3 ans, et la plateforme technique de l'institut, en particulier Régis pour les DRX, Amandine et Jean-Pierre pour le super service de RMN !

Je tiens aussi à remercier ma famille et mes proches qui ont beaucoup compté pour moi pendant ma thèse, et tout particulièrement ma sœur, mes parents et ma meilleure amie Friederike dont le soutien sans faille m'a beaucoup aidé dans les moments difficiles et m'ont permis de vivre beaucoup de beaux moments en dehors du laboratoire.

Enfin, je veux remercier tous les gens que j'ai oubliés mais qui ont alimenté mon intérêt pour la science et la chimie et qui de ce fait ont fortement contribué à la réussite de cette thèse.

TABLE des MATIERES

TABLE des ABBREVIATIONS	5
INTRODUCTION GENERALE	7
A) Les alcaloïdes amaryllidacés et la Clivonine	9
1) <i>Présentation et propriétés des alcaloïdes amaryllidacés</i>	9
a) La famille des alcaloïdes amaryllidacés	9
b) Les squelettes lycorine et homolycorine et leur biosynthèse	10
2) <i>Découverte de la clivonine et synthèses précédentes</i>	12
a) Présentation et propriétés biologiques	12
b) Synthèses précédentes de la clivonine	13
i) Synthèse d'Irie (n°1)	14
ii) Synthèses de Spivey (n°2, 3 et 4)	15
iii) Synthèse de Hong (n°5)	17
iv) Synthèse formelle de Sun (n°6)	18
v) Bilan des stratégies précédentes	19
B) Stratégie originale de synthèse de la Clivonine	21
1) <i>Rétrosynthèse et intérêt de la stratégie</i>	21
2) <i>Etat de l'art : réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective</i>	22
a) Généralités et historique	22
b) Les différents types de dérivés nitroso	23
c) Contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité	25
3) <i>Etat de l'art : réactions d'insertion C-H</i>	28
a) Définition, historique et généralités	28
b) Aspects mécanistiques et catalyseurs employés	31
c) Formation de γ -lactames de façon intramoléculaire	33
PREMIERE PARTIE : STRATEGIE INITIALE	37
A) Synthèse de l'intermédiaire diazo clé	37

1) Réaction nitroso Diels-Alder racémique et choix du groupement protecteur	37
a) Choix du groupement protecteur	37
b) Réaction de nitroso Diels-Alder racémique.....	38
2) Réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective	39
3) Coupure de la liaison N-O	40
a) Etat de l'art.....	40
b) Coupure de la liaison N-O.....	41
4) Transformations fonctionnelles vers l'intermédiaire clé	42
a) Stratégie de synthèse	42
b) Essais avec le groupement Boc	43
c) Essais avec le groupement carbamate de méthyle.....	44
5) Synthèse de la fonction diazo	47
a) Méthode de formation du diazo initialement choisie.....	47
b) Confirmation de l'obtention de l'intermédiaire diazo	48
B) Réactivité de l'intermédiaire clé en présence de complexes de rhodium.....	50
1) Utilisation de complexes de dirhodium commerciaux.....	50
a) Généralités sur les complexes de dirhodium	50
b) Décomposition du diazo 176 par les complexes commerciaux	51
2) Emploi de catalyseurs non commerciaux, plus contraignants stériquement	54
SECONDE PARTIE : STRATEGIES ALTERNATIVES	57
A) Tentative d'insertion C-H avant la coupure de la liaison N-O	57
1) Rétrosynthèse révisée.....	57
2) Synthèse du cycloadduit porteur d'un groupement diazoacétyle	58
3) Essais d'insertion C-H sur le cycloadduit bicyclique.....	59
B) Protection de la position allylique par époxydation de la double liaison	59
1) Choix de la méthode de protection.....	59
a) Éléments à prendre en compte.....	59
b) Rétrosynthèse révisée.....	60

2) <i>Etat de l'art : époxydation stéréosélective des alcènes</i>	62
3) <i>Voie de synthèse des substrats</i>	64
a) <i>Substrat avec l'azote méthylé</i>	64
b) <i>Substrat avec l'azote non méthylé</i>	66
4) <i>Formation et réactivité des diazos</i>	68
TROISIEME PARTIE : VOIE ALTERNATIVE à l'INSERTION C-H	71
A) Motivations et principe du changement de stratégie	71
1) <i>Principe du remplacement de l'étape d'insertion C-H</i>	71
a) <i>Concept de la nouvelle stratégie</i>	71
b) <i>Choix du groupement partant</i>	72
2) <i>Etat de l'art de la synthèse et de l'utilisation du diène 235</i>	73
3) <i>Rétrosynthèse de la clivonine, avec fermeture du cycle A par substitution nucléophile</i>	75
B) Synthèse des cycloadduits et études initiales de réactivité	76
1) <i>Synthèse de l'oxyde de benzène et des cycloadduits de nitroso Diels-Alder</i>	76
2) <i>Etudes de la cyclisation des cycloadduits époxydés</i>	77
a) <i>Cyclisation directe</i>	77
b) <i>Autres essais vers la cyclisation directe</i>	79
c) <i>Essais de l'ouverture de l'époxyde par des nucléophiles externes</i>	81
C) Réaction des cycloadduits époxydés avec les organolithiens	82
1) <i>Premières observations et compréhension du mécanisme</i>	82
a) <i>Réaction du cycloadduit 236 avec le méthyllithium</i>	82
b) <i>Compréhension de la réaction et proposition de mécanisme</i>	83
2) <i>Première étude de l'influence des conditions réactionnelles</i>	85
3) <i>Emploi d'autres groupes protecteurs sur l'atome d'azote</i>	87
a) <i>Emploi du groupement carbamate de méthyle</i>	87
b) <i>Emploi du groupement Boc</i>	89
4) <i>Extension de la réaction à des substrats ne comportant pas d'époxyde</i>	91
a) <i>Substrats comportant deux atomes d'hydrogène</i>	91

b) Substrats comportant une autre fonctionnalisation que l'époxyde	93
CONCLUSION GENERALE et PERSPECTIVES	97
PARTIE EXPERIMENTALE	103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	141

TABLE des ABREVIATIONS

Ac	Acétyl
Acac	Acétylacétonate
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	Azo <i>bis</i> isobutyronitrile
Alloc	Allyloxycarbonyl
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
Cap	Caprolactamate
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Coll.	Collaborateurs
COSY	Spectroscopie par corrélation
DCM	Dichlorométhane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DiBAI-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimide
DiPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	<i>N,N</i> -4-Diméthylaminopyridine
DMDO	Diméthylodioxyrane
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DRX	Diffraction des rayons X
e.d.	Excès diastéréoisomérique
e.e.	Excès énantiomérique
equiv.	Équivalent
ESI	Ionisation par électronébuliseur
Et	Ethyl
Fmoc	9-Fluorénylméthoxycarbonyl
GP	Groupement protecteur
HG II	Catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération
HMBC	Spectroscopie par corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples
HMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure

HMPA	Hexaméthylphosphotriamide
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
HSQC	Spectroscopie par corrélation hétéronucléaire à quantum unique
LDA	Diisopropylamidure de lithium
mCPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	Méthyl
mol%	Pourcentage en quantité de matière
MOM	Méthoxyméthyl
m.p.	Point de fusion
Ms	Méthanesulfonyl
MW	Masse moléculaire
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY	Spectroscopie par effet Overhauser nucléaire
PE	Ether de pétrole, fraction de point d'ébullition 40-60 °C
Pfb	perFluorobutyrate
Pd/C	Palladium sur carbone
Ph	Phényl
Piv	Pivalate
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyl
Pr	Propyl
quant.	Quantitatif
r.d.	Ratio diastéréoisomérique
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
r.t.	Température ambiante
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl
Tf	Trifluorométhanesulfonyl
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyl
TLC	Chromatographie sur couche mince
TMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridure
TMS	Triméthylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyl
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyl
UV	Ultraviolet

Après une présentation de la clivonine et de ses propriétés, ainsi que de notre stratégie et d'un résumé de la bibliographie existante concernant nos deux réactions clés, nous rapporterons dans une première partie nos résultats avec la réaction de nitroso Diels-Alder et la synthèse de l'intermédiaire précédant l'étape d'insertion C-H, puis nos résultats d'insertion C-H avec ces substrats.

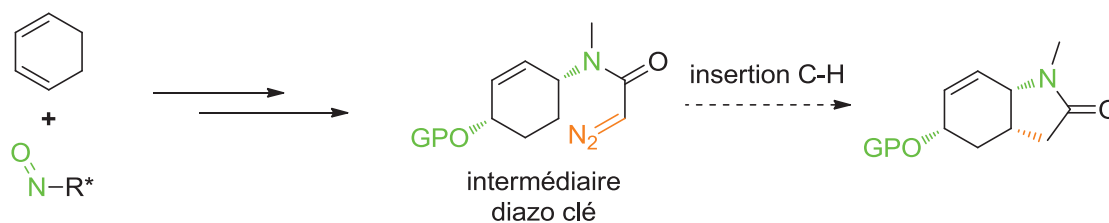


Schéma C : Première synthèse

Dans une deuxième partie, nous rapporterons les modifications de la stratégie que nous avons employées pour circonvier aux difficultés rencontrées pour réaliser la réaction d'insertion C-H de façon régiosélective sur notre substrat.



Figure D : Intermédiaires diazo clés alternatifs

Enfin, dans une troisième partie nous rapporterons notre stratégie de synthèse n'employant plus d'insertion C-H, ainsi que la manière dont l'étude de cette voie nous a menés à la découverte d'une nouvelle réaction de fragmentation des cycloadduits de nitroso Diels-Alder.

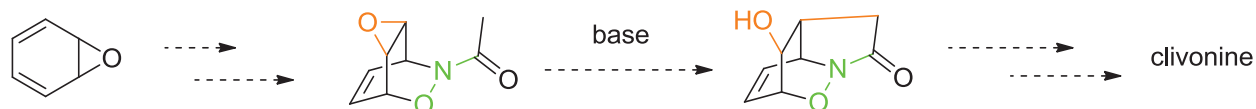


Schéma E : Fermeture de cycle sans insertion C-H pour la synthèse de la clivonine

CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE

A) Les alcaloïdes amaryllidacés et la Clivonine

1) Présentation et propriétés des alcaloïdes amaryllidacés

a) La famille des alcaloïdes amaryllidacés

Les substances naturelles sont depuis des millénaires une source indispensable de traitements médicaux pour les hommes et même pour certains animaux sauvages. Longtemps empirique et basée sur des extraits végétaux ou animaux au contenu chimique totalement inconnu, la recherche dans ce domaine a explosé au cours du XXème siècle, portée par l'apparition et le perfectionnement de nouvelles méthodes de séparation et d'analyse toujours plus efficaces. De fait, les substances naturelles décrites aujourd'hui sont extrêmement nombreuses, et si certaines présentent des structures exceptionnelles, de nombreuses familles de substances aux structures voisines (impliquant le plus souvent une origine biosynthétique commune, et donc généralement une présence dans les mêmes espèces ou familles biologiques) ont été créées pour les classer.

La famille des alcaloïdes amaryllidacés est l'une d'entre elles. Riche de plus de 500 composés actuellement décrits, elle regroupe des alcaloïdes que l'on peut notamment extraire des plantes de la famille des amaryllidacées, et plus précisément de la sous-famille des amaryllidoidées, qui comprend environ 800 espèces décrites dans 60 genres, couvrant l'ensemble des continents à l'exception des zones climatiques froides et tempérées de l'hémisphère nord.¹ Parmi ces espèces on retrouve de nombreuses plantes d'ornement telles que les jonquilles, les amaryllis ou les perce-neiges. Si ces composés sont supposés être issus d'une même voie biosynthétique, ils arborent des structures parfois assez différentes les unes des autres, que l'on peut classer en onze sous-types en fonction de leur squelette carboné (figure 1). Cette famille fait l'objet de revues régulières, preuve de son intérêt chimique et pharmaceutique.²

En effet, parmi ces alcaloïdes on retrouve de nombreuses molécules possédant des propriétés biologiques intéressantes, notamment antifongiques, antivirales et anti-tumorales. En particulier, c'est dans cette famille que l'on trouve la galanthamine **9**, un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase qui constitue le principe actif du médicament Réminyl® commercialisé par Janssen pour le traitement des troubles de la mémoire et en particulier des formes légères de la maladie d'Alzheimer.¹

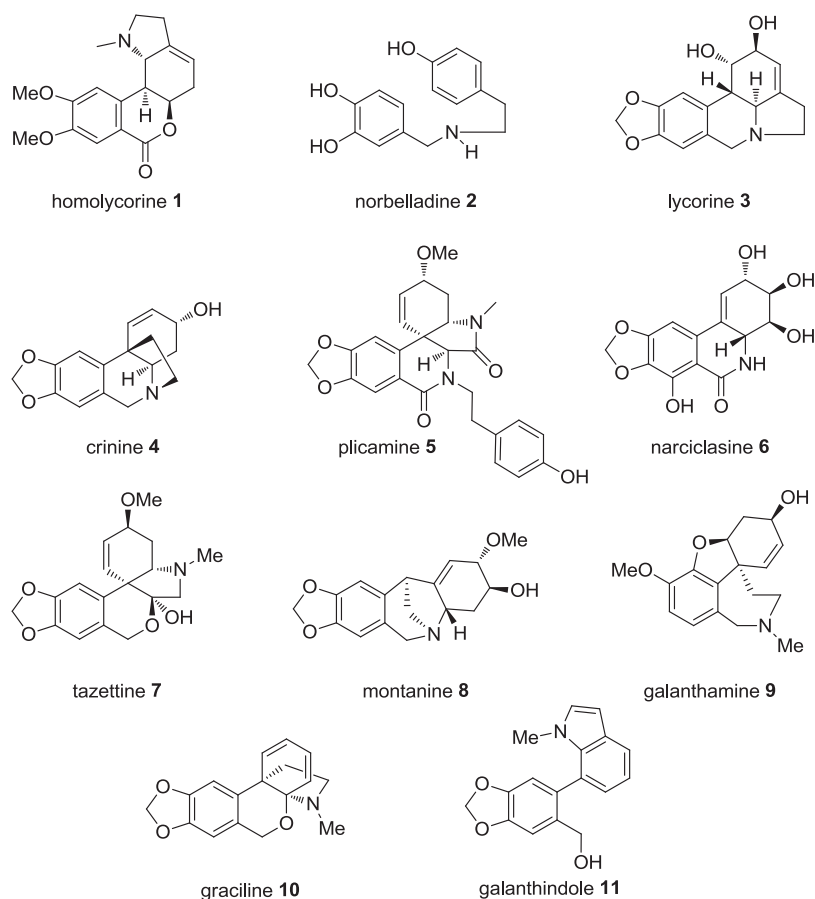


Figure 1 : Les onze sous-types d'alcaloïdes amaryllidacés

b) Les squelettes lycorine et homolycorine et leur biosynthèse

Parmi les différents sous-types, ceux de l'homolycorine **1** et de la lycorine **3** ont fait l'objet de recherches approfondies. En effet, ils comprennent de nombreux composés aux propriétés biologiques variées : la lycorine est, à l'instar de la galanthamine **9**, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, mais aussi un antiviral, anti-tumoral, antifongique, antipaludéen et anti-inflammatoire ; plusieurs composés du sous type de l'homolycorine présentent des propriétés anti-tumorales et peuvent complexer l'ADN, tandis que l'homolycorine elle-même s'est révélée avoir une activité antirétrovirale.¹ Leurs squelettes sont très voisins, ne différant que par la position de la fermeture du cycle C, sur une fonction alcool du cycle B ou sur l'azote du cycle A, respectivement (figure 2).

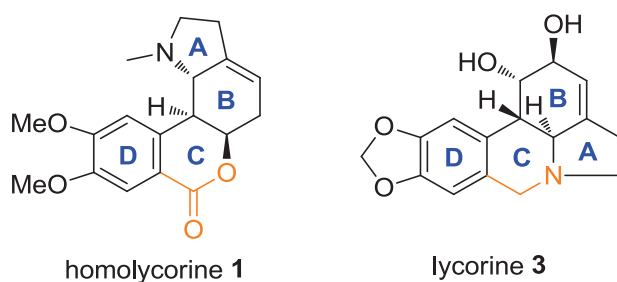


Figure 2 : Comparaison structurale de la lycorine et de l'homolycorine

La biosynthèse supposée du squelette homolycorine commence par la formation du dérivé **16** de la norbelladine **2** (schéma 1).

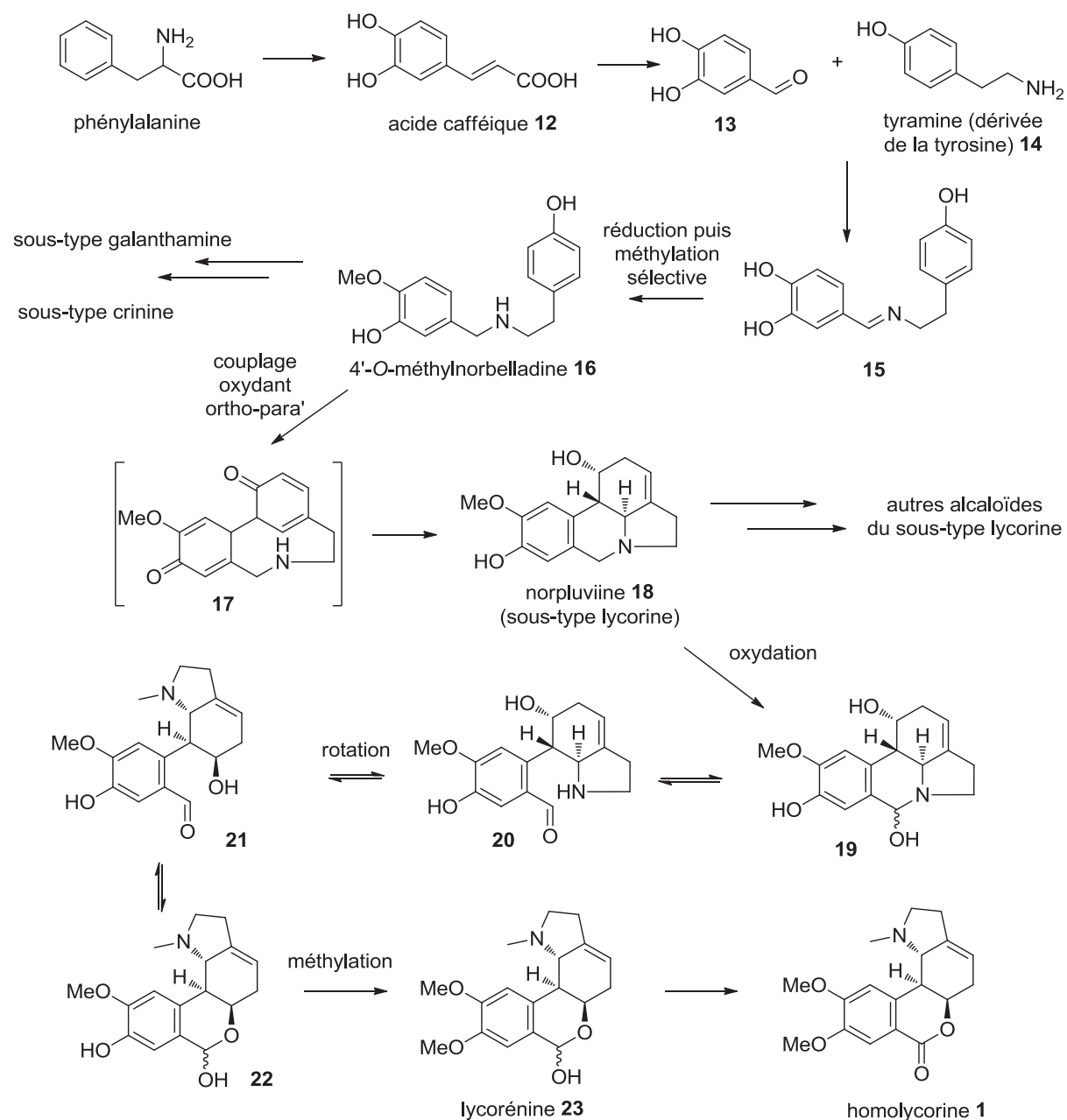


Schéma 1 : Origine biosynthétique du squelette homolycorine

Ces composés au squelette bicyclique sont formés par condensation d'un dérivé de l'acide caféique **12** (lui-même issu de la phénylalanine) et de la tyrosine et sont considérés comme les précurseurs de plusieurs sous-types d'alcaloïdes amaryllidacés, formés au moyen de couplages oxydants intramoléculaires. Le contrôle de la régiosélectivité de ces couplages permet l'accès notamment aux sous-types galanthamine, crinine et lycorine. Le squelette lycorine **18** est obtenu par le couplage en ortho-para' et l'oxydation de la position benzylique permet l'ouverture du cycle C et la formation de la lactone (via le lactol) du squelette homolycorine.¹ Cette interconversion proposée par Barton en 1960 a été corroborée par son utilisation au cours d'une synthèse totale (cf. 2)b)ii) ci-dessous).³

Parmi les nombreux alcaloïdes du sous-type homolycorine, la clivonine **4** présente une structure spécifique qui a attiré notre intérêt.

2) Découverte de la clivonine et synthèses précédentes

a) Présentation et propriétés biologiques

La clivonine a été isolée en premier lieu des bulbes de *Clivia miniata* Regel par l'équipe de Wildman en 1956 avec un rendement de 0.07%, équipe qui a également déterminé la structure de la molécule mais n'a pas émis d'hypothèse quant à sa stéréochimie.⁴ Une première proposition erronée a été émise en 1965⁵ et la stéréochimie correcte a finalement été proposée par l'équipe de Jeffs en 1967 après des études RMN plus avancées.⁶ Elle présente plusieurs différences notables avec l'homolycorine : en premier lieu, absence de double liaison C-C dans le cycle B, impliquant une conformation différente dans l'espace, présence d'une fonctionnalisation de type 1,4-cis aminoalcool et protection du diphenol par un groupement méthylène au lieu de deux méthyles (figure 3). En outre, les quelques études d'activité biologique ayant évalué la clivonine n'ont pour l'heure, et contrairement à de nombreux autres composés des sous-types lycorine et homolycorine, pas mis en évidence de propriétés biologiques pour ce composé hormis une capacité (partagée par une large proportion de composés de ces deux sous-types) à induire l'apoptose de cellules modèles de la leucémie des lymphocytes T.⁷ Cependant, ces études ne peuvent être exhaustives et les propriétés biologiques déjà rapportées au sein de ces sous-types permettent d'espérer que la clivonine ou ses analogues puissent posséder des propriétés biologiques encore non découvertes, et potentiellement très différentes de celles des autres alcaloïdes du sous-type homolycorine, du fait de ses spécificités structurales. De ce fait, la mise au point de voies de synthèse efficaces de la clivonine et de ses

analogues ou diastéréoisomères présente un intérêt thérapeutique certain, en addition à l'intérêt purement synthétique apporté par le cycle B possédant cinq carbones asymétriques.

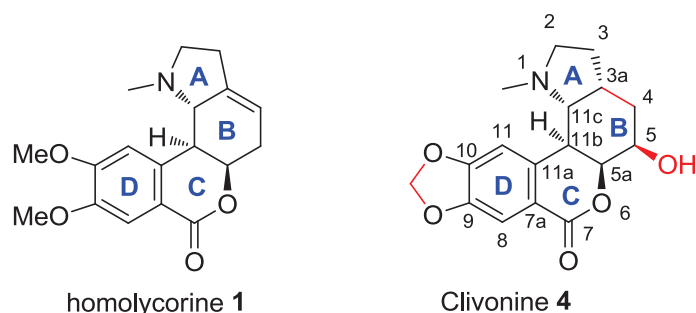


Figure 3 : La clivonine et ses différences par rapport à l'homolycorine

b) Synthèses précédentes de la clivonine

Les alcaloïdes des sous types de la lycorine et de l'homolycorine ont fait l'objet de nombreux travaux de synthèse totale. Des stéréoisomères de la clivonine ont en particulier été synthétisés : son énantiomère non naturel,⁸ la clividine **32** (un diastéréoisomère)⁹ et l'épimère en 5a de la clivonine, notamment (figure 4).¹⁰ La clivonine elle-même a fait l'objet à ce jour de 5 synthèses totales (dont 4 pour la clivonine racémique) et une synthèse formelle (tableau 1).

Tableau 1 : les différentes synthèses totales de la clivonine

N°	Année	Auteur	Etapes	Rendement	Forme obtenue
1	1973	Irie ⁹	14	0.43%	Racémique
2	2010	Spivey ³	17	4.7%	Racémique
3	2011	Spivey ¹¹	19	1.9%	Racémique
4	2011	Spivey ¹¹	25	0.82%	Enantiopure
5	2015	Hong ¹²	12	8.8%	Racémique
6	2017	Sun ¹³	21	0.65%	Enantiopure (synthèse formelle)

Les différentes synthèses de Spivey (n° 2, 3 et 4) partagent une stratégie commune et ne diffèrent que par leurs dernières étapes. La synthèse formelle de Sun (n°6) s'achève sur un intermédiaire décrit par Hong et Spivey (n°4). Dans la table, le nombre d'étapes et le rendement global tiennent compte des 5 étapes nécessaires pour finir la synthèse suivant la stratégie de Hong, la stratégie de Spivey étant moins efficace. Néanmoins, cette synthèse permet l'obtention d'un composé énantiopur. La synthèse de Hong (n°5) se démarque des autres synthèses en introduisant le cycle aromatique D en fin de synthèse.

i) Synthèse d'Irie (n°1)

La synthèse d'Irie débute par la formation du cycle B au moyen d'une réaction de Diels-Alder entre l'acide fumarique et un diène **25** généré in situ à partir du produit d'allylation du pipéronal **24** (schéma 2). Le mélange d'anhydrides obtenu **26** contenant principalement le produit avec la jonction de cycle *trans*, non désiré, est épimérisé puis une série de transformations fonctionnelles permet la construction du cycle A en 8 étapes. L'alcool benzylique est alors installé en deux étapes via une chlorométhylation de type Friedel-Crafts. La réduction de l'uréthane et de l'acétate par LiAlH_4 suivie par la dihydroxylation de la double liaison par le tétraoxyde d'osmium conduit à un mélange 1.1 :1 des deux diols diastéréoisomères **30** et **31**. L'oxydation de l'alcool benzylique de chacun de ces diols par MnO_2 permet finalement la synthèse de la clivonine **4** et de la clividine **32** en 14 étapes.

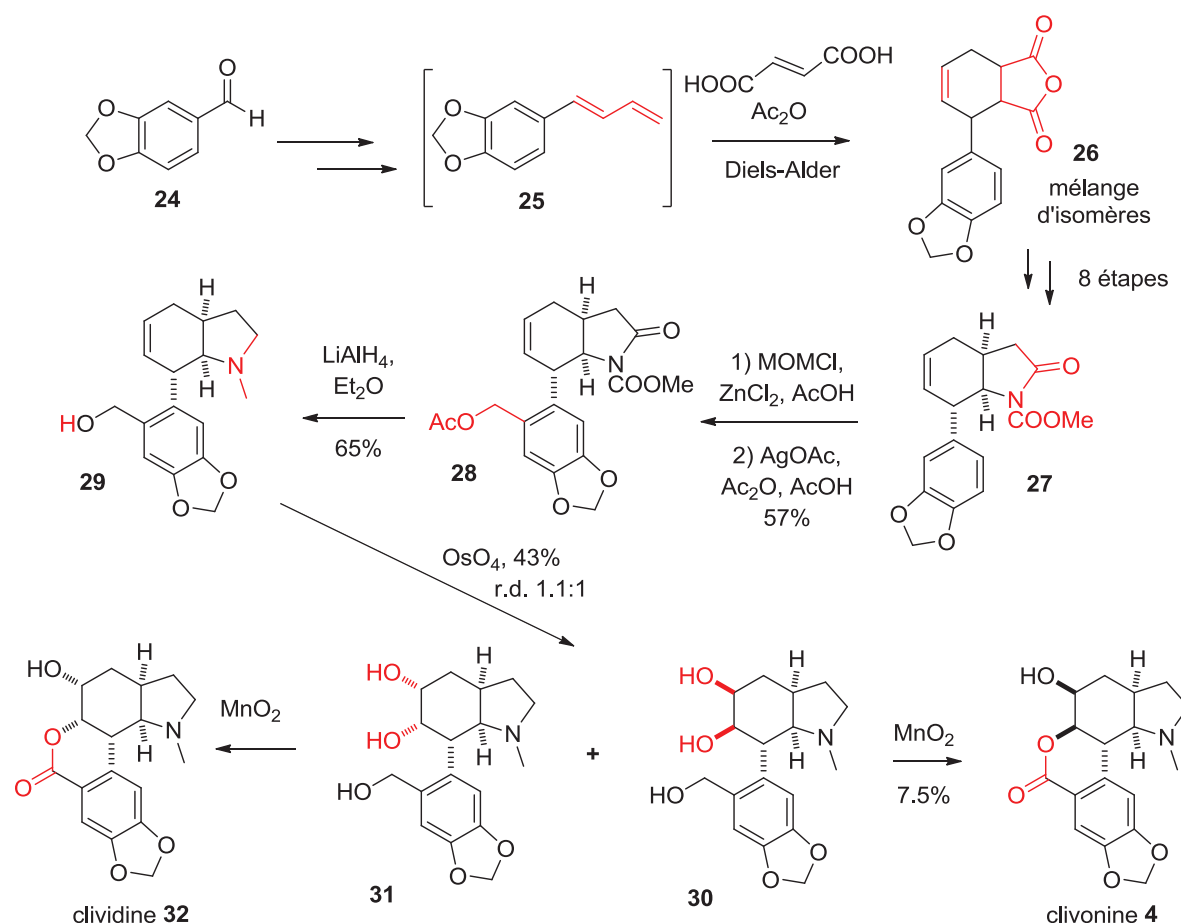


Schéma 2 : Première synthèse de la clivonine par Irie

ii) Synthèses de Spivey (n°2, 3 et 4)

Les trois synthèses décrites par Spivey ne diffèrent que par leurs dernières étapes. En effet, à partir d'un même intermédiaire commun **40**, trois stratégies pour finir la synthèse, en 5, 7 et 9 étapes, ont été décrites.

Le point de départ des trois synthèses est la cétone cyclique insaturée **35**. La fonction 1,2-diol de la clivonine est déjà en place sur les carbones 5 et 5a et le cycle B est déjà formé. Ce composé peut être synthétisé de façon racémique en deux étapes depuis le diol **33** (schéma 3). Il peut également être synthétisé de façon énantiopure en quatre étapes à partir du diol chloré énantiopur et commercial **34**.¹⁴ Le groupe benzodioxole est introduit par une addition 1,2 totalement diastéréosélective du lithien correspondant sur la cétone et le centre 3a est installé de façon diastéréosélective par un réarrangement de Ireland-Claisen. Après 3 étapes de modifications fonctionnelles, le cycle A est fermé par une rétro-élimination de Cope diastéréosélective et l'hydroxylamine **39** est réduite pour mener à l'intermédiaire commun **40** en 9 étapes et 49% de rendement depuis la cétone insaturée **35**.

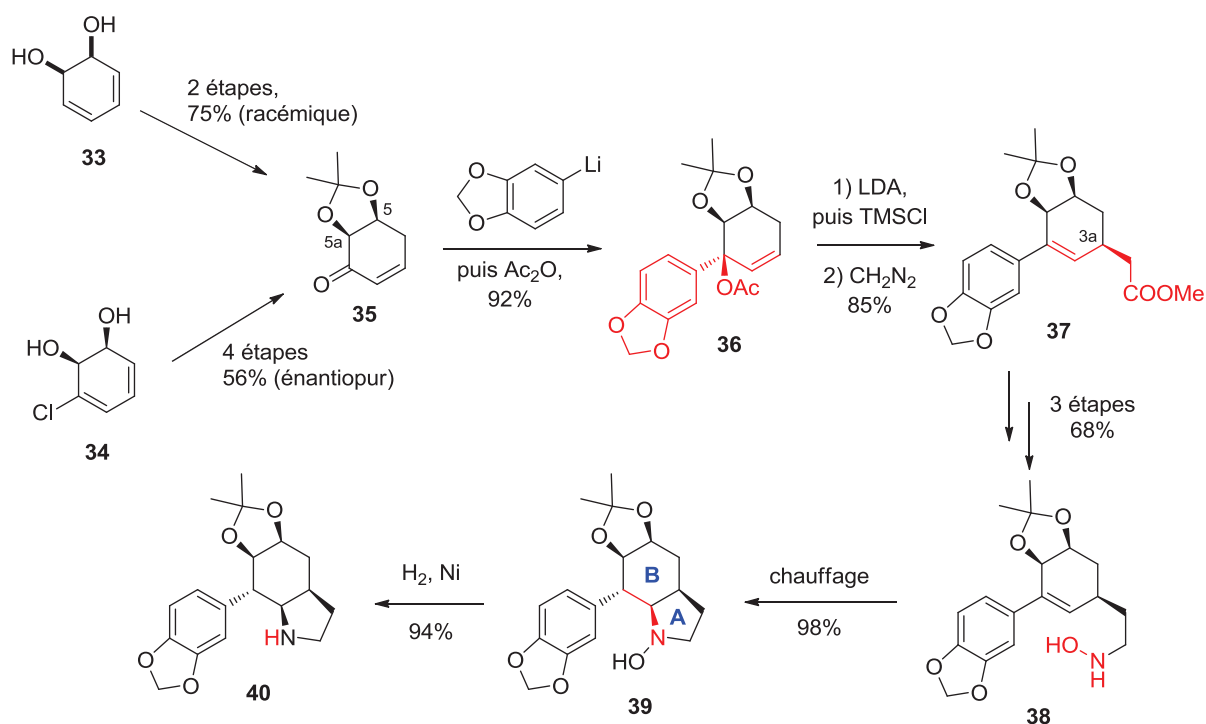


Schéma 3 : Synthèse de l'intermédiaire commun des trois synthèses de Spivey

La synthèse de 2010 (n°2) se poursuit par une *N*-formylation puis une réaction de Bischler-Napieralski permettant d'installer le carbone benzylique 7 et de construire un squelette du sous-type lycorine **41** (schéma 4). L'iminium est ensuite hydraté en présence de carbonate de césium, méthylié in situ et le passage de la solution au travers d'une colonne de silice dopée au carbonate d'argent

permet l'oxydation de l'aldéhyde intermédiaire **42** en acide carboxylique et sa lactonisation spontanée pour conduire à la clivonine en 5 étapes et 13% de rendement. Ce résultat a permis de prouver la vraisemblance de l'hypothèse selon laquelle la biosynthèse du squelette homolycorine passerait par des composés intermédiaires possédant un squelette lycorine (cf. A)1)b)).

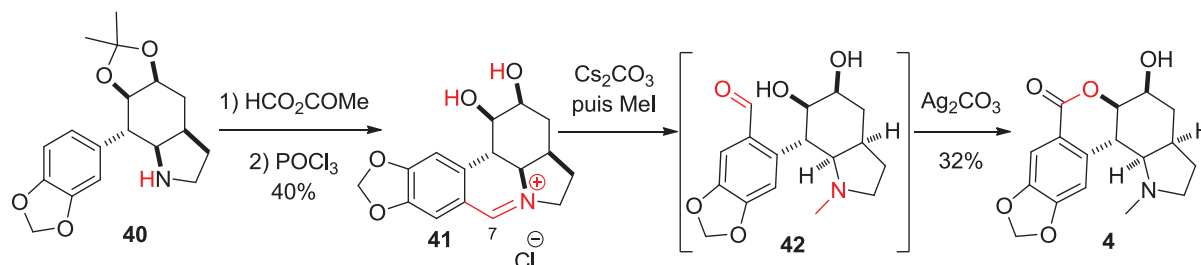


Schéma 4 : Première fin de la synthèse de la clivonine par Spivey

Une voie alternative proposée en 2011 (n°3) se poursuit par la protection de l'amine secondaire sous forme de *para*-chlorobenzamide (schéma 5). La bromation du cycle aromatique est réalisée de façon très régiosélective sans assistance de l'atome d'azote et permet d'obtenir l'aldéhyde benzylique **44** avec 64% de rendement par échange halogène métal dans et piégeage par du DMF. La déprotection de l'acétonide suivie par l'oxydation de l'aldéhyde et la lactonisation spontanée permet d'obtenir la clivonine *N*-benzylée **45** avec un rendement de 82%. La débenzylation et la méthylation finale de l'amine sont réalisés en une seule étape pour conduire à la clivonine en 7 étapes et 5.1% de rendement depuis l'intermédiaire commun **40**.

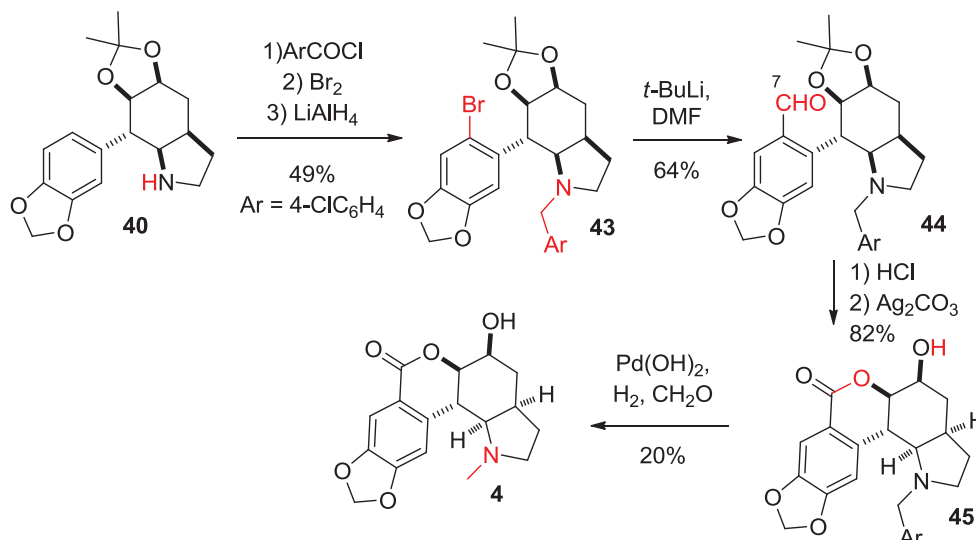


Schéma 5 : Fin de synthèse alternative de la clivonine par Spivey

Une troisième voie de synthèse a été utilisée pour l'obtention de la clivonine énantiopure (n°4). Il s'agit d'une variante de la première voie de synthèse (n°2), où la protection de l'amine sous forme de carbamate de méthyle **45** permet la construction d'un squelette lycorine **46** en 3 étapes et

82% de rendement (schéma 6). L'amine est débenzylée par une coupure de type Braun, conduisant à un chlorure benzylique **47** très similaire à un intermédiaire d'Irie (entre **26** et **27**). L'oxydation en aldéhyde benzylique est réalisée par l'oxyde de triéthylamine, et après réduction par LiAlH₄ et réoxydation sélective de l'aldéhyde par le DMP puis par le chlorite de sodium, l'hydrolyse de l'acétonide permet là encore la formation spontanée de la lactone et l'obtention de la (+)-clivonine en 9 étapes et 4% de rendement.

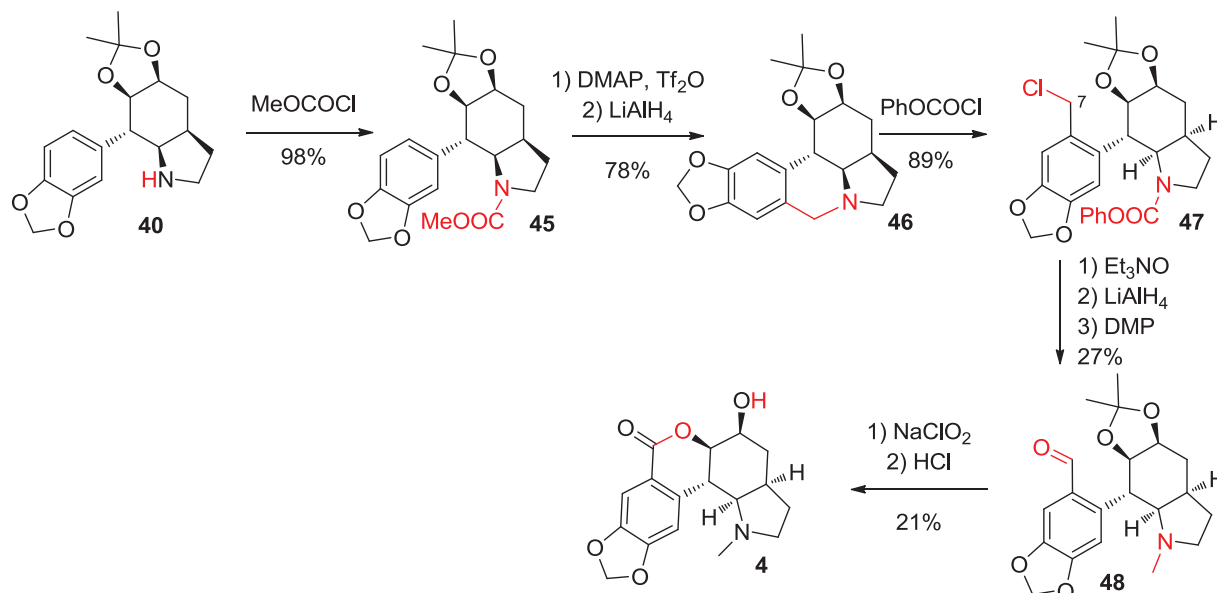


Schéma 6 : Fin de la synthèse de la clivonine énantiopure par Spivey

iii) Synthèse de Hong (n°5)

La synthèse de Hong est basée sur la formation simultanée et précoce des cycles A et B par une cycloaddition intramoléculaire [4+2] d'un amidofurane **50** (IMDAF) (schéma 8).¹⁵ Lorsque l'acide insaturé employé est l'acide vinylacétique, le tricycle **51** est obtenu avec un rendement de 55%. L'activation de l'acide, la *N*-acylation et la cycloaddition ont lieu au cours de la même étape. L'ouverture du cycle dihydrofurane par SnCl₂ dans l'acétone conduit à l'acétonide **52** et la partie aromatique de la clivonine est introduite par réaction avec un chlorure d'acide **53** après coupure du groupement Boc. La réaction avec Bu₃SnH permet la fermeture du cycle C du squelette lycorine en conditions radicalaires, et une double réduction par BH₃ permet d'obtenir un des intermédiaires de la synthèse de Spivey (n°4) **46**. De façon analogue à la stratégie de Spivey, le cycle C est ouvert en présence de chloroformiate de benzyle avec 82% de rendement et le chlorure benzylique **55** est converti en acide benzoïque **56** en deux étapes. La déprotection de l'acétonide suivie de la lactonisation spontanée permet d'obtenir la clivonine protégée **57** avec un rendement de 92%. Enfin, la déprotection du carbamate de benzyle et la méthylation de l'azote sont réalisées en une seule étape pour conduire à la clivonine avec 50% de rendement (75% basé sur le substrat de départ

recupéré). Cette synthèse est la plus efficace parmi celles déjà publiées, permettant l'obtention de la clivonine en 12 étapes et 8,8% de rendement global, mais conduit à la clivonine racémique.

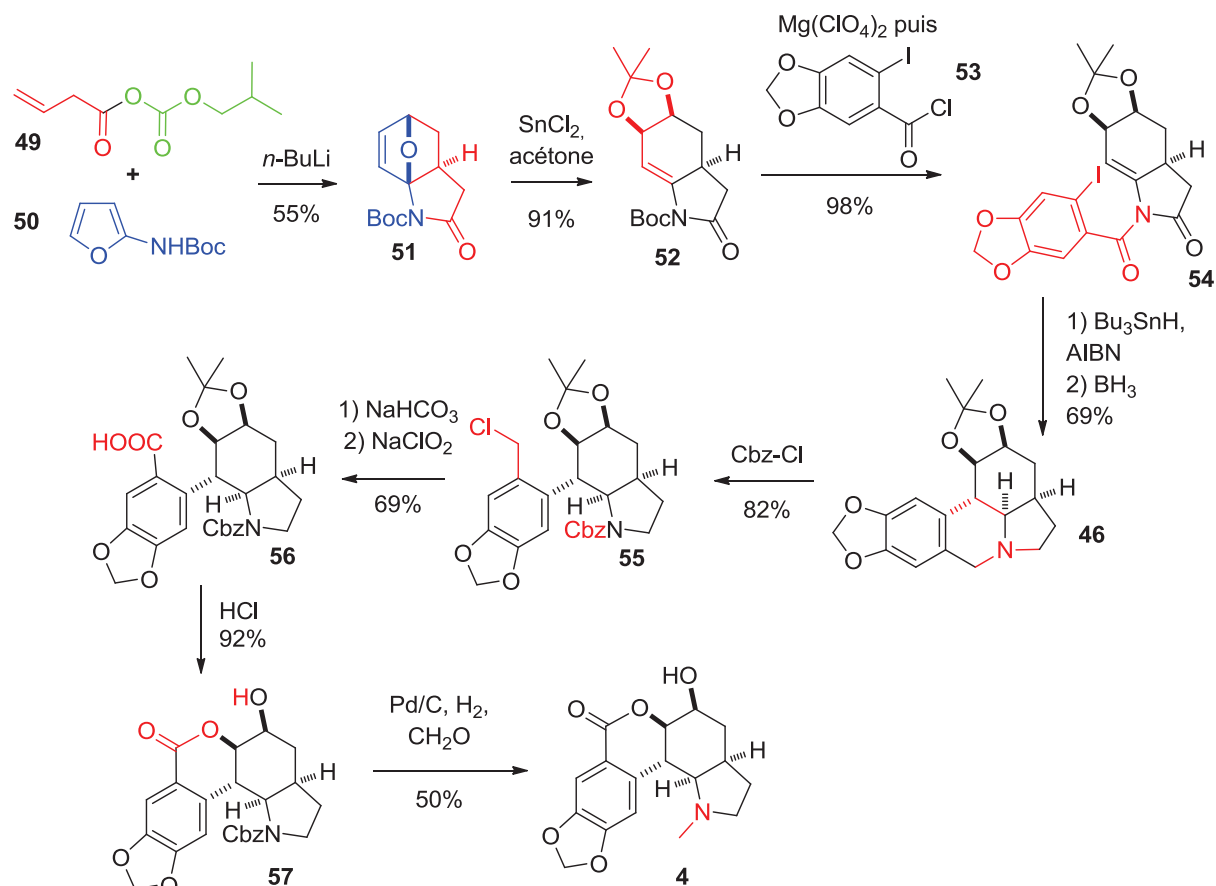


Schéma 7 : Synthèse de la clivonine par Hong

iv) Synthèse formelle de Sun (n°6)

En 2017, à la suite de ses travaux sur la synthèse de molécules du sous-type lycorine, le groupe de Sun a publié une synthèse énantiosélective d'un composé au squelette lycorine **66** employé comme intermédiaire dans la synthèse de la clivonine énantio pure par Spivey (schéma 6), et de la synthèse de la clivonine racémique par Hong (schéma 7), ce qui constitue donc une synthèse formelle de la clivonine (schéma 8). La synthèse de l'intermédiaire commun **66** est une synthèse convergente, l'étape clé étant une cinnamylation diastéréosélective catalysée au palladium permettant d'installer le cycle aromatique et de construire le cycle C du squelette lycorine en une étape. Le partenaire alcène **61** peut être obtenu en une étape à partir du bromoaryle correspondant tandis qu'une synthèse énantiosélective de 8 étapes permet d'obtenir le partenaire sulfényl-imine **60** avec un rendement de 27%. L'addition sur la sulfényl-imine **60** d'un organozincique, formé par transmétallation à partir d'un complexe π -allylique de palladium issu de **61**, est totalement diastéréosélective. Elle est contrôlée exclusivement par la chiralité sur l'atome de soufre. Après

élimination de l'auxiliaire chiral, le cycle B est fermé par métathèse cyclisante et le cycle A par substitution nucléophile. La dihydroxylation de Sharpless de la double liaison produit un mélange de diastéréoisomères **65** et **66** en raison d'une compétition entre le contrôle par le substrat et le contrôle par le réactif. L'isomère souhaité **66** est obtenu avec un rendement de 22% après protection alors que l'isomère non désiré **65** est obtenu avec 51% de rendement (avec l'AD-mix- β , ce sont 8% et 65% respectivement) après protection. La suite de la synthèse est décrite dans le schéma 7 et permet la synthèse de la clivonine en 6 étapes et 25% de rendement depuis l'intermédiaire commun **66**.

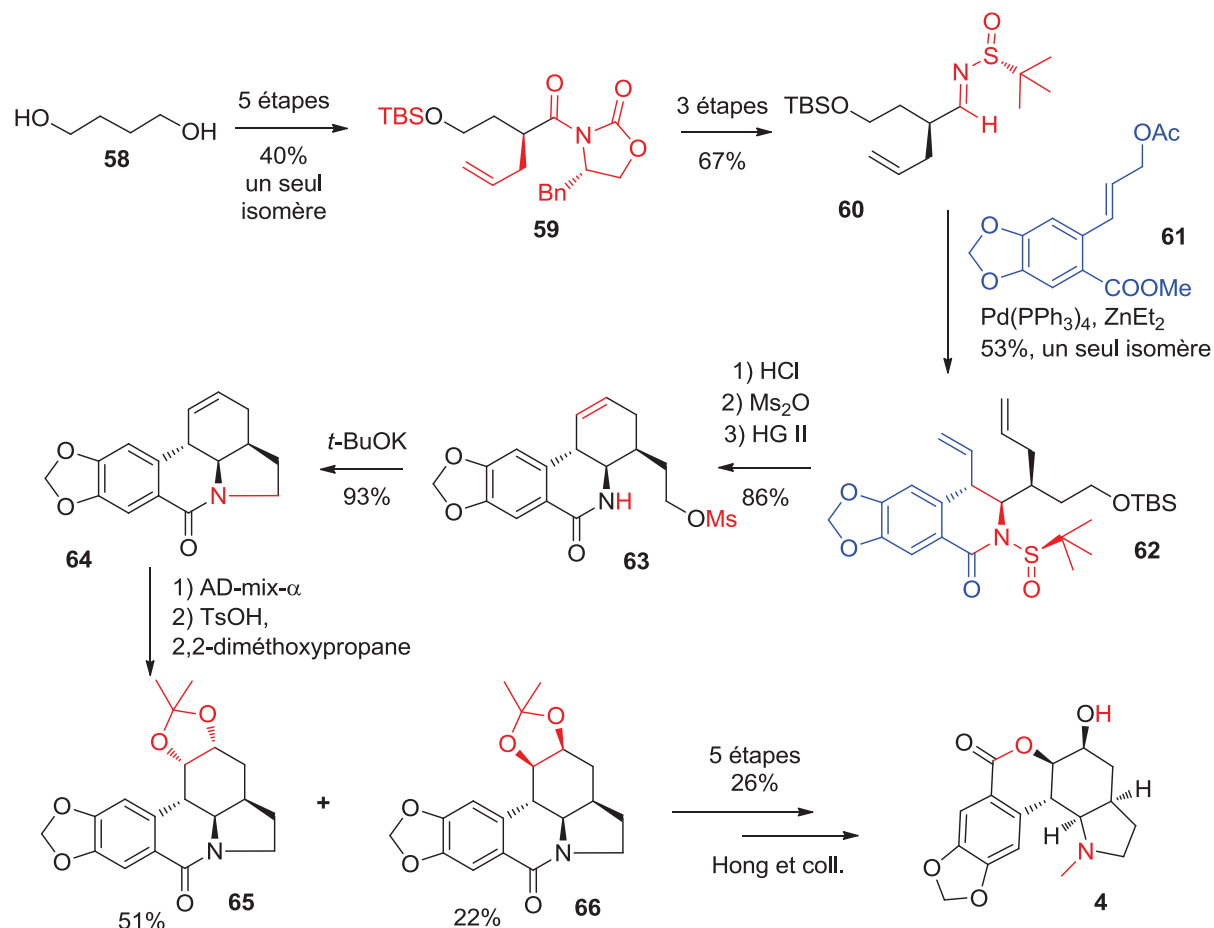
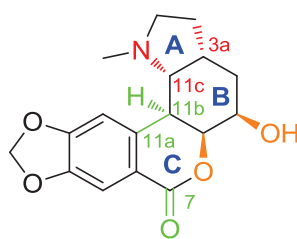


Schéma 8 : Synthèse formelle de la clivonine par Sun

v) Bilan des stratégies précédentes

De toutes ces synthèses on peut dégager plusieurs points de passage obligé que l'on peut utiliser pour comparer les synthèses : L'installation du carbone asymétrique 3a, la fermeture des cycles A et B, l'introduction du carbone benzylique 7, l'insertion de la partie aromatique, et la formation du diol (figure 4).



Clivonine 4

Figure 4 : la clivonine et les éléments clés de sa synthèse

La formation du diol est réalisée en fin de synthèse dans les stratégies d'Irie et Sun par dihydroxylation (simplement avec OsO_4 ou avec le réactif de Sharpless respectivement), avec dans les deux cas une stéréosélectivité non contrôlée. En revanche, dans les stratégies de Hong et Spivey la formation du diol est très précoce, le diol étant même présent dans le substrat de départ des synthèses de Spivey.

L'introduction du carbone benzylique 7 est en général réalisée en fin de synthèse. Dans les synthèses n°2 et 4 de Spivey, il est introduit par assistance de l'azote du cycle A, via la formation d'un squelette lycorine qui est ensuite isomérisé en squelette homolycorine. Dans les synthèses de Hong et Sun le carbone est déjà présent sur la partie aromatique lors de son introduction et est utilisé à cette fin, ce qui implique également un passage par un squelette lycorine. En revanche, dans la synthèse n°3 de Spivey et celle d'Irie, il est introduit par alkylation directe du cycle aromatique et aucun intermédiaire au squelette lycorine n'est requis.

L'introduction de la partie aromatique, justement, est réalisée de façon très précoce, et d'abord via la liaison C11a-C11b dans la synthèse d'Irie et celles de Spivey. En revanche dans les synthèses de Hong et Sun, une liaison entre le C7 et l'amine du cycle A est d'abord réalisée, en fin de synthèse. Dans la synthèse de Hong la formation de la liaison C11a-C11b est réalisée ultérieurement par voie radicalaire, tandis que dans la synthèse de Sun les deux liaisons sont formées au cours de la même étape.

Le cycle B est d'une manière générale le premier cycle formé dans toutes les synthèses. Il est présent dans le substrat de départ des synthèses de Spivey et est formé dès la première étape dans les synthèses de Hong et Irie, à chaque fois au moyen d'une cycloaddition [4+2]. En revanche, dans la synthèse formelle de Sun, la formation de ce cycle intervient assez tard, par métathèse cyclisante.

Le cycle A est souvent fermé après le cycle B. Sa construction implique la formation de deux carbones asymétriques : 11c et 3a. Ce cycle est formé au début de la synthèse dans les stratégies de Hong et Irie (dans cette dernière stratégie plusieurs étapes sont nécessaires mais les deux carbones asymétriques sont installés dès la première étape). Dans les synthèses de Spivey, le carbone 3a est formé en premier par un réarrangement de Ireland-Claisen, la fermeture du cycle et l'installation du carbone 11c étant réalisées simultanément par une élimination rétro-Cope ultérieure. Dans la

synthèse de Sun, le carbone 3a est installé au moyen d'une allylation asymétrique au début de la synthèse et celle du carbone 11c au cours de l'étape clé qui voit aussi l'introduction de la partie aromatique. La fermeture du cycle est réalisée après celle du cycle B par substitution nucléophile.

B) Stratégie originale de synthèse de la Clivonine

1) Rétrosynthèse et intérêt de la stratégie

Dans ce contexte, la synthèse énantiosélective d'intermédiaires avancés similaires à celui de Hong, permettant l'introduction de la partie aromatique en fin de synthèse, reste un défi à relever. Toutefois, la présence d'une fonctionnalité *cis*-1,4-aminoalcool dans la structure de la clivonine permet d'envisager son obtention au moyen d'une réaction de nitroso-Diels-Alder énantiosélective suivie par une coupure de la liaison N-O (schéma 9). La fermeture du cycle A pourrait être réalisée par une réaction d'insertion C-H intramoléculaire qui serait contrôlée stéréo- et régiochimiquement par la configuration du carbone 11c. Pour la fin de la synthèse, de nombreuses options sont envisageables pour installer la partie aromatique, par exemple en réalisant une addition conjuguée, un couplage de Heck suivi d'une hydroboration ou encore une époxydation de la double liaison suivie d'une addition nucléophile.

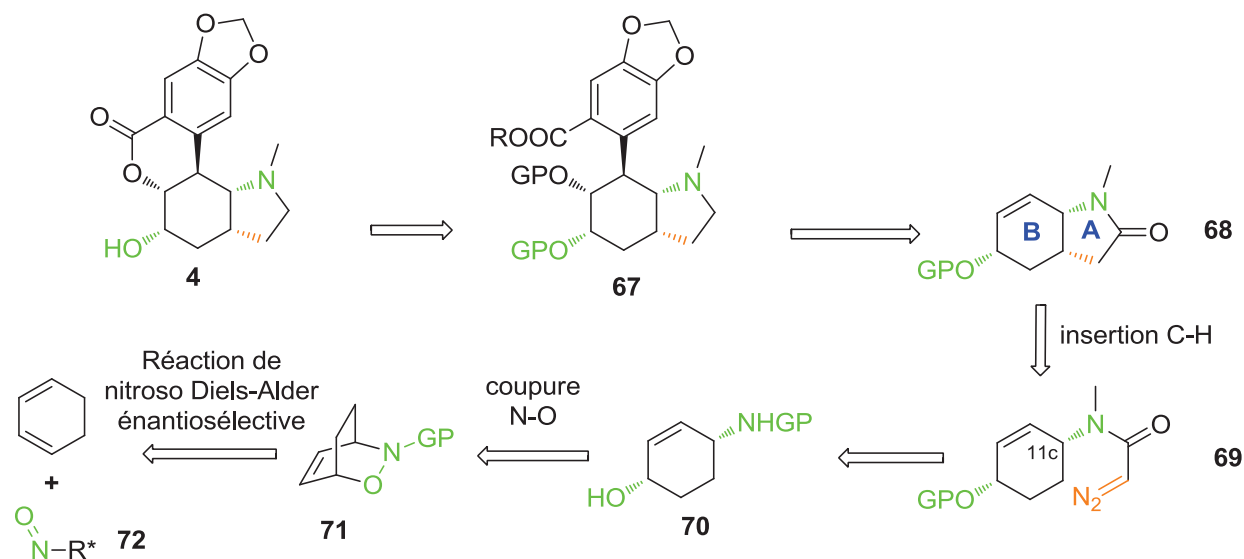


Schéma 9 : Notre proposition de rétrosynthèse pour la clivonine

Les deux étapes clés de la synthèse sont donc la formation du cycloadduit **71** par réaction de nitroso Diels-Alder, permettant la mise en place des deux premiers carbones asymétriques de la clivonine, et la fermeture du cycle A par réaction d'insertion C-H.

2) Etat de l'art : réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective

La réaction de nitroso Diels-Alder constitue la première étape clé de notre synthèse. Elle a été étudiée extensivement dans notre laboratoire, notamment ses variantes énantiosélectives.^{16,17,18,19,20}

a) Généralités et historique

Il s'agit d'une hétérocycloaddition [4+2], variante de la réaction de Diels-Alder, dont le premier exemple a été reporté en 1947 par l'équipe de Wichterle.²¹ Il faudra néanmoins attendre quelques années de plus pour que la réactivité observée par Wichterle soit correctement interprétée comme une cycloaddition [4+2] après l'observation par spectroscopie Raman de la présence d'une double liaison dans le produit de la réaction **74** (schéma 10).²²

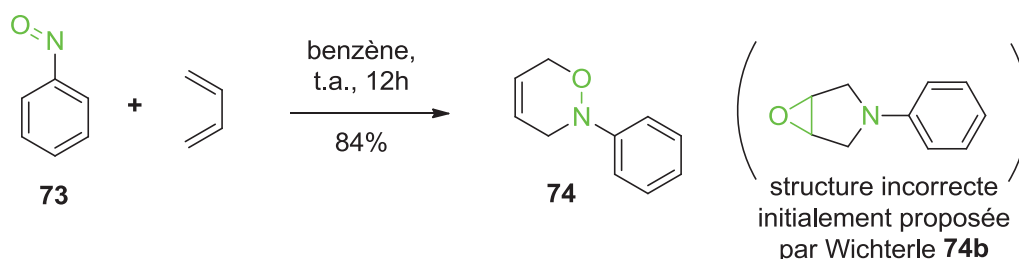


Schéma 10 : Premier exemple de réaction de nitroso Diels-Alder

La réaction de nitroso Diels-Alder a fait l'objet d'abondants travaux dans les années 1950 et 1960 qui ont permis d'identifier les principales caractéristiques de la réaction.^{23,24} La réaction est considérée comme ayant un mécanisme concerté similaire à celui de la réaction de Diels-Alder originelle.²⁵ Le dérivé nitroso tient le rôle de l'accepteur d'électrons dans ce mécanisme, ce qui explique pourquoi les composés nitroso les plus appauvris en électrons sont aussi les plus réactifs. La principale limitation de cette réaction tient en l'instabilité des composés alkyl-nitrosos non tertiaires, du fait de la tautomérie favorable à la formation de l'oxime correspondante (schéma 11).



Schéma 11 : Tautomérie des alkyl-nitrosos non tertiaires

Le principal intérêt de cette réaction est l'introduction de fonctions *cis* amino-alcool, obtenues après coupure réductrice de la liaison N-O. La liaison N-O peut entre-temps servir de protection pour les deux fonctions.

b) Les différents types de dérivés nitroso

De ce fait, les premières réactions de nitroso Diels-Alder ont été réalisées avec des composés aryl-nitrosos ou α -chloronitrosos. Les composés aryl-nitrosos sont isolables et assez réactifs vis-à-vis des diènes, d'autant plus que le cycle aromatique est porteur de groupements électroattracteurs (schéma 10). En revanche, le cycle aromatique ne peut être retiré de façon simple du cycloadduit, ce qui limite le champ d'applications potentielles de ces substrats. Les composés α -chloronitrosos tels **75** sont assez réactifs et stables également, mais leur réaction avec les diènes peut être néanmoins difficile.²⁴ En outre, les diènes sensibles aux conditions acides ne sont pas bien tolérés dans les conditions réactionnelles,²⁶ même si l'utilisation de CaCO_3 permet de réduire cette limitation.²⁷ Après la réaction, le cycloadduit **76** obtenu est un iminium qui peut être hydrolysé in situ en présence d'eau pour générer le cycloadduit déprotégé **77** ce qui permet directement de nombreuses dérivations, tandis que le squelette du composé nitroso peut être isolé sous forme de cétone **78** et recyclé en deux étapes.

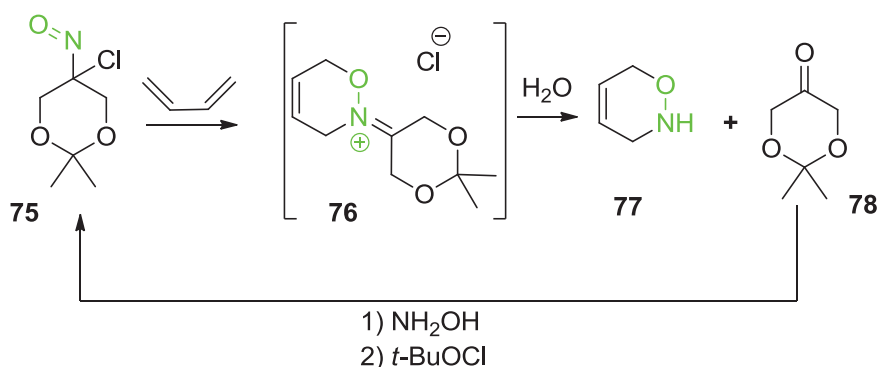


Schéma 12 : Réaction de nitroso Diels-Alder avec un dérivé α -chloronitroso

Plus récemment, une variante de ces composés comportant un groupement acyloxy à la place de l'atome de chlore a été développée dans notre laboratoire, permettant une modulation fine de la réactivité par la variation du groupement acyle employé, voire une coupure spontanée de la liaison N-O du cycloadduit en conditions douces (schéma 13).^{28,29,30,31}

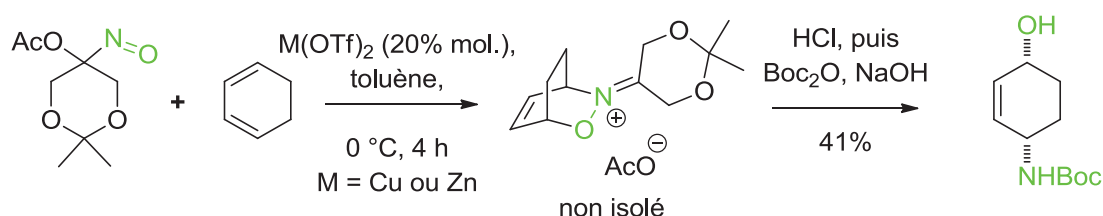


Schéma 13 : Réaction de nitroso Diels-Alder avec un α -acétoxy nitroso et coupure de la liaison N-O lors du traitement

Alternativement, des groupements très électroattracteurs peuvent être directement employés sur l'atome d'azote, en particulier des groupements acyles.^{24,32} Dans ce cas, les dérivés nitroso **80** sont instables et doivent être préparés *in situ* en présence du diène, le plus souvent par oxydation de l'acide hydroxamique **79** correspondant par un sel de periodate (schéma 14). Les groupements utilisés peuvent être des groupes protecteurs standards de l'azote, tels que, Boc, Cbz, Fmoc ou encore acétate, permettant de ce fait la formation directe d'un cycloadduit protégé **81**. En revanche, le besoin d'une oxydation *in situ* limite l'application de cette méthodologie aux diènes ne comportant pas de fonctions sensibles.

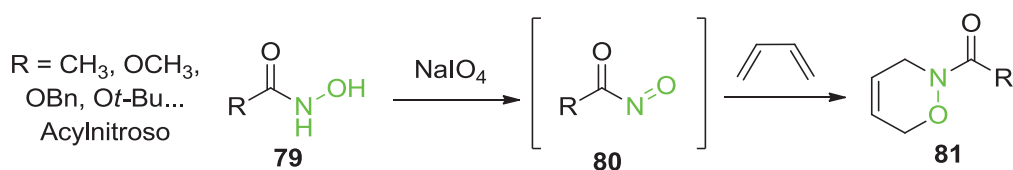


Schéma 14 : Réaction de nitroso Diels-Alder avec un intermédiaire acylnitroso

La réaction de nitroso Diels-Alder a été employée au cours de synthèses de produits naturels ou d'intermédiaires fonctionnalisés, en particulier de façon intramoléculaire, pour introduire des fonctionnalités amino-alcool au cours des synthèses de la conduramine A-1 **84**,³³ de la sténine **88**,³⁴ de la manostatine A **92** (schéma 15),³⁵ mais aussi de façon moins directe lors des synthèses de la lépadine B,³⁶ de l'épibatidine,³⁷ ou encore de composés non naturels tels que des dérivés du diamino-didéoxyylose³⁸ ou des aminohydroxypipéridines substituées.³⁹

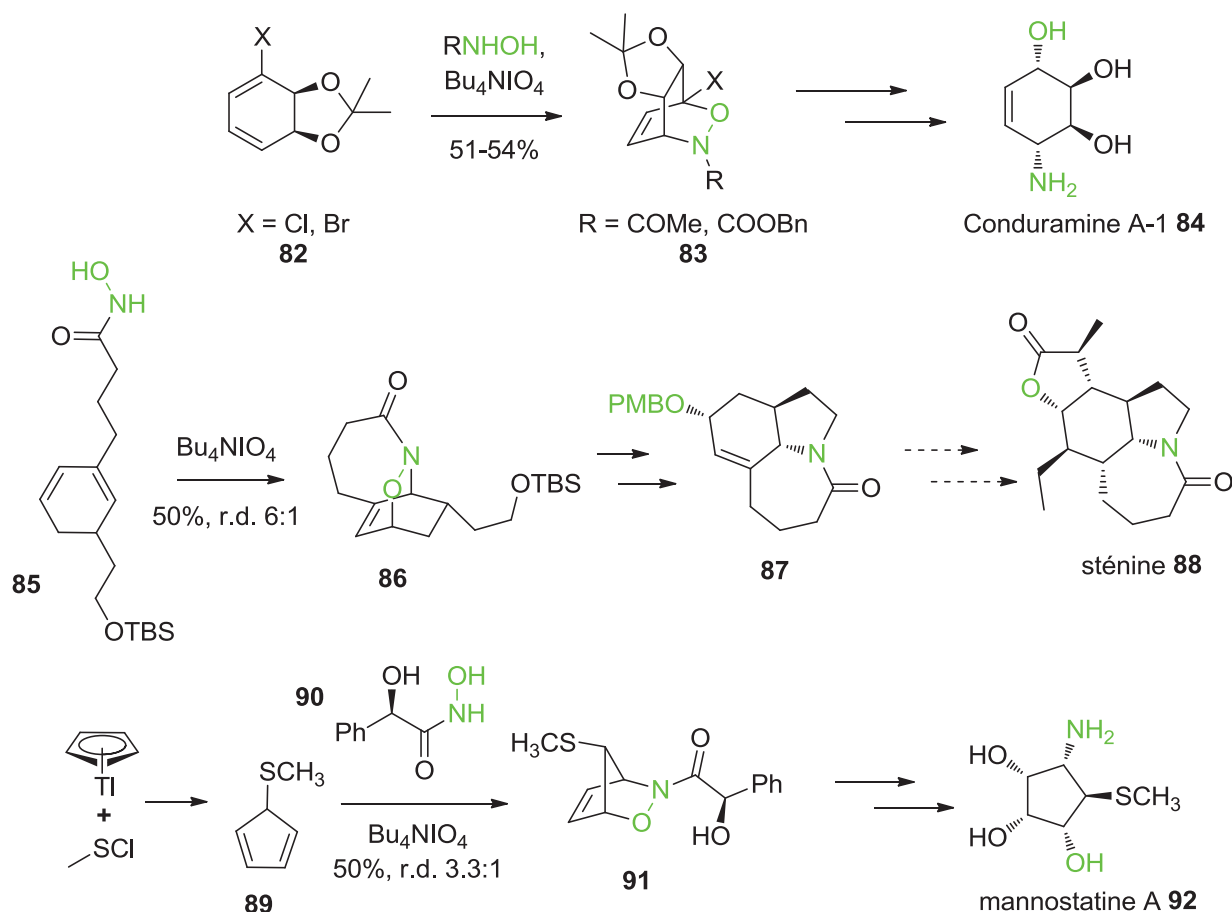


Schéma 15 : Exemples d'applications synthétiques de la réaction de nitroso Diels-Alder

c) Contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité

Du fait de la dissymétrie intrinsèque du groupement nitroso, la réaction de nitroso Diels-Alder est susceptible de générer plusieurs produits isomères dès lors que le diène employé est fonctionnalisé.

Si le diène est dissymétrique lui aussi, deux régioisomères peuvent être formés, **94** et **95**, dont le ratio dépend de la position et de la nature des substituants sur le diène **93**, ainsi que de la nature du dérivé nitroso (schéma 16). L'influence de ces facteurs a fait l'objet de nombreux travaux, notamment dans notre laboratoire.²⁰ Néanmoins, dans le cas général, les effets stériques et électroniques sont tous deux très importants et la prédiction comme le contrôle de la régiosélectivité peut s'avérer difficile. Dans le cadre de ce projet, seuls des diènes symétriques seront employés, éliminant de fait le problème de la régiosélectivité de la réaction.

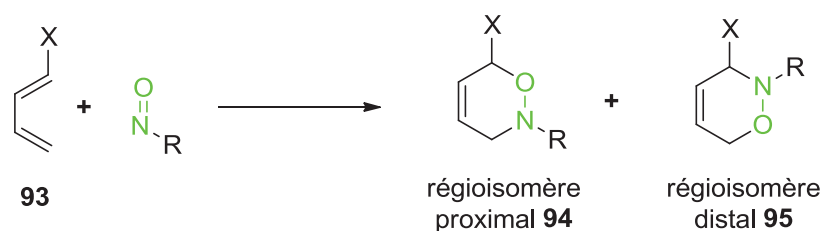


Schéma 16 : Régioisomères possibles d'une réaction de nitroso Diels-Alder

En revanche, au vu de notre objectif d'une voie de synthèse énantiosélective de la clivonine, le contrôle de la stéréosélectivité de l'addition est crucial car c'est au cours de cette réaction que sont installés les deux premiers centres stéréogènes de la clivonine. Trois types de voie peuvent être employés à cet effet : un diène chiral, un dérivé nitroso chiral, ou bien l'emploi d'un catalyseur chiral.

L'emploi de diènes chiraux, cycliques ou acycliques, pour la réaction de nitroso Diels-Alder a fait l'objet de nombreuses publications.³² L'emploi d'un groupement auxiliaire chiral en position 1 d'un diène comme **96** permet d'obtenir selon les cas des diastéréosélectivités presque totales (schéma 17).⁴⁰ Pour les diènes cycliques, l'encombrement sélectif d'une des faces du diène permet là aussi d'obtenir des cycloadduits avec une très grande stéréosélectivité (schéma 15). Cette méthode a été utilisée pour des synthèses totales,^{33,34,36} mais elle nécessite l'emploi d'un diène fonctionnalisé et ne permet donc pas l'introduction de la chiralité ab initio.³²

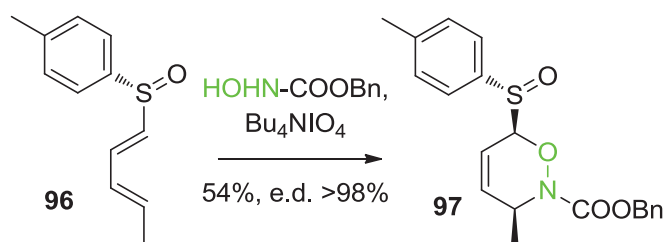


Schéma 17 : Exemple de réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective employant un diène chiral

L'utilisation de catalyseurs pour la réaction de nitroso Diels-Alder est récente, du fait de la grande réactivité intrinsèque des composés nitroso et de leur instabilité en conditions acides.³² Des avancées ont permis de réaliser des réactions de nitroso Diels-Alder énantiosélectives en conditions catalytiques, mais ces exemples nécessitent une fonctionnalisation particulière du diène ou du partenaire nitroso avec un groupement permettant des interactions spécifiques avec le catalyseur, le plus souvent des fonctions amine comme **99** et **102** (schéma 18).^{41,42} En outre, ces méthodologies se limitent pour l'heure aux dérivés arylnitrosos **98**, moins réactifs donc plus adaptés à des réactions contrôlées par un catalyseur. Il faut noter que la réaction avec les énamines **99** n'est pas à proprement parler une réaction de nitroso Diels-Alder car son mécanisme n'est pas une cycloaddition concertée.

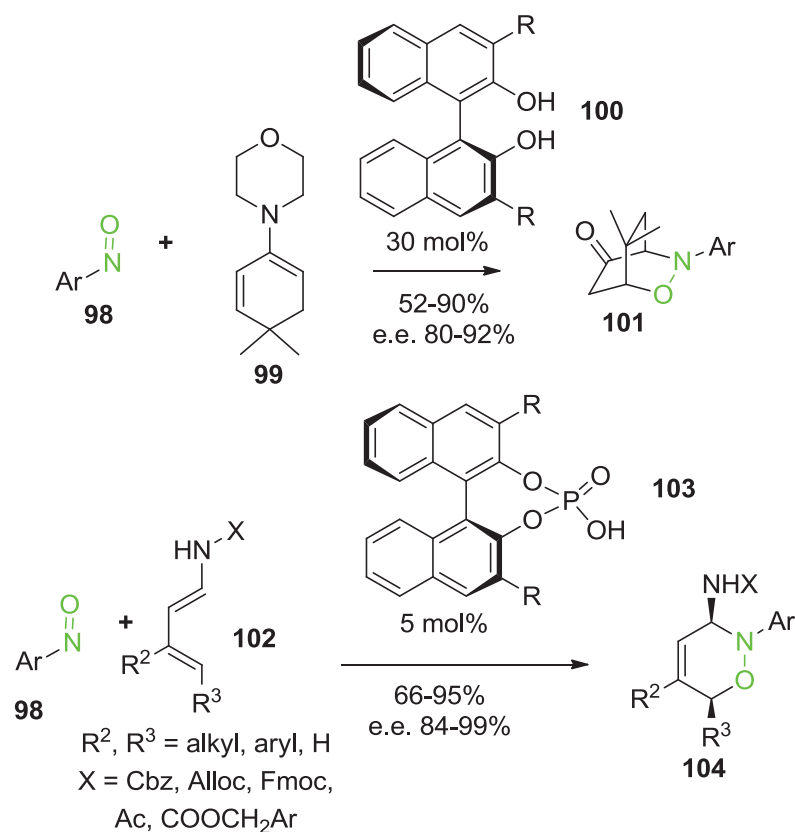


Schéma 18 : Exemples de Réactions de Nitroso Diels-Alder énantiosélectives catalytiques

L'emploi d'un dérivé nitroso chiral est fréquemment décrit. En effet, lors de la réaction de nitroso Diels-Alder le groupement présent sur l'azote du nitroso est souvent un auxiliaire labile (dans le cas des α -chloronitrosos) ou un groupement protecteur pour la fonction amine générée (cas des acylnitrosos) qui peut être retiré de la molécule finale assez aisément.

Dans le cas des acylnitrosos, l'acide hydroxamique correspondant est préparé à partir de l'auxiliaire chiral choisi et le produit de la réaction est alors une urée (**109** et **110**),²⁶ un carbamate (**107** et **108**)^{43,37} ou un amide (**105** et **106**)^{35,38} selon les cas (figure 5). Les excès diastéréoisomériques et les rendements observés avec les diènes cycliques sont très bons avec les dérivés très encombrés, néanmoins le retrait de l'auxiliaire chiral peut toutefois être difficile et s'accompagner d'une décomposition partielle du cycloadduit, notamment dans le cas des urées où les rendements de déprotection observés par l'équipe de Gouverneur sont de l'ordre de 30%.²⁶

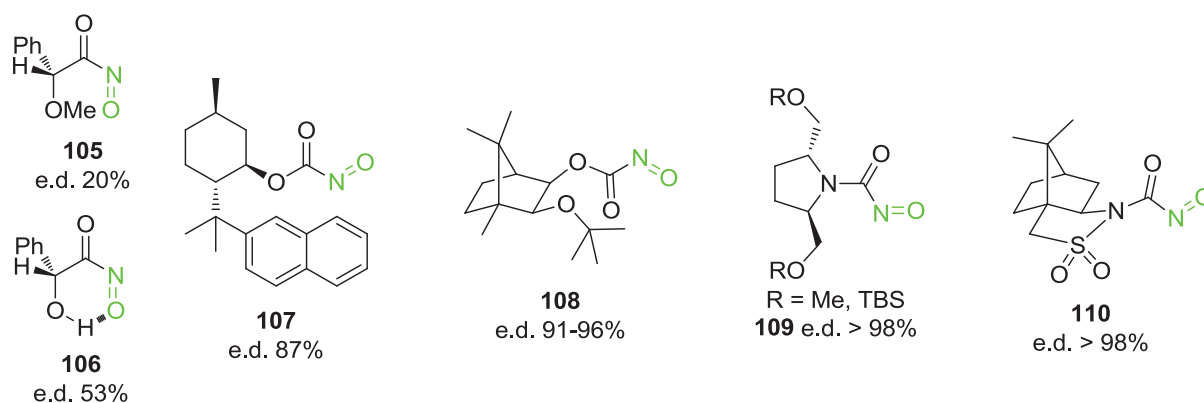


Figure 5 : Exemples de dérivés acylnitrosos chiraux

Dans le cas des α -chloronitrosos, l'auxiliaire chiral est d'abord préparé sous forme de cétone et converti en deux étapes en composé nitroso. A l'issue de la réaction, l'auxiliaire chiral est récupéré sous forme de cétone et peut donc être purifié et recyclé (schéma 12). Les auxiliaires utilisés peuvent être des dérivés du camphre **113**,⁴⁴ de sucres protégés **112** ou **114**^{20,45,46} ou encore de stéroïdes **111** (figure 6).⁴⁷ Les cycloadduits issus du 1,3-cyclohexadiène peuvent souvent être obtenus avec un excès énantiomérique de plus de 95% et des rendements de plus de 90%. Néanmoins, la préparation du substrat stéroïde **111** décrit par Kresze n'est pas très diastéréosélective et nécessite une purification par HPLC, tandis que les autres substrats décrits génèrent le mauvais énantiomère pour la synthèse de la clivonine, à l'exception du dérivé du xylose décrit par Wightman **114**.

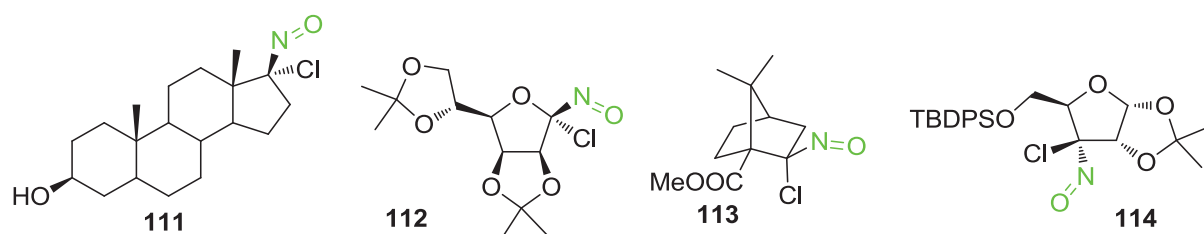


Figure 6 : Exemples d' α -chloronitrosos chiraux

Pour notre synthèse, l'obtention du cycloadduit énantiomériquement enrichi sera réalisée en employant le réactif de Wightman **114**, déjà utilisé en présence de plusieurs diènes dans notre laboratoire.²⁰

3) Etat de l'art : réactions d'insertion C-H

a) Définition, historique et généralités

Les réactions d'insertion C-H de carbénoïdes font partie de la bien plus large famille des réactions de fonctionnalisation C-H. Ces réactions ont pour caractéristique générale de permettre le

remplacement d'une liaison C-H d'un substrat par une liaison C-C ou C-hétéroatome. Les liaisons C-H ne sont pas polarisées, et hormis certains types de composés où elles sont activées, elles ne sont susceptibles de réagir qu'avec un réactif capable d'activer la liaison C-H (schéma 19). Cela peut être l'insertion d'un métal dans la liaison C-H suivie d'une élimination réductrice (mécanisme par sphère externe), ou bien une insertion directe du carbone dans la liaison C-H (mécanisme par sphère interne).



fonctionnalisation de deux types de liaisons C-H activées par leur environnement

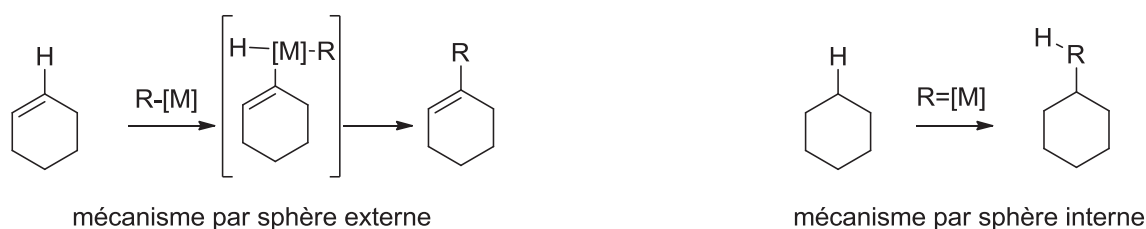


Schéma 19 : Les différents types de mécanismes pour la fonctionnalisation C-H

Dans le cas de l'insertion C-H, un intermédiaire réactionnel très réactif est employé, qui est capable de s'insérer directement dans les liaisons C-H via un mécanisme concerté, tel que l'a proposé Doyle.⁴⁸ En effet, cette réaction procède via une rétention de la configuration de la liaison C-H substituée,⁴⁹ et de très hautes énantiosélectivités obtenues avec des catalyseurs chiraux suggèrent que la géométrie autour du métal ne varie pas au cours de la réaction, ce dernier jouant seulement le rôle de groupement stabilisateur pour le carbène. Ce mécanisme a depuis été confirmé pour les carbénoïdes de rhodium par des calculs théoriques réalisés par Nakamura⁵⁰ et Davies (schéma 20).⁵¹

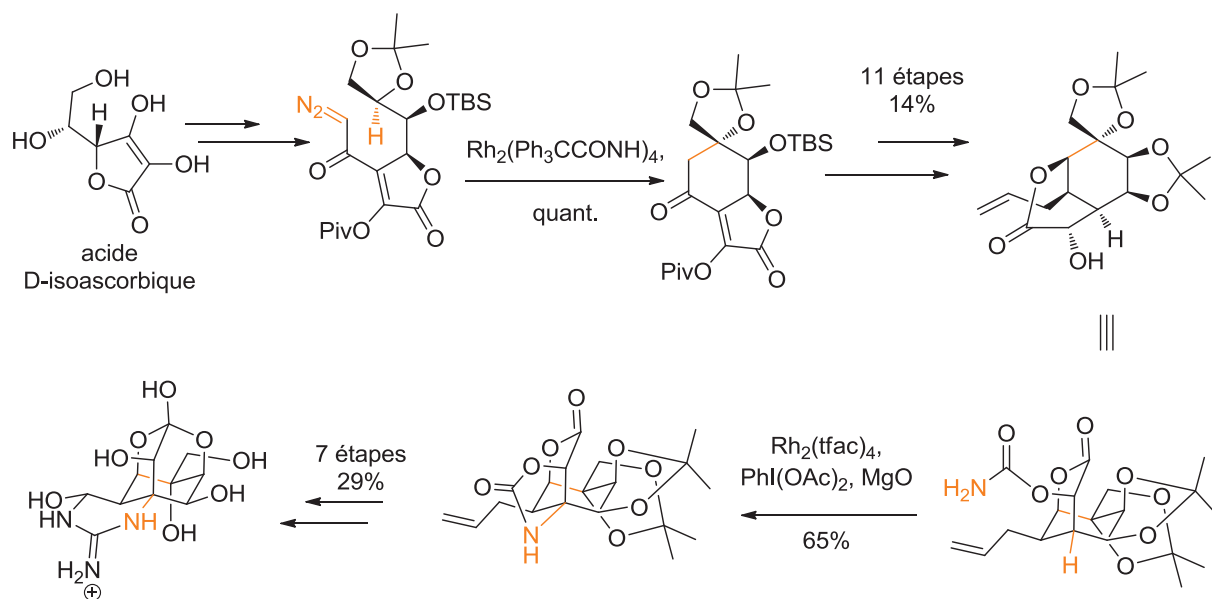


Schéma 22 : Synthèse de la tétródotoxine par Du Bois

b) Aspects mécanistiques et catalyseurs employés

Si on peut théoriquement envisager l'utilisation de n'importe quel métal pour former le carbénoïde réactif, les carbénoïdes d'iridium(III),⁵⁵ de cuivre(I), de ruthénium(II) et de rhodium(II) sont les seuls à avoir réellement fait l'objet de travaux, les autres métaux ayant des propriétés électroniques inadaptées rendant les carbénoïdes soit non réactifs soit trop réactifs (donc non sélectifs).⁵⁶ Si les premiers exemples utilisaient majoritairement des catalyseurs au cuivre, aujourd'hui la catalyse au rhodium est nettement plus répandue et l'essentiel des avancées concernant la régio- et l'énantiosélectivité de la réaction ont été réalisées avec ce métal.

Les catalyseurs au rhodium habituellement utilisés pour l'insertion C-H sont des catalyseurs dérivés du tétracétate de dirhodium. Les ligands employés sont des acides carboxyliques, des amides ou des carbamates, potentiellement chiraux (figure 7).

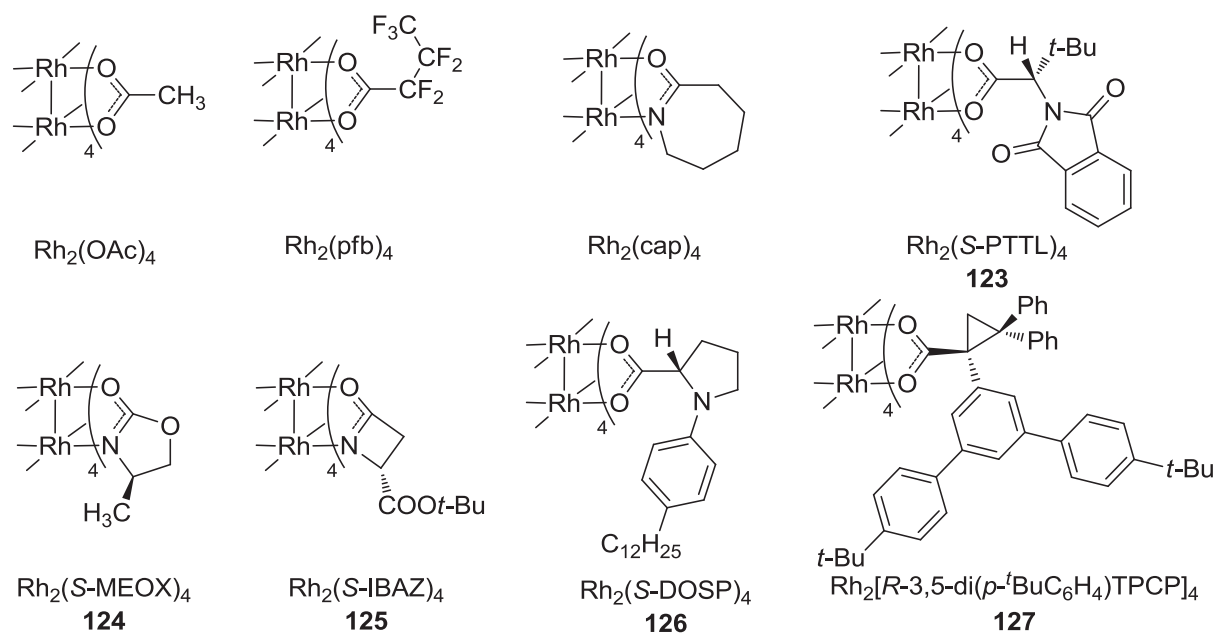


Figure 7 : Quelques exemples de catalyseurs au rhodium pour l'insertion C-H^{56,57}

La structure tridimensionnelle des catalyseurs et des carbénoïdes a été déterminée à l'état solide par diffraction des rayons X par Doyle⁵⁸ et Fürstner⁵⁹ respectivement, et mettent en évidence une colinéarité de la liaison Rh-Rh avec la liaison Rh-C. La liaison Rh-Rh est longue de 2,4 à 2,5 Å et cette valeur change peu selon qu'il s'agit du complexe libre ou du carbénoïde. En revanche, la liaison Rh-C du carbénoïde est longue de plus de 2 Å, soit près de 0,1 Å de plus que les valeurs théoriques. Cela indique une faible rétrodonation de la part du métal et une électrophilie importante du carbénoïde (figure 8). On peut ainsi les concevoir comme des carbocations stabilisés par le métal.

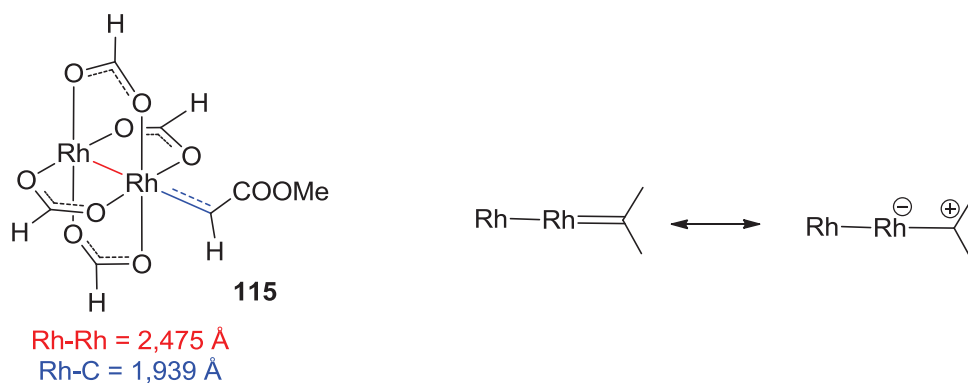
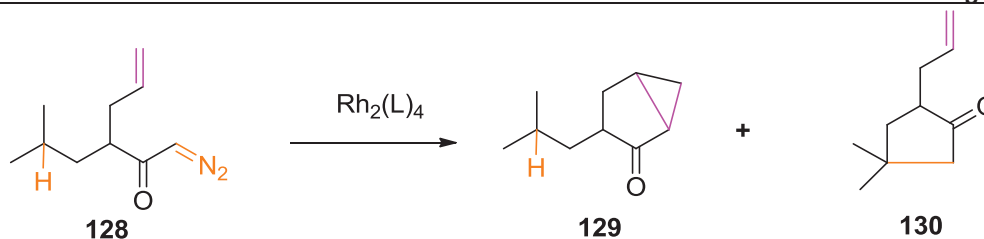


Figure 8 : Structure calculée d'un carbénoïde de rhodium et formules mésomériques correspondantes

Le principal défi des réactions d'insertion C-H est le contrôle de la sélectivité. En effet, les carbénoïdes de rhodium sont susceptibles de réagir avec de nombreux types de liaisons,⁶⁰ notamment les liaisons doubles C-C pour conduire à des cyclopropanes et les liaisons hétéroatome-H et hétéroatome-C. En outre, les substrats présentent a priori un grand nombre de liaisons C-H non

équivalentes, et la régiosélectivité de la réaction peut être très difficile à contrôler dans le cas intermoléculaire. Néanmoins, Doyle et Padwa ont démontré que le choix des propriétés électroniques des ligands (leur pKa) permettait un bon contrôle de la chimiosélectivité en modifiant l'électrophilie du carbène.^{48,61,62,63} Les ligands ayant un pKa élevé (tels les amides et les carbamates) diminuent l'électrophilie du carbénoïde et favorisent la réaction avec des groupements très nucléophiles comme les cycles aromatiques ou les doubles liaisons (tableau 2). L'insertion C-H est favorisée en présence de ligands ayant un pKa faible comme les acides carboxyliques.

Tableau 2 : Chimiosélectivité de la réaction d'un carbénoïde de rhodium en fonction du ligand



Ligand	Rendement	Ratio 129/130
pfb	56%	0/100
OAc	97%	44/56
cap	76%	100/0

La régiosélectivité est encore plus difficile à maîtriser, car elle repose sur deux facteurs importants : La densité électronique des liaisons C-H (qui fait par exemple qu'un CH₃ sera beaucoup moins réactif qu'un CH₂ malgré l'encombrement stérique) d'une part, et les contraintes géométriques et stériques d'autre part. L'emploi de ligands encombrants bien choisis a toutefois permis de réaliser des insertions C-H sélectivement en position 2 ou 3 de dérivés du pentane **131** au moyen du catalyseur **127** (schéma 23).⁵⁷

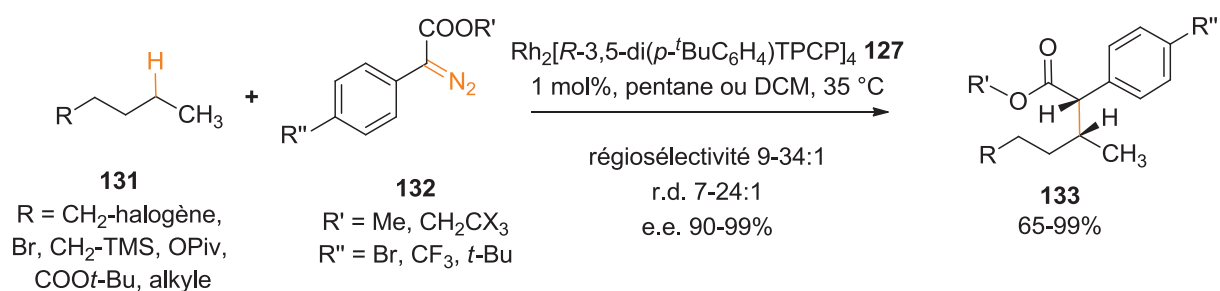


Schéma 23 : Insertion C-H régiosélective sur des alcanes linéaires développée par Davies

c) Formation de γ -lactames de façon intramoléculaire

Dans le contexte de notre synthèse, nous envisageons d'employer cette réaction pour fermer un γ -lactame. Cette réactivité a été étudiée et plusieurs groupes ont publié des formations sélectives

de cycles à 4 **136** ou 5 chaînons **135** à partir de diazoacétates,^{63,64,65,66,67} acétamides ou malonates **134** (schéma 24).⁶⁸

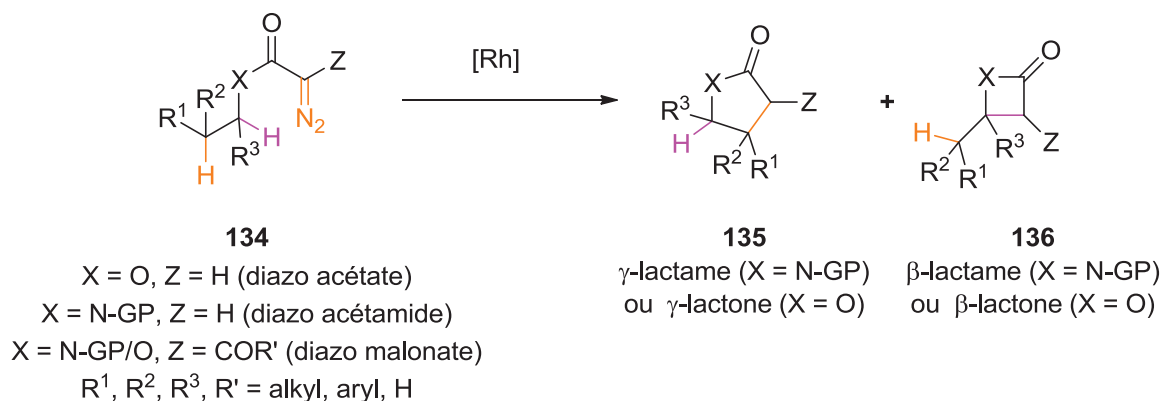


Schéma 24 : Formation de γ et β -lactames et lactones à partir de diazo acétates, acétamides ou malonates

Dans le cas des diazoacétates, la formation de la γ -lactone **135** semble bien être la plus facile, puisqu'il s'agit du produit obtenu majoritairement lorsqu'on emploie des catalyseurs peu discriminants. En revanche, dans le cas des diazoacétamides, la régiosélectivité est très dépendante de trois facteurs principaux : Le substituant en α du diazo, le substituant sur l'atome d'azote, et le catalyseur.⁶⁸ En effet, la formation de β -lactames **136** est souvent observée, et parfois de façon très majoritaire, du fait de l'influence de l'atome d'azote sur la réactivité de la liaison C-H en position α d'une part, et de la plus faible liberté conformationnelle par rapport aux esters d'autre part.^{61,69,70} La présence d'un groupement encombrant sur l'atome d'azote, tel qu'un *para*-méthoxyphényle⁷¹ ou, plus récemment, un bis(triméthylsilyl)méthyle (**134a,b**),^{72,73,74,75} favorisent la formation d'un cycle à 5 (**135a,b**), et ce d'autant plus qu'aucun substituant électroattracteur n'est présent en α du groupement diazo (schéma 25). Une version énantiosélective a été développée récemment avec le complexe employant des ligands MEOX **124**.⁷⁶ La présence d'un groupement pentafluorobenzoyloxy sur l'atome d'azote (**134c**) a aussi été décrite comme favorisant la formation de cycles à 5 (**135c**).⁷⁷

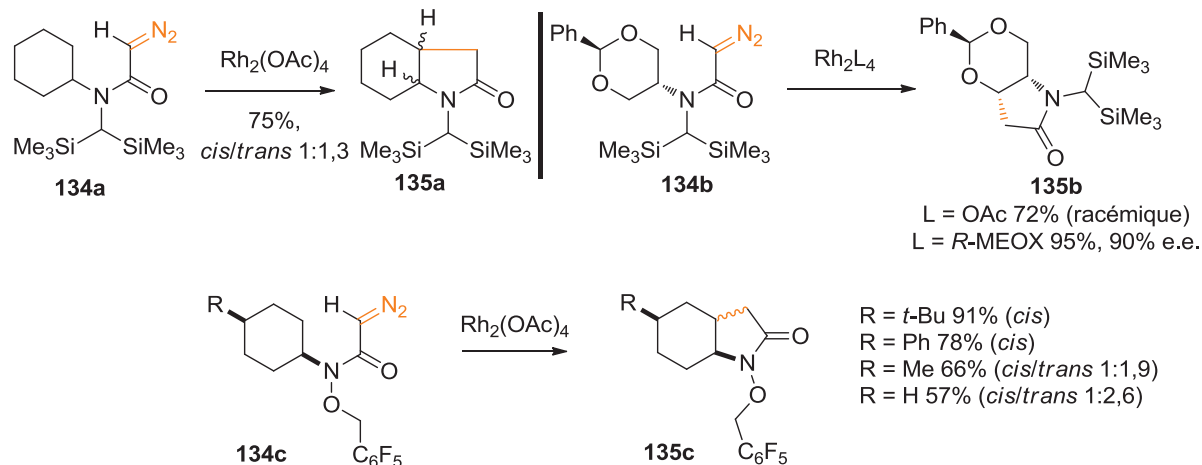


Schéma 25 : Formations de jonctions de cycle 5-6 par insertion C-H de diazoacétamides

En particulier, la formation d'une jonction de cycles 6-5, telle que souhaitée pour notre synthèse, a été décrite via ces deux méthodes (schéma 25).^{72,75,77} Les régiosélectivités obtenues sont excellentes voire totales, mais le contrôle de la diastéréosélectivité nécessite l'emploi de ligands chiraux ou la présence de groupements directeurs encombrants sur le cycle à 6. En revanche, le résultat d'une éventuelle réaction avec un groupement méthyle sur l'atome d'azote (**134d** et **135d**) n'a jamais été décrit (schéma 26). Cela permettrait de s'affranchir d'un groupement protecteur difficile à mettre en place et à retirer ensuite, le groupement méthyle étant présent dans la clivonine **4**.

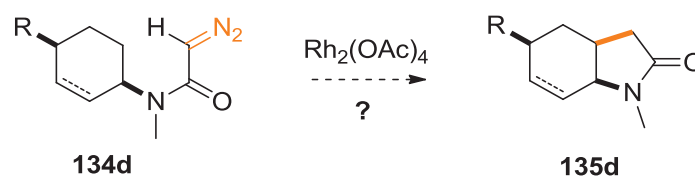


Schéma 26 : Objectif d'insertion C-H pour la synthèse de la clivonine, avec un N-méthyle

De ce fait, nous pouvons envisager que l'étape clé d'insertion C-H sera réalisable, malgré l'incertitude quant au comportement directeur du N-méthyle dans cette réaction. La structure de notre intermédiaire comportant un groupement encombrant sur le cycle, et un seul groupement méthylène accessible du fait de la double liaison C-C intramoléculaire, le contrôle de la stéréochimie devrait être possible sans catalyseur chiral, ce qui permettrait de développer la méthodologie sur un substrat racémique.

Dans la partie suivante, nos efforts vers la synthèse de l'intermédiaire diazo clé **69** de notre synthèse de la clivonine seront décrits, ainsi que nos essais d'insertion C-H réalisés avec ce substrat.

PREMIERE PARTIE : STRATEGIE INITIALE

A) Synthèse de l'intermédiaire diazo clé

1) Réaction nitroso Diels-Alder racémique et choix du groupement protecteur

a) Choix du groupement protecteur

Le choix du groupement protecteur de la fonction amine est un choix primordial pour le début de la synthèse. En effet, il est dicté par trois contraintes : tout d'abord, il doit pouvoir supporter les conditions réductrices drastiques nécessaires à la coupure de la liaison N-O. Ensuite, il doit pouvoir être déprotégé sélectivement de la fonction alcool allylique, en vue d'installer le groupement diazoacétamide. Par ailleurs, dans le contexte d'une synthèse racémique, il doit permettre la formation d'un dérivé nitroso stable et capable de réagir avec un diène pour former le cycloadduit souhaité.

Les groupements benzylés (Bn, Cbz) nécessitant habituellement une hydrogénéolyse pour être retirés, le groupement Boc leur a initialement été préféré. En effet, la *N*-Boc hydroxylamine **138** est connue de notre laboratoire et peut être préparée sur grande échelle de façon quantitative à partir de Boc₂O et de chlorhydrate d'hydroxylamine **137** dans des conditions biphasiques, avec pour solvants l'éther diéthylique et l'eau et du carbonate de potassium pour base (schéma 27).⁷⁸ Cependant, il a été anticipé que la déprotection sélective du groupement Boc pourrait être délicate, même en présence d'un groupement protecteur très stable de la fonction alcool, du fait des conditions acides requises.

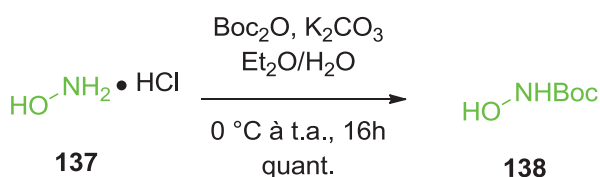


Schéma 27 : Synthèse de la *N*-Boc hydroxylamine

Pour contourner ce problème éventuel, un groupement protecteur labile en conditions basiques serait nécessaire. Le groupement Fmoc ayant été jugé trop fragile pour notre synthèse, notre choix s'est porté sur le carbamate de méthyle. En effet, ce groupement est stable en milieu acide et basique non nucléophile, mais peut être déprotégé en conditions douces par des thiolates.⁷⁹

La synthèse de la *N*-méthoxycarbonylhydroxylamine **139** est décrite dans la littérature,³⁸ mais lorsque nous avons traité le chlorhydrate d'hydroxylamine **137** par du chloroformiate de méthyle

dans les même conditions que pour l'ajout du groupement Boc, seuls 36% de rendement ont été obtenus (schéma 28).

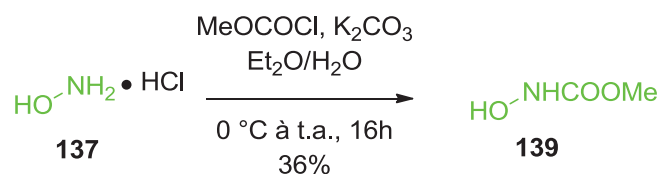


Schéma 28 : Synthèse de la *N*-méthoxycarbonyl hydroxylamine

Avec ces deux hydroxylamines, la réaction de nitroso Diels-Alder a pu être conduite de façon racémique.

b) Réaction de nitroso Diels-Alder racémique

La réaction de nitroso Diels-Alder racémique a été conduite suivant une procédure décrite dans la littérature : l'hydroxylamine protégée et le 1,3-cyclohexadiène sont dissous dans du DCM et une solution de periodate de tétrabutylammonium dans le DCM est ajoutée lentement via une ampoule de coulée.⁷⁸ Avec le groupement Boc, les rendements sont supérieurs à 80% pour **140**, mais avec le carbamate de méthyle le cycloadduit désiré **141** n'a été obtenu qu'avec des rendements non reproductibles, inférieurs à 50% (schéma 29).

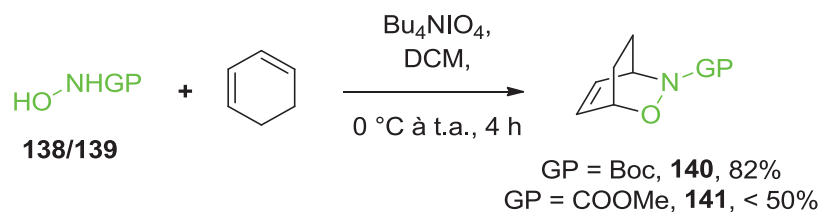


Schéma 29 : Réaction de nitroso Diels-Alder racémique

Toutefois, le groupement Boc peut être retiré aisément du cycloadduit **140** par traitement avec de l'acide trifluoroacétique.⁷⁸ Le cycloadduit déprotégé **142** peut être isolé avec un rendement de 72% et protégé par du chloroformiate de méthyle en présence de DiPEA, avec un rendement de 85% (schéma 30). Sur grande échelle, cette protection peut être directement réalisée avec le sel du cycloadduit **142**, sans neutralisation intermédiaire, avec des rendements bruts quantitatifs. Malgré les deux étapes supplémentaires, cette voie d'accès au cycloadduit protégé par un carbamate de méthyle **141** est privilégiée car elle possède un meilleur rendement global et car le traitement des étapes est plus facile.

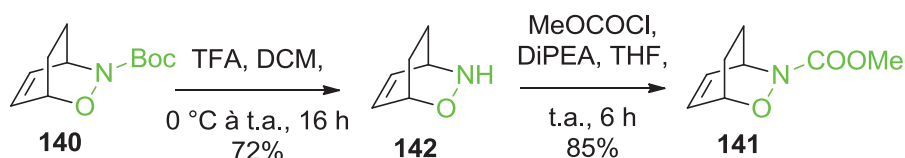


Schéma 30 : Changement de groupement protecteur sur le cycloadduit

L'obtention de ces cycloadduits racémiques a permis le développement de la synthèse de l'intermédiaire diazo clé et l'étude de sa réactivité. Néanmoins, notre objectif restant la synthèse de la clivonine énantiopure, les cycloadduits énantiomériques ont également été préparés.

2) Réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective

Nous avons fait le choix de réaliser cette réaction en utilisant le dérivé α -chloronitroso développé par Wightman **114**.⁴⁶ La réaction avec le 1,3-cyclohexadiène est déjà décrite⁴⁶ et produit l'énantiomère désiré pour la synthèse de la clivonine **142*** avec un excès énantiomérique de 96%. La présence d'un solvant protique contenant de l'eau est requise pour une coupure efficace de l'iminium intermédiaire (schéma 12). Le cycloadduit est protégé directement avec des rendements de 74 à 85% sur deux étapes, selon le groupement protecteur (schéma 31).

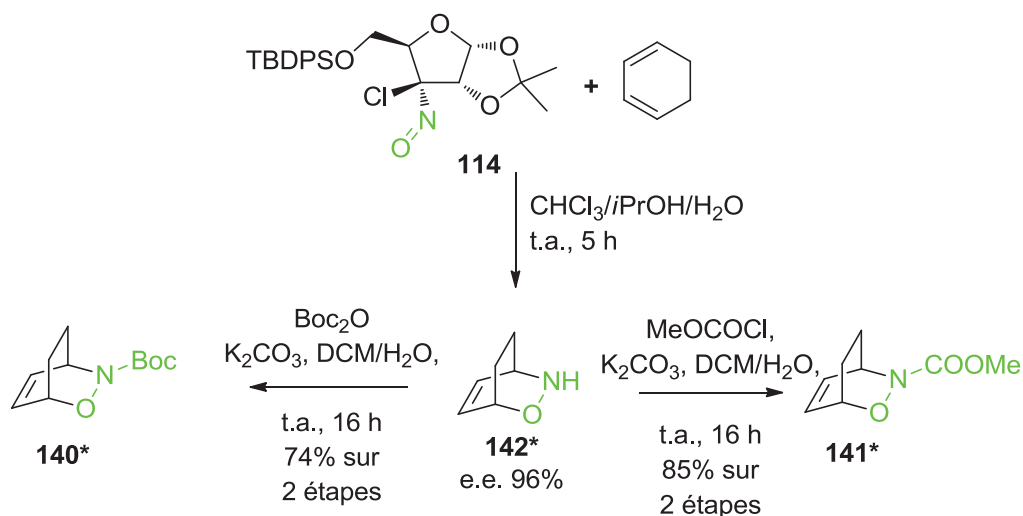


Schéma 31 : Réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective avec le réactif de Wightman

Le réactif de Wightman **114** n'est pas disponible commercialement et doit être préparé au laboratoire suivant la voie de synthèse décrite dans la littérature (schéma 32).⁴⁶ Le D-xylose **143** est dissous dans l'acétone en présence d'acide sulfurique pour conduire après traitement au diacétonide correspondant **144** avec un rendement de 96%. L'acétonide le plus fragile est déprotégé sélectivement par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et l'alcool primaire est protégé par un groupement TBDPS avec un rendement de 37% depuis le xylose protégé. L'alcool secondaire libre de

145 est oxydé par une réaction de Swern avec un rendement de 52% (90% sur la base du substrat de départ récupéré) et la cétone correspondante **146** est convertie en oxime **147** de façon quantitative. L'oxydation de cette oxime par l'hypochlorite de *tert*-butyle **148** (préparé préalablement à partir du *tert*-butanol en présence d'hypochlorite de sodium et d'acide acétique) dans le DCM conduit à l'obtention du chloronitroso désiré **114**, sous la forme d'un solide bleu roi cristallin (cette couleur est caractéristique des composés α -chloro nitrosos), avec 79% de rendement. Ce réactif peut être préparé à l'échelle d'une dizaine de grammes et stocké plusieurs années au congélateur.

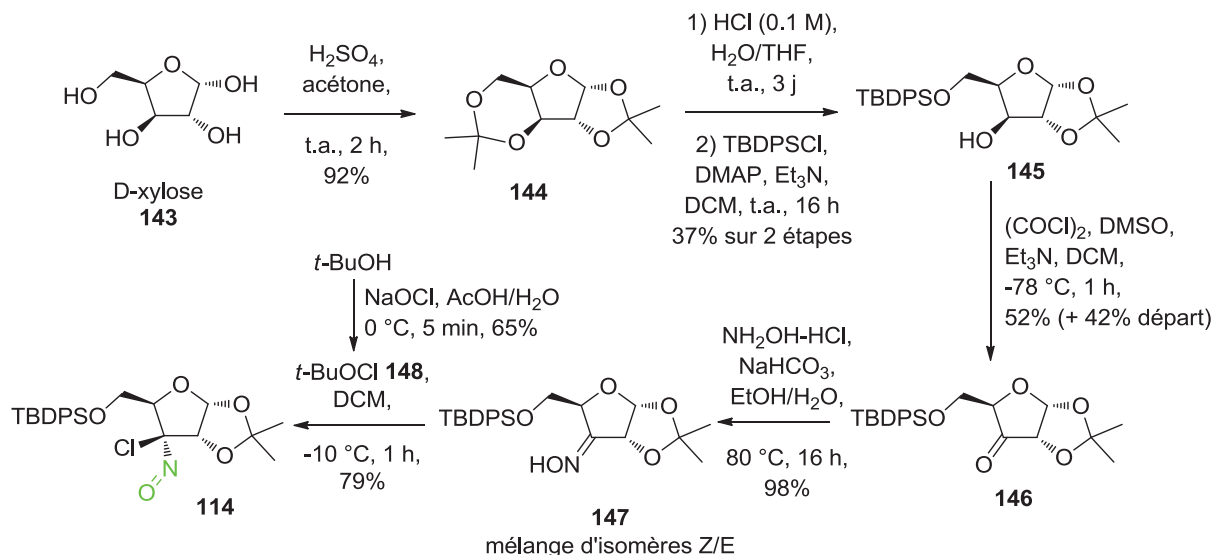


Schéma 32 : Synthèse du réactif de Wightman au laboratoire

L'obtention des cycloadduits protégés nous a ensuite permis d'étudier la coupure de la liaison N-O, qui doit donner accès à l'aminoalcool protégé.

3) Coupure de la liaison N-O

a) Etat de l'art

Plusieurs méthodes ont été décrites pour la coupure de liaisons N-O. Les amalgames d'aluminium^{33,35} et de sodium³⁴ ont été employés en synthèse totale avec de bons résultats, malgré la toxicité du mercure et la relative complexité pratique de la préparation des amalgames. L'emploi de zinc dans l'acide acétique a également été décrit,^{36,80} ainsi que l'hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon actif.^{40,42} Dans notre groupe, une méthode douce a été décrite pour couper la liaison N-O des cycloadduits non protégés au moyen d'aldéhydes, conduisant à des *N*-acylamines avec des rendements modestes.⁸¹ Enfin, des réactifs organométalliques ont été utilisés pour cette

réaction, comme le chlorotitanocène(III)⁸² et surtout le molybdène hexacarbonyle en présence de borohydrure de sodium.^{37,39,83,84} Dans notre laboratoire, les amalgames d'aluminium et le molybdène hexacarbonyle avaient déjà fait l'objet de travaux, ce sont donc ces deux réactifs que nous avons évalués en premier lieu. L'hydrogénolyse est exclue à cause de la présence de la double liaison, et les conditions douces en présence d'aldéhydes génèrent un acyle peu adapté à la poursuite de la synthèse.

b) Coupage de la liaison N-O

En tout premier lieu, c'est l'amalgame d'aluminium qui a été expérimenté, selon une procédure déjà appliquée dans notre laboratoire.⁸⁵ L'amalgame est préparé par trempage de lambeaux de feuilles d'aluminium dans une solution aqueuse de chlorure mercurique. Les feuilles sont ensuite déposées dans une solution du cycloadduit **140** sous vive agitation. Toutefois, aucune réaction n'a été observée en présence de ces amalgames, laissant craindre des problèmes de reproductivité du protocole (schéma 33).

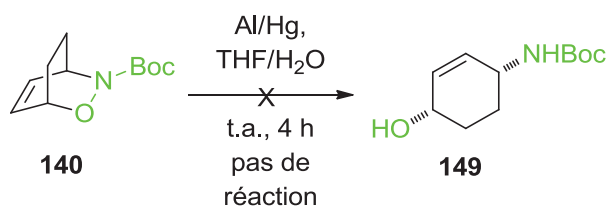


Schéma 33 : Tentative de coupure de la liaison N-O avec un amalgame d'aluminium

En revanche, en présence de molybdène hexacarbonyle et de borohydrure de sodium, la coupure se produit de façon très efficace et reproductible. La réaction a lieu dans un mélange d'eau et d'acétonitrile, à 80 °C pour une nuit. Malgré la toxicité du métal carbonyle et la formation de sous-produits inorganiques difficiles à éliminer, cette réaction a permis d'obtenir les amino-alcools souhaités **149** et **150** avec un rendement de 96% après optimisation pour le carbamate de méthyle et a pu être montée en échelle jusqu'à environ 15 g de substrat (schéma 34).

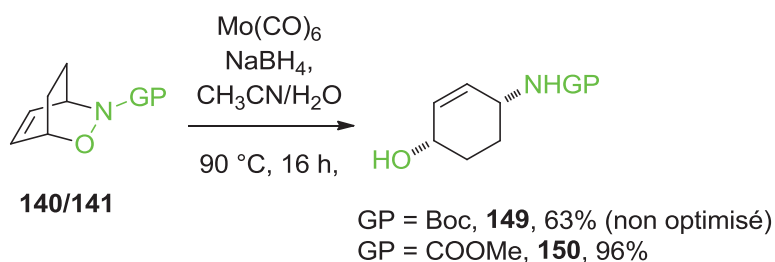


Schéma 34 : Coupure de la liaison N-O par le molybdène hexacarbonyle

Le mécanisme postulé pour cette transformation est similaire au mécanisme proposé par Nitta pour l'ouverture des isoxazoles par le $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (schéma 35).^{83,86} La complexation du molybdène(0) sur l'azote (**151**) puis l'oxygène (**152**) permet la rupture de la liaison N-O pour former un complexe de molybdène(II) en équilibre entre une forme fermée **153** et une forme ouverte **154**. La présence d'eau permet de favoriser l'ouverture et l'hydrolyse de ce complexe pour mener à l'amino alcool souhaité **155** et former un sel de molybdène. La présence de NaBH_4 n'est pas indispensable à la réaction, mais Miller a rapporté que son ajout permettait d'améliorer significativement le rendement de la réaction ainsi que son traitement.⁴⁵

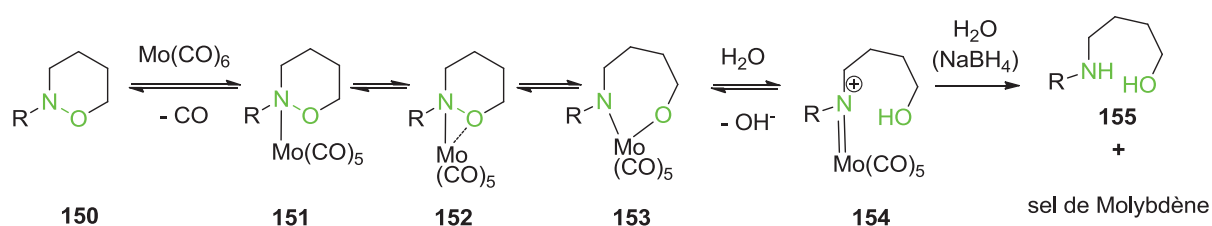


Schéma 35 : Mécanisme proposé pour la coupure des liaisons N-O avec le molybdène hexacarbonyle

Les différentes étapes de transformations fonctionnelles devant mener à l'intermédiaire clé ont ensuite été étudiées.

4) Transformations fonctionnelles vers l'intermédiaire clé

a) Stratégie de synthèse

Notre objectif initial était d'employer les conditions décrites par Fukuyama⁸⁷ pour générer le diazoacétamide **69** à partir du bromoacétamide **156** correspondant (schéma 36). Pour ce faire, l'amine libre **157** correspondante devra être obtenue par coupure du carbamate **159**. Il a été envisagé que le carbamate puisse être directement réduit en *N*-méthylamine, mais en cas de difficultés la *N*-méthylation du carbamate suivie par une déprotection complète serait aussi possible, via **158**. La seule étape restante entre ce carbamate et le produit de coupure de la liaison N-O **70** consiste en la protection de la fonction alcool.

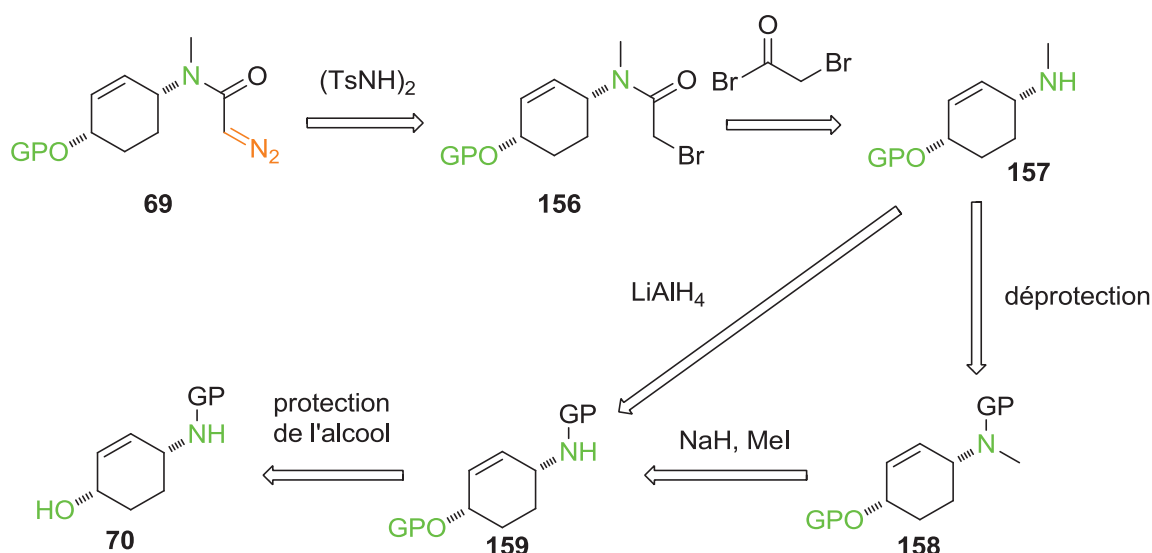


Schéma 36 : Rétrosynthèse détaillée de l'accès à l'intermédiaire diazo clé

b) Essais avec le groupement Boc

La fonction alcool du substrat porteur du groupement Boc **149** peut être protégée par un groupement TBDPS avec un rendement de 71%, en utilisant de l'imidazole et du DMAP comme catalyseur, dans le DMF (schéma 37). Le groupement TBDPS a été choisi car il s'agit d'un des groupements protecteurs des fonctions alcool les plus résistants aux conditions acides nécessaires à la coupure du groupement Boc.⁸⁸ La méthylation de **160** est quant à elle réalisée quantitativement par déprotonation du carbamate avec du NaH et piégeage avec de l'iodométhane pour obtenir **161**. En effet, avec le groupement Boc, la réduction directe du carbamate en méthyle par des hydrures métalliques est difficile.⁸⁸

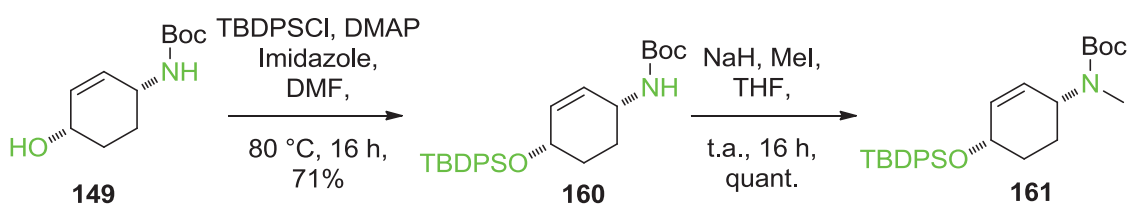


Schéma 37 : Premières étapes de transformations fonctionnelles avec le groupement Boc

Néanmoins, la déprotection sélective du groupement Boc de **161** s'est avérée problématique (schéma 38). En effet, en traitant le substrat par du TFA à 0 °C pendant 30 minutes, conditions qui sont décrites comme insuffisantes pour la déprotection du groupement TBDPS,^{88,89} la déprotection rapide des deux groupements pour former l'aminoalcool déprotégé **162** a été observée. Ce résultat pourrait s'expliquer par la grande proximité spatiale des deux groupements, permettant la déprotection du groupement TBDPS grâce à l'assistance du groupement Boc.

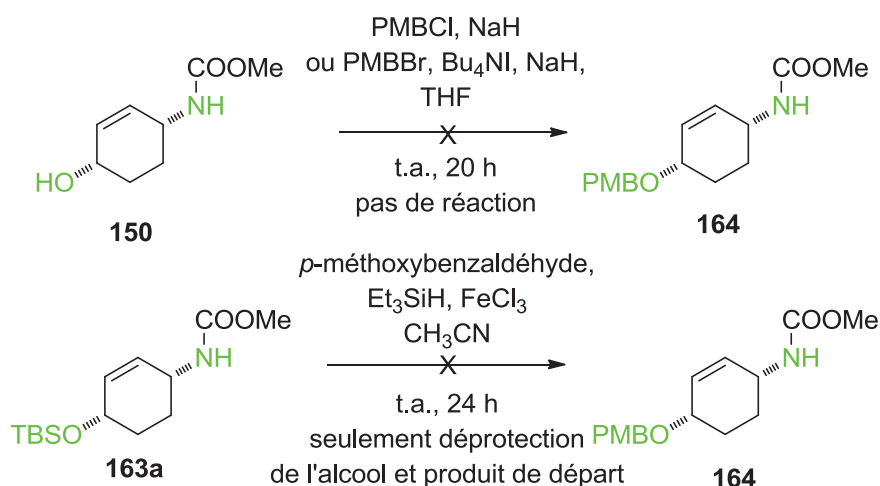


Schéma 40 : Tentatives de protection de l'alcool par le groupement PMB

La réduction du carbamate **163** en méthylamine **165** a alors été réalisée. Le réactif de choix était le LiAlH_4 . En effet, le Red-Al est rapporté de façon erronée dans le livre de Greene⁸⁸ comme capable de déprotéger complètement le carbamate de méthyle pour conduire à l'amine libre, ce qui nous a conduits à l'exclure à tort de nos essais. Nous avons établi que la réduction du carbamate était impossible dans le THF, même après plusieurs jours (schéma 41). En revanche, dans l'éther elle est très rapide mais s'accompagne de la déprotection simultanée du groupement silylé pour conduire à **166**.

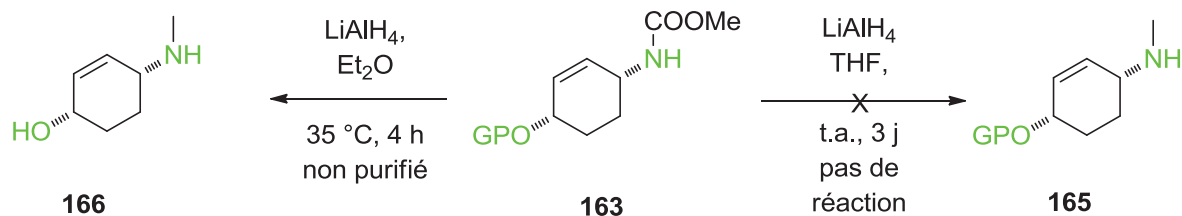


Schéma 41 : Tentatives de réduction du carbamate de méthyle par LiAlH_4

Au vu de ces résultats, la méthylation suivie d'une déprotection totale du carbamate a été étudiée également. Il est à noter qu'au cours d'essais ultérieurs, le carbamate de méthyle a successivement été réduit en méthyle par le Red-Al, sur des substrats très similaires (**167a** et **168a**), conformément à la réactivité rapportée dans la littérature et mal retranscrite par Greene (schéma 42).⁹³ L'objectif de ces essais était de mettre au point une méthode de déprotection complète du carbamate, alternative à la méthode décrite ci-dessous (schéma 43). La synthèse pourra ultérieurement être adaptée pour incorporer cette étape.

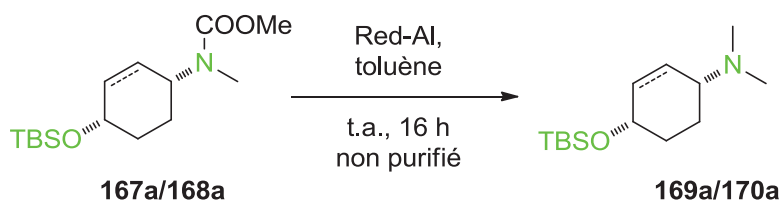


Schéma 42 : Réduction du carbamate de méthyle par le Red-Al

La méthylation des substrats **163a** et **163b** a lieu en présence de NaH et d'iodométhane et est quantitative, à l'instar du cas du groupement Boc. Le carbamate de méthyle **167** peut alors être déprotégé en conditions douces par un thiolate de lithium, préparé in situ par réaction du propane-1-thiol avec du *n*-BuLi.⁷⁹ Cette réaction permet d'obtenir l'amine libre **171** avec un rendement de 70%, après élimination des traces de HMPA par des lavages avec une solution saturée de carbonate de sodium (schéma 43).

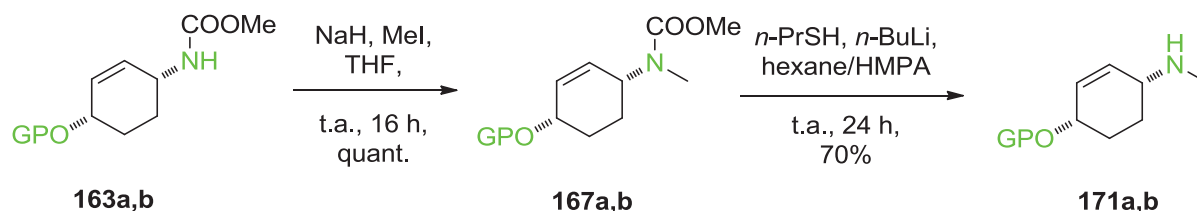


Schéma 43 : Suite de la synthèse avec le carbamate de méthyle

Finalement, le groupement bromoacétate est introduit sur **171** par réaction avec le bromure de bromoacétyle **172** dans des conditions biphasiques, en présence de K_2CO_3 , avec un rendement de 89% (schéma 44).⁸⁷ Il est notable que cette voie de synthèse peut être transposée sur très grande échelle (15 g de produit final), ne nécessitant que deux purifications par chromatographie intermédiaires, après la nitroso Diels-Alder pour éliminer les sels d'ammonium ou la cétone de Wightman, et après la coupure de la liaison N-O pour éliminer des résidus inorganiques non identifiés. Le précurseur **173** de l'intermédiaire diazo clé est obtenu en 7 étapes et 42% de rendement à partir du réactif de Wightman.

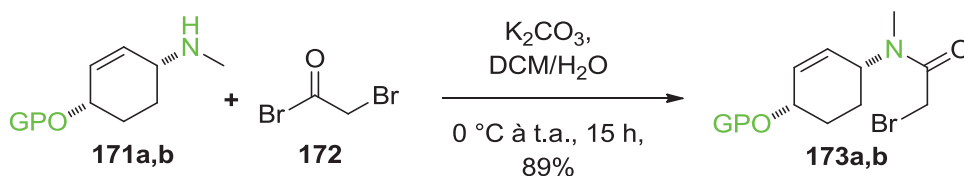


Schéma 44 : Acylation de l'amine

5) Synthèse de la fonction diazo

a) Méthode de formation du diazo initialement choisie

Plusieurs méthodes peuvent être employées pour la synthèse de diazoacétates ou acétamides. La méthode que nous avons sélectionnée comme premier choix permet l'obtention des dérivés diazo à partir des dérivés bromés correspondants, avec de très bons rendements. Le réactif nécessaire, la *N,N'*-ditosylhydrazine **175**, peut être préparé en une étape sur très grande échelle par simple tosylation de la *N*-tosylhydrazine **174** commerciale, et le groupement bromoacétyle a pu être introduit sur le substrat en une étape à partir de produits commerciaux. Ces conditions sont toutefois assez dures du fait de la forte basicité du DBU nécessaire à la réaction.⁸⁷

L'emploi de la *N,N'*-ditosylhydrazine **175**, en présence de DBU dans le THF fournit après purification l'intermédiaire diazo clé **176** avec un rendement quantitatif (schéma 45). Toutefois, les données RMN semblaient plutôt cohérentes avec le composé bicyclique **177**, (le proton en α de la fonction amine ayant un signal très large et le carbone qui le porte également, le couplage en HSQC n'était pas détectable et nous avons imaginé que ce carbone puisse être quaternaire et l'hydrogène porté par un hétéroatome) et la tentative de mesure des déplacements chimiques des atomes de ¹⁵N n'ont pas permis de trancher définitivement, bien que sa formation éventuelle soit difficilement explicable. Par ailleurs, l'élimination d'une impureté non identifiée comportant un groupement tosylo est assez délicate.

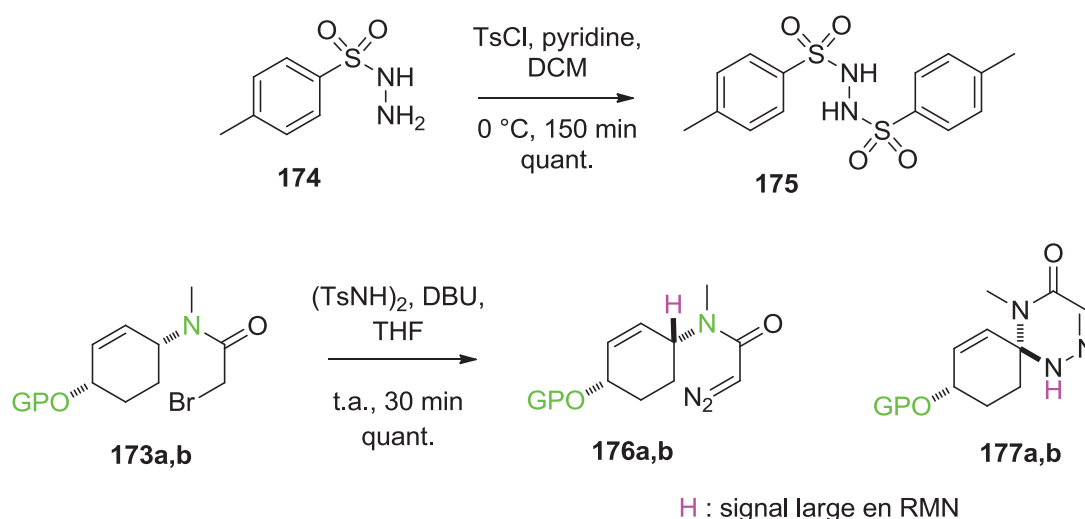


Schéma 45 : Préparation et emploi de la ditosylhydrazine pour préparer l'intermédiaire diazo

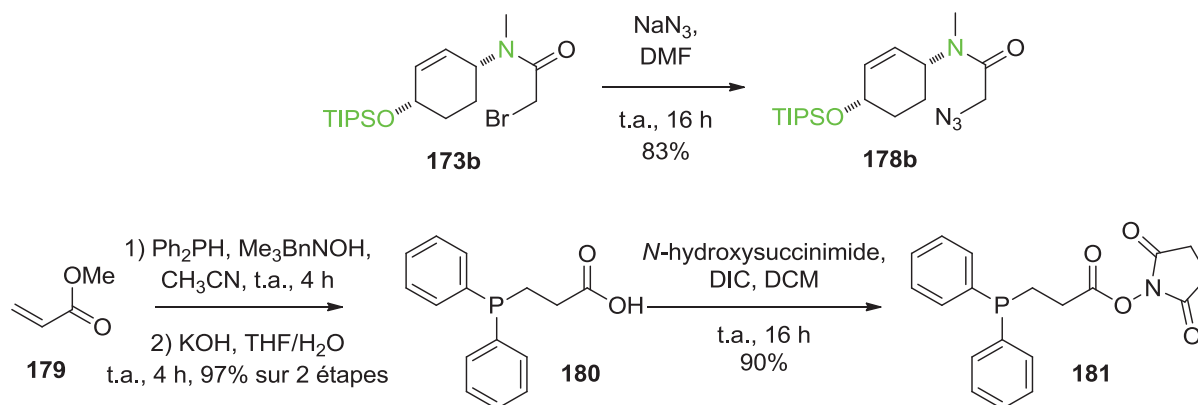
Pour confirmer ce résultat avant de commencer les essais d'insertion C-H, nous avons employé deux stratégies : tout d'abord, synthétiser le composé diazo **176** par d'autres méthodes pour vérifier que l'on obtient bien le même spectre RMN que par la méthode précédente ; ensuite,

synthétiser un intermédiaire simplifié et comparer son spectre RMN à celui obtenu après ces réactions de formation de **176**.

b) Confirmation de l'obtention de l'intermédiaire diazo

Il est possible d'obtenir les composés diazo en conditions douces par une méthode décrite par Myers et Raines, à partir de l'azoture lui-même dérivé du bromure correspondant.⁹⁴ Néanmoins, le réactif **181** correspondant nécessite trois étapes de synthèse. Il est aussi possible d'introduire le diazoacétyle sur une amine libre en une étape, mais le réactif nécessaire **184** doit également être synthétisé en trois étapes de synthèse et ne peut pas être stocké pour de longues durées, ce qui limite l'intérêt de la méthode.^{95,96}

Le dérivé azoture **178b** a été préparé avec un rendement de 83% à partir du bromure correspondant **173b** par réaction avec de l'azoture de sodium dans le DMF (schéma 46). Le réactif **181** a été préparé selon la voie de synthèse décrite dans la littérature,⁹⁴ à partir de diphenylphosphine et d'acrylate de méthyle **179** dans l'acétonitrile (schéma 46). L'ester obtenu est alors saponifié pour obtenir l'acide carboxylique correspondant **180** avec un rendement de 97%. Le dérivé succinimidyl de cet acide est alors préparé par traitement avec du *N*-hydroxysuccinimide et du DIC pour obtenir le réactif **181** avec 90% de rendement.



Le réactif **184** a lui aussi été préparé à partir de la tosylhydrazine **174** (schéma 47).⁹⁶ Mise en réaction avec une solution aqueuse d'acide glyoxylique **182** et d'acide chlorhydrique, elle conduit à la formation de l'hydrazone correspondante **183** avec un rendement de 97%. L'acide carboxylique est converti en chlorure d'acyle au moyen de chlorure de thionyle et la réaction de ce chlorure brut avec du *N*-hydroxysuccinimide en présence de Na_2CO_3 conduit à la formation du diazoacétyle activé par le succinimide **184**, avec un rendement très bas de 10%.

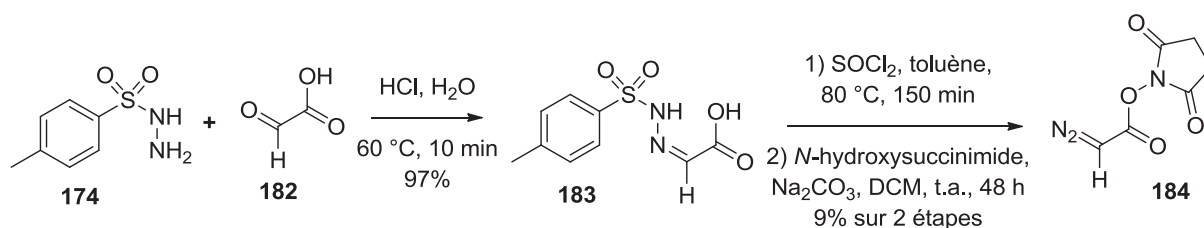


Schéma 47 : Préparation du réactif 184

La réaction du composé activé **184** avec l'amine libre **171b** dans le DCM en présence de triéthylamine a conduit à un composé **176b** identique à celui obtenu avec la ditosylhydrazine, avec un rendement de 40%. La réaction de la phosphine **181** avec l'azoture **178b** a aussi conduit à la formation de ce même composé, mais la purification s'est avérée difficile dans ce cas (schéma 48).

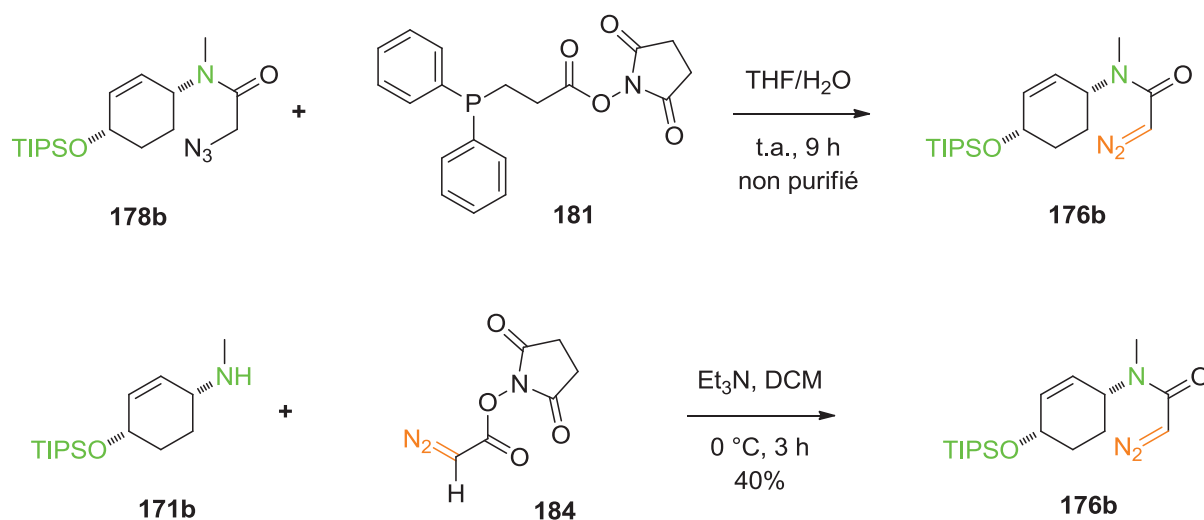


Schéma 48 : Synthèses alternatives de l'intermédiaire diazo

Par ailleurs, un composé diazo simplifié **186** a été préparé par la méthode employant la ditosylhydrazine **175** (schéma 49) : La méthylcyclohexylamine **185** a été acylée par le bromure de bromoacétyle de façon quantitative, et le composé obtenu a conduit par traitement avec la ditosylhydrazine **175** à un composé **186** dont le spectre RMN était très similaire à celui obtenu avec notre substrat de synthèse totale. La réaction de ce composé avec de l'acétate de rhodium a conduit à un mélange de composés présentant tous la même masse, correspondant à la perte d'une molécule de diazote sur la structure, et confirmant ainsi l'obtention de la fonction diazo dans tous les cas précédents.

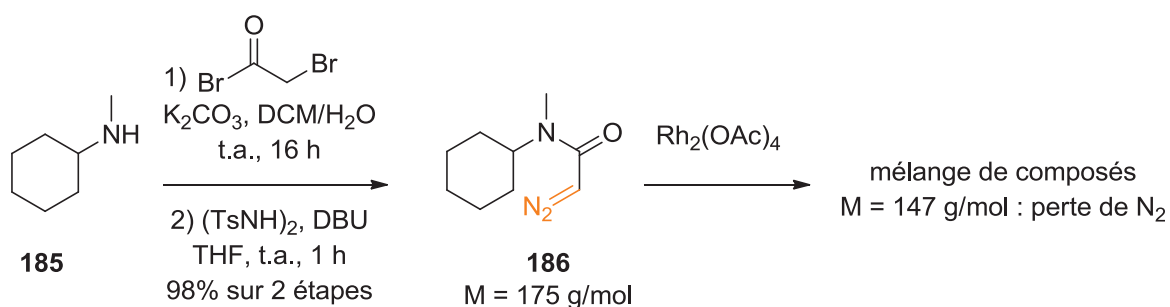


Schéma 49 : Synthèse et décomposition catalytique d'un composé diazo simplifié

Il est à noter que le composé diazo **176b** se décompose lentement à température ambiante pour générer la structure tricyclique **187b**, par cycloaddition [3+2] de la fonction diazo sur la fonction alcène, avec une demi-vie de l'ordre du mois (schéma 50).

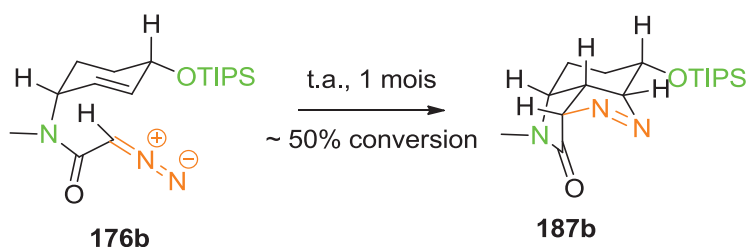


Schéma 50 : Cycloaddition spontanée de l'intermédiaire diazo

Pour la suite de nos études, la réaction avec la ditosylhydrazine fournissant les meilleurs rendements avec le réactif le plus aisé à préparer a été choisie pour préparer les composés diazo. Les résultats de nos essais d'insertion C-H seront présentés dans la partie suivante.

B) Réactivité de l'intermédiaire clé en présence de complexes de rhodium

1) Utilisation de complexes de dirhodium commerciaux

a) Généralités sur les complexes de dirhodium

Dans notre stratégie initiale, nous envisagions que la régio- et stéréosélectivité de l'insertion C-H seraient contrôlées par la géométrie du substrat. En revanche, une bonne chimiosélectivité de la part du catalyseur serait nécessaire pour éviter une cyclopropanation éventuelle.

La plupart des complexes de dirhodium peuvent être préparés à partir de l'acétate de rhodium, avec la procédure suivante : l'acétate de rhodium est dissous dans du chlorobenzène en présence d'un excès (5 à 10 équivalents) du nouveau ligand. Un montage d'extraction par Soxhlet (figure 10) est placé au-dessus du ballon et une cartouche contenant du sable et du K₂CO₃ est placée

dans l'extracteur. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux (150 à 180 °C selon l'isolation thermique du montage, pour permettre une bonne condensation dans l'extracteur) pendant 24 à 48 h. Dans ces conditions, l'échange de ligands autour du dirhodium est assez rapide et l'acide acétique formé est distillé et piégé par le K_2CO_3 présent dans le Soxhlet, ce qui déplace l'équilibre de l'échange de ligands. Cette procédure, est efficace mais la purification des complexes de dirhodium (principalement pour séparer le complexe de l'excès de ligand employé pour la synthèse) est difficile car ces derniers sont très polaires et instables en conditions acides. La plupart des procédures de synthèse requièrent une purification par HPLC préparative ou par chromatographie sur colonne de silice phase inverse, très coûteuses. Seuls les complexes employant un ligand acide carboxylique peuvent être purifiés par filtration sur alumine.

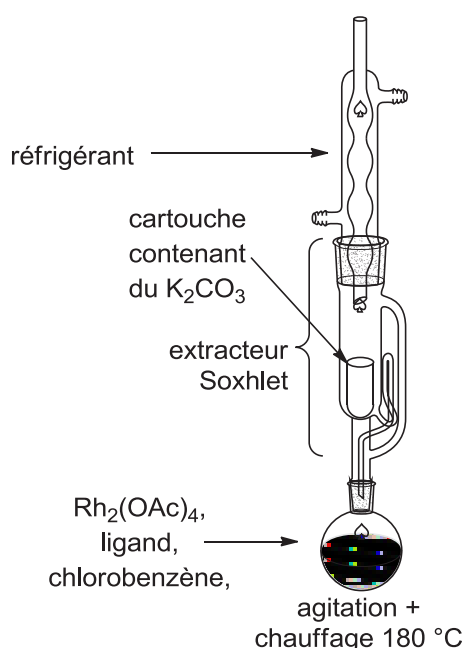


Figure 9 : Montage pour la synthèse des complexes de rhodium

Aussi, nous avons décidé d'utiliser en premier lieu des complexes de rhodium commerciaux avec trois ligands très différents : l'acétate bien sûr, ainsi que le perfluorobutyrate qui est un ligand plus acide, et le caprolactame qui est beaucoup plus basique. Les trois complexes correspondants couvrent ainsi l'essentiel de la diversité des complexes de dirhodium du point de vue des effets électroniques des ligands. La figure 7 (p.32) reprend un certain nombre d'exemples de ces structures.

b) Décomposition du diazo **176** par les complexes commerciaux

Le schéma 51 reprend l'ensemble des produits possiblement attendus après la décomposition du diazo **176** par un complexe de rhodium. Il n'est pas exhaustif, cependant. La

première colonne comporte les composés issus de réactions parasites : dimérisation du carbène (**188**), insertion dans l'eau (**189**) et cyclopropanation (**190**). La deuxième colonne comporte les produits d'insertion C-H en position γ (**191**) ou α (**192**) par rapport à l'azote, sur le méthyle (**193**) et enfin en β par rapport à l'azote, comme souhaité (**68**).

Les résultats obtenus avec ces complexes ont toutefois été décevants. En effet, lorsque les substrats diazo ont été mis en présence d'acétate de rhodium, dans du DCM à température ambiante, une décomposition lente du substrat est observée durant 2 à 3 heures. L'analyse par spectrométrie de masse du brut réactionnel montre l'absence de produits de dimérisation du carbénoïde, tandis que les pics correspondant à la masse du produit d'insertion C-H désiré et à un produit d'insertion du carbène dans une molécule d'eau sont visibles.

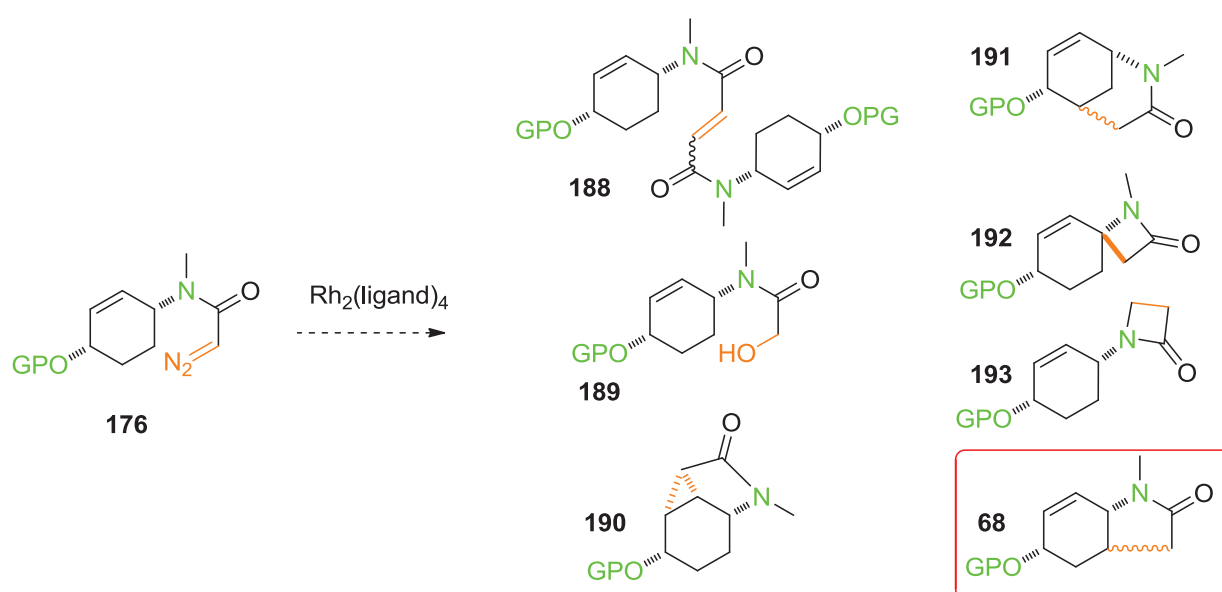


Schéma 51 : Les produits envisageables de la décomposition du diazo 176

Le produit d'insertion dans une molécule d'eau **189** (figure 11) n'a pu être isolé pur à l'issue d'aucun de nos essais, aussi sa structure est seulement postulée. Des exemples d'insertion C-H utilisant l'acétate de rhodium ayant pour solvant l'eau existent dans la littérature.⁷⁰ Cependant, des méthodologies ont montré que cette insertion est possible avec des carbènes accepteurs simples.⁹⁷

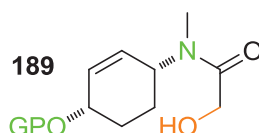


Figure 10 : Le produit d'insertion du carbénoïde dans l'eau

Le pic correspondant à la masse du produit d'insertion n'est quant à lui pas une information très utile car il ne donne aucune indication sur la sélectivité de la réaction. L'analyse par RMN du brut réactionnel indique la présence de plusieurs composés qui ne sont pas identifiables avant purification. Après purification, seul le β -lactame **192** a pu être identifié, isolé avec un rendement

maximal de 28% et caractérisé (figure 11). Il s'agit du composé majoritaire parmi les produits observés par RMN dans le brut réactionnel.

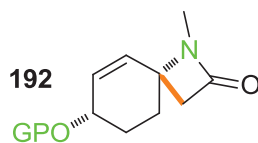


Figure 11 : Le β -lactame, seul produit d'insertion C-H identifié

Les conditions réactionnelles ne semblent pas avoir d'influence significative sur le résultat de la réaction : lorsque le DCM a été remplacé par du toluène ou du 1,2-DCE, le spectre RMN du brut réactionnel et le profil HPLC étaient identiques à notre premier résultat. La température n'a pas d'influence dans la gamme explorée (de 0 °C à 80 °C) et l'ajout du substrat au pousse-seringue sur une solution de catalyseur ne change pas le résultat de la réaction par rapport à un mélange direct des deux composés (ce qui n'est pas très surprenant car nous n'observons de toute façon pas de dimérisation significative du substrat).

L'emploi du ligand perfluorobutyrate n'a pas d'influence significative sur la réaction non plus. Ce ligand est supposé favoriser l'insertion C-H par rapport à la cyclopropanation (tableau 2, p. 33) mais il est vraisemblable que dans le cas de notre substrat la double liaison soit de toute façon inaccessible pour le carbénoïde. L'emploi du ligand caprolactame a une légère influence sur la réaction, car il tend à favoriser le produit d'insertion d'eau, mais le β -lactame **192** reste le produit majoritaire.

Face à ces résultats, nous avons conclu que la nature électronique du carbénoïde ne pouvait pas influencer significativement la réaction. Cela peut signifier soit que l'insertion C-H en α de l'azote est tellement favorisée du fait de la présence simultanée de l'atome d'azote et de la double liaison que même un changement de catalyseur n'influence pas visiblement la réaction, soit que la réaction est contrôlée par des effets stériques (figure 12).

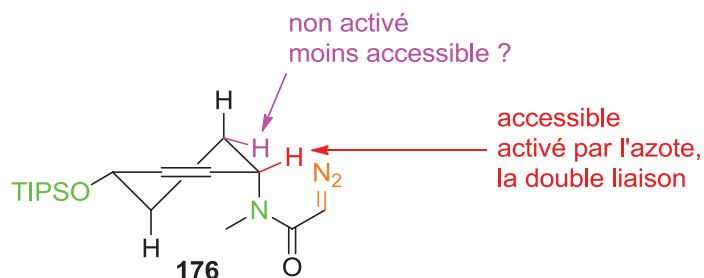


Figure 12 : géométrie du substrat diazo

Dans ces deux cas, deux options s'offrent à nous : modifier le substrat de façon à rendre la position en α de l'azote inaccessible au carbénoïde, ou bien beaucoup moins activée ; employer des catalyseurs posant de plus grandes contraintes stériques. La première option consistant à modifier le

substrat est discutée en seconde partie tandis que nous discuterons à présent la possibilité d'employer des catalyseurs plus contraignants stériquement.

2) Emploi de catalyseurs non commerciaux, plus contraignants stériquement

Les résultats décrits dans cette sous-partie proviennent d'une collaboration avec le groupe du professeur Huw M. L. Davies à Atlanta, USA. Ils ont été obtenus par la doctorante de ce groupe Wenbin Liu, à partir de substrats racémiques et énantiopurs que nous lui avons envoyés. Le groupe du professeur Huw M. L. Davies est membre du *center for selective C-H functionalization* qui regroupe la plupart des groupes travaillant dans le domaine de la fonctionnalisation C-H aux Etats-Unis, et a notamment publié récemment une étude sur l'insertion C-H régiosélective sur le *n*-pentane.⁵⁷ Ils disposent d'une expertise de la réaction d'insertion C-H et d'une librairie de catalyseurs très sélectifs qui nous sont inaccessibles.

Une première étude menée sur les substrats racémiques **176a** et **176b** a montré que certains catalyseurs de rhodium dont les ligands consistent en des cyclopropanes chiraux porteurs de cycles aromatiques et d'une fonction acide carboxylique permettent l'obtention sélective d'un produit différent du β -lactame **192**. La sélectivité est légèrement meilleure avec le groupement TIPS sur l'alcool, mais les catalyseurs étant chiraux une optimisation sur le substrat énantiopur **176b*** a été nécessaire pour l'isolement des produits obtenus. L'optimisation a été réalisée avec le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{oCl-TPCP})_4$ **193** (figure 13) et avec un substrat énantiopur, le résultat de la réaction est indépendant de l'énantiomère du catalyseur utilisé, ce qui est surprenant.

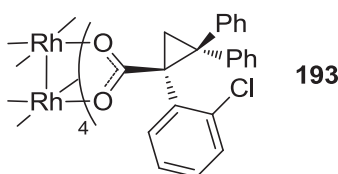


Figure 13 : structure du $\text{Rh}_2(\text{oCl-TPCP})_4$

Trois produits sont observés dans le spectre RMN avant purification. Ces produits peuvent être séparés par plaque CCM préparative. L'un d'entre eux a été identifié comme le produit d'insertion dans l'eau **189b*** déjà observé au cours de nos essais, et le second a été identifié comme le produit de dimérisation du carbénoïde **188b*** (figure 14). Ces deux composés sont isolés sous forme de mélanges de conformères (voire d'isomères dans le cas de **188**).

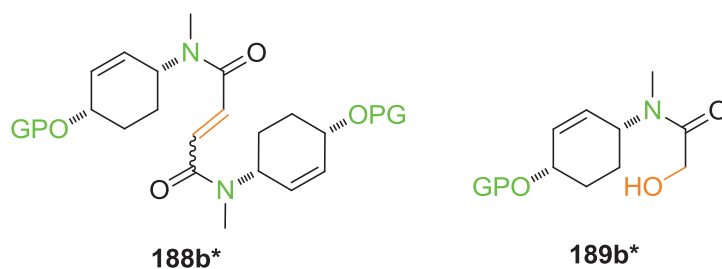


Figure 14 : Structure des deux produits identifiés après réaction du diazo en présence du $\text{Rh}_2(\text{oCl-TPCP})_4$

Le troisième composé n'a pas été identifié mais les résultats d'analyse RMN sont différents de ce qu'on s'attendrait à observer en présence du γ -lactame désiré **68**. En particulier, la présence de trois groupements CH_2 visibles par DEPT est incompatible avec la structure du γ -lactame. La confirmation de la structure de ce composé est toujours en cours au moyen d'autres analyses.

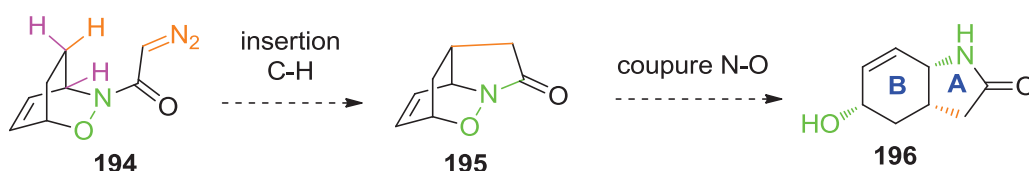
En parallèle de ces travaux et de ce partenariat, l'option consistant à modifier le substrat pour contrôler la régiosélectivité d'insertion C-H a été étudiée et sera discutée dans la partie suivante.

SECONDE PARTIE : STRATEGIES ALTERNATIVES

A) Tentative d'insertion C-H avant la coupure de la liaison N-O

1) Rétrosynthèse révisée

La première possibilité envisagée pour éviter la formation du β -lactame non désiré consiste à rendre inaccessible le proton en α de l'atome d'azote. Pour cela, il a été envisagé de réaliser l'insertion C-H sur le cycloadduit **194** avant de procéder à la coupure de la liaison N-O. En effet, sur ce cycloadduit, la position correspondante se trouve être en tête de pont, et donc très difficile d'accès de façon intramoléculaire (schéma 52).



H : Hydrogènes impliqués dans la formation du β -lactame et du γ -lactame *trans*, inaccessibles.

Schéma 52 : Régiosélectivité attendue de l'insertion C-H sur le cycloadduit de nitroso Diels-Alder

Notre rétrosynthèse de la clivonine **4** a été révisée pour incorporer cette étape (schéma 53). L'intermédiaire bicyclique **68** sera désormais obtenu par *N*-méthylation et protection de l'alcool à partir du produit de coupure de la liaison N-O **196**. Celui-ci sera obtenu à partir du cycloadduit tricyclique **195** issu de la réaction d'insertion C-H. Le substrat de départ pour l'insertion C-H **194** sera obtenu à partir du cycloadduit de nitroso Diels-Alder déprotégé **142**, par une bromoacétylation suivie d'une réaction avec la ditosylhydrazine.

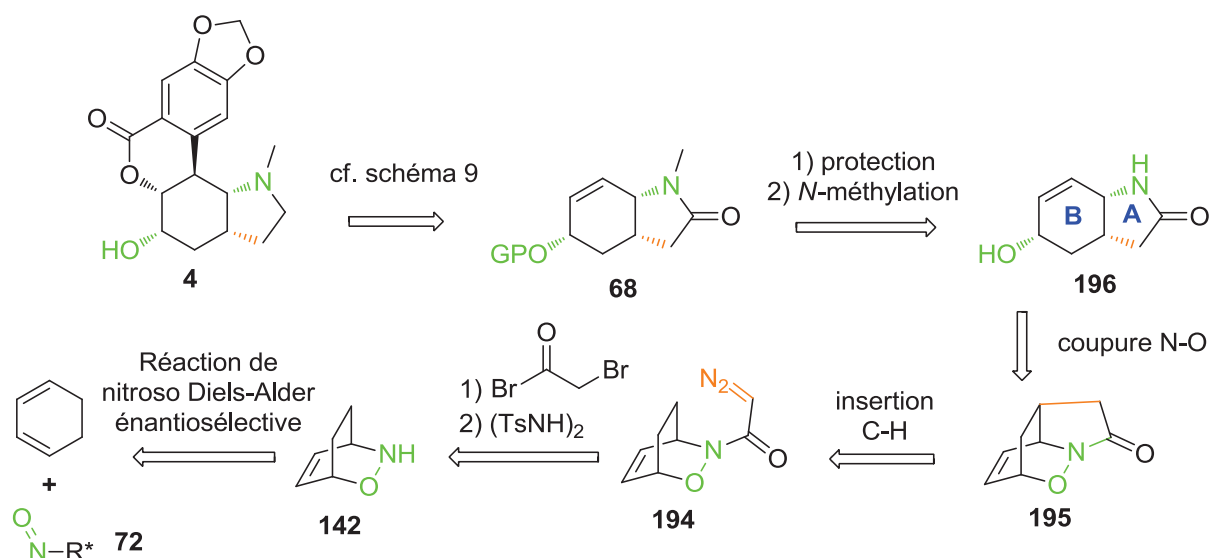


Schéma 53 : Rétrosynthèse révisée avec insertion C-H précédant la coupure N-O

Nous avons donc entamé les études pour la synthèse du substrat de départ pour l'insertion C-H.

2) Synthèse du cycloadduit porteur d'un groupement diazoacétyle

Ce cycloadduit a été préparé en trois étapes en série racémique, à partir du cycloadduit protégé par le groupement Boc **140** (schéma 54). Ce dernier a été déprotégé par le TFA dans les mêmes conditions que pour la synthèse de la première partie (schéma 30) pour conduire au cycloadduit déprotégé **142** qui a été ensuite acylé en présence de bromure de bromoacétyle **172** dans des conditions identiques à celles du schéma 44. Le cycloadduit acylé **197** a été obtenu avec 99% de rendement sur deux étapes et l'atome de brome a été remplacé par une fonction diazo par l'emploi de ditosylhydrazine **175** (voir schéma 45) avec un rendement de 52%.

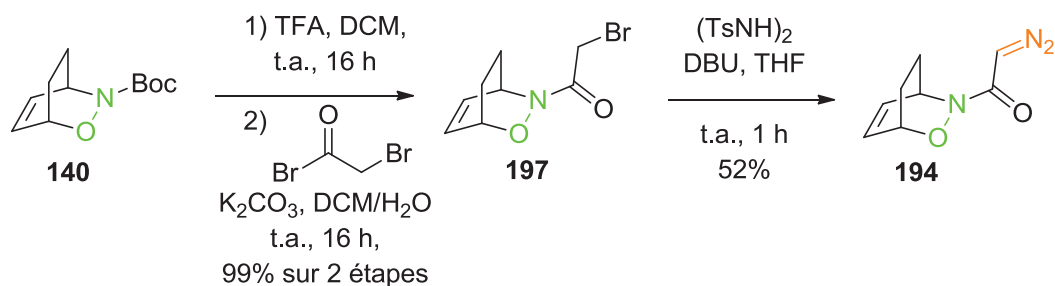


Schéma 54 : Synthèse du cycloadduit porteur d'un groupe diazoacétyle

L'obtention de ce cycloadduit nous a permis d'entreprendre des essais pour évaluer sa réactivité au cours d'une réaction d'insertion C-H.

3) Essais d'insertion C-H sur le cycloadduit bicyclique

Lorsque le cycloadduit **194** a été mis en réaction avec des catalyseurs au rhodium (avec pour ligands l'acétate et le caprolactame), une conversion totale du diazo est obtenue après une heure et un mélange de nombreux composés est formé (schéma 55). Le spectre RMN du brut et l'allure sur plaque CCM de ce mélange n'étaient pas différents selon le ligand employé, et une addition du diazo sur deux heures au moyen d'un pousse-seringue n'a pas modifié ce résultat. La purification de ce mélange par CCM préparative n'a pas permis d'isoler de composé identifiable.

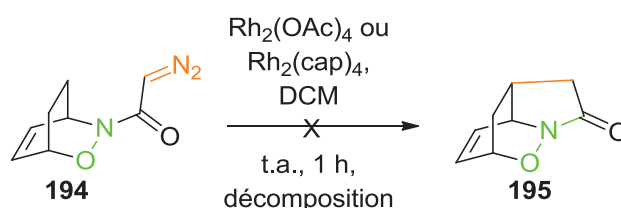


Schéma 55 : Essais d'insertion C-H sur le cycloadduit bicyclique

Nous avons émis l'hypothèse que le carbénoïde pourrait réagir préférentiellement avec la liaison N-O, facilement accessible et très réactive, mais aucun élément ne peut étayer ou réfuter cette affirmation. En raison de ces résultats, cette voie de synthèse a été mise de côté pour évaluer l'option de la protection de la double liaison.

B) Protection de la position allylique par époxydation de la double liaison

1) Choix de la méthode de protection

a) Éléments à prendre en compte

Etant donné que la régiosélectivité de l'insertion C-H est contrôlée par une complexe combinaison de facteurs stériques et électroniques, le remplacement de la double liaison endocyclique de l'intermédiaire **176** a été envisagé. L'hydrogénation catalytique, pour conduire à une liaison simple, n'est évidemment pas envisageable : le composé formé, désormais achiral, pourrait certes subir une réaction d'insertion C-H énantiosélective en présence d'un catalyseur chiral, ce qui permettrait de réaliser la réaction de nitroso Diels-Alder de façon racémique ; néanmoins, la fonctionnalisation ultérieure du produit d'insertion C-H pour conduire à la clivonine deviendrait impossible.

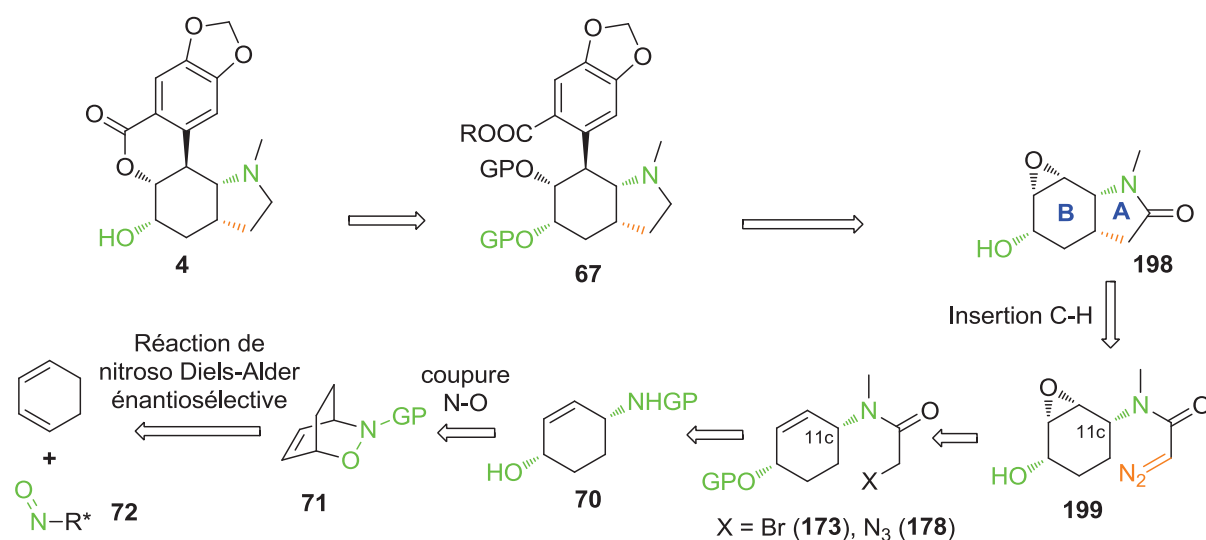
Le moyen de protection que nous cherchons doit répondre à plusieurs critères : Il doit pouvoir être installé, de façon diastéréosélective, en une étape à partir de la double liaison (en effet, cette diastéréosélectivité risque d'influer sur le résultat de l'insertion C-H à suivre). Il doit aussi permettre l'installation aisée de la dernière partie de la clivonine, avec notamment la formation de la liaison C11a-C11b, là encore de façon diastéréosélective. A défaut, il doit pouvoir permettre la régénération de la double liaison de façon simple. Enfin, il doit être capable de résister à la formation du groupement diazo et à la réaction d'insertion C-H.

Notre choix s'est tourné vers l'époxydation. En effet, cette réaction peut être réalisée aisément sur une double liaison, et pour peu qu'un groupement hydroxyle soit présent en position allylique la diastéréosélectivité est en général très bien contrôlée.⁹⁸ En cas de difficulté, l'emploi d'un réactif énantiosélectif commercial comme le réactif de Sharpless pourrait permettre de forcer la diastéréosélectivité.⁹⁹ La double liaison peut être régénérée en une étape à partir de l'époxyde,¹⁰⁰ mais l'addition directe d'un organométallique sur l'époxyde pourrait permettre l'obtention de la clivonine en quelques étapes, après l'insertion C-H.

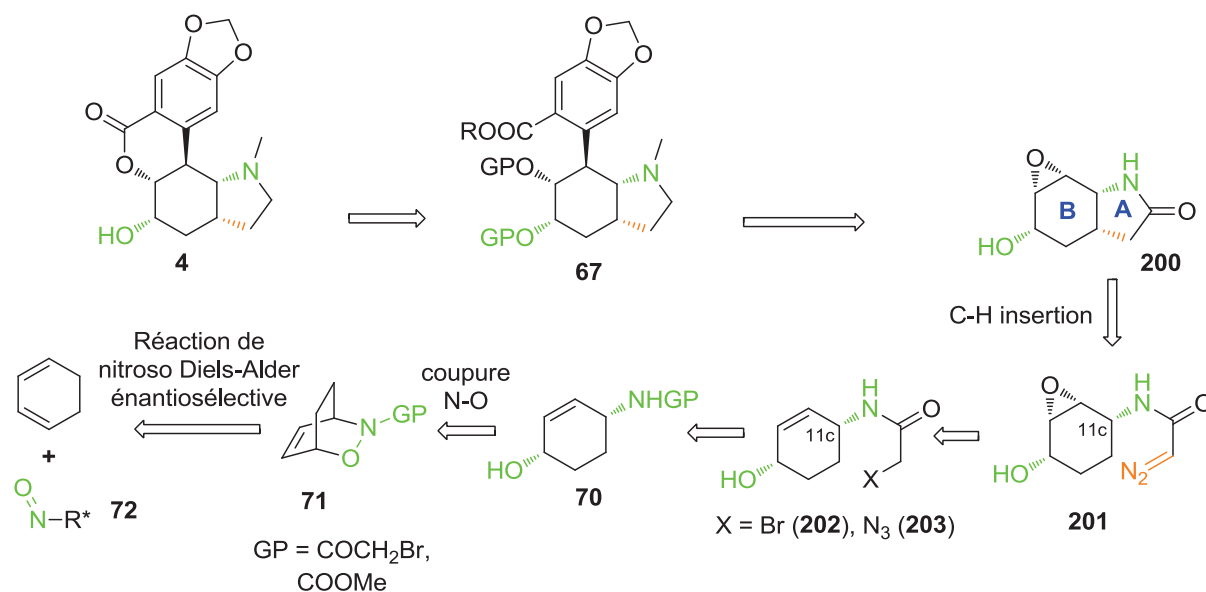
La principale interrogation consiste en la stabilité de l'époxyde vis-à-vis des conditions nécessaires à la formation du diazo, mais l'emploi de la méthode de Myers,⁹⁴ plus douce que celle employant la ditosylhydrazine, devrait permettre de circonvenir à ce problème. En revanche, il est difficile de prévoir si l'époxyde ne va pas réagir avec le carbénoïde de rhodium une fois celui-ci formé. Malgré cette préoccupation, nous n'avons pas identifié de meilleure voie, notamment du fait de la nécessité de pouvoir poursuivre la synthèse ensuite.

b) Rétrosynthèse révisée

Notre rétrosynthèse de la clivonine a été révisée pour prendre en compte cette modification. La clivonine serait obtenue par lactonisation, à la suite de l'ouverture d'un époxyde par un dérivé organométallique. Cette stratégie de fin peut être mise en parallèle avec la stratégie de la seconde synthèse de Spivey. Le composé **198** serait le produit d'une réaction d'insertion C-H sur le diazo **199**, obtenu à partir de l'azoture correspondant. Celui-ci serait obtenu par époxydation de l'alcène correspondant, lui-même issu de l'intermédiaire **173** déjà décrit, via une substitution du brome par un groupement azoture et une déprotection de l'alcool, dans un ordre restant à déterminer (schéma 56).



Une variante possible consiste à ajouter le groupement méthyle sur l'atome d'azote après l'insertion C-H, en s'inspirant des synthèses précédentes de la clivonine. Cela permettrait, outre une modification de l'encombrement stérique autour de l'atome d'azote, l'économie de plusieurs étapes, notamment la protection/déprotection de la fonction alcool. Le groupement bromoacétyle pourrait également être ajouté directement sur le cycloadduit, éliminant le passage par un carbamate de méthyle (schéma 57). En cas de succès, ces améliorations pourraient être appliquées à la synthèse du diazo **176** non époxydé.



Dans ces deux stratégies, l'époxydation diastéréosélective est une étape clé très importante et le choix du réactif et des conditions pour réaliser cette étape doit être discuté ci-après.

2) Etat de l'art : époxydation stéréosélective des alcènes

De nombreuses méthodes ont été développées pour la synthèse stéréosélective des époxydes à partir des alcènes. On peut d'une façon générale classer ces méthodes en deux catégories : les époxydations énantiosélectives, qui emploient un réactif ou un catalyseur chiral, et les époxydations diastéréosélectives qui utilisent la chiralité déjà présente (en général d'un alcool en position allylique) dans la molécule pour contrôler la face d'attaque sur l'alcène.

Parmi les méthodes d'époxydation énantiosélectives les plus utilisées, on trouve l'époxydation de Shi qui emploie un dioxirane dérivé du xylose **205**.¹⁰¹ Cette méthode est particulièrement efficace pour les alcènes *trans* mais a également été appliquée avec un catalyseur légèrement modifié aux alcènes *cis* avec succès.¹⁰² Toutefois, les résultats obtenus suggèrent que la réaction est sensible à l'encombrement stérique (schéma 58).

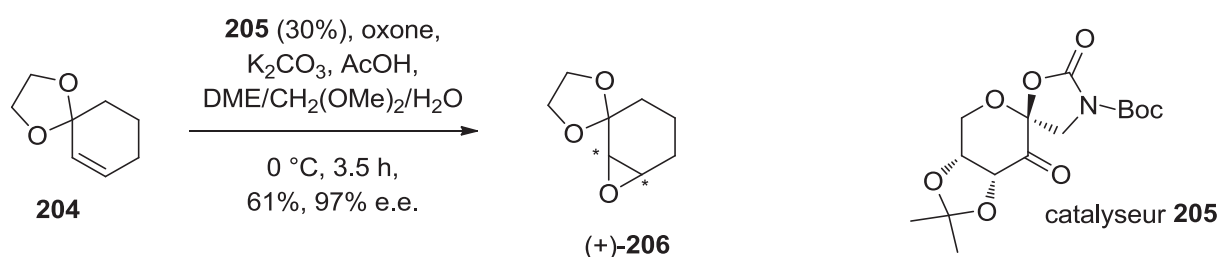


Schéma 58 : Epoxydation de Shi sur un alcène cyclique

L'époxydation de Sharpless utilise un réactif contenant du titane, dont les ligands sont dérivés de l'acide tartrique. Elle s'applique aux alcools allyliques uniquement et est moins sensible à l'encombrement et aux autres substituants de l'alcène (schéma 59). Toutefois, le ligand chiral **210** doit être utilisé de façon équimolaire.¹⁰³

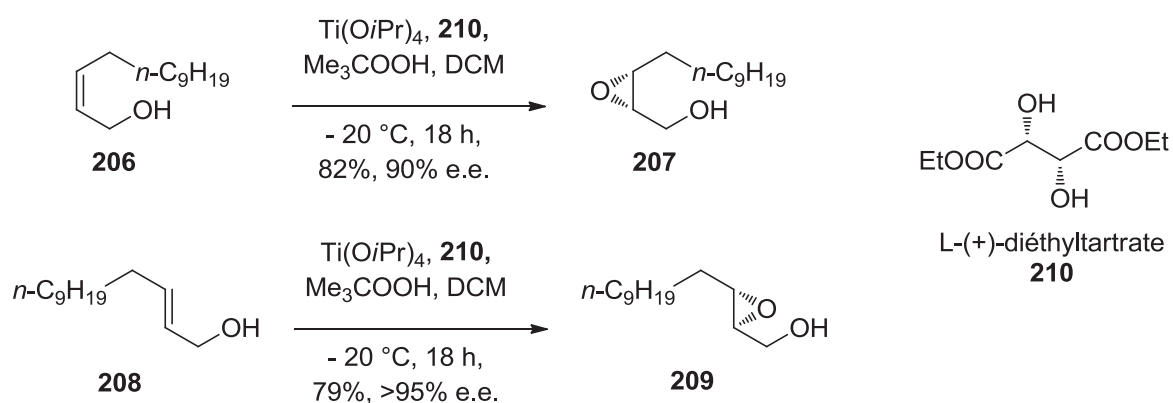


Schéma 59 : Epoxydation de Sharpless de diènes *cis* et *trans*

Enfin, l'époxydation de Jacobsen-Katsuki emploie des complexes de manganèse avec des ligands salen, et est particulièrement efficace pour les alcènes *cis* et donc les alcènes cycliques (schéma 60).^{104,105}

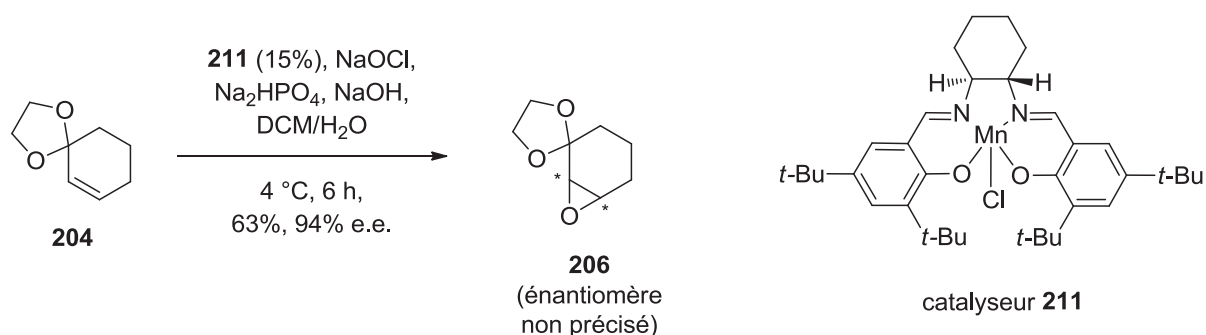


Schéma 60 : Epoxydation de Jacobsen-Katsuki sur un alcène cyclique

Toutefois, dans notre cas, le substrat est déjà chiral. La présence d'une fonction alcool (qui pourra être déprotégée opportunément avant l'époxydation) en position allylique permet d'envisager l'emploi d'une méthode diastéréosélective, n'employant pas de réactif chiral. Les réactifs traditionnels que sont le VO(acac)₂ et le mCPBA sont tous les deux diastéréosélectifs au cours de l'époxydation des alcools allyliques cycliques, l'époxydation se faisant préférentiellement sur la même face que la fonction alcool.⁹⁸ Toutefois, sur un substrat similaire au nôtre (**212**), un fort risque d'oxydation allylique existe avec le VO(acac)₂ (schéma 61), en particulier lorsque l'époxydation doit se faire sur une face encombrée (**212a**).

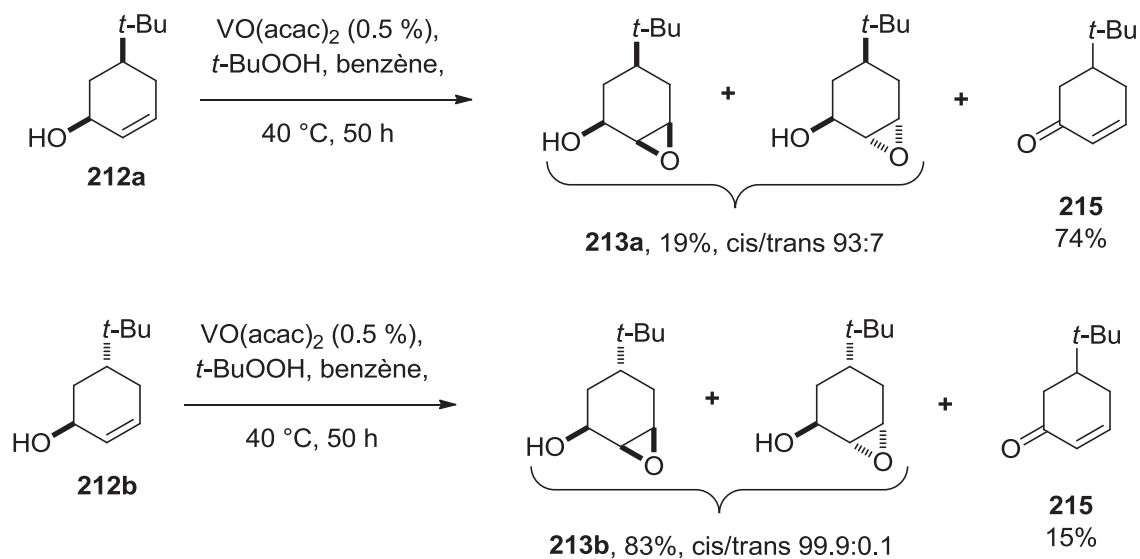


Schéma 61 : Réactivité du VO(acac)₂ sur des alcools allyliques cycliques

Ce risque semble nettement plus faible lorsque le mCPBA est employé sur les mêmes substrats (schéma 62).

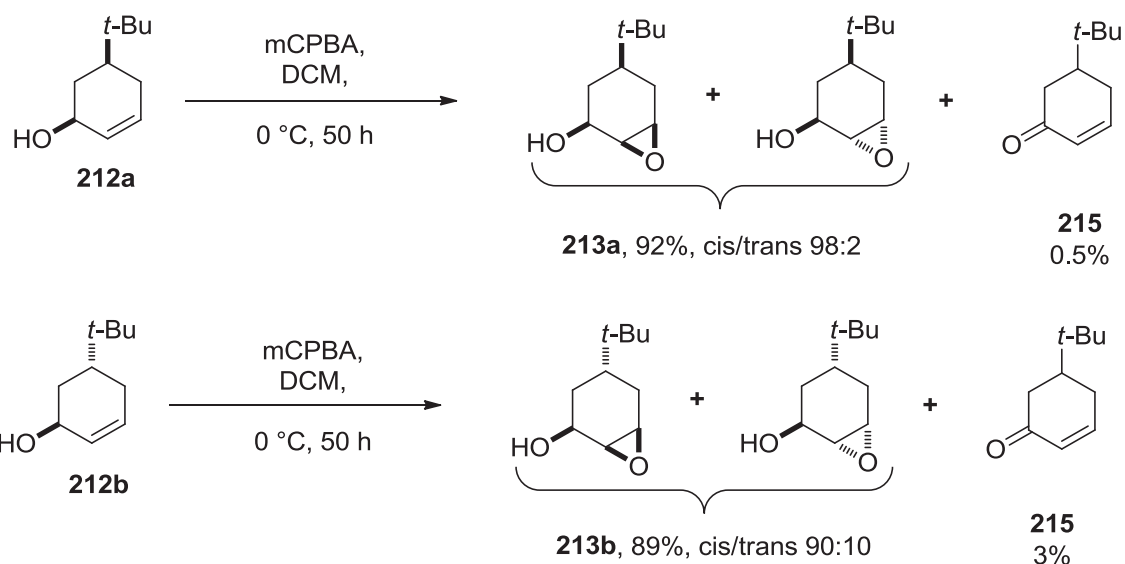


Schéma 62 : Réactivité du mCPBA sur des alcools allyliques cycliques

Le DMDO présente quant à lui des risques d'oxydation de l'alcool allylique en cétone, et la diastéréosélectivité est très dépendante du substrat (schéma 63).¹⁰⁶

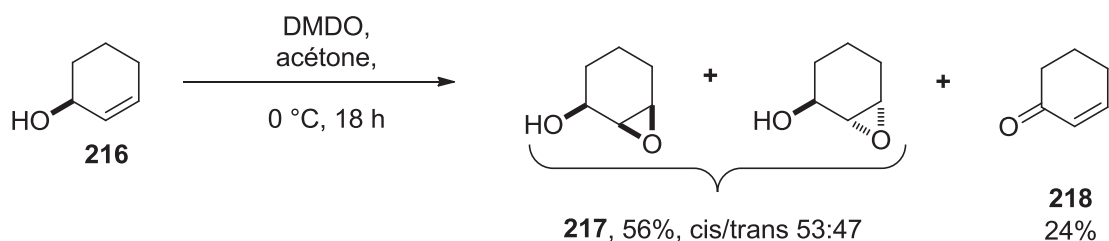


Schéma 63 : Réaction du DMDO sur le cyclohexénol

Au vu de ces résultats, c'est le mCPBA qui a été choisi pour réaliser notre époxydation diastéréosélective, présentant les meilleures garanties tant du point de vue de la stéréochimie que de la prévention de l'oxydation allylique.

3) Voie de synthèse des substrats

a) Substrat avec l'azote méthylé

Cette voie de synthèse a été développée à partir du bromoacétamide **173b** déjà décrit au schéma 44. Etant donné que les deux substituants présents sur le cycle se trouvent tous deux sur la même face, il est improbable qu'une époxydation directe sans déprotection de l'alcool soit efficace, et surtout il est certain qu'elle conduirait à l'oxydation de la face la moins encombrée (**219**), ce que

nous ne souhaitons pas. Toutefois, un essai a été entrepris, mais en présence de mCPBA après 24h, aucune réaction n'est observée (schéma 64).

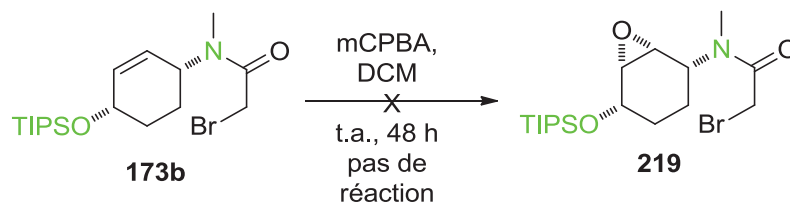


Schéma 64 : Tentative d'époxydation avec l'alcool protégé

La déprotection de la fonction alcool semblant nécessaire pour disposer d'un groupe directeur et activateur, plusieurs méthodes classiques ont été essayées pour retirer le groupement TIPS du substrat **173b**. En présence de HF-pyridine, le substrat se décompose et aucun produit n'a pu être isolé, tandis qu'en présence de TBAF l'atome de brome est rapidement substitué par un atome de fluor au cours de la déprotection (schéma 65).

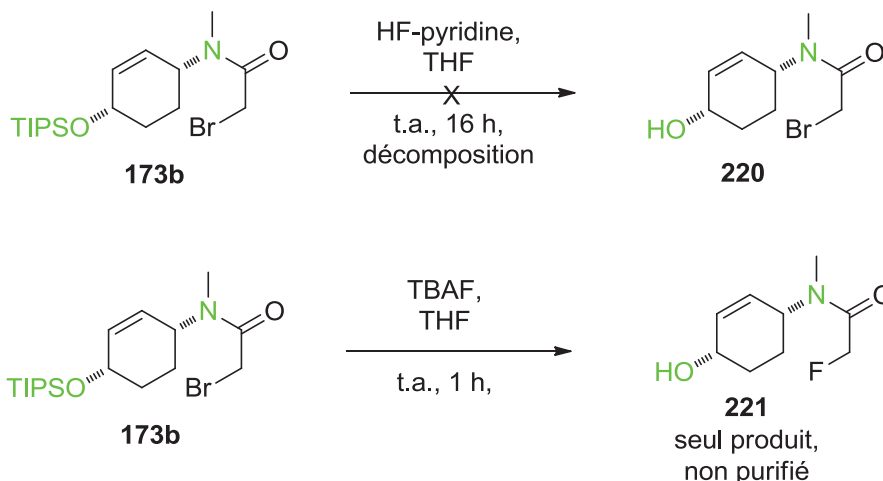


Schéma 65 : Tentatives de déprotection du groupement TIPS

En revanche, le traitement par un excès de TFA dans un mélange THF/eau permet la déprotection sélective de l'alcool avec un rendement de 85%. L'atome de brome peut être substitué par un groupement azoture dans des conditions décrites précédemment avec un excellent rendement de 93% pour obtenir le substrat d'époxydation **222** (schéma 66).

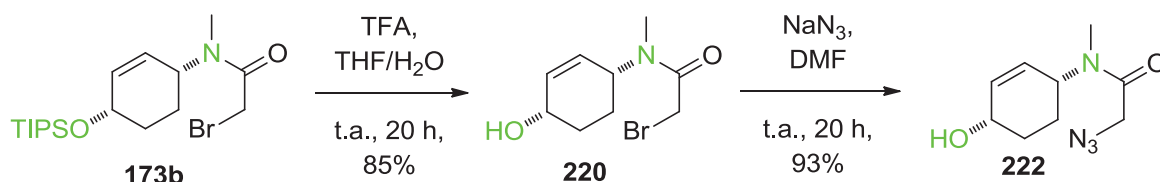


Schéma 66 : Synthèse du substrat d'époxydation méthylé 222

En présence d'un excès de mCPBA, l'oxydation de **222** est très lente puisqu'après 5 jours à température ambiante le substrat n'est pas encore totalement consommé. L'alcool époxydé **223** a toutefois pu être isolé avec un rendement de 67% et ce résultat n'est pas significativement amélioré par l'emploi de mCPBA purifié. Toutefois, ce résultat est similaire aux résultats de la littérature pour ce type de substrats¹⁰⁷ et la formation du diazo a pu être entreprise avec le produit obtenu (schéma 67). Seule l'époxydation sur la même face que l'alcool est observée. En effet, un seul isomère se forme et son spectre RMN est très similaire au composé **226** dont la stéréochimie a été confirmée par DRX (schéma 70 et figure 15).

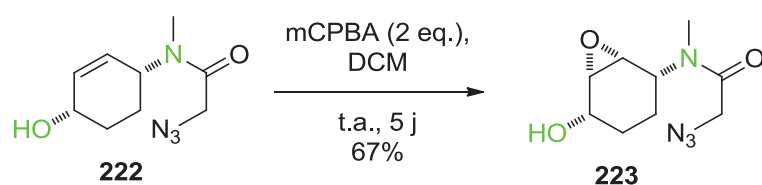


Schéma 67 : Epoxydation du substrat méthylé 222

b) Substrat avec l'azote non méthylé

La synthèse de ce substrat est plus courte et débute au niveau du cycloadduit déprotégé **142**. Celui-ci peut être bromoacétylé (schéma 54) et la coupure de la liaison N-O pourrait fournir après conversion en azoture le substrat d'époxydation de façon très succincte. Cependant, en présence de molybdène hexacarbonyle, le substrat **197** se décompose intégralement et aucun produit ne peut être obtenu (schéma 68).

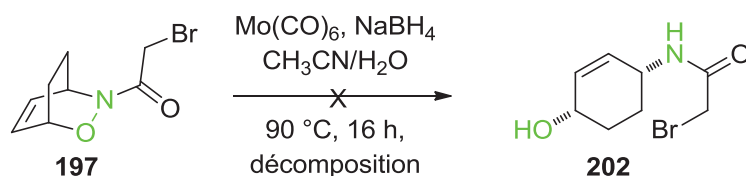


Schéma 68 : Tentative de coupure de la liaison N-O du cycloadduit bromoacétylé 197

Alternativement, le produit de coupure du cycloadduit protégé par le Boc **140** peut être déprotégé en présence de TFA pour conduire au triflate d'ammonium **224** avec un rendement de 60% sur deux étapes. La bromoacétylation de ce produit en présence d'un seul équivalent de bromure de bromoacétyle n'est pas chimiosélective et conduit avec un rendement de 64% à un mélange équimolaire du produit de *N*-acylation **202** et du produit de diacylation **225**. Ces composés peuvent être séparés par purification sur colonne de silice et la fonction ester du produit de diacylation **225** peut être hydrolysée sélectivement pour donner le produit de *N*-acylation **202** avec 74% de rendement (schéma 69).

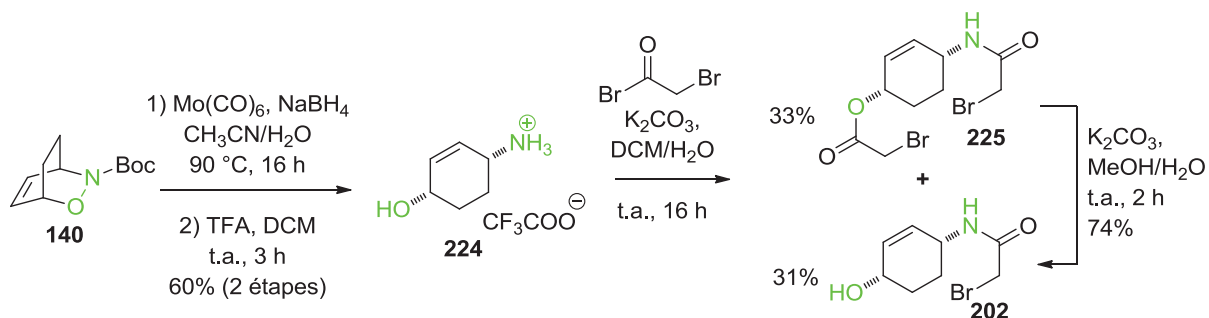


Schéma 69 : Synthèse du substrat d'époxydation non méthylé 202

L'époxydation de **202** par le mCPBA est beaucoup plus facile qu'en présence d'un méthyle sur l'atome d'azote (composé **222**) puisqu'après 48 h à température ambiante, l'époxyde **226** peut être isolé avec un rendement de 93% (schéma 70). Sa structure a été confirmée par l'obtention d'un cliché de DRX, validant l'hypothèse d'une assistance de l'alcool et l'époxydation sur la même face (figure 15).

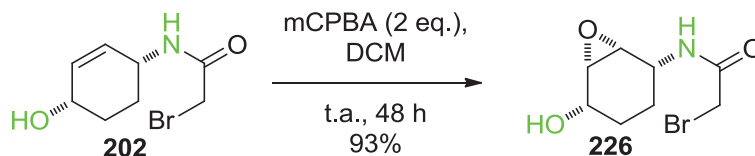


Schéma 70 : Epoxydation du substrat non méthylé

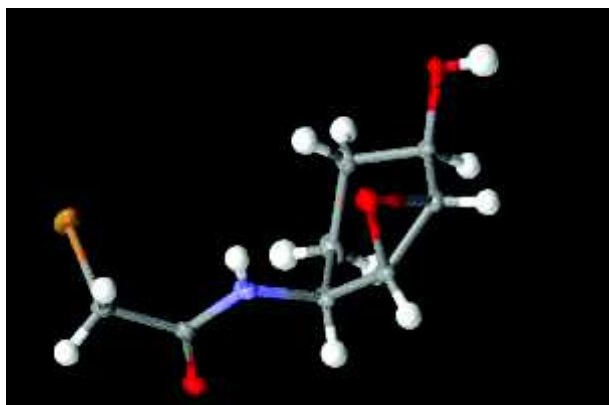


Figure 15 : Structure du composé 226 obtenue par diffraction des rayons X

Ce produit est très polaire et partiellement soluble dans l'eau, ce qui fait craindre des difficultés pour la formation du diazo, ces derniers étant généralement plus polaires que les bromures correspondants. Toutefois, les tentatives de protection de **226** par le bromure de benzyle ou par le TBS n'ont conduit qu'à une décomposition du substrat. En revanche, la substitution du brome par un azoture est possible dans les conditions décrites plus haut, quoiqu'avec un rendement de 37% (schéma 68).

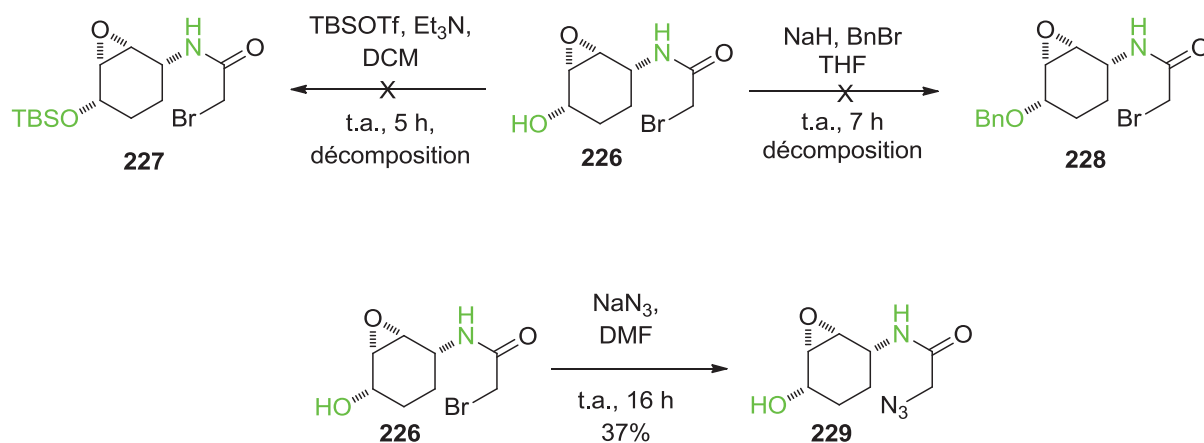


Schéma 71 : Transformations de l'époxyde non méthylé avant la formation du diazo

La formation du diazo a été tentée avec ces deux substrats **226** et **229**.

4) Formation et réactivité des diazos

Sur les substrats sans méthyle, la formation des diazos a été entreprise à partir du bromure et de l'azoture, suivant les méthodes déjà décrites (cf. première partie, A5)).^{87,94} Avec la ditosylhydrazine, le bromure **226** se décompose complètement, ce qui peut s'expliquer par la sensibilité de l'époxyde vis-à-vis des fortes conditions nucléophiles de cette réaction. Avec le réactif **181** et l'azoture **229**, un produit semble se former au cours de la réaction mais après traitement aucun produit n'est observé dans les fractions organiques, tandis que des résidus organiques non identifiés sont présents dans les fractions aqueuses. Il n'est pas possible d'affirmer que le diazo **201** est formé au cours de cette réaction, mais s'il l'est, il est sans doute, comme redouté, soluble dans l'eau et donc impossible à isoler (schéma 72).

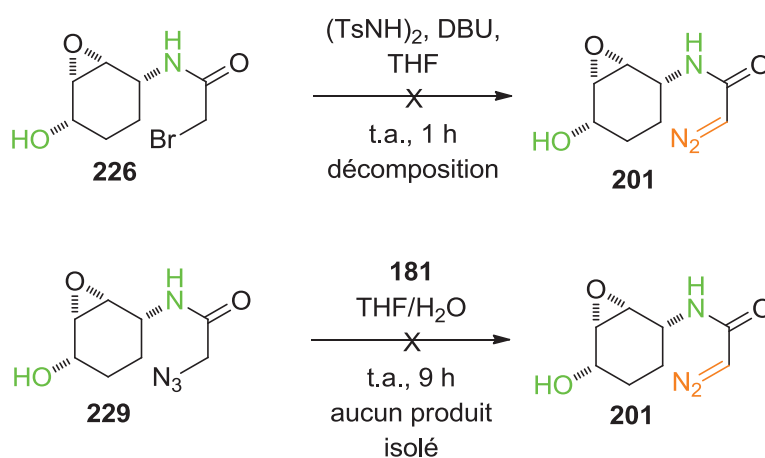


Schéma 72 : Tentatives de formation du diazo non méthylé 201

Sur le substrat avec méthyle, seule la méthode de Myers a été utilisée sur le substrat comportant une fonction azoture. Le composé diazo a pu être obtenu, mais de façon très impure car un autre produit de la réaction ne peut être séparé au cours du traitement. Lors des tentatives de purification sur colonne de silice, l'autre produit peut être éliminé mais le composé diazo se décompose progressivement, ce qui implique qu'il est impossible de l'obtenir pur (schéma 73).

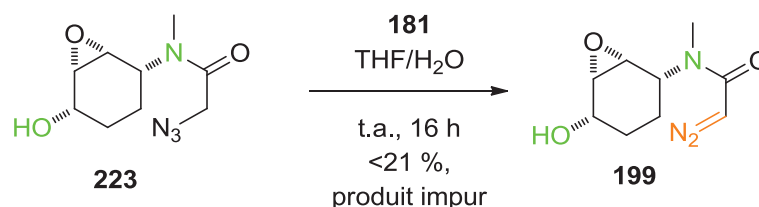


Schéma 73 : Formation du diazo méthylé 199

Lorsque ce diazo **199** impur a été mis en réaction avec de l'acétate de rhodium, aucun produit n'a pu être identifié (schéma 74). La consommation du produit de départ est lente mais la coloration inhabituelle du milieu réactionnel permet de soupçonner que l'insertion C-H ne se produit pas préférentiellement.

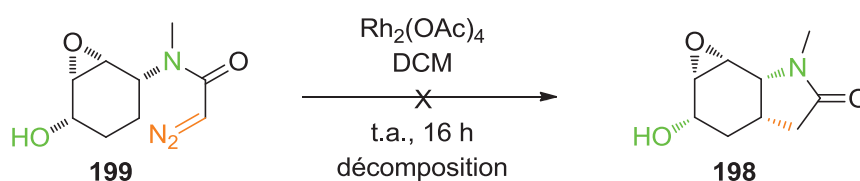


Schéma 74 : Décomposition du diazo méthylé en présence d'un catalyseur au rhodium

La difficulté d'obtention de ces substrats, notamment pour la formation des diazos, et les résultats décevants des premiers essais d'insertion C-H, nous ont conduit à chercher d'autres voies alternatives pour continuer la synthèse de la clivonine, quitte à ne plus utiliser d'insertion C-H comme étape clé. Nos efforts dans cette direction sont décrits dans la troisième partie de ce manuscrit.

TROISIEME PARTIE : VOIE ALTERNATIVE à l'INSERTION C-H

A) Motivations et principe du changement de stratégie

1) Principe du remplacement de l'étape d'insertion C-H

a) Concept de la nouvelle stratégie

Au vu des résultats obtenus à ce stade, il nous est apparu que la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de l'étape d'insertion C-H serait difficile à maîtriser dans le sens de la synthèse de la clivonine. Nous avons donc envisagé de réaliser la fermeture du cycle A par une autre réaction, qui puisse être mieux contrôlée.

Plusieurs types de réactions pouvaient être envisagés, mais les conditions radicalaires semblaient dangereuses du fait de la proximité de la double liaison. Une réaction de type addition nucléophile ou substitution nucléophile serait idéale.

L'idée initiale était d'introduire un groupe partant sur le carbone 3a de **230**, et de fermer le cycle A par substitution nucléophile, en générant un énolate d'amide **231** (schéma 75). Cette stratégie est dérivée de la stratégie étudiée dans la seconde partie A) (schéma 53).

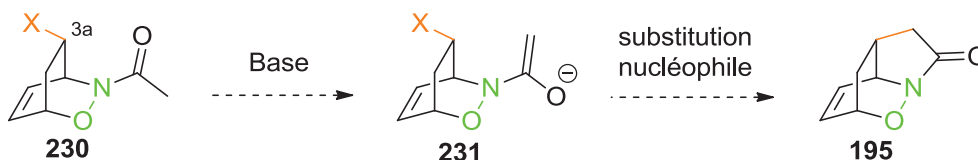


Schéma 75 : Principe de la fermeture du cycle A par substitution nucléophile

En réalisant cette réaction sur le cycloadduit **230** avant la coupure de la liaison N-O, la réaction pourrait avoir lieu sans groupement protecteur pour la fonction alcool et la synthèse du cycloadduit N-acétylé devrait être possible en série racémique ou énantiométrique (schéma 76).

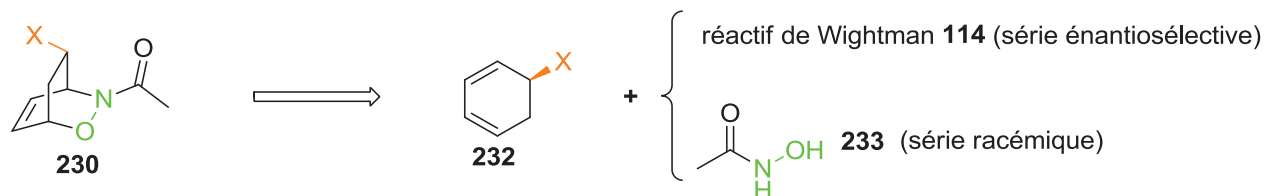


Schéma 76 : Principe de formation du cycloadduit porteur d'un groupe partant

Cependant, on voit que cette stratégie impose la présence du groupe partant sur le diène substrat de la réaction de nitroso Diels-Alder **232** (schéma 76), ce qui pose le problème du choix de ce groupe partant.

b) Choix du groupement partant

En effet, le groupe partant choisi doit répondre à un certain nombre de critères pour que la stratégie soit viable. En premier lieu, il faut que le diène correspondant soit facilement accessible et stable, notamment aux conditions oxydantes que nécessite la réaction de nitroso Diels-Alder. Il faut pouvoir contrôler la régiosélectivité de la réaction de nitroso Diels-Alder et (dans le cadre d'une synthèse énantioenrichie en particulier) la stéréochimie de la formation du diène chiral **232** (schéma 77), pour que le groupe partant soit positionné à l'endroit adéquat pour la substitution.

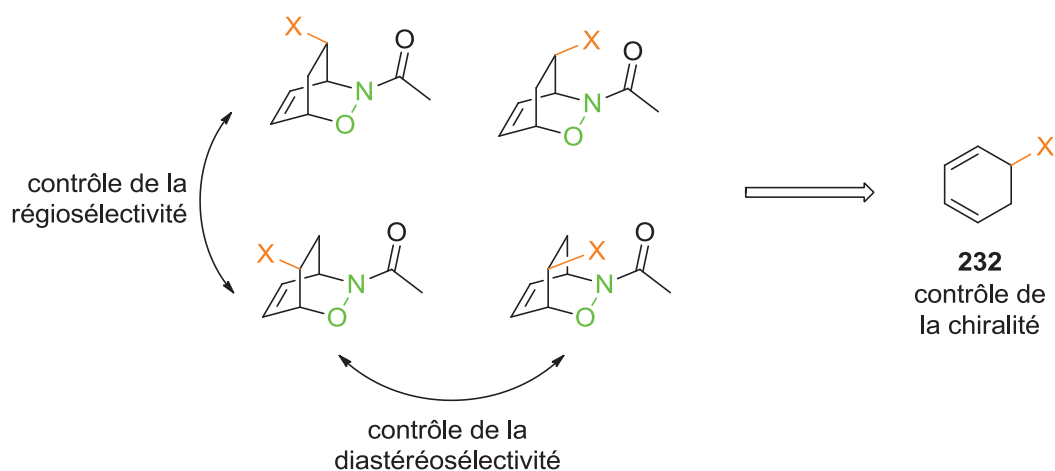


Schéma 77 : Illustration de la nécessité du contrôle de la sélectivité de la cycloaddition

Nous avons conclu qu'un substrat ne portant un groupe partant que sur un seul carbone serait trop difficile à employer dans ces conditions, étant donné les contraintes sur la position du groupe partant. En revanche, un diène symétrique porteur de deux groupes partants identiques, sur la même face, permettrait de s'affranchir de ces contraintes : en effet, un tel diène (**234**) est achiral et la question de la régiosélectivité ne se pose plus. Seul le contrôle de la diastéréosélectivité (c'est-à-dire de la face d'attaque du diène sur le nitroso) diffère par rapport à la réaction avec le 1,3-cyclohexadiène (schéma 78). Dans ce cas, la régiosélectivité de la réaction de substitution devra être contrôlée uniquement par la géométrie peu flexible du cycloadduit.

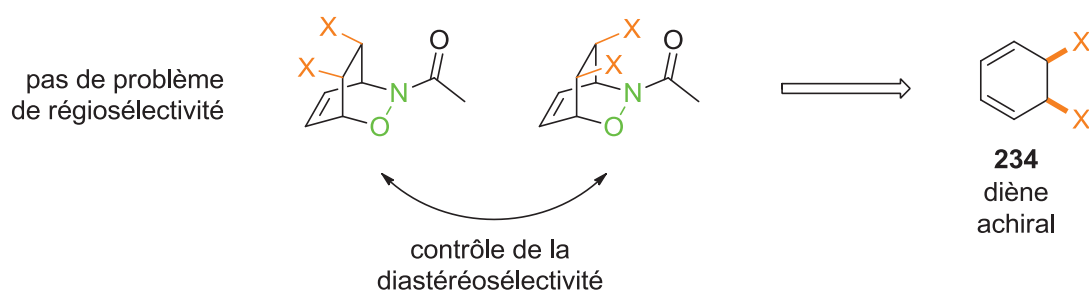


Schéma 78 : Illustration des avantages de l'utilisation d'un diène symétrique portant deux groupes partants

Une recherche dans la littérature nous a conduits au choix d'un groupement époxyde (figure 16), du fait de sa relative facilité de synthèse et de son emploi pour des réactions de Diels-Alder dans la littérature.



Figure 16 : Structures du diène 235 et du cycloadduit 236 porteurs d'un groupement époxyde

2) Etat de l'art de la synthèse et de l'utilisation du diène 235

Le diène **235** (ci-après familièrement dénommé « oxyde de benzène ») a été décrit pour la première fois en 1967 par Vogel qui en a proposé une synthèse¹⁰⁸ et a étudié ses propriétés spectroscopiques.¹⁰⁹ Il a dans le même article étudié les propriétés de nombreux substrats similaires.

L'étude de la RMN à très basse température de **235** a mis en évidence l'existence d'un équilibre entre l'oxyde de benzène **235** et l'oxépine **237** (schéma 79), le premier étant plus stable d'environ 1,7 kcal/mol. La température de coalescence étant de -118 °C, l'équilibre entre les deux formes est extrêmement rapide à température ambiante (constantes de vitesse de l'ordre de 10^{10} à 10^{12} s⁻¹, soit des temps caractéristiques de l'ordre de la picoseconde) et les valeurs d'enthalpie de réaction et d'entropie de réaction permettent d'estimer une constante d'équilibre de l'ordre de 2 en faveur de l'oxyde de benzène.

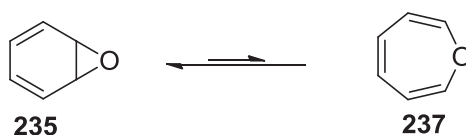


Schéma 79 : Equilibre entre l'oxyde de benzène et l'oxépine

Plus récemment, Burnell et Gillard ont entrepris en 1991 des études de réactivité du diène **235** et de certains de ses dérivés. Ils ont observé que la réaction de Diels-Alder de **235** avec le *N*-phénylmaléimide **238** conduisait systématiquement au produit **239** issu de l'approche de l'alcène par la face opposée à l'époxyde (schéma 80).¹¹⁰

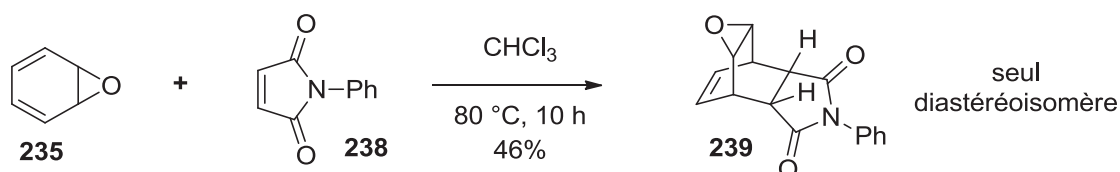


Schéma 80 : Réaction diastéréosélective de l'oxyde de benzène avec le *N*-phénylmaléimide

Lorsque des groupements étaient ajoutés pour augmenter l'encombrement de la face opposée à celle de l'époxyde, les réactions ont continué à générer la même stéréochimie relative, de façon exclusive (schéma 81).

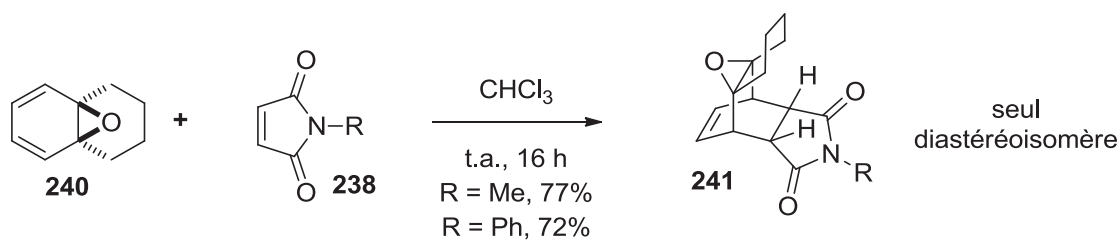


Schéma 81 : Réaction d'un diène époxydé encombré avec des maléimides

La sélectivité totale pour la face d'addition *anti* par rapport à l'époxyde est rationalisée par des effets stériques. En effet, les études théoriques réalisées par l'équipe de Gillard ont montré que très peu d'interactions électroniques sont possibles entre le système π du diène et l'atome d'oxygène dans l'orbitale moléculaire HO du diène. En revanche, les liaisons C-O de l'époxyde sont pratiquement perpendiculaires au plan du diène, ce qui implique une forte gêne stérique et/ou électrostatique due à l'atome d'oxygène sur la face *syn* (figure 17). A l'opposé, les substituants portés par les carbones de l'époxyde comme le cycle à 6 chaînons de **240** sont pratiquement situés dans le plan du diène, générant de ce fait très peu de gênes stériques sur la face *anti*.

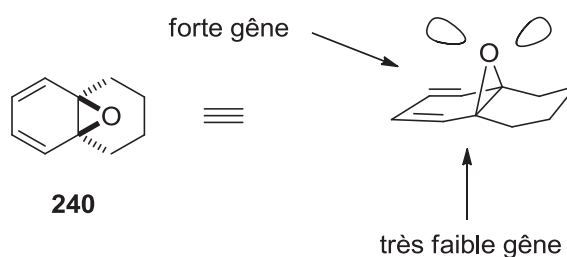


Figure 17 : géométrie du diène 240 et visualisation de son encombrement

Toutefois, aucun autre résultat n'a ensuite été publié avec ces diènes, et en particulier ils n'ont jamais été employés au cours d'une réaction de nitroso Diels-Alder.

La synthèse proposée par Gillard débute par la dibromation sélective du 1,4-cyclohexadiène **242** à basse température. La double liaison restante est alors époxydée par du mCPBA et le diène **235** est obtenu par la β -élimination simultanée des deux atomes de brome au moyen de DBU (schéma 82). La synthèse originale de Vogel emploie les mêmes étapes, remplaçant le DBU par de l'éthanolate de sodium et le mCPBA par de l'acide perbenzoïque.^{108,109,111}

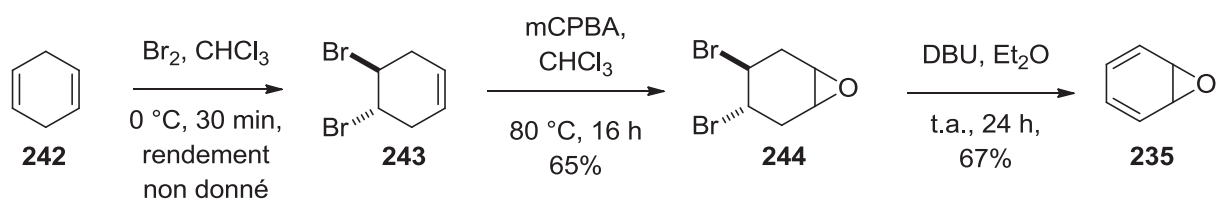


Schéma 82 : Voie de synthèse de l'oxyde de benzène utilisée par Gillard

Ce diène semble donc compatible avec la synthèse de la clivonine, bien que sa stabilité dans les conditions de la nitroso Diels-Alder soit encore à prouver.

3) Rétrosynthèse de la clivonine, avec fermeture du cycle A par substitution nucléophile

Une nouvelle rétrosynthèse de la clivonine **4** a été conçue (schéma 83). La clivonine serait obtenue à partir de l'intermédiaire tricyclique **196** déjà utilisé dans notre seconde rétrosynthèse (schéma 53). Cet intermédiaire sera issu du produit de cyclisation intramoléculaire **245**, via une désoxygénation suivie d'une coupure de la liaison N-O. Le produit de cycloaddition **236** précurseur de la cyclisation sera obtenu à partir de **235** soit par cycloaddition directe avec l'acide acétylcarboxamique commercial, oxydé *in situ*, soit par cycloaddition avec le réactif de Wightman **114** suivie d'une acétylation.

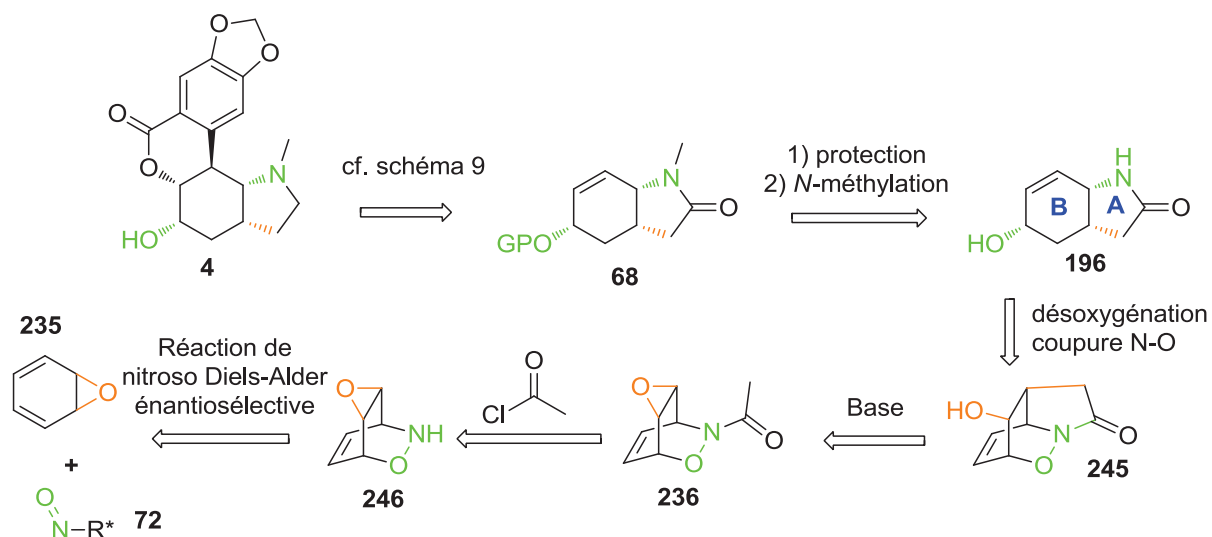


Schéma 83 : Rétrosynthèse de la clivonine avec fermeture du cycle A par ouverture d'un époxyde

B) Synthèse des cycloadduits et études initiales de réactivité

Ces travaux ont été pour partie l'objet d'un stage Erasmus réalisé par Friederike Schäkel dans notre laboratoire.¹¹²

1) Synthèse de l'oxyde de benzène et des cycloadduits de nitroso Diels-Alder

L'oxyde de benzène **235** a été synthétisé suivant la procédure décrite par Gillard (schéma 84). Toutefois, la procédure a été modifiée, remplaçant le chloroforme par du DCM. Les premiers résultats d'époxydation n'ont donné que des rendements modérés, similaires à ceux observés par Gillard, mais le lavage du mCPBA par une solution tampon à pH 7, suivi par un séchage prolongé sous vide, a permis d'améliorer significativement le rendement, puisque le composé **244** a pu être obtenu en 94% sur deux étapes. L'intermédiaire **244** est un solide stable qui peut être conservé sur une période très longue.

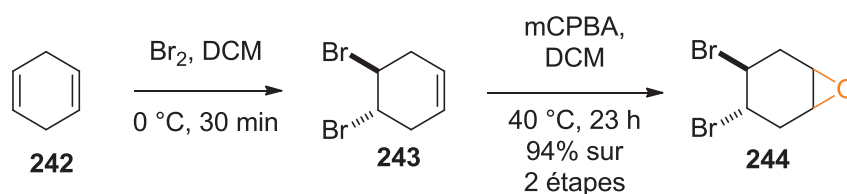


Schéma 84 : Synthèse de l'intermédiaire 244 par la voie de Gillard légèrement modifiée

La double élimination a été réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites par Gillard et après traitement, la solution organique contenant le diène **235** a été directement utilisée pour la réaction de nitroso Diels-Alder en présence d'acides hydroxamiques et de periodate de tétrabutylammonium (schéma 85). Cette procédure a ainsi permis d'obtenir plusieurs cycloadduits, porteurs des groupements Boc, Fmoc, acétyle et carbamate de méthyle, avec des rendements variant de 59% à 67%. L'oxyde de benzène est en effet un composé assez instable et volatil, son isolation n'est donc pas aisée.

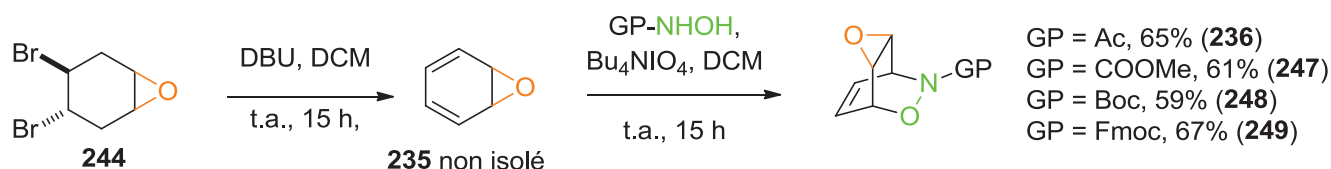


Schéma 85 : Génération de l'oxyde de benzène et synthèse des cycloadduits de nitroso Diels-Alder époxydés

Des cristaux de plusieurs de ces composés ont pu être obtenus, et leur analyse par DRX a confirmé l'addition du nitroso exclusivement sur la face opposée à l'époxyde (figure 18).

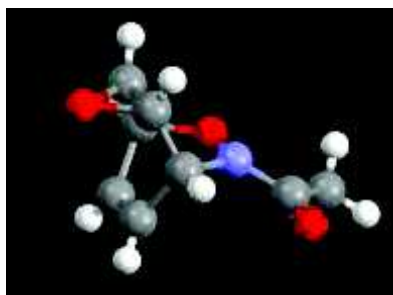


Figure 18 : Structure du cycloadduit 236 obtenue par DRX

Ces substrats sont originaux et très fonctionnalisés, et peuvent être obtenus de façon racémique très aisément à l'échelle de plusieurs grammes. Malheureusement, lorsque nous avons tenté de synthétiser ces cycloadduits de façon énantiosélective en utilisant le réactif de Wightman **114** (voir schéma 31 et introduction B)2)b)), seule la décomposition rapide du diène **235** a été observée, du fait des conditions acides et protiques du milieu (schéma 86). En ajoutant un tampon de CaCO_3 , aucun changement à cette décomposition n'a été observé. Toutefois, d'autres stratégies pourraient être envisagées pour obtenir ces cycloadduits de façon énantiosélective dans des conditions plus douces sans passage par un intermédiaire déprotégé (figure 5).

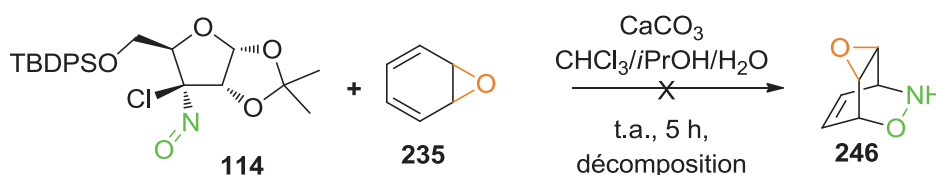


Schéma 86 : Décomposition de l'oxyde de benzène en présence du réactif de Wightman

La réactivité de ces substrats a ensuite fait l'objet d'une étude au sein de notre laboratoire.

2) Etudes de la cyclisation des cycloadduits époxydés

a) Cyclisation directe

Deux types de stratégies ont été envisagés pour réaliser cette cyclisation. La première consistait à utiliser une base faible pour favoriser la formation de la forme énol de l'amide **236**, en combinaison avec un acide de Lewis oxophile pour exacerber l'électrophilie de l'époxyde. Toutefois, en présence de Et_3N ou de DBU, ainsi que de TMSOTf, aucune réaction n'est observée dans le DCM même en chauffant 22 h à son point d'ébullition (schéma 87).

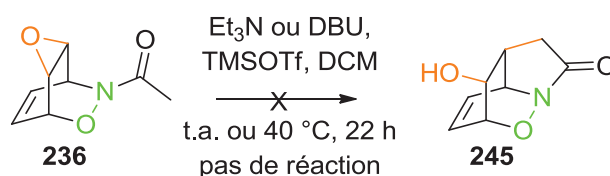


Schéma 87 : Réactivité du cycloadduit 236 en présence d'une base faible et d'un acide de Lewis

Tout juste peut-on observer des traces de phénol, dont la formation peut s'expliquer par une réaction de rétro-nitroso Diels Alder, régénérant lentement l'oxyde de benzène qui, en présence d'un acide de Lewis et d'une base de Brønsted, est instable et se décompose en phénol **250** par ouverture de l'époxyde (schéma 88).

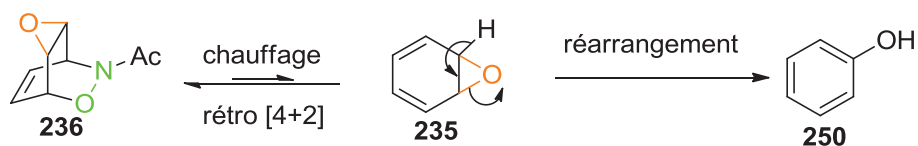


Schéma 88 : Mécanisme de la génération de phénol

Notre seconde stratégie consistait à utiliser une base forte pour former l'énolate d'amide de façon quantitative, sans acide de Lewis. Lorsque du LDA (préparé fraîchement à partir de diisopropylamine et de *n*-BuLi) ou du KHMDS sont employés, aucune réaction n'est observée à -78 °C (schéma 89). Au-delà de 0 °C, la formation de phénol **250** par la voie de décomposition mentionnée plus haut (schéma 88) peut être observée après une nuit. Cette décomposition devient prépondérante lorsque la température est augmentée à 70 °C. Enfin, lorsque du LiHMDS est employé à 0 °C ou à température ambiante, une décomposition complète du substrat **236** est observée après 3 h.

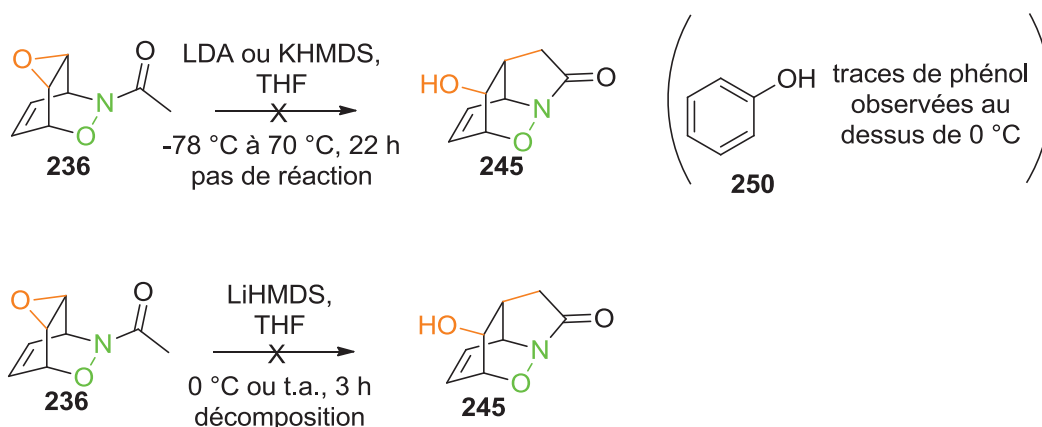


Schéma 89 : Réactivité du cycloadduit 236 en présence de bases fortes

Ces résultats décevants nous ont amenés à vérifier que, d'une part l'époxyde de **236** était suffisamment réactif pour être ouvert par des nucléophiles, et d'autre part que la présence d'un

carbone sp^2 (le carbonyle) n'était pas rédhibitoire pour que le site nucléophile de notre énolate puisse accéder à l'électrophile, dans une structure aussi contrainte.

b) Autres essais vers la cyclisation directe

Nous avons tout d'abord envisagé une modification de la stratégie. Le remplacement du groupement acétyle de **236** sur l'atome d'azote par une chaîne alkyle (**251**) permettrait une bien plus grande flexibilité et, de ce fait, une plus grande facilité d'accès à l'époxyde pour le site nucléophile (schéma 90). Il n'est plus possible de rendre cette chaîne nucléophile par formation d'un énolate, aussi le site nucléophile sera généré par addition oxydante d'un métal dans une liaison carbone-halogène.

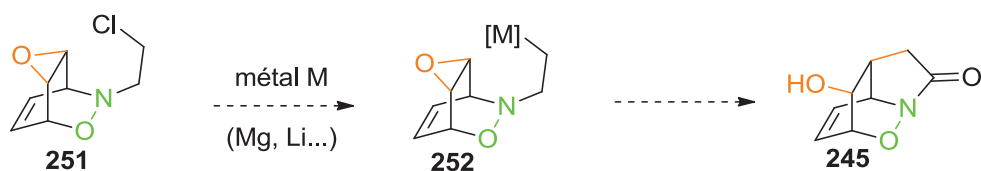


Schéma 90 : Cyclisation avec une chaîne alkyle

La première difficulté de cette stratégie est que ce type de cycloadduit ne peut pas être obtenu de façon directe, la présence d'une chaîne alkyle non tertiaire n'étant pas compatible avec la formation d'un groupement nitroso. Nous avons donc envisagé de mettre en place cette chaîne à partir du cycloadduit déprotégé **246**, par substitution nucléophile (schéma 91).

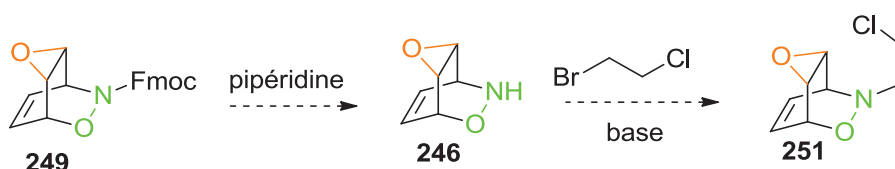


Schéma 91 : Principe de la synthèse du cycloadduit porteur d'une chaîne alkyle 251 à partir de celui portant un groupement Fmoc 249

Nous avons tenté de générer le cycloadduit déprotégé **246** à partir du cycloadduit protégé par un groupement Fmoc **249**. Lorsque celui-ci est traité par de la pipéridine dans les conditions habituelles pour la coupure du groupement Fmoc, une réaction rapide se produit (schéma 92). Le brut de la réaction contient le dérivé **252** caractéristique de la déprotection du groupement Fmoc, mais le cycloadduit déprotégé **246** n'a pas pu être formellement identifié. Lorsque ce mélange est mis en présence de 1-bromo-2-chloroéthane et d'une base, aucun produit identifiable ne se forme. A ce stade nous imaginions que le cycloadduit déprotégé **246** n'est pas stable, ce qui permettait aussi

de rationaliser l'impossibilité de le synthétiser par nitroso Diels-Alder avec le réactif de Wightman (voir schéma 86).

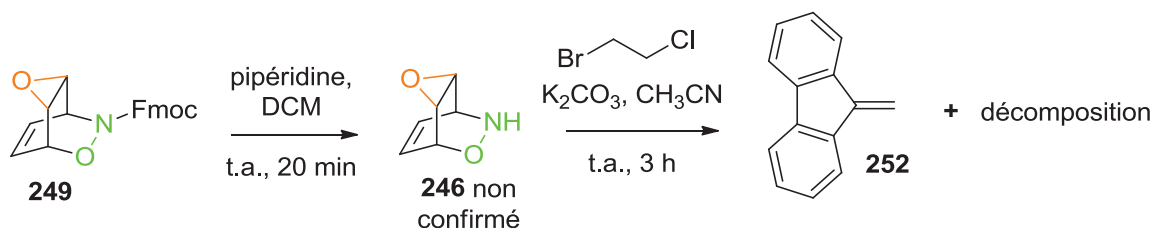


Schéma 92 : Tentative de synthèse du cycloadduit porteur d'une chaîne alkyle 251

Alternativement, nous avons envisagé de diminuer les contraintes géométriques de la molécule **236** en coupant la liaison N-O. Toutefois lorsque les conditions de coupure avec le $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (cf. schéma 34) ont été appliquées aux substrats porteurs d'un groupement acétyle **236** ou Fmoc **249**, une décomposition complète des substrats est observée (schéma 93).

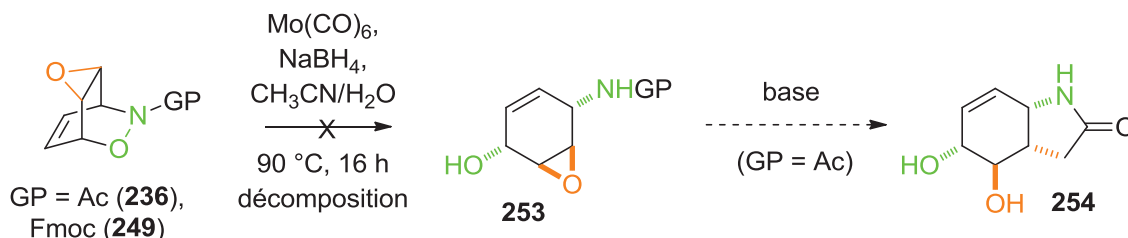


Schéma 93 : Tentative de la coupure de la liaison N-O du cycloadduit époxydé

Pour contrôler que ce résultat n'était pas lié à la nature des groupes protecteurs de l'azote, plus fragile que le Boc ou le carbamate de méthyle, le cycloadduit non époxydé, protégé par le Fmoc **255** a été préparé et soumis aux mêmes conditions (schéma 94). Le produit de coupure de la liaison N-O **256** a bien pu être isolé, avec un rendement modéré de 41% nettement inférieur au cas du Boc, toutefois.

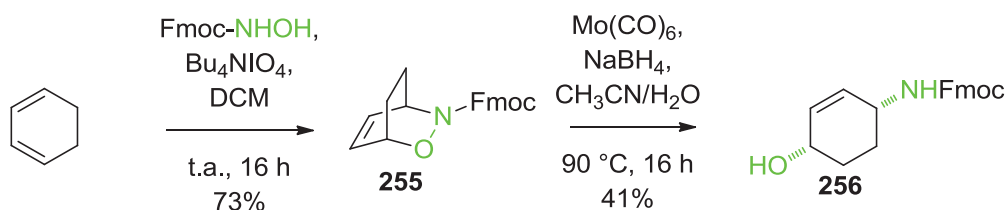


Schéma 94 : Coupure de la liaison N-O du cycloadduit non époxydé protégé par le Fmoc 255

Par ailleurs, lorsque le cycloadduit époxydé protégé par le Fmoc **249** a été placé dans un mélange d'eau et d'acétonitrile, en l'absence de tout réactif, et que ce mélange a été chauffé à reflux pour une nuit, la même décomposition a été observée, ce qui traduit l'instabilité intrinsèque de ces cycloadduits à haute température (schéma 95).

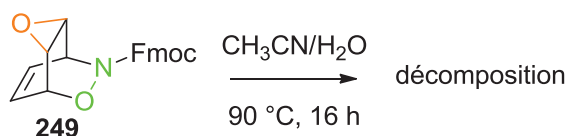


Schéma 95 : Décomposition thermique du cycloadduit époxydé 249 dans un mélange acétonitrile/eau

Parallèlement à l'étude de ces voies alternatives, la réactivité intrinsèque de l'époxyde vis-à-vis de nucléophiles externes a été étudiée. En effet, il était important pour nous de connaître les conditions réellement nécessaires pour réaliser l'ouverture de cet époxyde, pour pouvoir orienter nos essais de cyclisation directe.

c) Essais de l'ouverture de l'époxyde par des nucléophiles externes

Des hydrures ont tout d'abord été employés (schéma 96). Le NaBH_4 ne réagit pas avec notre substrat **236** et après 5 jours à $60\text{ }^\circ\text{C}$, seules des traces de phénol **250** sont observées. Le Red-Al est lui aussi assez inerte, puisqu'après 2.5 h à $0\text{ }^\circ\text{C}$ aucune réaction n'est observée. En revanche, le DiBAL-H, qui est acide de Lewis, accélère la réaction de rétro-nitroso Diels-Alder et des traces de phénol peuvent être observées dès 20 minutes de réaction à température ambiante. Néanmoins, après 24 h à $70\text{ }^\circ\text{C}$, aucun autre produit que le substrat de départ et le phénol n'est détectable.

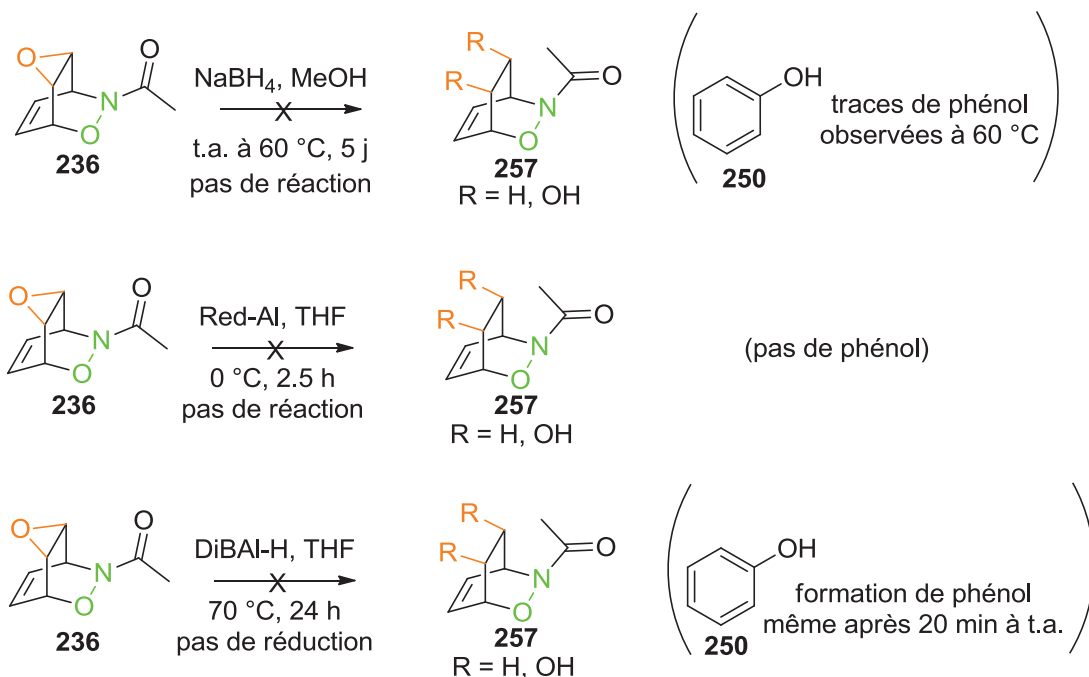


Schéma 96 : Réactivité du cycloadduit époxydé 236 en présence de réducteurs hydrures

Ces résultats nous ont menés à la conclusion que l'époxyde de notre substrat **236** était particulièrement résistant aux conditions réductrices, et nous avons donc essayé de l'ouvrir en

utilisant un réactif de Grignard, le bromure de vinylmagnésium (schéma 97). Après 20 minutes de réaction à 0 °C, le substrat de départ est entièrement consommé mais un mélange de produits complexe se forme, dans lequel aucun produit n'a pu être identifié. Il n'est donc pas certain que le réactif organométallique ait réellement réalisé une attaque nucléophile sur l'époxyde.

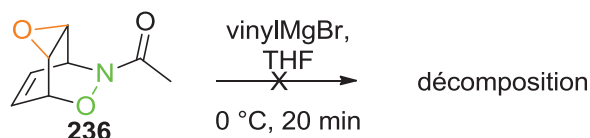


Schéma 97 : Décomposition du cycloadduit époxydé en présence de bromure de vinylmagnésium

Enfin, nous avons réalisé un test de réactivité avec du MeLi, dont les résultats ont été très différents. Ce résultat et l'étude qui en a été tirée sont détaillés dans la partie suivante.

C) Réaction des cycloadduits époxydés avec les organolithiens

1) Premières observations et compréhension du mécanisme

a) Réaction du cycloadduit 236 avec le méthyllithium

Lorsque le cycloadduit **236** est mis en présence de deux équivalents de méthyllithium, à 0 °C dans le THF, une réaction extrêmement rapide se produit (schéma 98). Lorsque le milieu réactionnel est hydrolysé après 2 minutes, un mélange complexe de composés est obtenu.

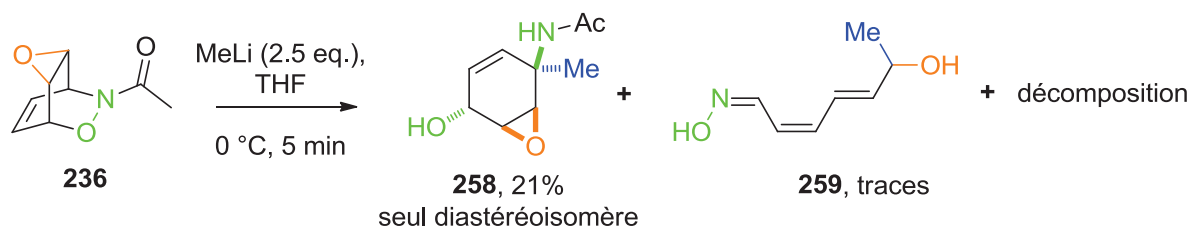


Schéma 98 : Réaction du cycloadduit époxydé 236 avec le méthyllithium

Après purification, deux d'entre eux ont été obtenus purs en quantité suffisante pour pouvoir être caractérisés par RMN et DRX (figure 19). Le produit principal **258**, obtenu avec un rendement de 21%, semble issu d'une fragmentation du cycloadduit, par coupure de la liaison N-O et substitution de l'atome d'hydrogène en α de l'azote par un groupement méthyle. Seul un diastéréoisomère de ce composé a été observé, correspondant à une inversion de la stéréochimie relative en α de l'azote. Le second composé **259**, obtenu de façon impure à l'état de traces, et instable sur silice, a pu être identifié comme étant une oxime conjuguée et acyclique. La structure de cette oxime, et en

particulier la présence d'une double liaison (Z) est cohérente avec les constantes de couplages mesurées par RMN et cette double liaison pourrait être celle déjà présente dans le cycloadduit de départ.

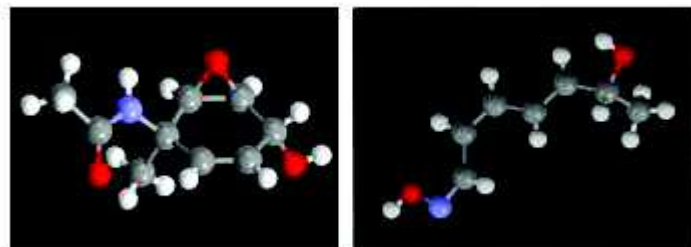


Figure 19 : Structures du produit de fragmentation 258 et de l'oxime 259 obtenues par DRX

La structure de ces deux composés nous a permis de proposer des mécanismes pour leur formation.

b) Compréhension de la réaction et proposition de mécanisme

La formation du produit majoritaire est la plus intéressante, car ce produit semble stable et il est très fonctionnalisé, et il pourrait trouver des applications en synthèse. Son mécanisme de formation proposé est le suivant (schéma 99) :

La position du groupement méthyle en α de l'azote indique une très probable addition nucléophile sur la double liaison C-N de l'intermédiaire **260**. En effet, le groupement méthyle remplace une liaison C-H et aucune substitution nucléophile n'est possible pour le mettre en place. La coupure de la liaison N-O est probablement concomitante de la formation de la double liaison C-N, par une β -fragmentation liée à la nature basique du méthyllithium. Seul un diastéréoisomère a été isolé et sa formation majoritaire peut s'expliquer par l'assistance de la fonction alcoolate, qui en se liant au méthyllithium permet au carbone nucléophile de se placer à l'angle de Bürgi-Dunitz de la fonction imine, sur la face opposée à l'époxyde. Toutefois, il est possible que l'autre diastéréoisomère se soit formé sans avoir été isolé.

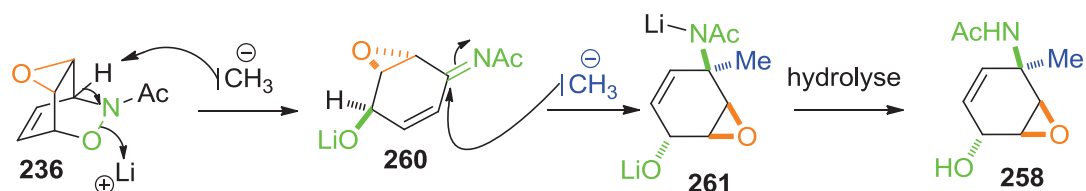


Schéma 99 : Mécanisme proposé pour la formation du produit de fragmentation 258

Quoi qu'il en soit, cette β -fragmentation est inconnue en cette position et cette réactivité nouvelle nécessite d'être explorée.

La formation de l'oxime **259** est plus complexe à expliquer mais deux observations peuvent être faites : En tout premier lieu, la présence d'un groupement méthyle ne provenant pas de la molécule, à l'opposé de la fonction oxime, indique une probable addition nucléophile du méthyllithium sur une fonction aldéhyde en cette position (schéma 100). Par ailleurs, l'absence du groupement acétyle indique sa déprotection, qui pourrait être le facteur déclencheur de la fragmentation complexe menant à ce squelette acyclique.

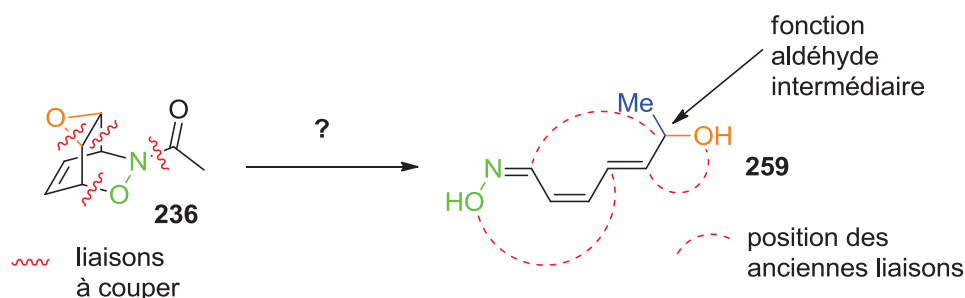


Schéma 100 : Illustration des transformations du cycloadduit 236 pour former l'oxime 259

La déprotection de l'acétyle par le méthyllithium peut se produire à 0 °C, elle est d'ailleurs la seule réaction observée pour le cycloadduit non époxydé **262** (schéma 101).

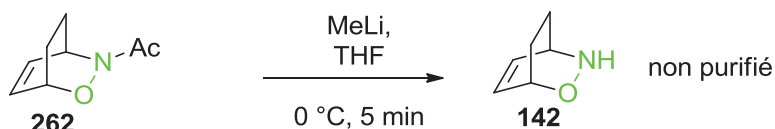


Schéma 101 : Déprotection de l'acétyle par le méthyllithium

Il se forme alors un amidure **263** qui est susceptible de se réarranger pour ouvrir l'époxyde et former un énolate non conjugué et monocyclique **264** (schéma 102). Une seconde étape de réarrangement permet de rétablir la conjugaison et d'ouvrir le dernier cycle, en formant une oxime et une fonction aldéhyde (**265**). Enfin, une addition nucléophile du méthyllithium sur cet aldéhyde suivie d'une reprotoation de la molécule lors de l'hydrolyse conduit à l'oxime finale **259**.

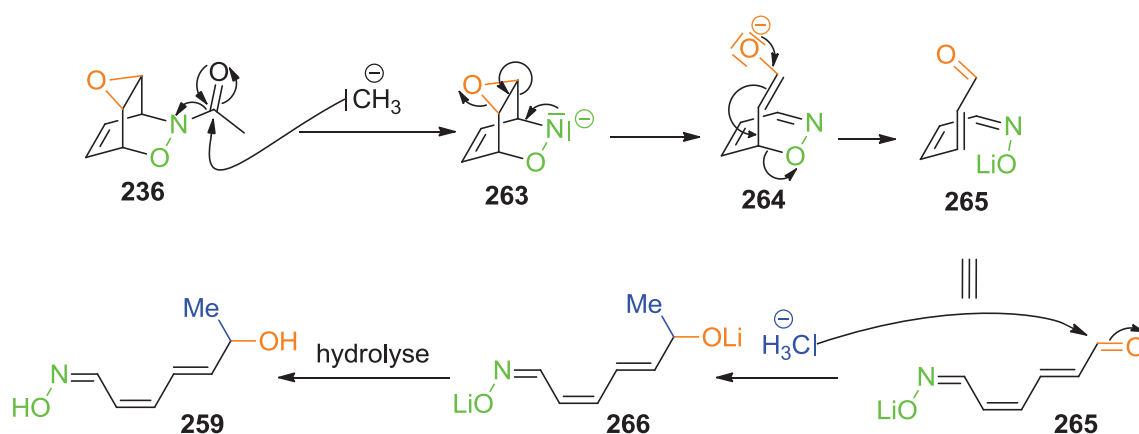


Schéma 102 : Proposition de mécanisme pour la formation de l'oxime

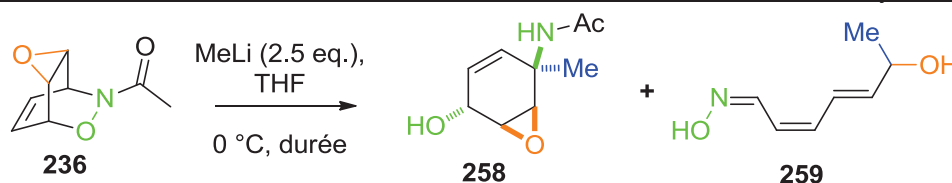
La structure de cette oxime très conjuguée **259** est très intéressante également mais son instabilité n'en fait pas un intermédiaire synthétique viable, aussi nous avons décidé d'orienter nos recherches vers l'obtention sélective du produit de fragmentation **258**. Ce faisant, nous avons mis de côté temporairement la synthèse de la clivonine.

2) Première étude de l'influence des conditions réactionnelles

Une étude rapide des conditions réactionnelles a été réalisée sur le cycloadduit **236** pour tenter d'améliorer le rendement en produit de fragmentation **258** et d'éviter la formation de l'oxime **259**.

La première observation ayant été réalisée est qu'augmenter la durée de la réaction à 5, 30 ou même 120 minutes ne diminue pas le rendement de la réaction (tableau 3). En revanche, si l'ajout d'eau a lieu moins d'une minute après l'ajout de MeLi, le rendement observé en produit de fragmentation est toujours de 20% environ, mais 42% du substrat de départ est récupéré. Si cela permet de conclure que, à 0 °C, la durée de la réaction est bien de l'ordre de 1 min, le fait d'obtenir le rendement maximal alors que le produit de départ n'est pas encore totalement consommé peut être expliqué par la décomposition simultanée du substrat de départ et du produit de fragmentation, au fur et à mesure qu'il est formé, et ce jusqu'à disparition du méthyllithium. La plupart des produits de décomposition n'ont pas été identifiés.

Tableau 3 : Influence de la durée de réaction sur la réaction de 236 avec le méthyllithium

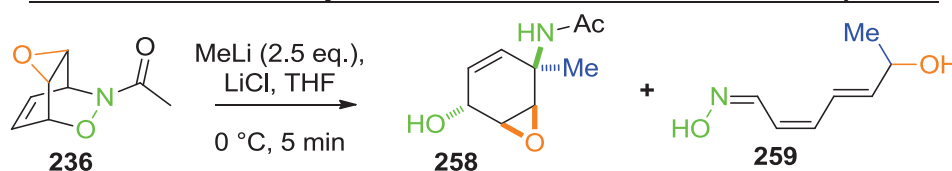


Entrée	Durée (min)	Rendement 258	Substrat 236 récupéré
1	< 1	21%	42%
2	5	19%	Non
3	30	15%	Non
4	120	19%	Non

Par la suite, les proportions de produit de fragmentation et d'oxime ont été étudiées par RMN quantitative en présence d'un étalon interne. Ces réactions ont été réalisées avec un nouveau lot de méthyllithium, qui n'a pas permis de retrouver les rendements de 20% en produit de fragmentation obtenus avec le lot initial.

La différence entre les deux lots pourrait être causée par la présence de sels de lithium (LiCl) en plus grande quantité dans l'ancien pot. Néanmoins, l'ajout de LiCl à la réaction, en quantité catalytique ou en excès, n'améliore pas le rendement en produit de fragmentation mais augmente légèrement la quantité d'oxime formée de 20% à 30% (tableau 4).

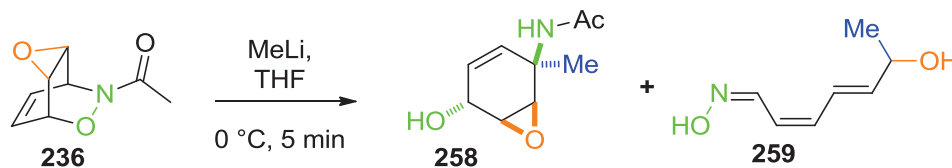
Tableau 4 : Influence de l'ajout de LiCl sur la réaction de 236 avec le méthyllithium



Entrée	Quantité LiCl (equiv.)	Rendement 258 (RMN)	Rendement 259 (RMN)
1	0	10%	20%
2	0.2	12%	25%
3	1	12%	31%
4	2	12%	33%

L'autre explication pourrait résider dans une différence de concentration du nouveau méthyllithium, mais une diminution du nombre d'équivalent à 2 au lieu de 2.5 induit l'arrêt de la réaction avant la consommation totale du substrat, sans impact significatif sur les rendements en oxime et en produit de fragmentation (tableau 5). En descendant à 1 équivalent, environ 40% du substrat de départ n'est pas consommé et les rendements en produit de fragmentation et en oxime sont divisés par 2 comme attendu. Enfin, en montant à 5 équivalents, aucun changement significatif par rapport au cas de 2.5 équivalents n'est observé (ce qui est surprenant car nous nous attendions à observer une baisse de rendement du fait de la décomposition des produits).

Tableau 5 : Influence du nombre d'équivalents de MeLi sur la réaction de 236 avec le méthyllithium



Entrée	Quantité MeLi (equiv.)	Conversion (RMN)	Rendement 258 (RMN)	Rendement 259 (RMN)
1	1	63%	6%	10%
2	2	91%	12%	20%
3	2.5	100%	10%	20%
4	5	100%	12%	20%

Quoi qu'il en soit, et avant même d'étudier l'influence des autres conditions réactionnelles, il apparaît clairement que le groupement acétyle n'est pas adapté à l'étude de cette réaction de par sa fragilité. D'autres groupements protecteurs ont donc été employés à la place.

3) Emploi d'autres groupes protecteurs sur l'atome d'azote

Les deux groupements protecteurs dont nous disposons sont le groupement Boc et le carbamate de méthyle. Le Fmoc n'a pas été essayé car il est très instable en conditions basiques.

a) Emploi du groupement carbamate de méthyle

Avec le cycloadduit porteur d'un groupement carbamate de méthyle **247**, à 0 °C en présence de méthyllithium on peut observer la formation de l'oxime **259** dans des proportions un peu plus faibles qu'avec l'acétyle, ainsi que la formation de plusieurs produits de fragmentation **267** et **268** qui, à la suite des études menées sur le cycloadduit porteur d'un groupe Boc **248**, peuvent être attribués à l'addition 1,2 (**267**) ou 1,4 (**268**) du méthyllithium sur l'imine intermédiaire (schéma 103). L'addition 1,2 semble être majoritaire dans ces conditions mais la sélectivité est mauvaise et de nombreux produits parasites sont formés.

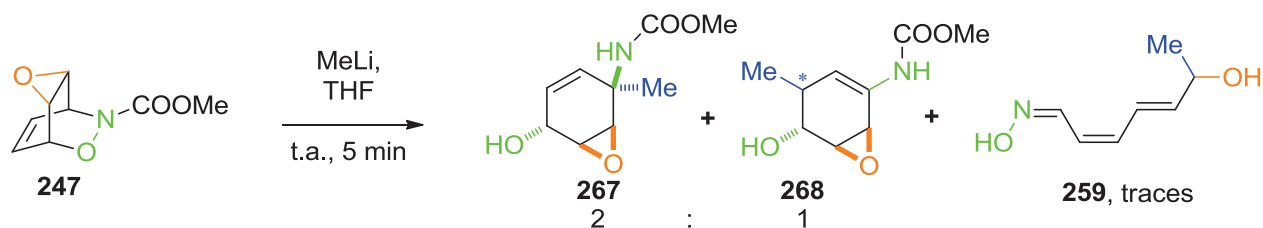


Schéma 103 : Réaction du cycloadduit porteur d'un groupement carbamate de méthyle 247

Lorsque des solvants moins coordinants comme l'éther diéthylique ou le toluène sont utilisés dans les mêmes conditions à la place du THF, la réaction est plus lente (après 5 minutes la conversion n'est pas totale) et génère uniquement l'oxime **259** et aucun produit de fragmentation (schéma 104). Ceci semble indiquer que dans des solvants peu coordinants le caractère nucléophile du méthyllithium serait augmenté au détriment de son caractère basique, ce qui favoriserait l'attaque nucléophile sur le carbamate de méthyle et non la fragmentation.

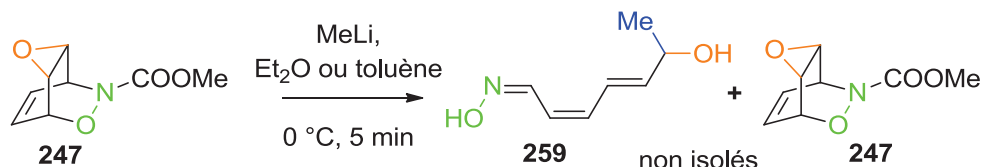


Schéma 104 : Réaction du cycloadduit porteur d'un carbamate de méthyle **247 dans d'autres solvants**

La diminution de la température de réaction à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ conduit à une réaction lente et très peu de conversion est observée après 5 minutes. En revanche, à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, la réaction est complète après 5 minutes et aucune trace d'oxime **259** n'est observée (schéma 105). En revanche, la régiosélectivité d'addition sur l'imine intermédiaire est inexistante et les produits d'addition 1,2 et 1,4 sont obtenus en égales proportions, sans diastéréosélectivité pour l'addition 1,4.

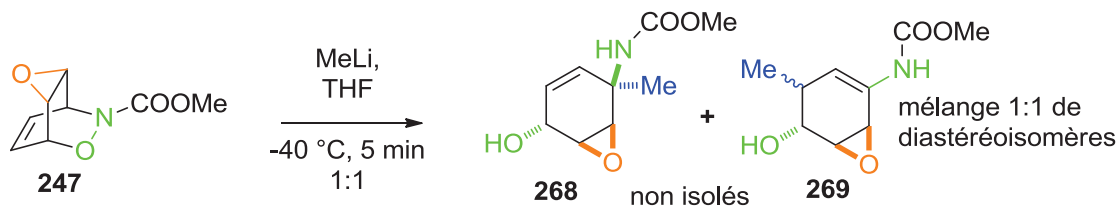


Schéma 105 : Réaction du cycloadduit porteur d'un groupement carbamate de méthyle **247 à $-40\text{ }^\circ\text{C}$**

L'emploi de réactifs alternatifs au méthyllithium a été exploré également (schéma 106). Le bromure de méthylmagnésium réagit lentement avec le substrat **247** et après 30 minutes à $0\text{ }^\circ\text{C}$ seules des traces d'un nouveau produit sont visibles aux côtés du substrat de départ. Ce nouveau produit n'a pas été identifié, mais au vu des résultats ultérieurs il est possible qu'il provienne de la déprotection du carbamate de méthyle.

Enfin, des bases non nucléophiles ont été employées. En présence de KHMDS ou de LiTMP, le substrat se décompose très rapidement après l'ajout de base et aucun produit identifiable n'est obtenu. Il peut être imaginé que le produit de fragmentation se forme mais qu'en l'absence de réactif nucléophile l'imine se décompose rapidement. Lorsque la base employée est le LiHMDS, seules des traces de produit de décomposition sont observées.

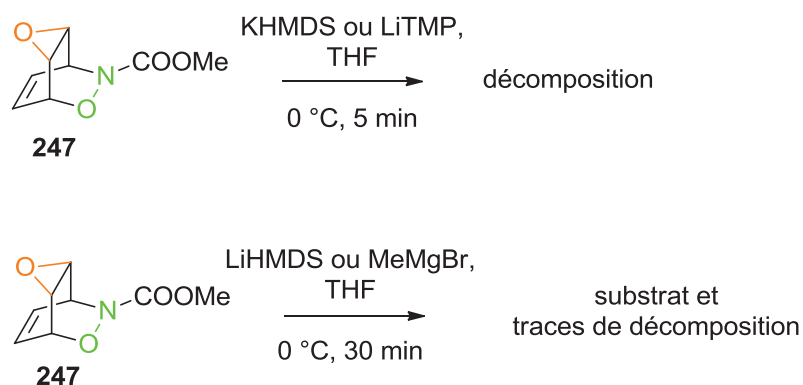


Schéma 106 : Réaction du cycloadduit porteur d'un carbamate de méthyle 247 avec d'autres organométalliques

Ces résultats montrent que la chimiosélectivité de la réaction doit être mieux contrôlée, au moyen d'un groupement protecteur de l'azote plus stable, ce qui devrait être le cas concernant le groupement Boc.

b) Emploi du groupement Boc

Lorsque le cycloadduit porteur d'un groupement Boc **248** est mis en présence de méthyllithium à 0 °C, aucune trace d'oxime **259** n'est observée dans les spectres RMN avant purification, ce qui confirme la plus grande stabilité du groupement Boc (schéma 107). Après purification, trois produits de fragmentation ont été isolés, avec un rendement total de 80%. Le produit de fragmentation **269** issu d'une addition 1,2 du méthyllithium sur l'imine intermédiaire, observé avec le groupement acétyle, est majoritaire et présent avec une diastéréosélectivité de 93:7 en faveur du diastéréoisomère déjà observé avec l'acétyle. Ces deux isomères sont séparables par chromatographie sur colonne de silice et la stéréochimie de l'isomère minoritaire *trans***269** a été confirmée par DRX (figure 20), mais l'isomère majoritaire *cis***269** ne peut être obtenu qu'en mélange avec un autre produit de fragmentation **270** issu d'une addition 1,4 du méthyllithium. Un seul diastéréoisomère de ce dernier composé a été observé mais sa stéréochimie n'a pas pu être déterminée, ni par DRX (le composé ne cristallise pas) ni par NOESY. Le ratio addition 1,2 versus 1,4 est d'environ 4:1 en faveur de l'addition 1,2 conformément à la préférence habituelle des organolithiens à réaliser des additions non conjuguées. L'existence de ces deux régioisomères corrobore notre hypothèse mécanistique impliquant une imine conjuguée (cf. schéma 99).

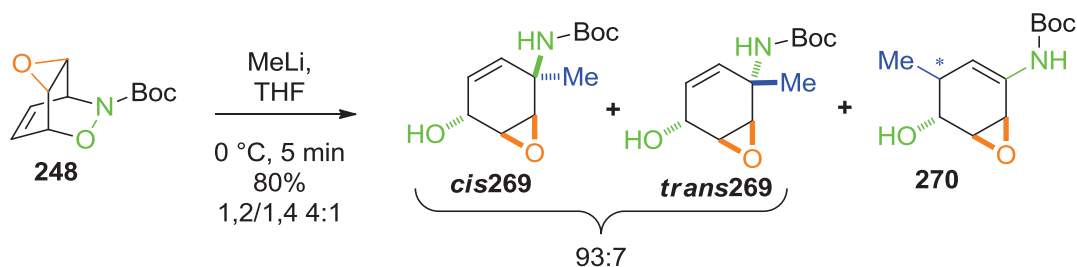


Schéma 107 : Réaction du cycloadduit époxydé protégé par le Boc 248 avec le méthyllithium

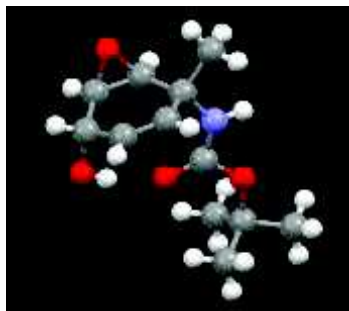


Figure 20 : Structure de l'isomère minoritaire *trans*269

L'influence de la température semble extrêmement mineure sur le résultat de la réaction : à -78 °C la régiosélectivité est très légèrement diminuée et à température ambiante les résultats obtenus sont identiques à ceux obtenus à 0 °C. Nous n'avons pas réalisé d'expériences à plus haute température. Le solvant ne semble pas avoir d'influence significative car dans l'éther les sélectivités sont les mêmes que dans le THF à 0 °C, bien qu'on observe quelques traces de produits de décomposition.

Le phényllithium n'est pas assez basique pour provoquer la fragmentation, de même que le bromure de méthylmagnésium, et dans les deux cas seul le substrat de départ est récupéré après le traitement (schéma 108). Lorsqu'on traite séquentiellement le substrat par du bromure de méthylmagnésium puis du méthyllithium, aucune réaction n'est observée, ce qui peut se rationaliser par la transmétallation rapide du méthyllithium pour former du diméthylmagnésium, beaucoup moins basique.

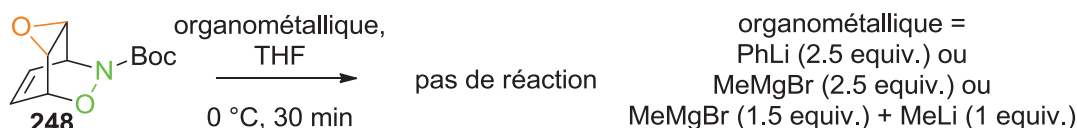


Schéma 108 : Réaction du cycloadduit époxydé protégé par le Boc 248 avec des organométalliques peu basiques

Enfin, l'ajout d'un acide de Lewis azaphile, le triflate de cuivre(II),¹¹³ conduit à une inhibition totale de la réactivité en présence de méthyllithium, alors que nous espérions qu'il favorise l'addition

en 1,2 par rapport à l'addition en 1,4 (schéma 109). Cela peut également s'expliquer par la formation d'un cuprate de méthyle, non basique, avant même la fragmentation.

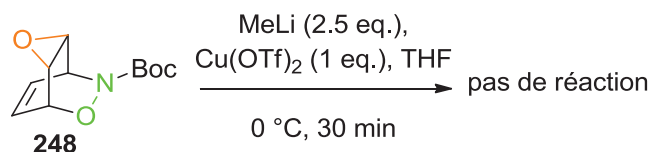


Schéma 109 : Réaction du cycloadduit époxydé protégé par le Boc 248 en présence de triflate de cuivre

De façon intéressante, le remplacement du méthyllithium par du *n*-butyllithium conduit à un mélange des produits d'addition 1,2 **272** et 1,4 **271** avec une régiosélectivité inversée par rapport au méthyllithium, de 1:4 en faveur de l'addition 1,4 (schéma 110). Le rendement global en produits de fragmentation est de 64%. La réaction doit être réalisée à -78 °C pour éviter les réactions parasites avec le THF et le substrat, et dure 30 minutes. Dans les mêmes conditions, le *t*-butyllithium provoque une décomposition complète du substrat, même après 1 minute de réaction à -78 °C.

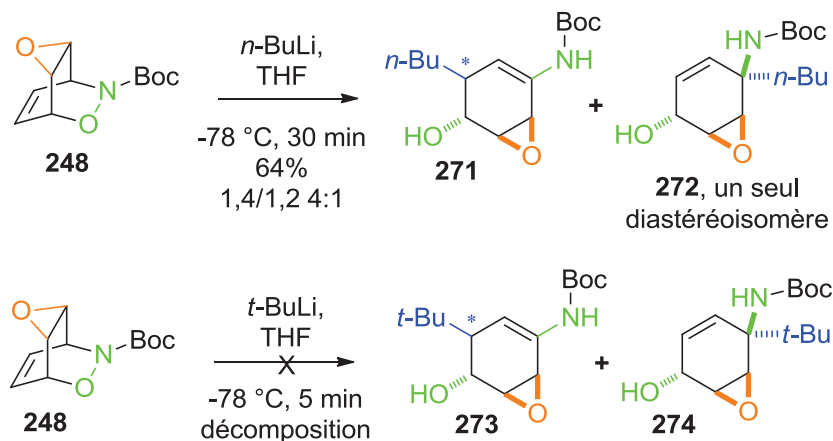


Schéma 110 : Réaction du cycloadduit époxydé protégé par le Boc 248 avec des butyllithiums

Ces premiers résultats tendent à montrer que si la réaction est nouvelle et qu'elle donne accès à des substrats très intéressants, elle reste limitée à l'emploi de réactifs organométalliques très basiques (ie des organolithiens sp^3). Cependant, l'étendue de la réaction quant à la fonctionnalisation présente sur les substrats doit encore être étudiée.

4) Extension de la réaction à des substrats ne comportant pas d'époxyde

a) Substrats comportant deux atomes d'hydrogène

Les substrats concernés sont issus de la réaction de nitroso Diels-Alder avec le 1,3-cyclohexadiène non fonctionnalisé, telle que décrite dans la première partie de ce manuscrit.

Le cycloadduit porteur d'un groupement carbamate de méthyle **141** subit une déprotection rapide du carbamate en présence de méthyllithium dans le THF à 0 °C (schéma 111). En présence de bromure de méthylmagnésium, après 30 minutes le carbamate est totalement déprotégé. Dans les deux cas, du fait de l'absence d'époxyde aucun réarrangement pour former l'oxime **259** n'est observé et seul le cycloadduit déprotégé **142** est visible dans le brut de réaction.

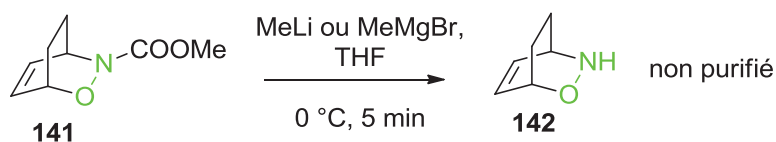


Schéma 111 : Déprotection du carbamate de méthyle en présence d'organométalliques

Lorsque le cycloadduit **142** est traité par du LiTMP puis du bromure de méthylmagnésium, un mélange presque équimolaire de produit de cycloadduit déprotégé **142** avec un nouveau produit est obtenu (schéma 112). En ajoutant la base seule, pendant 30 minutes à 0 °C, le nouveau produit a pu être obtenu seul et caractérisé malgré son instabilité sur colonne de silice. Il s'agit de l'énamine **275**, tautomère de l'imine **276** issue de la β -fragmentation du cycloadduit.

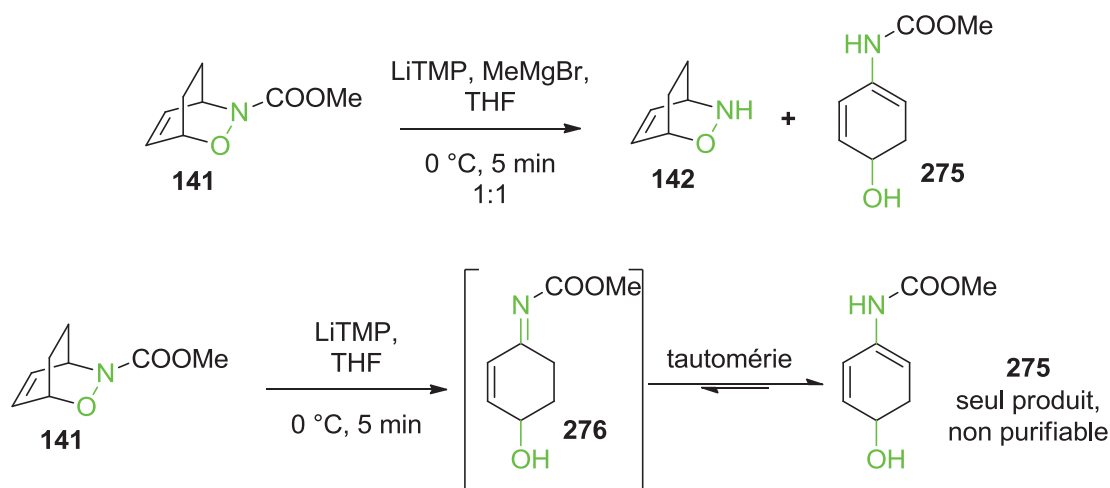


Schéma 112 : Fragmentation du cycloadduit non époxydé 141 en présence de Li-TMP

Lorsque le groupement carbamate de méthyle est remplacé par un groupement Boc, le méthyllithium ne provoque plus de déprotection, mais l'énamide **277** est observée comme étant le produit majoritaire de la réaction, aux côtés de produits secondaires contenant sans doute des produits de l'addition du méthyllithium sur l'imine intermédiaire (schéma 113). L'emploi de toluène ou d'éther diéthylique en remplacement du THF favorise encore plus la formation de l'énamine **277**.

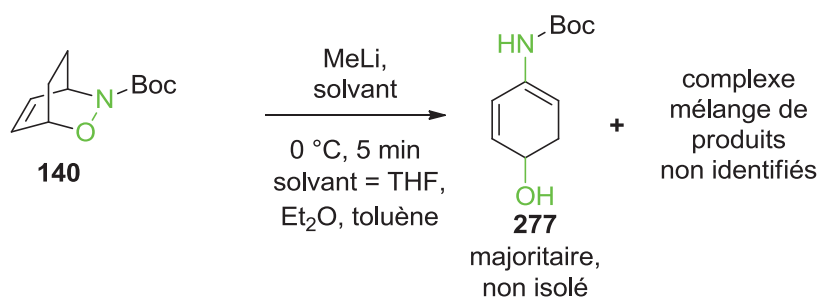


Schéma 113 : Réaction du cycloadduit non époxydé 140 en présence de méthyllithium

Le remplacement du méthyllithium par du bromure de méthylmagnésium provoque un fort ralentissement de la réaction, après 30 minutes seuls 10% du substrat **140** est converti, exclusivement pour former l'énamine **277** (schéma 114).

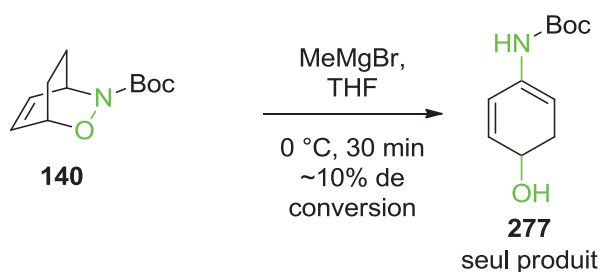


Schéma 114 : Réaction du cycloadduit non époxydé 140 en présence de bromure de méthylmagnésium

Ces énamines pourraient être utilisées comme substrats pour d'autres réactions, notamment de Diels-Alder, qui permettraient la construction de produits très complexes, malgré leur relative instabilité. Leur formation très majoritaire indique que l'époxyde joue un rôle très important dans la réaction, en empêchant la formation de l'énamine du fait que les protons des carbones porteurs de l'époxyde sont pratiquement situés dans le plan du cycle, et ne peuvent former de système conjugué avec la fonction amine.

D'autres substrats fonctionnalisés en β de l'atome d'azote ont alors été envisagés.

b) Substrats comportant une autre fonctionnalisation que l'époxyde

Plusieurs substrats ont été envisagés, correspondant à la réaction de plusieurs diènes fonctionnalisés avec le Boc-nitroso (schéma 115) : les cyclohexadiènes porteurs d'un cyclopropane **281** ou d'un diol protégé par un acétone **278** ; les cyclopentadiènes porteurs d'un groupement gem-diméthyle **284** ou spiro-cyclopropyle **287**.

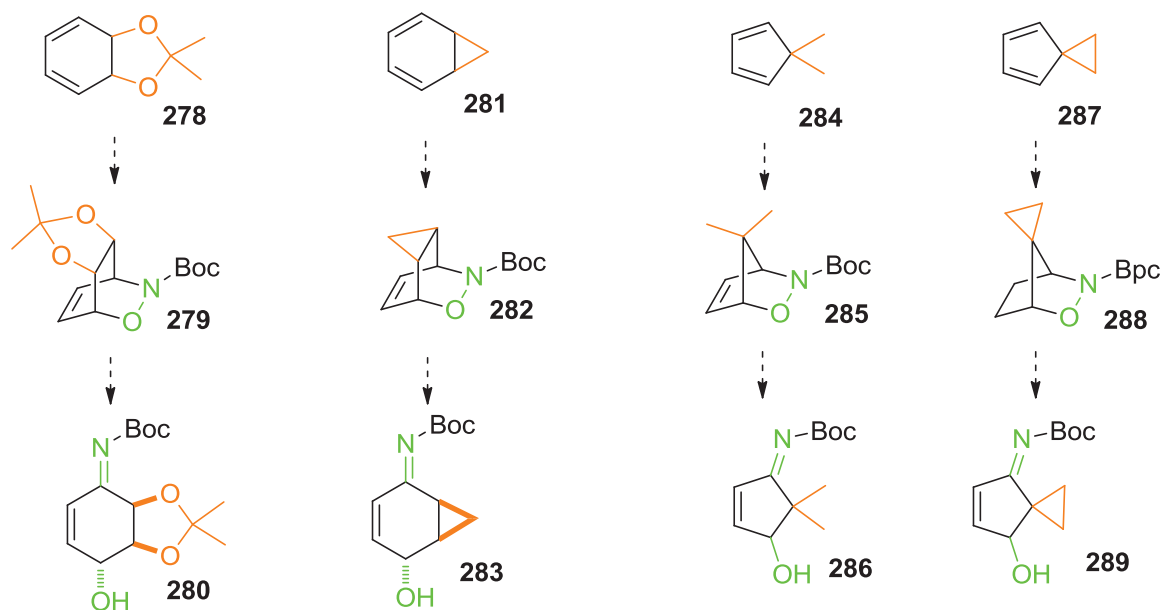


Schéma 115 : Structure des diènes alternatifs envisagés et des cycloadduits et produits de fragmentation correspondants

Le cyclohexadiène porteur d'un cyclopropane **281** a été écarté car il ne peut pas exister à température ambiante¹¹⁴ (schéma 116) et le cyclopentadiène porteur d'un gem-diméthyle **284** n'a pas été testé faute de temps.

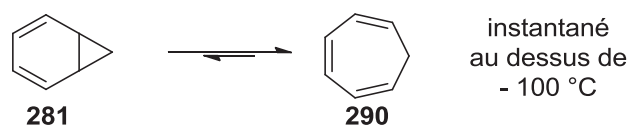


Schéma 116 : Instabilité du cyclohexadiène porteur d'un cyclopropane 281

Le cyclopentadiène porteur d'un spiro-cyclopropyle **287** a été synthétisé conformément à la littérature,¹¹⁵ par réaction du cyclopentadiène (fraîchement obtenu par craquage de son dimère à 200 °C) avec du 1,2-DCE en présence d'hydroxyde de sodium aqueux et d'un ammonium servant de catalyseur de transfert de phase (schéma 117). Le diène brut (pur à 70%) n'est pas purifié et est directement mis en réaction avec la *N*-Boc-hydroxylamine en présence de periodate d'ammonium. Le cycloadduit obtenu **288** peut être obtenu avec une pureté de 90%, malgré son instabilité sur silice.

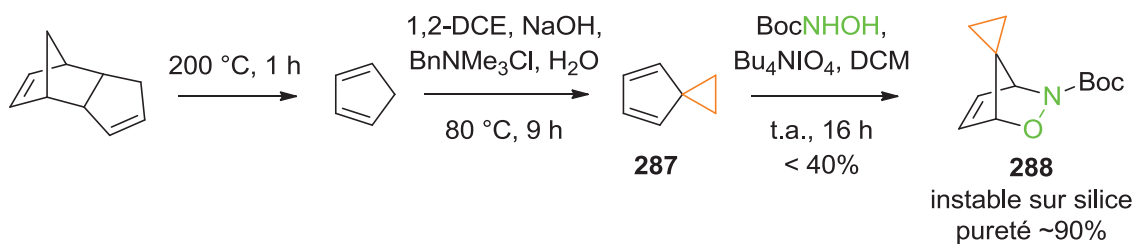


Schéma 117 : Synthèse du cycloadduit porteur d'un spiro-cyclopropyle 288

En présence de méthyllithium, il se décompose très rapidement et aucun produit ne peut être isolé (schéma 118).

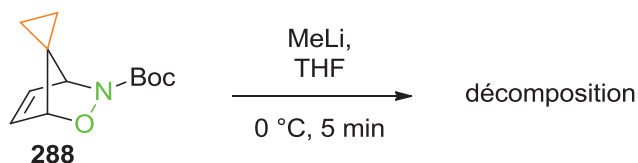


Schéma 118 : Décomposition du cycloadduit porteur d'un spiro-cyclopropyle 288 en présence de méthyllithium

Le cyclohexadiène porteur d'un diol protégé **278** peut être obtenu en quatre étapes à partir du 1,4-cyclohexadiène **242** (schéma 119). La première étape de bromation sélective est identique à celle de la synthèse de l'oxyde de benzène **235** (cf. schéma 84). La double liaison restante est alors oxydée en présence d'un sel d'osmium et de NMO, et le diol **291** obtenu est protégé sous forme d'acétonide **292** par une transacétalisation catalysée par l'APTS.¹¹⁶ Le précurseur du diène est ainsi obtenu avec un rendement de 82% sur deux étapes.

La double élimination est réalisée en présence de DBU comme pour la formation de l'oxyde de benzène, et le produit brut **278** est directement utilisé pour la réaction de nitroso Diels-Alder avec la *N*-Boc-hydroxylamine. Le cycloadduit correspondant **279** est obtenu avec un rendement de 47% sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

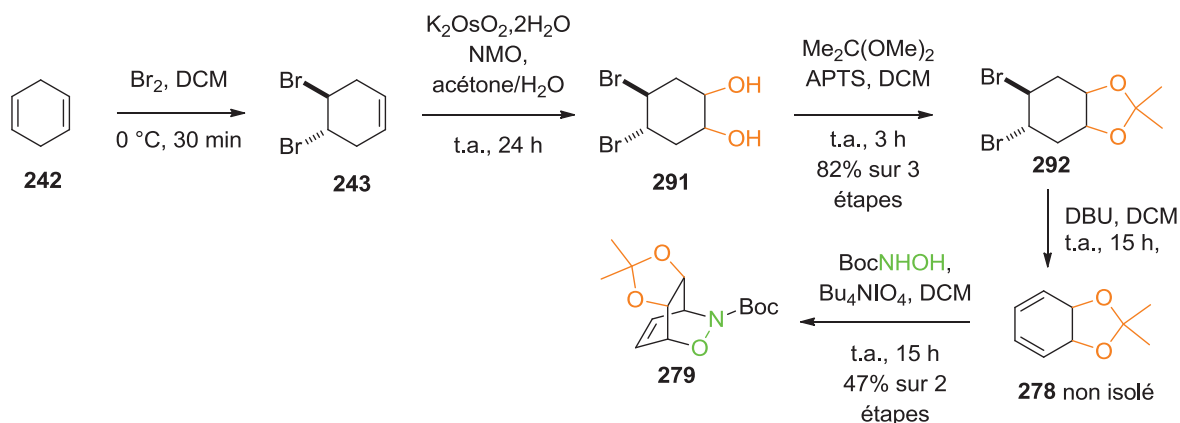


Schéma 119 : Synthèse du cycloadduit porteur d'un diol protégé 279

En présence de méthyllithium, ce cycloadduit **279** réagit rapidement à 0 °C pour former un mélange de trois composés inséparables, avec un rendement de 95% (schéma 120). Ces trois composés sont tous issus de la fragmentation du cycloadduit, suivie de l'addition 1,2 (**293**) ou 1,4 (**294**) du méthyllithium ou bien de la formation de l'énamine **295**. L'addition 1,2 est légèrement majoritaire devant les deux autres voies de réaction mais la sélectivité reste faible.

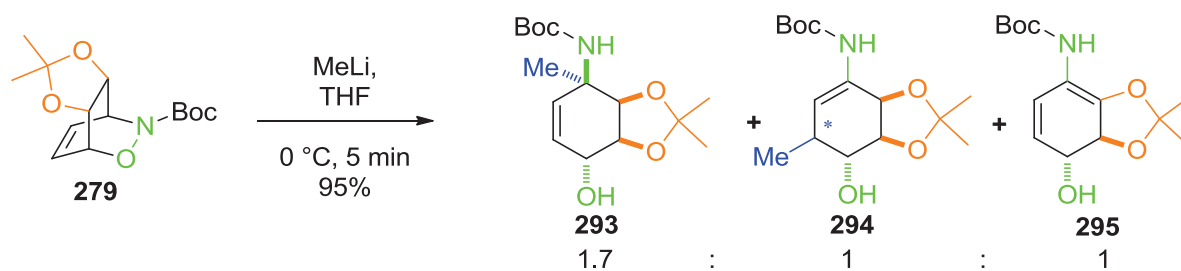


Schéma 120 : Fragmentation du cycloadduit porteur d'un diol protégé

Ces résultats indiquent que si la réaction de fragmentation est robuste et a lieu dès lors qu'une base assez forte est employée, le devenir de l'imine intermédiaire est très dépendant du substrat et de l'espèce organométallique employée. En particulier, seule une double fonctionnalisation ou la présence d'un époxyde en β de l'azote semble en mesure de défavoriser la tautomérie imine/énamine et de conduire à la formation exclusive de produits d'addition.

CONCLUSION GENERALE et PERSPECTIVES

Notre projet était de réaliser la synthèse énantiosélective de la clivonine, un alcaloïde amaryllidacé, en utilisant une réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective pour introduire la chiralité de la molécule finale (schéma 121). L'étape clé de fermeture du cycle A devait être accomplie par une insertion C-H.

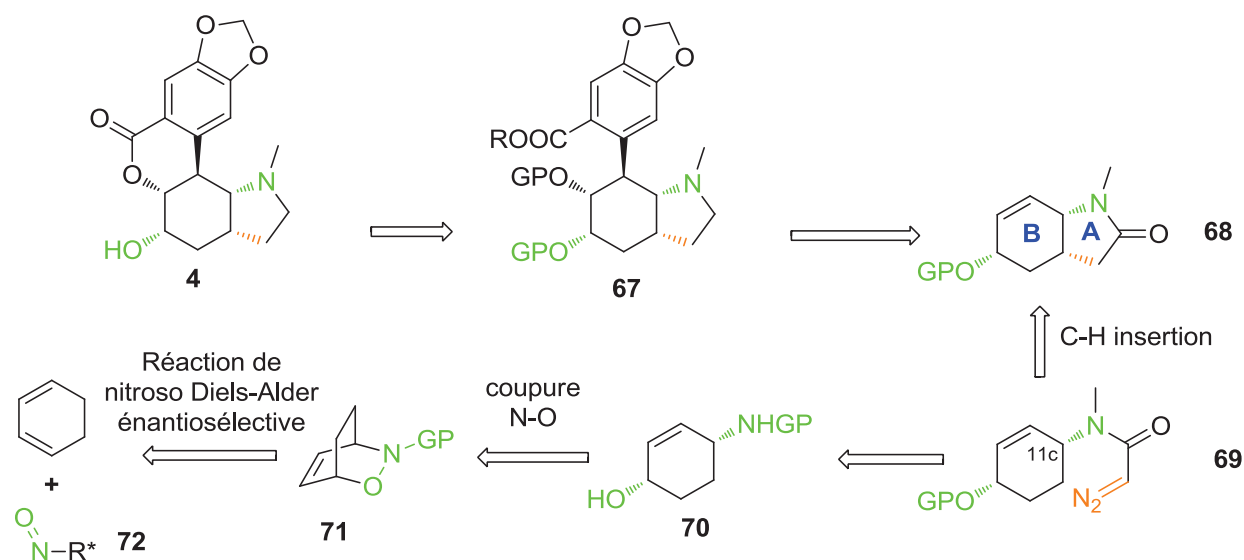


Schéma 121 : Rétrosynthèse initialement proposée pour la clivonine

La réaction de nitroso Diels-Alder a pu être réalisée de façon racémique (pour les besoins des études d'optimisation de la synthèse) ou énantiosélective, avec de très bons rendements (schéma 122). Dans le cas énantiosélectif qui constitue le réel point de départ de notre synthèse, le cycloadduit protégé par un carbamate de méthyle **141** a été obtenu à partir du réactif de Wightman **114** avec un rendement de 85% et un excès énantiomérique de 96%. Le réactif de Wightman peut être synthétisé à partir du D-xylose **143** en 6 étapes et 29% de rendement.

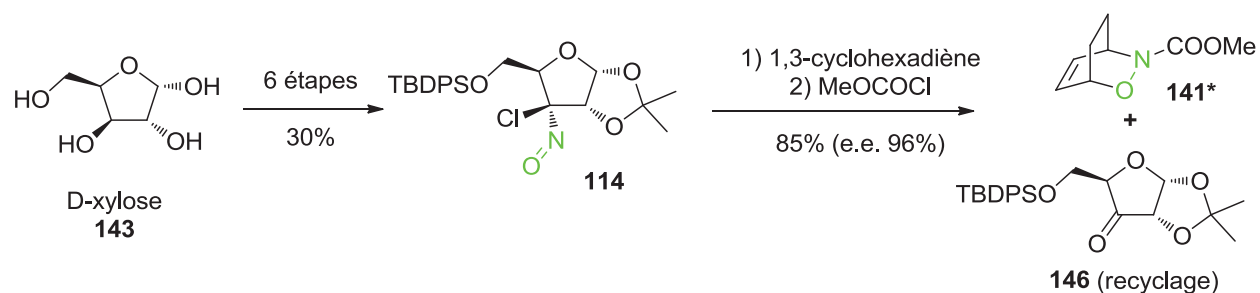


Schéma 122 : Synthèse du réactif de Wightman **114 et obtention du cycloadduit énantioenrichi **141*****

Le diazoamide **176**, substrat de départ de l'insertion C-H, a été obtenu en 6 étapes depuis ce cycloadduit **141**, avec un rendement global de 49% (schéma 123). Cette synthèse est efficace et a été effectuée à l'échelle de plusieurs grammes jusqu'au bromoacétyle **173** précurseur du diazo. Elle

pourrait être raccourcie d'une étape en effectuant une réduction directe du carbamate de méthyle. La synthèse énantiosélective du précurseur de l'insertion C-H est donc validée.



Schéma 123 : Synthèse validée de l'intermédiaire diazo clé 176

En revanche, les résultats d'insertion C-H obtenus avec ce substrat ont été décevants (schéma 124). Avec des catalyseurs commerciaux, et quelque soient les conditions, seuls le β -lactame **192** et le produit d'insertion dans une molécule d'eau **189** ont été identifiés et isolés. Avec des catalyseurs plus élaborés utilisés par le groupe du Pr. Davies, le γ -lactame désiré **68** n'a pas été identifié pour l'heure parmi les produits isolés, bien que les analyses soient toujours en cours : le produit d'insertion dans l'eau **189** et celui de dimérisation du carbène **188** ont été identifiés et le troisième produit est encore en cours d'identification. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fort effet d'activation de la double liaison et de l'atome d'azote, combiné à des contraintes stériques.

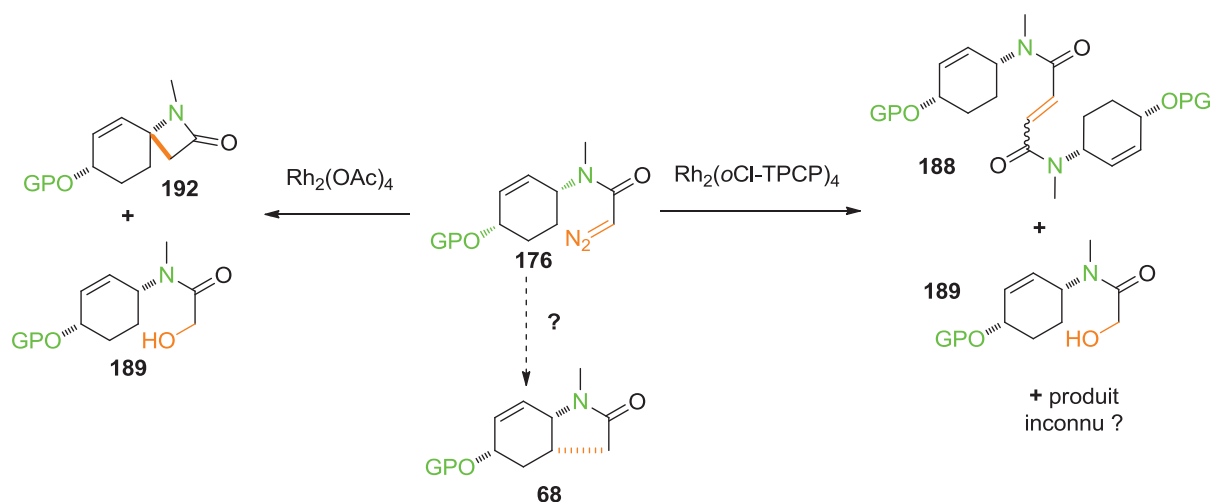


Schéma 124 : Décomposition du diazo en présence de catalyseurs de rhodium

Deux voies alternatives ont été explorées pour circonvier à cet imprévu.

Dans une première voie, le cycloadduit de nitroso Diels-Alder a été directement fonctionnalisé par un groupement diazoacétyle en trois étapes et 52% de rendement (schéma 125). L'insertion C-H sur ce substrat **194** devrait favoriser très largement la formation du γ -lactame désiré **195** mais seule de la décomposition a été observée en présence de sels de rhodium.

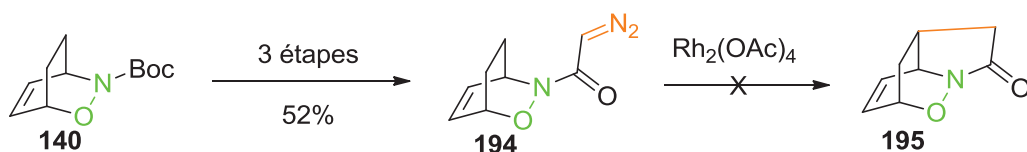


Schéma 125 : Première voie de synthèse alternative de la clivonine

Dans la seconde voie, une protection de la double liaison sous forme d'époxyde a été envisagée (schéma 126). Cela permettrait de supprimer l'activation allylique qui contribue à favoriser le β -lactame **192** et de modifier la conformation de la molécule. L'époxyde permettrait en outre l'installation aisée de la dernière partie de la clivonine, après l'insertion C-H. Les substrats azotures précurseurs des diazos ont été obtenus en 8 étapes (26% de rendement dont 5 étapes communes à la synthèse de **176**) pour le substrat *N*-méthylé **223** et 6 étapes (16% de rendement, mais pas optimisé, depuis le cycloadduit de nitroso Diels-Alder **140**) pour le substrat *N*-H **229**.

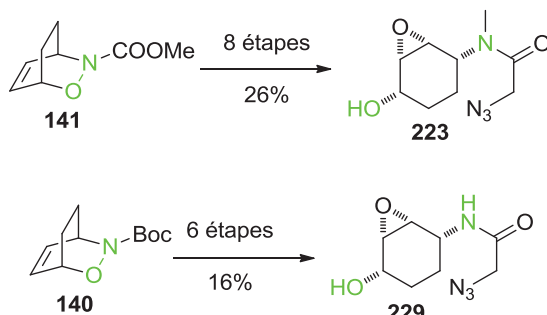


Schéma 126 : Synthèse des précurseurs des diazos de la seconde synthèse alternative

Cependant, la formation des diazo par la méthode de Myers pourtant plus douce que la méthode employant la ditosylhydrazine est difficile et les diazos obtenus sont peu stables et difficiles à purifier (schéma 197). En présence de sels de rhodium, ils se sont décomposés très rapidement et aucun produit de ces réactions n'a pu être identifié.

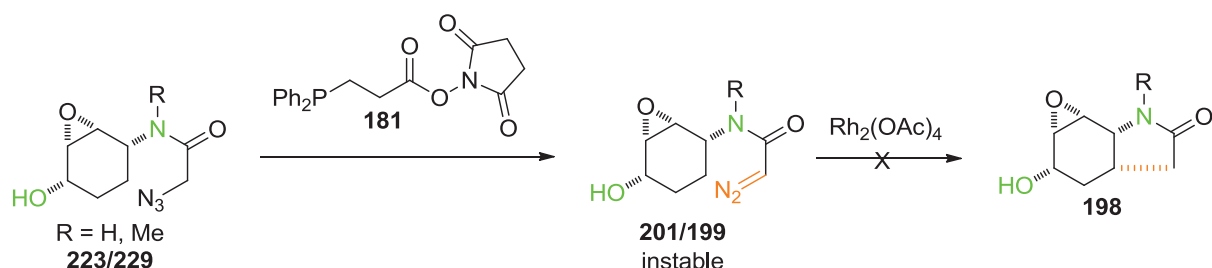


Schéma 127 : Formation et décomposition des diazos de la seconde synthèse alternative

Une dernière variante de synthèse a été étudiée, où la fermeture du cycle A ne serait plus réalisée par insertion C-H mais par ouverture intramoléculaire d'un époxyde. Cette voie nécessiterait la réalisation d'une réaction de nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène, et le cycloadduit

correspondant a pu être obtenu avec 61% de rendement en quatre étapes à partir du 1,4-cyclohexadiène (schéma 128). Toutefois, la fonction époxyde de ce cycloadduit s'est avérée très résistante et aucune des conditions testées n'a permis son ouverture.

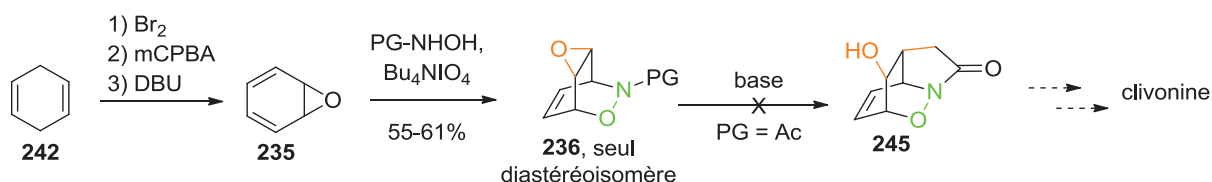


Schéma 128 : Troisième voie de synthèse alternative

En revanche, l'emploi de ce diène a permis l'obtention de cycloadduits nouveaux et très fonctionnalisés, avec une diastéréosélectivité totale (schéma 129). La réaction n'a pour l'instant été réalisée qu'en conditions racémiques. Ces cycloadduits présentent une réactivité inédite en présence de MeLi et de *n*-BuLi : une réaction de β -fragmentation a eu lieu, provoquant la coupure de la liaison N-O et la formation d'une imine **296** qui a ensuite été alkylée. Cette réaction est très diastéréosélective et a donné accès à des produits très intéressants, malgré les difficultés de contrôle de la régiosélectivité et l'étendue encore assez restreinte de la réaction.

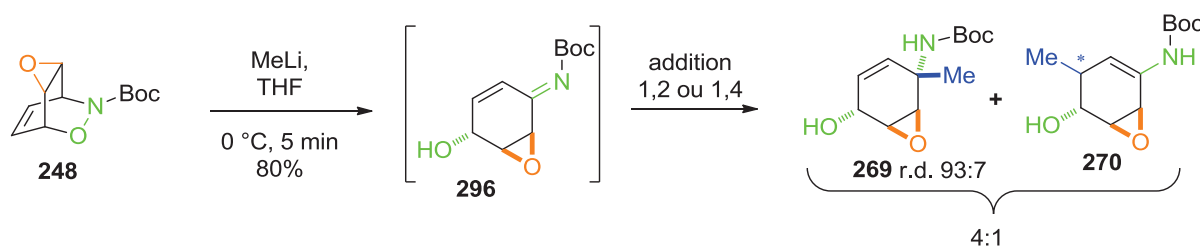


Schéma 129 : Réaction de β -fragmentation en présence de MeLi

En effet, en l'absence d'époxyde, l'imine intermédiaire a tautomérisé pour former une énamine **277** qui ne peut plus être alkylée (schéma 130). Cependant, cette énamine pourrait être utilisée pour d'autres réactions, notamment de cycloaddition.

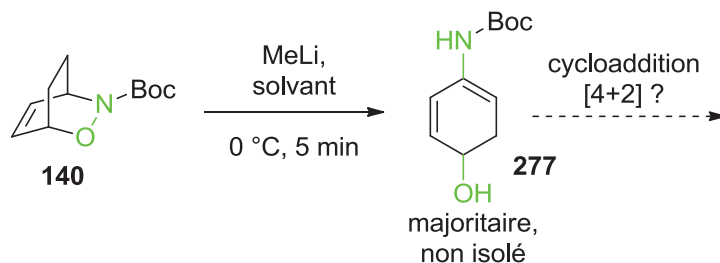


Schéma 130 : Formation d'une énamine en l'absence d'époxyde

Les résultats de ce travail nous encouragent à poursuivre la recherche d'un catalyseur régiosélectif d'insertion C-H capable de réaliser le γ -lactame souhaité pour la synthèse de la clivonine. Le remplacement du *N*-méthyle par un groupement plus encombrant est aussi à explorer

car il pourrait modifier la conformation de l'amide par rapport au cycle. Il serait également intéressant d'explorer des voies de synthèse alternatives pour la clivonine, ou bien d'autres molécules cibles, pour mettre à profit la grande efficacité de la réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective.

Les travaux sur la réaction de β -fragmentation doivent être poursuivis, avec notamment pour objectif un meilleur contrôle de la régiosélectivité de l'addition et de la tautomérie imine/énamine. Des applications synthétiques de ces réactions doivent également être recherchées.

PARTIE EXPERIMENTALE

All reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purification unless otherwise stated. Reactions involving air-sensitive reagents and dry solvents were performed in oven-dried glassware and were carried out under an argon atmosphere. Dry THF, DCM, Et₂O and toluene were obtained by distillation over Na or CaH₂. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60 coated aluminium plates F254. TLC plates were developed under UV light and/or with a KMnO₄ solution. Liquid reagents were distilled prior to use if necessary. Column chromatography was performed under pressure (forced flow) using silica gel (Davisil LC60A, 40-63 μm) as a solid support, or using an automated purification system Isco Inc. CombiFlash® Companion®. Petroleum ether used for column chromatography was the 40-60 °C fraction.

¹H NMR spectra were recorded on Bruker DPX 250 (250 MHz), DRX 300 (300 MHz) or Avancel 360 (360 MHz) spectrometers (¹H NMR at 250 MHz, 300 MHz or 360 MHz and ¹³C NMR at 63 MHz, 76 MHz or 91 MHz) at room temperature. Chemical shifts are reported in ppm. ¹H NMR were recorded with CDCl₃ as solvent using (δ = 7.26) as internal standard. For ¹³C NMR the chemical shifts are reported relative to the central resonance of CDCl₃ (δ = 77.20). Signals in NMR are described as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (quint), heptuplet (hept), multiplet (m), broad (br) or a combination of these, which refers to the spin-spin coupling pattern observed. Two-dimensional NMR spectroscopy (COSY, HSQC, HMBC) were used where appropriate to assist the assignment of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra.

High resolution mass spectra (HRMS) and low resolution mass spectra (LRMS) were recorded under EI (Electron Impact), or ESI (Electro-Spray Ionisation) conditions by the analytical services at the ICMMO on a MicroTOFq apparatus.

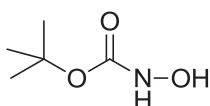
Single crystal DRX were performed by the analytical services at the ICMMO.

Melting points were recorded using a Reichert melting point microscope.

Optical rotations were measured at room temperature in a 1 dm cell using a Jasco P-1010 polarimeter, at the sodium D-ray wavelength.

The names of the reported compounds were obtained from ChemDraw software.

tert-butyl hydroxycarbamate 138

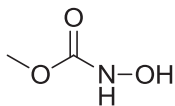


$C_5H_{11}NO_3$
MW: 133,15

To a suspension of K_2CO_3 (7.80 g, 56.4 mmol, 0.5 equiv.) and hydroxylamine hydrochloride (7.65 g, 113 mmol, 1 equiv.) in Et_2O (80 mL) at r.t. was added water (4.10 mL, 226 mmol, 2 equiv.) and the reaction mixture was stirred until no gas was evolved (1 hour). The mixture was cooled down to 0 °C and a solution of Boc_2O (16.4 g, 75.0 mmol, 0.67 equiv.) in Et_2O (25 mL) was added dropwise. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to stir overnight at r.t. before water (100 mL) was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3x100 mL), the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to yield the desired product as a slowly crystallizing colourless oil (10.5 g, 78.9 mmol, quant.).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (9H, s, CH_3 t-Bu) ; Recorded data was consistent with previously reported values.⁷⁸

methyl hydroxycarbamate 139

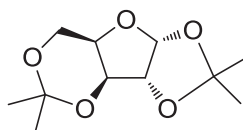


$C_2H_5NO_3$
MW: 91,07

To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (8.9 g, 0.20 mol, 1.64 equiv.) in Et_2O (60 mL) and water (1 mL) at 0 °C were added K_2CO_3 (5.8 g, 0.15 mol, 1.23 equiv.) and dropwise methyl chloroformate (9.45 mL, 0.122 mol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred a further 30 min at 0 °C before being allowed to warm up to r.t. and stirred overnight. The white precipitate was filtered off and washed with Et_2O , and the filtrate was concentrated under vacuum to yield a colorless viscous oil (4.0 g, 44 mmol, 36%) which was used for the next step without any further purification.

1H NMR (400 MHz, d_6 -acetone) δ 3.55 (3H, s, CH_3) ; Recorded data was consistent with previously reported values.³⁸

(3aR,3bS,7aR,8aR)-2,2,5,5-tetramethyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-d][1,3]dioxine
144

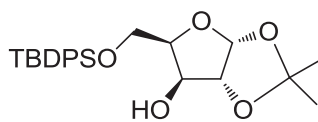


C₁₁H₁₈O₅
MW: 230,26

To a suspension of D-Xylose (10.51 g, 70 mmol, 1 equiv.) in acetone (270 mL) was slowly added H₂SO₄ (11.2 mL, 210 mmol, 3 equiv.) and the resulting mixture was stirred at r.t. for 2 h, until the solid sugar was fully dissolved. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 25% aqueous NH₄OH (70 mL) was added. A white solid precipitated and was filtered off, while the filtrate was concentrated under vacuum until water started evaporating. DCM (300 mL) and brine (200 mL) were added, the two layers were separated and the aqueous fraction was extracted with DCM (2x100 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield a crude residue containing the desired product and some monoprotected product in a 12:1 mixture (15.51 g, 96% purity, 92% estimated yield).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 5.98 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 4.27 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 3.99-4.08 (3H, m), 1.47 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.30 (3H, s); recorded data was consistent with previously recorded values.⁴⁶

(3aR,5R,6S,6aR)-5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol **145**



C₂₄H₃₂O₅Si
MW: 428,59

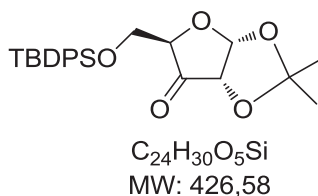
To a solution of crude diacetonide **144** (70 mmol, 1 equiv.) in THF (70 mL) was added 0.1 M aqueous HCl (70 mL, 70 mmol, 1 equiv.) and the resulting solution was stirred at r.t. for 72 h. NaHCO₃ (1.5 g, 18 mmol, 0.25 equiv.) was added and the reaction mixture was diluted with brine (200 mL). The mixture was extracted with DCM (3x200 mL) and the combined organic fractions were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield the crude intermediate diol (6.513 g, 34.3 mmol, 50% crude yield). The crude diol (6.513 g, 34.3 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (150 mL) and DMAP (1.2 g, 9.8 mmol, 0.29 equiv.), Et₃N (11 mL, 78.4 mmol, 2.3 equiv.) and TBDPSCI (16.5 mL, 63.7 mmol, 1.86 equiv.) were successively added. The resulting solution was stirred at r.t. for 15 h. Et₂O (300 mL) was added, a white solid precipitated and the suspension was washed with 10%

aqueous CuSO₄ (3x100 mL) then saturated NH₄Cl (100 mL). The organic solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield a mixture of desired product and diprotected product in a 5:1 ratio. Purification by flash column chromatography (eluent DCM then DCM/acetone 98:2 then 90:10) afforded the desired product as a white solid (11.167 g, 26 mmol, 76%).

Intermediate diol: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.97 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.32 (1H, br t, *J* = 2.2 Hz), 3.98-4.19 (3H, m), 3.90 (1H, br d, *J* = 3.0 Hz), 2.45 (1H, br s), 1.47 (3H, s), 1.31 (3H, s); recorded data was consistent with previously reported values.⁴⁶

Final alcohol: ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.73 (4H, m), 7.33-7.46 (6H, m), 5.98 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 4.35 (1H, br s), 4.05-4.15 (3H, m), 3.94 (1H, br d), 1.45 (3H, s), 1.31 (1H, s), 1.04 (9H, s); recorded data was consistent with previously reported values.⁴⁶

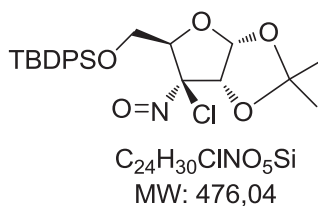
(3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyldihydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(3a*H*)-one 146



To a solution of oxalyl chloride (3.1 mL, 36.4 mmol, 1.4 equiv.) in dry DCM (55 mL) under argon at -78 °C was added over 15 min a solution of DMSO (5.2 mL, 72.8 mmol, 2.8 equiv.) in dry DCM (10 mL). After 10 min a solution of alcohol **145** (11.167 g, 26 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (50 mL) was added over 25 min and the resulting solution was stirred for 1 h. Et₃N (18.2 mL, 130 mmol, 5 equiv.) was slowly added and the cooling bath was removed and the solution allowed to warm up to r.t. before borax buffer solution (100 mL) was added and the resulting mixture was extracted with Et₂O (3x200 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent DCM then DCM/acetone 98:2 then 90:10) afforded the desired product (5.820 g, 13.6 mmol, 52%) along with some starting material (4.713 g, 11.0 mmol, 42%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.70 (4H, m), 7.33-7.46 (6H, m), 6.24 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 4.40 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 4.35-4.39 (1H, m), 3.86 (2H, ddd, *J* = 17.4, 10.8, 1.9 Hz), 1.46 (3H, s), 1.45 (3H, s), 0.98 (9H, s); recorded data was consistent with previously recorded values.⁴⁶

***tert*-butyl(((3*aR*,5*R*,6*S*,6*aS*)-6-chloro-2,2-dimethyl-6-nitrosotetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)methoxy)diphenylsilane 114**



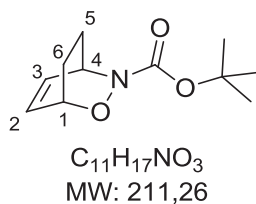
A suspension of ketone **146** (5.820 g, 13.6 mmol, 1 equiv.), hydroxylamine hydrochloride (2.85 g, 41 mmol, 3 equiv.) and $NaHCO_3$ (3.45 g, 41 mmol, 3 equiv.) in EtOH (30 mL) and water (30 mL) was stirred at reflux for 15 h. The resulting solution was extracted with DCM (5x50 mL) and the combined organic fractions were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to yield the desired oxime as a colorless gel (mixture of (*E*) and (*Z*) isomers, 5.863 g, 13.3 mmol, 98% crude yield). To a solution of this oxime in dry DCM (25 mL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ under argon (acetone-ice bath) was slowly added over 25 min solution of *tert*-butyl hypochlorite (1.736 g, 16 mmol, 1.2 equiv.) in dry DCM (25 mL). The resulting solution was stirred for 1 h and concentrated under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 95:5 then 90:10) afforded the desired product as a blue oil (90% purity, 5.54 g, 10.5 mmol, 78%).

Intermediate oxime, *E* isomer: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (1H, br s), 7.58-7.73 (4H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 6.18 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.14 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 10.7, 1.6$ Hz), 3.66-3.83 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.00 (9H, s); recorded data was consistent with previously reported values.⁴⁶

Intermediate oxime, *Z* isomer: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (1H, br s), 7.58-7.73 (4H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 6.11 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.32 (1H, dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz), 4.85 (1H, q, $J = 1.8$ Hz), 3.90 (1H, dd, $J = 10.9, 2.1$ Hz), 3.66-3.83 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.00 (9H, s); recorded data was consistent with previously reported values.⁴⁶

Wightman's reagent: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.55 (4H, m), 7.32-7.44 (6H, m), 6.38 (1H, dd, $J = 8.5, 5.0$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J = 10.2, 4.8$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 10.2, 8.5$ Hz), 1.80 (3H, s), 1.36 (3H, s), 0.86 (9H, s); recorded data was consistent with previously reported values.⁴⁶

(1*R,4*S**)-tert-butyl 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate 140**

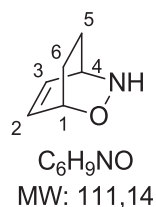


To a solution of *N*-Bochdroxylamine **138** (10.5 g, 78.9 mmol, 1 equiv.) in DCM (200 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added 1,3-cyclohexadiene (7.5 mL, 78.9 mmol, 1 equiv.). A solution of tetrabutylammonium

periodate (17.3 g, 40.0 mmol, 0.5 equiv.) in DCM (175 mL) was then added dropwise over one hour and after a further 30 min the cooling bath was removed. The reaction mixture was allowed to stir 3 h at r.t. before a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate (200 mL) was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x100 mL), the combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by short path column chromatography (eluent cyclohexane/AcOEt 70:30) to yield the desired product as a brown oil (13.6 g, 64.5 mmol, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48-6.57 (2H, m, CH-C2 and C3), 4.68-4.74 (2H, m, CH-C1 and C4), 2.02-2.22 (2H, m, CH₂-C5 and C6), 1.46-1.53 (1H, m, CH₂-C5 and C6), 1.42 (9H, s, CH₃ *t*-Bu), 1.32 (1H, m, CH₂-C5 and C6) ; Recorded data was consistent with previously reported values.⁷⁸

(1*R**,4*S**)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene **141**

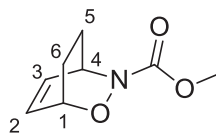


From Boc-protected cycloadduct **140**: To a solution of cycloadduct **140** (610 mg, 2.89 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (7 mL) under argon was slowly added TFA (1.1 mL, 14.5 mmol, 5 equiv.) at 0 °C. The resulting solution was stirred at 0 °C for a further 45 min then overnight at r.t. before being quenched by adding 1N NaOH until the solution reached a pH of 12. The mixture was then extracted with DCM (3x20 mL) and the combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield the title compound as a brown oil (230 mg, 2.07 mmol, 72%) which was used without any further purification.

Procedure using Wightman's reagent: To a solution of Wightman's reagent **114** (estimated 90% pure, 5.69 g, 10.76 mmol, 1 equiv.) in CHCl₃ (44 mL) was added a solution of water (0.44 mL) and 1,3-cyclohexadiene (1.02 mL, 10.76 mmol, 1 equiv.) in *i*PrOH (44 mL) at 0 °C under argon. After 4 h, the blue color was still visible and 1,3-cyclohexadiene (0.2 mL, 2.15 mmol, 0.2 equiv.) was added and the resulting solution was stirred for 16 h at r.t.. Water (50 mL) was added and the two layers were separated. The organic fraction was extracted with water (3x50 mL) and the combined aqueous fractions were washed with DCM (100 mL) and concentrated under vacuum to yield the crude cycloadduct as its chlorhydrate salt that was used without purification in the next step. The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield ketone **146** (5.35 g, 12.5 mmol, quant.).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.60 (1H, ddd, $J = 1.5, 6.0, 8.5$ Hz, CH-C3), 6.47 (1H, ddd, $J = 2.0, 6.0, 8.5$ Hz, CH-C2), 4.46-4.53 (1H, m, CH-C4), 4.1-4.3 (1H, br s, NH), 3.63-3.71 (1H, m, CH-C1), 1.95-2.21 (2H, m, CH_2 -C5 and C6), 1.22-1.48 (2H, m, CH_2 -C5 and C6); Recorded data was consistent with previously reported values.⁷⁸

(1*R,4*S**)-methyl 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate **142****



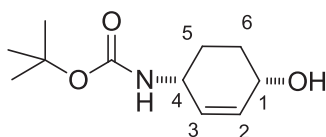
$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$
MW: 169,18

From deprotected cycloadduct: To a solution of unprotected cycloadduct **141** (210 mg, 1.89 mmol, 1 equiv.) in dry THF (20 mL) at r.t. were added under argon DiPEA (0.50 mL, 2.85 mmol, 1.5 equiv.) and methyl chloroformate (0.22 mL, 2.85 mmol, 1.5 equiv.). The resulting solution was stirred for 6 h before being concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent cyclohexane/AcOEt 70:30 then 60:40) to yield the title compound as a brown oil (222 mg, 1.31 mmol, 70%).

From direct cycloaddition of methyl hydroxycarbamate: Following the procedure described for the synthesis of **140** using methyl hydroxycarbamate **139** (3.51 g, 39 mmol, 1 equiv.), 1,3-cyclohexadiene (3.7 mL, 39 mmol, 1 equiv.) and tetrabutylammonium periodate (9.02 g, 21 mmol, 0.53 equiv.) provided after flash column chromatography (eluent PE to PE/AcOEt 65:35) the title compound as a brown oil (3.21 g, 19 mmol, 49%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.44-6.58 (2H, m, CH-C2 and C3), 4.67-4.79 (2H, m, CH-C1 and C4), 3.68 (3H, s, CH_3), 2.01-2.21 (2H, m, CH_2 -C5 and C6), 1.27-1.52 (2H, m, CH_2 -C5 and C6); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.7 (Ct carbonyl), 132.1 (CH-C2 or C3), 131.6 (CH-C3 or C2), 71.0 (CH-C4), 53.2 (CH_3), 50.0 (CH-C1), 23.4 (CH_2 -C5 or C6), 20.6 (CH_2 -C6 or C5).

tert*-butyl ((1*S**,4*R**)-4-hydroxycyclohex-2-en-1-yl)carbamate **149*



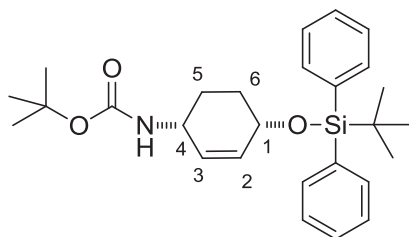
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
MW: 213,27

To a solution of cycloadduct **140** (422 mg, 2.00 mmol, 1 equiv.) in acetonitrile (14 mL) and water (2 mL) at r.t. under argon was added $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (845 mg, 3.20 mmol, 1.6 equiv.). After 10 min of stirring NaBH_4 (38 mg, 1.00 mmol, 0.5 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at 90 °C overnight before being cooled down and diluted with Et_2O (15 mL). The resulting suspension was

filtered through Celite® and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent cyclohexane/AcOEt 70:30 then 50:50) to yield the desired product as a brown oil (269 mg, 1.26 mmol, 63%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (1H, ddd, *J* = 10.0, 3.5, 2.0 Hz, CH-C3), 5.74 (1H, ddd, *J* = 10.0, 3.0, 1.0 Hz, CH-C2), 4.60 (1H, br s, NH), 4.10-4.20 (1H, m, CH-C4), 4.11 (1H, br s, CH-C1), 1.59-1.93 (4H, m, CH₂-C5 and C6), 1.44 (9H, s, CH₃ Boc). Recorded data was consistent with previously reported values.⁸⁵

tert*-butyl ((1*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)carbamate **160*

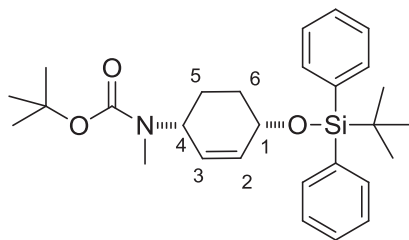


C₂₇H₃₇NO₃Si
MW: 451,67

To a solution of alcohol **149** (269 mg, 1.26 mmol, 1 equiv.) and TBDPS chloride (478 mg, 1.77 mmol, 1.4 equiv.) in DMF (3 mL) under argon were added imidazole (130 mg, 1.90 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (16 mg, 0.13 mmol, 0.1 equiv.). The resulting solution was heated at 80 °C overnight before being concentrated under vacuum. AcOEt (100 mL) and saturated NaHCO₃ (100 mL) were added, the two layers were separated and the aqueous fraction was extracted with AcOEt (2x100 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by two successive flash column chromatographies (first eluent cyclohexane/AcOEt 90:10, second eluent Cyclohexane/Et₂O 95:5) to yield the desired compound as a colourless oil (403 mg, 0.892 mmol, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.69 (4H, m, CH Ph), 7.33-7.46 (6H, m, CH Ph), 5.66-5.73 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz, CH-C3), 5.58 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, CH-C2), 4.55 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz, CH-C4), 4.15 (1H, br s, CH-C1), 4.02 (1H, br s, NH), 1.56-1.74 (4H, m, CH₂-C5 and C6), 1.45 (9H, s, CH₃ Boc), 1.06 (9H, s, CH₃ TBDPS).

tert-butyl ((1S*,4R*)-4-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate 161

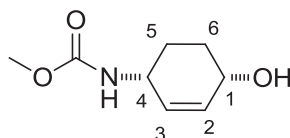


C₂₈H₃₉NO₃Si
MW: 465,70

To a solution of carbamate **160** (395 mg, 0.875 mmol, 1 equiv.) and iodomethane (545 μ L, 8.75 mmol, 10 equiv.) in dry THF under argon was added at 0 °C NaH (60% in mineral oil, 350 mg, 8.75 mmol, 10 equiv.) slowly in four portions. After 30 min of stirring the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight before Et₂O (80 mL) and water (80 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted with Et₂O (2x80 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield the title compound as a pale yellow oil (407 mg, 0.875 mmol, quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.70 (4H, m, CH Ph), 7.34-7.46 (6H, m, CH Ph), 5.66-5.74 (1H, m, CH-C3), 5.52 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz, CH-C2), 4.66 (and 4.42) (1H, 2 br s, CH-C1), 4.09-4.16 (1H, m, CH-C4), 2.77 (3H, br s, CH₃ amine), 1.56-1.74 (4H, m, CH₂-C5 and C6), 1.43 (9H, s, CH₃ Boc), 1.06 (9H, s, CH₃ TBDPS).

methyl ((1S*,4R*)-4-hydroxycyclohex-2-en-1-yl)carbamate 150

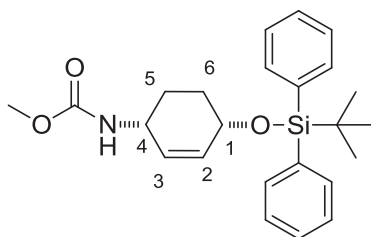


C₈H₁₃NO₃
MW: 171,19

Following the procedure described for the synthesis of **149** using cycloadduct **142** (3.21 g, 19.0 mmol, 1 equiv.), Mo(CO)₆ (8.02 g, 30.4 mmol, 1.6 equiv.) and NaBH₄ (360 mg, 9.5 mmol, 0.5 equiv.) in acetonitrile (175 mL) and water (25 mL) provided after purification by flash column chromatography (eluent DCM to DCM/MeOH 85:15) the title compound as a slowly crystallizing colorless oil (2.82 g, 16.5 mmol, 87%).

m.p. : 87-88 °C ; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (1H, ddd, *J* = 10.0, 3.1, 1.7 Hz, CH-C3), 5.66 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, CH-C2), 5.15 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, NH), 4.03-4.14 (2H, m, CH-C1 and C4), 3.61 (3H, s, CH₃), 3.03 (1H, s, OH), 1.56-1.88 (4H, m, CH₂-C5 and C6) ; ¹³C NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (Cq, carbonyl), 132.7 (CH-C3), 130.5 (CH-C2), 64.3 (CH-C4), 52.1 (CH₃), 46.2 (CH-C1), 28.7 (CH₂-C5 or C6), 25.6 (CH₂-C6 or C5).

methyl ((1*S,4*R**)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)carbamate 163c**

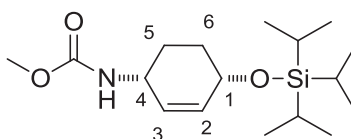


C₂₄H₃₁NO₃Si
MW: 409,59

Following the procedure described for the synthesis of **160** using alcohol **150** (308 mg, 1.80 mmol, 1 equiv.), TBDPS chloride (660 μ L, 2.52 mmol, 1.4 equiv.), imidazole (184 mg, 2.7 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (330 mg, 2.7 mmol, 1.5 equiv.) in DMF (5 mL) provided after purification by flash column chromatography (eluent cyclohexane/AcOEt 90:10) the desired product as a colourless oil (182 mg, 0.323 mmol, 18%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.75 (4H, m, CH ar.), 7.35-7.48 (6H, m, CH ar.), 5.70-5.76 (1H, m, CH 2 or 3), 5.55-5.61 (1H, m, CH 2 or 3), 4.68-4.74 (1H, br d, J = 8.0 Hz, NH), 4.15-4.21 (1H, m, CH 1 or 4), 4.04-4.12 (1H, m, CH 1 or 4), 3.67 (3H, s, CH₃ carbamate), 1.62-1.76 (4H, m, CH₂ 5 and 6), 1.09 (9H, s, CH₃ TBDPS).

methyl ((1*S,4*R**)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)carbamate 163b**

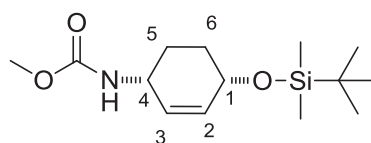


C₁₇H₃₃NO₃Si
MW: 327,53

To a solution of alcohol **150** (2.373 g, 13.9 mmol, 1 equiv.) in DCM (25 mL) were added under argon at r.t. freshly distilled 2,6-lutidine (2.44 mL, 20.9 mmol, 1.5 equiv.) and then dropwise triisopropylsilyltriflate (5.63 mL, 20.9 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred 3 h before being diluted with water (20 mL) and extracted with DCM (3x40 mL). The combined organic fractions were washed with saturated aqueous CuSO₄ (2x100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent PE to PE/AcOEt 80:20) to yield the title compound as a white solid (3.72 g, 11.4 mmol, 82%).

m.p. : 53-54 °C ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 (1H, ddd, J = 10.1, 2.6, 2.1 Hz, CH-C3), 5.65 (1H, dd, J = 10.0, 2.9 Hz, CH-C2), 4.76 (1H, d, J = 8.0 Hz, NH), 4.20-4.26 (1H, m, CH-C4), 4.09-4.19 (1H, m, CH-C1), 3.66 (3H, s, CH₃ carbamate), 1.60-1.86 (4H, m, CH₂-C5 and C6), 1.00-1.10 (21H, m, CH₃ and CH TIPS) ; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (Ct carbonyl), 134.4 (CH-C3), 128.8 (CH-C2), 65.6 (CH-C4), 52.0 (CH₃ amine), 46.0 (CH-C1), 29.3 (CH₂-C5 or C6), 26.1 (CH₂-C6 or C5), 18.1 (CH₃ TIPS), 12.3 (CH TIPS).

methyl ((1*S,4*R**)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)carbamate **163a****

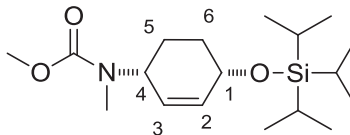


C₁₄H₂₇NO₃Si
MW: 285,45

To a solution of alcohol **150** (103 mg, 0.602 mmol, 1 equiv.) in DCM (2 mL) were added under argon at r.t. freshly distilled 2,6-lutidine (180 μ L, 1.54 mmol, 2.5 equiv.) and then dropwise *tert*-butyldimethylsilyltriflate (180 μ L, 0.930 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred 2 h before being diluted with water (2 mL) and extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent cyclohexane/AcOEt 90:10) to yield the title compound as a colorless oil (141 mg, 0.495 mmol, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (1H, ddd, J = 10.2, 2.7, 1.6 Hz, CH-C3), 5.64 (1H, dd, J = 10.1, 2.4 Hz, CH-C2), 4.81 (1H, d, J = 7.7 Hz, NH), 4.08-4.17 (2H, m, CH-C1 and C4), 3.65 (3H, s, CH₃ carbamate), 1.49-1.84 (4H, m, CH₂-C5 and C6), 0.88 (9H, s, CH₃ *t*-butyl), 0.06 (6H, s, CH₃ TBS).

methyl methyl((1*S,4*R**)-4-((*triisopropylsilyl*)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)carbamate **167b****



C₁₈H₃₅NO₃Si
MW: 341,56

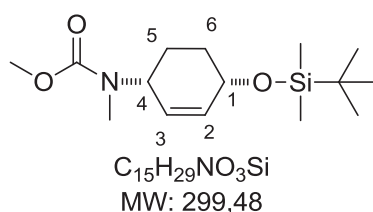
Following the procedure described for the synthesis of **161** using carbamate **163b** (225 mg, 0.688 mmol, 1 equiv.), NaH (60% dispersion in mineral oil, 276 mg, 6.88 mmol, 10 equiv.) and iodomethane (430 μ L, 6.88 mmol, 10 equiv.) in dry THF (2.5 mL) provided after purification by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 90:10) the title compound as a colorless oil (199 mg, 0.583 mmol, 85%).

From TBS protected substrate: To a solution of protected alcohol (1.24 g, 4.20 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL) at r.t. under argon was added slowly a solution of TBAF (1M in THF, 5.04 mL, 5.04 mmol, 1.2 equiv.) and the resulting mixture was stirred for 16 h. Water (50 mL) and Et₂O (50 mL) were added, the two layers separated and the organic fraction washed with water (2x20 mL). The combined aqueous fractions were extracted further with Et₂O (3x20 mL) and all the combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. From the crude alcohol following the procedure described for the synthesis of XX using TIPS chloride (1.35 mL, 6.30 mmol, 1.5 equiv.), imidazole (570 mg, 8.40 mmol, 2 equiv.) and DMAP (102 mg, 0.84 mmol, 0.2 equiv.) in DCM (20 mL)

provided after purification by flash column chromatography (eluent PE/Et₂O 90:10 to 80:20) the desired compound (1.29 g, 3.78 mmol, 90%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.86-5.98 (1H, m, CH 2 or 3), 5.52 (1H, br d, *J* = 10.1 Hz, CH 2 or 3), 4.65-4.79 (0.6H, m, CH 4 major conformer), 4.44-4.56 (0.4H, m, CH 4 minor conformer), 4.14-4.24 (1H, m, CH 1), 3.69 (1.8H, s, CH₃-O major conformer), 3.52 (1.2H, s, CH₃-O minor conformer), 2.77 (1.2H, br s, CH₃-N minor conformer), 2.72 (1.8H, br s, CH₃-N major conformer), 1.40-2.04 (4H, m, CH₂ 5 and 6), 1.06 (3H, s, CH TIPS), 1.04 (18H, s, CH₃ TIPS); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (CO), 133.3 (CH 3 major conformer), 133.0 (CH 3 minor conformer), 130.6 (CH 2), 63.2 (CH 1), 52.5 (CH 4 and CH₃-O), 30.6 (CH₂ 5 or 6), 29.7 (CH₂ 5 or 6), 29.0 (CH₃-N), 18.0 (CH₃ TIPS), 12.3 (CH TIPS).

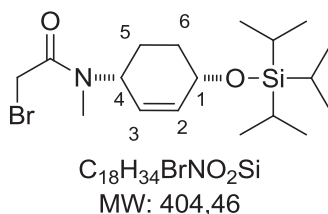
methyl ((1*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate **167a**



Following the procedure described for the synthesis of **161** using carbamate **163a** (23.3 g, 81.7 mmol, 1 equiv.), NaH (60% dispersion in mineral oil, 13.1 g, 327 mmol, 4 equiv.) and iodomethane (20.4 mL, 327 mmol, 4 equiv.) in dry THF (120 mL) provided the title compound as a crude colorless oil (20.4 g, 69.4 mmol, 85%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.90 (1H, m, CH 2 or 3), 5.48-5.56 (1H, m, CH 2 or 3), 4.65-4.76 (0.6H, m, CH 4 major conformer), 4.44-4.55 (0.4H, m, CH 4 minor conformer), 4.05-4.13 (1H, m, CH 1), 3.69 (3H, s, CH₃ carbamate), 2.77 (2H, br s, CH₃ major conformer), 2.73 (1H, s, CH₃ minor conformer), 1.50-2.00 (4H, m, CH₂ 5 and 6), 0.87 (9H, s, CH₃ *t*Bu), 0.05 (6H, s, CH₃ TBS).

2-bromo-*N*-methyl-*N*-((1*S**,4*R**)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)acetamide **173b**



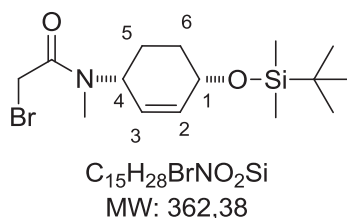
To a solution of freshly distilled propane-1-thiol (275 μL, 3.00 mmol, 5.15 equiv.) in dry hexane (2.5 mL) at 0 °C under argon was added *n*-Butyllithium (1.2 M in hexanes, 2.2 mL, 2.54 mmol, 4.36 equiv.). The mixture was stirred for 10 min and the precipitate was dissolved in freshly distilled HMPA (6 mL). This solution was added to a solution of carbamate **167b** (199 mg, 0.583 mmol, 1 equiv.) in HMPA (1 mL) and the resulting mixture was stirred at r.t. for 24 h. Saturated Na₂CO₃ (10 mL) was added and the mixture was extracted with Et₂O (4x20 mL). The combined organic fractions were dried over

MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield the title compound as a colorless oil (116 mg, 0.410 mmol, 70%).

To a solution of crude amine **171b** (506 mg, 1.79 mmol, 1 equiv.) in DCM (15 mL) and water (10 mL) at 0 °C were added K₂CO₃ (346 mg, 2.50 mmol, 1.4 equiv.) and dropwise bromoacetyl bromide (155 μL, 1.79 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir overnight at r.t. before DCM (10 mL) and water (10 mL) were added. The two layers were separated and the aqueous fraction was extracted with DCM (2x30 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 90:10 then 85:15 then 80:20) to yield the title compound as a colourless oil (646 mg, 1.60 mmol, 89%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.68-5.79 (1H, m, CH 2), 5.33 (0.37H, d, *J* = 10.1 Hz, CH 3 minor conformer), 5.21 (0.67H, d, *J* = 10.1 Hz, CH 3 major conformer), 4.73-4.87 (0.67H, m, CH 4 major conformer), 4.02-4.14 (0.37H, m, CH 4 minor conformer), 3.96 (1H, br s, CH 1), 3.67 (0.74H, s, CH₂-Br minor conformer), 3.63 (1.34H, s, CH₂-Br major conformer), 2.67 (2H, s, CH₃ major conformer), 2.51 (1H, s, CH₃ minor conformer), 1.27-1.93 (4H, m, CH₂ 5 and 6), 0.79 (21H, s, TIPS); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 133.5 (CH 2), 129.5 (CH 3), 62.8 (CH 1 major conformer), 62.3 (CH 1 minor conformer), 55.3 (CH 4 minor conformer), 50.5 (CH 4 major conformer), 30.5 (CH₃ major conformer), 30.3 (CH₂ 5 and 6), 28.9 (CH₃ minor conformer), 27.1 (CH₂-Br major conformer), 26.4 (CH₂-Br minor conformer), 17.8 (CH₃ TIPS), 12.0 (CH TIPS); [α]_D²⁰ = -370 ° (20 °C, 0.159g/100 mL in DCM).

2-bromo-*N*-((1*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl))-*N*-methylacetamide **173a**

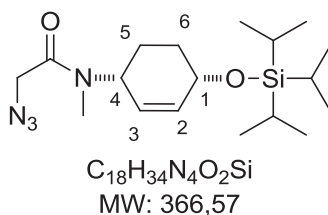


Following the procedure described for the synthesis of **171b** using carbamate **167a** (2.77 g, 9.43 mmol, 1 equiv.), propane-1-thiol (4.40 mL, 48.6 mmol, 5.15 equiv.), *n*-butyllithium (1.5 M in hexanes, 27.5 mL, 41.1 mmol, 4.36 equiv.) in HMPA (55+15 mL) and hexane (27 mL) afforded the crude intermediate amine **171a**. Then following the procedure described for the synthesis of **173b** using bromoacetyl bromide (1.65 mL, 18.9 mmol, 2 equiv.) and K₂CO₃ (5.21 g, 37.7 mmol, 4 equiv.) in DCM (60 mL) and water (16 mL) provided after purification by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 90:10 then 85:15 then 80:20) the title compound as a colourless oil (1.91 g, 5.34 mmol, 57%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.88-5.98 (1H, m, CH 2), 5.57 (0.4H, br d, *J* = 10.1 Hz, CH 3 minor conformer), 5.47 (0.6H, dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, CH 3 major conformer), 5.02-5.13 (0.6H, m, CH 4 major conformer), 4.21-4.32 (0.4H, m, CH 4 minor conformer), 4.08-4.16 (1H, CH 1), 3.88 (0.8H, s, CH₂-Br minor conformer), 3.86 (1.2H, s, CH₂-Br

major conformer), 2.95 (1.8H, s, CH₃-N major conformer), 2.81 (1.2H, s, CH₃-N minor conformer), 1.48-1.91 (4H, m, CH₂ 5 and 6), 0.88 (9H, s, CH₃ tBu), 0.06 (6H, s, CH₃-Si); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (CO major conformer), 166.5 (CO minor conformer), 134.0 (CH 2 major conformer), 133.8 (CH 2 minor conformer), 129.4 (CH 3 major conformer), 129.3 (CH 3 minor conformer), 63.0 (CH 1 major conformer), 62.4 (CH 1 minor conformer), 55.4 (CH 4 minor conformer), 50.6 (CH 4 major conformer), 30.9 (CH₃-N major conformer), 30.2 (CH₂ 5 or 6 minor conformer), 30.1 (CH₂ 5 or 6 major conformer), 29.2 (CH₃-N minor conformer), 26.8 (CH₂-Br major conformer), 26.1 (CH₂-Br minor conformer), 25.7 (CH₃ tBu), 21.9 (CH₂ 5 or 6 minor conformer), 20.6 (CH₂ 5 or 6 major conformer), 18.0 (Cq TBS), -4.6 (CH₃-Si), -4.9 (CH₃-Si).

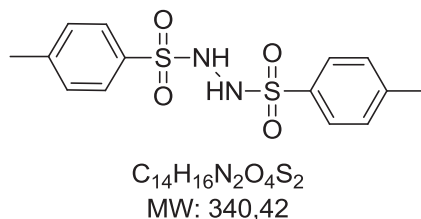
2-azido-N-methyl-N-((1*S**,4*R**)-4-((triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)acetamide 178b



To a solution of bromide (494 mg, 1.22 mmol, 1 equiv.) in DMF (2 mL) was added sodium azide **173b** (240 mg, 3.67 mmol, 3 equiv.) and the resulting mixture was stirred overnight at r.t. Water (10 mL) was added and the resulting mixture was extracted with DCM (3x15 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was diluted with Et₂O (20 mL) and washed with saturated Na₂CO₃ (2x10 mL), toluene (2 mL) was added and the solution was concentrated under vacuum again. The residue was purified by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 80:20) to yield the title compound as a pale yellow oil (372 mg, 1.02 mmol, 83%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.98-6.07 (1H, m, CH 2 or 3), 5.43-5.56 (1H, m, CH 2 or 3), 5.10-5.21 (0.7H, m, CH 4 major conformer), 4.19-4.27 (1H, m, CH 1), 3.99-4.10 (0.3H, m, CH 4 minor conformer), 3.98 (0.3H, s, CH₂-N₃ minor conformer), 3.95 (0.3H, s, CH₂-N₃ minor conformer), 3.92 (0.7H, s, CH₂-N₃ major conformer), 3.91 (0.7H, s, CH₂-N₃ major conformer), 2.85 (0.9H, s, CH₃-N minor conformer), 2.81 (2.1H, s, CH₃-N major conformer), 1.57-1.17 (4H, m, CH₂ 5 and 6), 1.05 (18H, s, CH₃ TIPS), 1.04 (3H, s, CH TIPS).

4-methyl-N'-tosylbenzenesulfonohydrazide 175

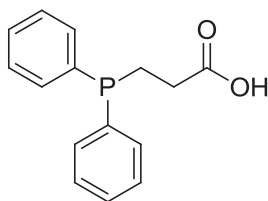


To a suspension of tosylhydrazine (6.50 g, 35 mmol, 1 equiv.) in DCM (40 mL) at r.t. were added tosyl chloride (10.0 g, 52 mmol, 1.5 equiv.) and dropwise pyridine (4.25 mL, 52 mmol, 1.5 equiv.). The

reaction mixture was stirred for 2.5 h during which time the disappearance of the two solids was observed as well as the formation of a precipitate. The reaction mixture was cooled down to 0 °C, Et₂O (160 mL) and water (80 mL) were added and the mixture was stirred for 15 min before the white crystals were collected by filtration and washed with Et₂O. The crude compound was recrystallized in MeOH (300 mL) to yield the pure desired compound as white needles (11.3 g, 33.2 mmol, 95%).

Recorded data was consistent with previously reported values.⁸⁷

3-(diphenylphosphino)propanoic acid 180



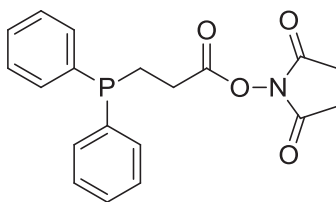
C₁₅H₁₅O₂P
MW: 258,25

To a solution of diphenylphosphine (0.500 mL, 2.88 mmol, 1 equiv.) in acetonitrile (5 mL) were added under argon at r.t. methyl acrylate (0.950 mL, 10.6 mmol, 3.7 equiv.) and then a few drops of benzyltrimethylammonium hydroxide (40% wt. in MeOH). After 2 h of stirring another few drops were added and after 2 more hours the solution was concentrated under vacuum, diluted in DCM (20 mL) and concentrated again to yield the crude ester.

The crude ester (461 mg, 1.69 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (1 mL) and a solution of KOH (2.40 g, 43 mmol, 25 equiv.) in water (6 mL) was added. The reaction mixture was allowed to stir for 4 h at r.t. before being diluted with water (5 mL). 1M HCl was added to reach a pH of 2 and the resulting mixture was extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield the title compound as a white solid (422 mg, 1.64 mmol, 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.54 (10H, m, CH Ph), 2.31-2.51 (4H, m, CH₂) ; Recorded data was consistent with previously reported values.⁹⁴

2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-(diphenylphosphino)propanoate **181**

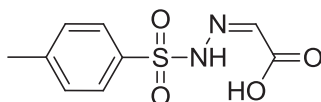


$C_{19}H_{18}NO_4P$
MW: 355,32

To a solution of carboxylic acid **180** (422 mg, 1.64 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (4 mL) at 0 °C under argon were added *N*-hydroxysuccinimide (376 mg, 3.27 mmol, 2 equiv.) and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (310 μ L, 2.00 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The resulting precipitate was filtered off and washed with DCM, and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 70:30) to yield the title compound as an off-white solid (522 mg, 1.47 mmol, 90%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.47 (10H, m, CH Ph), 2.83 (4H, s, CH_2 succinimide), 2.61-2.73 (2H, m, CH_2 propanoate), 2.38-2.48 (2H, m, CH_2 propanoate) ; Recorded data was consistent with previously reported values.⁹⁴

2-(2-tosylhydrazono)acetic acid **183**

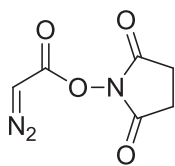


$C_9H_{10}N_2O_4S$
MW: 242,25

A solution of glyoxylic acid (50% in water, 3.6 mL, 31 mmol, 1.2 equiv.) in water (22 mL) was heated at 60 °C. A suspension of tosylhydrazine (4.85 g, 26 mmol, 1 equiv.) in 2.5M HCl (12.5 mL, 26 mmol, 1 equiv.) was prepared at 60 °C and concentrated HCl was added until complete dissolution of the solid. This solution was then added to the glyoxylic acid solution and the mixture was stirred vigorously for 10 min. The heating bath was removed and two layers were formed. The flask was put at 2 °C overnight and the bottom, organic layer formed white crystals that were filtered off and washed with water (6.1 g, 25.2 mmol, 97%).

m.p. : 154-161 °C (decomposition) ; Recorded data was consistent with previously reported values.⁹⁶

2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2-diazoacetate **184**

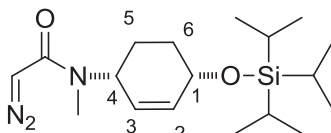


$C_6H_5N_3O_4$
MW: 183,12

To a suspension of acid **183** (6.1 g, 25.2 mmol, 1 equiv.) in toluene (30 mL) at r.t. under argon was added dropwise thionyl chloride (3.68 mL, 50.4 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was heated at 80 °C until no gas evolved and most of the solid was dissolved (2.5 h), before being cooled down to r.t. and filtered through Celite®. The filtrate was concentrated under vacuum and the residue (6 g, 23 mmol) was dissolved in DCM (60 mL). This solution was slowly added at 0 °C to a solution of *N*-hydroxysuccinimide (2.9 g, 25 mmol, 1.1 equiv.) and sodium carbonate (3.71 g, 35 mmol, 1.5 equiv.) in DCM (45 mL). The reaction mixture was allowed to warm up to r.t. over 2 h and then stirred for 48 h. The resulting suspension was filtered through a sand plug and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was washed with hexane to yield the title compound as an off-white solid (400 mg, 2.26 mmol, 9%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (1H, br s, CH), 2.85 (4H, s, CH_2); Recorded data was consistent with previously reported values.⁹⁶

2-diazo-*N*-methyl-*N*-((1*S**,4*R**)-4-((triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)acetamide **176b**



$C_{18}H_{33}N_3O_2Si$
MW: 351,56

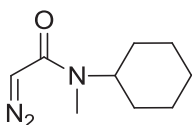
To a solution of bromide **173b** (106 mg, 0.262 mmol, 1 equiv.) and *N,N'*-ditosylhydrazine **175** (231 mg, 0.678 mmol, 2 equiv.), in dry THF (2 mL) under argon was slowly added DBU (296 μ L, 1.695 mmol, 5 equiv.) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. Saturated $NaHCO_3$ (5 mL) was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x10 mL). The combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. PE (5 mL) and $AcOEt$ (0.5 mL) were added and a white precipitate appeared. The removal of this precipitate by filtration afforded the title compound as a yellow oil (90 mg, 0.26 mmol, 98%).

Alternatively, to a solution of amine **171b** (770 mg, 2.71 mmol, 1 equiv.) and Et_3N (460 μ L, 3.39 mmol, 1.5 equiv.) in dry DCM (6 mL) under argon at 0 °C was added over 10 min a solution of activated diazoacetate **184** (400 mg, 2.26 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (5 mL). The reaction mixture

was stirred for 3 h before the volatiles were removed under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent DCM to DCM/MeOH 85:15) to yield the desired product (314 mg, 0.894 mmol, 40%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.89-5.97 (1H, m, CH 2), 5.40-5.47 (1H, m, CH 3), 4.92-5.17 (2H, m, CH 4 and $\text{CH}=\text{N}_2$), 4.14-4.20 (1H, m, CH 1), 2.68 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 1.42-2.00 (4H, m, CH_2 5 and 6), 1.00 (18H, s, CH_3 TIPS), 0.99 (3H, s, CH TIPS); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8 (CO), 133.5 (CH 2), 130.2 (CH 3), 62.9 (CH 1), 50.5 (br, $\text{CH}=\text{N}_2$), 46.5 (CH 4), 30.6 (CH_2 5 or 6), 27.5 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 21.3 (CH_2 5 or 6), 18 (CH_3 TIPS), 12.2 (CH TIPS); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 374.2234 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 374.2226.

***N*-cyclohexyl-2-diazo-*N*-methyl-acetamide 186**



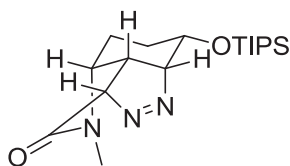
$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$
MW: 181,23

Following the procedure described for the synthesis of **173b** using *N*-methylcyclohexylamine (142 μL , 1.15 mmol, 1 equiv.), bromoacetyl bromide (100 μL , 1.15 mmol, 1 equiv.) and K_2CO_3 (222 mg, 1.61 mmol, 1.4 equiv.) in DCM (9 mL) and water (6 mL) afforded the crude bromoacetamide as a colourless oil which was used without any further purification (262 mg, 1.15 mmol, quant.).

Following the procedure described for the synthesis of **176b** using the previous bromide (114 mg, 0.500 mmol, 1 equiv.), *N,N'*-ditosylhydrazine (340 mg, 1.00 mmol, 2 equiv.) and DBU (440 μL , 2.50 mmol, 5 equiv.) in dry THF (3 mL) yielded after purification by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 80:20 then 70:30) the title compound as a yellow oil (86 mg, 0.49 mmol, 98%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.96 (1H, br s, CH ring), 4.27 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}_2$), 2.67 (3H, s, CH_3), 0.66-1.84 (10H, m, CH_2 ring); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 46.5 (CH ring), 30.3 (CH_2 ring), 25.6 (CH_2 ring), 25.4 (CH_2 ring).

(2a*S,7*S**,7a*R**)-4-methyl-7-((triisopropylsilyloxy)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydro-2a*H*-pyrrolo[4,3,2-*cd*]indazol-3(2a¹*H*)-one 187b**

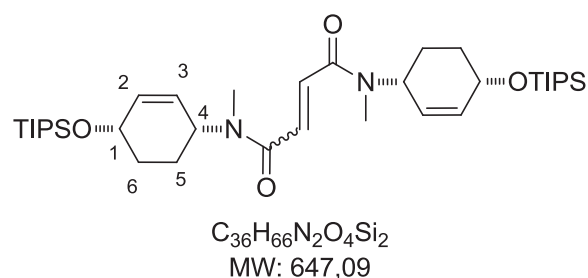
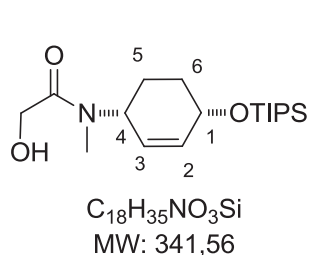
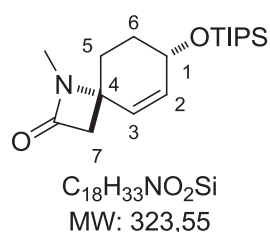


$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$
MW: 351,56

When stored at room temperature, diazo acetamide **176b** slowly decomposes to yield the corresponding [3+2] cycloaddition product after 3 months.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (1H, dd, $J = 1.7, 9.4$ Hz, CH 7), 4.74-4.82 (1H, m, CH 6), 4.31 (1H, ddd, $J = 3.0, 6.0, 11.2$ Hz, CH 5), 3.47-3.55 (1H, m, CH 3), 2.80 (1H, q, $J = 9.2$ Hz, CH 8), 2.68 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 1.42-2.00 (4H, m, CH_2 2 and 4), 1.07 (18H, s, CH_3 TIPS), 1.05 (3H, CH TIPS); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.2 (CO), 98.1 (CH 7), 94.2 (CH 6), 70.7 (CH 5), 54.3 (CH 3), 29.9 (CH 8), 27.5 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 25.0 (CH_2 2 or 4), 24.5 (CH_2 2 or 4), 18 (CH_3 TIPS), 12.4 (CH TIPS).

(4*R,7*R**)-1-methyl-7-((triisopropylsilyl)oxy)-1-azaspiro[3.5]non-5-en-2-one **192**, 2-hydroxy-*N*-((1*S**,4*R**)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)-*N*-methylacetamide **189** and carbene dimer **188****



To a solution of rhodium acetate dimer (2.2 mg, 5 μmol , 4 mol. %) in dry DCM (3 mL) under argon at 45 °C was added over 4 h a solution of diazo acetamide **176b** (55 mg, 0.157 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (2 mL). The reaction mixture was left to cool down to r.t. and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography (eluent DCM to DCM/acetone 98:2) to isolate the product **192** as a colourless oil (14 mg, 0.043 mmol, 14%). Alcohol **189** was also observed but never isolated pure.

Procedure for Huw Davies's results: A flame-dried 16x100 mm test-tube with suitable stir bar was charged with corresponding Rh_2L_4 (0.0025 mmol, 5 mol%). The vessel was flushed with argon gas (3 cycles). Then, 0.5 mL of dry degassed DCM was added. A 20-mL scintillation vial was charged with the TIPS protected diazo compound (0.05 mmol, 1.0 equiv.), flushed with argon gas (3 cycles), and dry degassed DCM was added. The diazo solution was transferred into a syringe to make up a 1.0 mL solution in syringe with DCM from washing the diazo vial. The solution in syringe was added to reaction mixture via syringe pump over 30 min (2.0 mL/h) under argon atmosphere. After addition, the reaction mixture was stirred for another 1 h, then concentrated under vacuum for crude ^1H NMR. Finally, the crude product was purified by flash column chromatography or preparative TLC (ethyl acetate/ hexane).

B-lactam **192**: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (1H, dd, $J = 3.2, 9.9$ Hz, CH 2), 5.54 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, CH 3), 4.21-4.30 (1H, m, CH 1), 2.76 (2H, br s, CH_2 7), 2.73 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 1.62-2.25 (4H, m, CH_2 5 and 6), 1.06 (18H, s, CH_3 TIPS), 1.05 (3H, s, CH TIPS); ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3), δ 166.6 (CO), 136.8 (CH 2), 129.8 (CH 3), 64.9 (CH 1), 56.0

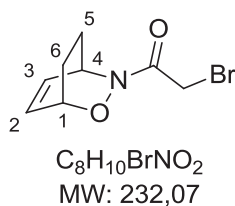
(Cq 4), 49.8 (CH₂ 7), 30.5 (CH₂ 5 or 6), 28.2 (CH₂ 5 or 6) 25.1 (CH₃-N), 18.0 (CH₃ TIPS), 12.3 (CH TIPS); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 346.2173 [M+Na]⁺, found: 346.2161.

Alcohol 189: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.02-6.07 (1H, m, CH 2 or 3), 5.46-5.51 (1H, m, CH 2 or 3), 5.12-5.17 (0.7H, CH 4 major conformer), 4.23-4.26 (1H, m, CH 1), 4.22 (0.3H, d, J = 14.4 Hz, CH₂-OH minor conformer), 4.16 (0.7H, d, J = 15.1 Hz, CH₂-OH major conformer), 4.16 (0.3H, d, J = 14.4 Hz, CH₂-OH minor conformer), 4.12 (0.7H, d, J = 15.1 Hz, CH₂-OH major conformer), 3.88-3.93 (0.3H, m, CH 4 minor conformer), 3.68 (1H, br s, OH), 2.89 (0.9H, s, CH₃-N minor conformer), 2.75 (2.1H, s, CH₃-N major conformer), 1.60-2.13 (4H, m, CH₂ 5 and 6), 1.06 (18H, s, CH₃ TIPS), 1.05 (3H, s, CH TIPS); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (CO major conformer), 171.3 (CO minor conformer), 134.5 (CH 2 or 3 minor conformer), 134.4 (CH 2 or 3 minor conformer), 129.2 (CH 2 or 3 major conformer), 128.7 (CH 2 or 3 minor conformer), 63.0 (CH 1 major conformer), 62.4 (CH 1 minor conformer), 60.2 (CH₂-OH major conformer), 59.8 (CH₂-OH minor conformer), 52.4 (CH 4 minor conformer), 51.1 (CH 4 major conformer), 30.5 (CH₂ 5 or 6), 28.9 (CH₃-N minor conformer), 28.1 (CH₃-N major conformer), 21.7 (CH₂ 5 or 6 minor conformer), 20.8 (CH₂ 5 or 6 major conformer), 18.0 (CH₃ TIPS), 12.3 (CH TIPS); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 364.2278 [M+Na]⁺, found: 364.2268.

Unknown product: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.97-6.03 (1H, m), 5.50-5.55 (0.4H, m), 5.44-5.49 (0.6H, m), 5.11-5.16 (0.6H, m), 4.26-4.40 (2.4H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 2.84 (1.2H, s), 2.81 (1.8H, s), 1.60-2.10 (4H, m), 1.06 (18H, CH₃ TIPS), 1.05 (3H, CH TIPS); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (CO), 168.8 (CO), 134.0 (CH), 133.9 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 70.0 (CH₂), 69.5 (CH₂), 63.0 (CH), 62.6 (CH), 53.6 (CH), 50.3 (CH), 30.6 (CH₂ 5 or 6), 29.3 (CH₃), 28.5 (CH₃), 22.0 (CH₂), 20.7 (CH₂), 18.1 (CH₃ TIPS), 12.3 (CH TIPS).

Dimer 188 (many conformers): ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.34-6.40 (1H, m, CH dimer), 5.95-6.00 (1H, m, CH 2 or 3), 5.64-5.67 (0.5H, CH 2 or 3), 5.50-5.56 (0.5H, m, CH 2 or 3), 5.11-5.20 (0.8H, CH 4), 4.28-4.34 (0.6H, CH 4), 4.20-4.24 (1H, m, CH 1), 2.90 (0.7H, s, CH₃-N), 2.89 (0.7H, s, CH₃-N), 2.86 (0.7H, s, CH₃-N), 2.84 (0.7H, s, CH₃-N), 1.60-2.13 (4H, m, CH₂ 5 and 6), 1.06 (18H, s, CH₃ TIPS), 1.05 (3H, CH₃ TIPS).

1-((1R*,4S*)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-yl)-2-bromoethanone 197



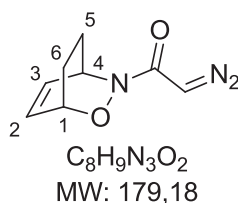
The procedure described above for the synthesis of **171b** using cycloadduct **141** (819 mg, 7.38 mmol, 1 equiv.), bromoacetyl bromide (0.642 mL, 7.38 mmol, 1 equiv.) and K₂CO₃ (1.42 g, 10.3 mmol, 1.4 equiv.) in DCM (55 mL) and water (35 mL) yielded the desired crude product. Purification by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 80:20 then 70:30 then 60:40) provided the desired compound as a colorless oil (1.19 g, 5.13 mmol, 70%).

Direct procedure from Boc- cycloadduct: To a solution of cycloadduct **140** (271 mg, 1.28 mmol, 1 equiv.) in DCM (3 mL) was added TFA (0.5 mL, 6.42 mmol, 5 equiv.) at r.t. and the resulting solution

was stirred for 16 h. Volatiles were removed under vacuum and the residue was dissolved in DCM (10 mL) and water (2 mL). K_2CO_3 (707 mg, 5.12 mmol, 4 equiv.) and bromoacetyl bromide (170 μ L, 1.92 mmol, 1.5 equiv.) were added and the resulting solution was stirred at r.t. for 16 h. Water (20 mL) and DCM (20 mL) were added, the organic fraction was collected and the aqueous fraction was extracted with DCM (2x50 mL). The combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was used without any further purification (293 mg, 1.26 mmol, 99%).

1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 6.27-6.40 (2H, m, CH 2 or 3), 4.91-4.98 (1H, m, CH 1 or 4), 4.56-4.63 (1H, m, CH 1 or 4), 3.61 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, CH_2 -Br), 3.54 (1H, $J = 11.4$ Hz, CH_2 -Br), 1.91-2.02 (1H, m, CH_2 5 or 6), 1.77-1.88 (1H, m, CH_2 5 or 6), 1.19-1.32 (2H, m, CH_2 5 or 6); ^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6 (CO), 131.4 (CH 2 or 3), 131.0 (2 or 3), 71.6 (CH 1), 46.2 (CH 4), 26.0 (CH_2 -Br), 22.4 (CH_2 5 or 6), 20.0 (CH_5 5 or 6).

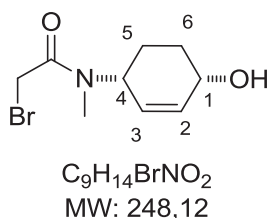
1-((1*R**,4*S**)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-yl)-2-diazoethanone **194**



Following the procedure described for the synthesis of **176b** using bromoacetamide **197** (767 mg, 3.31 mmol, 1 equiv.), *N,N'*-ditosylhydrazine **175** (2.25 g, 6.62 mmol, 2 equiv.) and DBU (2.90 mL, 16.6 mmol, 5 equiv.) in THF (50 mL) yielded after purification the desired compound as a yellow oil (308 mg, 1.72 mmol, 52%).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.50 (1H, ddd, $J = 1.6, 5.9, 8.2$ Hz, CH 2 or 3), 6.40 (1H, ddd, $J = 1.6, 5.9, 8.2$ Hz, CH 2 or 3), 5.14 (1H, s, $CH=N_2$), 4.95-5.02 (1H, m, CH 1 or 4), 4.58-4.65 (1H, m, CH 1 or 4), 1.90-2.14 (2H, m, CH_2 5 and 6), 1.24-1.50 (2H, m, CH_2 5 and 6).

2-bromo-*N*-((1*S**,4*R**)-4-hydroxycyclohex-2-en-1-yl)-*N*-methylacetamide **220**

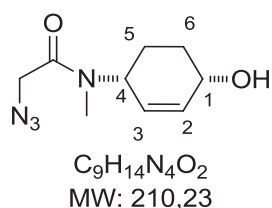


To a solution of protected alcohol **171b** (329 mg, 0.814 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) and water (2 mL) at 0 °C was slowly added TFA (0.63 mL, 8.2 mmol, 10 equiv.) and the resulting solution was stirred at r.t. for 20 h. Saturated aqueous $NaHCO_3$ (20 mL) was added and the mixture was extracted with DCM (4x20 mL). The combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and

concentrated under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent DCM/acetone 100:0 then 90:10 then 80:20 then 70:30) afforded the desired alcohol as a colourless oil (172 mg, 0.694 mmol, 85%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.98-6.10 (1H, m, CH 2), 5.68 (0.4H, d, $J = 10.2$ Hz, CH 3 minor conformer), 5.59 (0.6H, d, $J = 10.2$ Hz, CH 3 major conformer), 4.95-5.07 (0.6H, m, CH 4 major conformer), 4.25-4.35 (0.4H, m, CH 4 minor conformer), 4.14-4.24 (1H, m, CH 1), 3.87 (0.8H, s, $\text{CH}_2\text{-Br}$ minor conformer), 3.85 (1.2H, s, $\text{CH}_2\text{-Br}$ major conformer), 2.96 (1.8H, s, CH_3 major conformer), 2.81 (1.2H, s, CH_3 minor conformer), 2.62 (1H, s, OH), 1.60-2.08 (4H, m, CH_2 5 and 6).

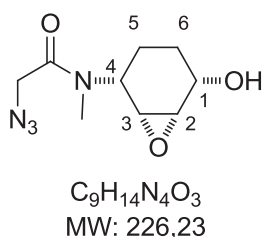
2-azido-*N*-((1*S**,4*R**)-4-hydroxycyclohex-2-en-1-yl)-*N*-methylacetamide **222**



Following the procedure described for the synthesis of **178b** using bromide **220** (721 mg, 2.91 mmol, 1 equiv.) and sodium azide (210 mg, 3.2 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (4 mL) afforded the desired product as a crude colourless oil (566 mg, 2.7 mmol, 93%).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 5.92-6.02 (1H, m, CH 2 or 3), 5.47-5.57 (1H, m, CH 2 or 3), 4.91-4.99 (0.7H, m, CH 4 major conformer), 4.07-4.13 (1H, m, CH 1), 3.96-4.03 (0.3H, m, CH 4 minor conformer), 3.86 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 3.07 (1H, br s, OH), 2.76 (3H, s, CH_3N), 1.52-1.98 (4H, m, CH_2 5 and 6); ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 167.2 (CO major conformer), 166.9 (CO minor conformer), 133.2 (CH 2 or 3 minor conformer), 132.8 (CH 2 or 3 major conformer), 130.7 (CH 2 or 3 major conformer), 130.1 (CH 2 or 3 minor conformer), 62.1 (CH 1 major conformer), 61.6 (CH 1 minor conformer), 53.8 (CH 4 minor conformer), 51.2 (CH 4 major conformer), 50.6 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$ minor conformer), 50.5 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$ major conformer), 29.9 (CH_3 major conformer), 29.4 (CH_2 5 or 6 major conformer), 29.3 (CH_2 5 or 6 minor conformer), 28.9 (CH_3 minor conformer), 22.0 (CH_2 5 or 6 minor conformer), 20.7 (CH_2 5 or 6 major conformer).

2-azido-*N*-((1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)-*N*-methylacetamide **223**

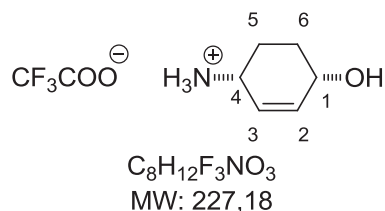


To a solution of alkene **222** (564 mg, 2.69 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (10 mL) at r.t. under argon was added 70% m-CPBA (1 g, 4.03 mmol, 1.5 equiv.). After 48 h stirring additional mCPBA (500 mg, 2.02 mmol, 0.75 equiv.) was added and the suspension was stirred for 3 days. The white solid was filtered

off and the filtrate concentrated under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent DCM/acetone 100:0 then 90:10 then 0:100) afforded the desired epoxide (409 mg, 1.81 mmol, 67%) as a colourless oil.

^1H NMR (250 MHz, acetone- d_6) δ 4.79-4.88 (0.7H, m, CH 4 major conformer), 4.29-4.14 (0.3H, m, CH 4 minor conformer), 4.12 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 4.01-4.09 (1H, m, CH 1), 3.32-3.37 (0.3H, m, CH 2 or 3 minor conformer), 3.26-3.32 (1H, m, CH 2 or 3), 3.18-3.23 (0.7H, m, CH 2 or 3 major conformer), 2.99 (2.1H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$ major conformer), 2.93 (0.9H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$ minor conformer), 1.18-2.02 (4H, m, CH_2 5 and 6); ^{13}C NMR (63 MHz, acetone- d_6) δ 168.4 (CO), 63.5 (CH 1 major conformer), 63.2 (CH 1 minor conformer), 56.0 (CH 2 or 3 minor conformer), 55.9 (CH 2 or 3 major conformer), 55.1 (CH 2 or 3 minor conformer), 54.8 (CH 2 or 3 minor conformer), 54.3 (CH 4 minor conformer), 51.1 (CH 4 major conformer), 51.0 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 31.3 (CH_2 5 or 6), 30.2 ($\text{CH}_3\text{-N}$ major conformer), 29.1 ($\text{CH}_3\text{-N}$ minor conformer), 20.2 (CH_2 5 or 6 minor conformer), 19.3 (CH_2 5 or 6 major conformer).

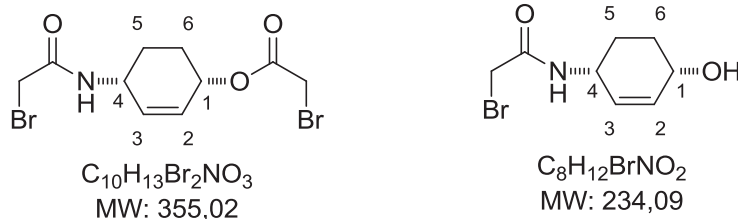
(1*S,4*R**)-4-hydroxycyclohex-2-enaminium trifluoroacetate 224**



To a solution of protected amine **149** (426 mg, 2 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (5 mL) at 0 °C under argon was slowly added TFA (4.6 mL, 60 mmol, 30 equiv.). The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to stir at r.t. for 3 h. Volatiles were removed under vacuum and the residue was dissolved in a mixture of DCM (20 mL) and water (20 mL). The two layers were separated and the organic fraction was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to yield cyclic carbamate XX (28 mg, 0.248 mmol, 12%). The aqueous fraction was concentrated under vacuum to yield the desired salt as a white solid (384 mg, 1.69 mmol, 85%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (1H, br s, OH), 5.70-5.87 (1H, m, CH 2 or 3), 5.48-5.60 (1H, br d, $J = 9.7$ Hz, CH 2 or 3), 4.72 (3H, s, NH_3), 3.90-4.00 (1H, m, CH 1 or 4), 3.48-3.60 (1H, m, CH 1 or 4), 1.42-1.79 (4H, m, CH 5 and 6); ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ -75.9 (s); ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 162.2 (CO, q, $J = 34$ Hz), 134.6 (CH 2 or 3), 125.5 (CH 2 or 3), 116.2 (CF_3 , q, $J = 290$ Hz), 62.3 (CH 1 or 4), 46.3 (CH 1 or 4), 26.9 (CH_2), 22.4 (CH_2).

(1*R,4*S**)-4-(2-bromoacetamido)cyclohex-2-en-1-yl 2-bromoacetate 202 and 2-bromo-*N*-((1*S**,4*R**)-4-hydroxycyclohex-2-en-1-yl)acetamide 225**



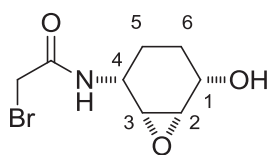
To a solution of aminoalcohol chlorhydrate **224** (99 mg, 0.436 mmol, 1 equiv.) in DCM (3 mL) and water (2 mL) at 0 °C were added K_2CO_3 (243 mg, 1.76 mmol, 4 equiv.) and then dropwise bromoacetyl bromide (40 μ L, 0.44 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 15 h before water (20 mL) and DCM (20 mL) were added and the two layers separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x20 mL) and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent DCM then DCM/acetone 90:10 then 70:30) yielded both monoacylated **202** (32 mg, 0.137 mmol, 31%) and diacylated **225** (51 mg, 0.143 mmol, 33%) products as colorless oils.

To a solution of the diacylated product **225** (51 mg, 0.144 mmol, 1 equiv.) in MeOH (10 mL) and water (5 mL) at r.t. was added K_2CO_3 (40 mg, 0.288 mmol, 2 equiv.) and the resulting solution was stirred for 2 h. DCM (30 mL) was added, the two layers were separated and the aqueous fraction was extracted with DCM (2x 20 mL). The combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to yield the monoacylated product (25 mg, 0.107 mmol, 74%).

Diacylated product 202: 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 6.57 (1H, br d, $J = 6.3$ Hz, NH), 5.83-5.94 (2H, m, CH 2 and 3), 5.22-5.27 (1H, m, CH 1), 4.41-4.51 (1H, m, CH 4), 3.86 (2H, s, CH_2 -Br), 3.81 (2H, s, CH_2 -Br), 1.60-2.00 (4H, m, CH_2 5 and 6); ^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6 (CO ester), 165.0 (CO amide), 133.2 (CH 2 or 3), 127.8 (CH 2 or 3), 68.3 (CH 1), 45.5 (CH 4), 29.0 (CH_2 -Br), 25.9 (CH_2 -Br), 25.6 (CH_2 5 or 6), 24.8 (CH_2 5 or 6).

Monoacylated product 225: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (1H, br d, $J = 7.2$ Hz, NH), 5.93 (1H, ddd, $J = 1.8, 3.3, 10.0$ Hz, CH 2 or 3), 5.64-5.72 (1H, m, CH 2 or 3), 4.31-4.44 (1H, m, CH 1 or 4), 4.14-4.22 (1H, m, CH 1 or 4), 3.84 (2H, CH_2 -Br), 2.61 (1H, br s, OH), 1.61-1.94 (4H, m, CH_2 5 and 6); ^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$) δ 165.2 (CO), 133.3 (CH 2 or 3), 129.5 (CH 2 or 3), 64.2 (CH 1), 45.4 (CH 4), 29.0 (CH_2 -Br), 28.7 (CH_2 5 or 6), 24.9 (CH_2 5 or 6).

2-bromo-*N*-((1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)acetamide **226**

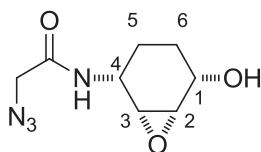


$C_8H_{12}BrNO_3$
MW: 250,09

To a solution of alkene **202** (582 mg, 2.49 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (15 mL) at 0 °C under argon was added 70% m-CPBA (1.10 g, 4.47 mmol, 1.8 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 40 h before being concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent DCM then DCM/acetone 90:10 then 80:20 then 60:40) to yield the desired product as a colorless oil (577 mg, 2.31 mmol, 93%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz, NH), 4.25-4.38 (1H, m, CH 1 or 4), 4.01-4.11 (1H, m, CH 1 or 4), 3.87 (2H, s, CH_2 -Br), 3.42-3.48 (2H, m, CH 2 and 3), 2.71 (1H, br s, OH), 1.45-1.62 (4H, m, CH_2 5 and 6); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4 (CO), 65.4 (CH 1), 56.9 (CH 2 or 3), 56.0 (CH 2 or 3), 44.4 (CH 4), 28.9 (CH_2 -Br), 26.7 (CH_2 5 or 6), 24.4 (CH_2 5 or 6).

2-azido-*N*-((1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)acetamide **229**

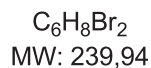
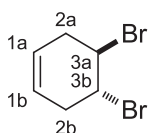


$C_8H_{12}N_4O_3$
MW: 212,21

Following the procedure described for the synthesis of **222** using bromide **226** (201 mg, 0.8 mmol, 1 equiv.) and sodium azide (60 mg, 0.9 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (1 mL) afforded the desired product as a crude colourless oil (70 mg, 0.33 mmol, 41%) which was used without further purification.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (1H, br d, $J = 7.0$ Hz, NH), 4.32-4.44 (1H, m, CH 1 or 4), 3.97-4.13 (1H, m, CH 1 or 4), 4.03 (2H, s, CH_2 - N_3), 3.43-3.52 (2H, m, CH 2 and 3), 1.49-1.64 (4H, m, CH_2 5 and 6); ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2 (CO), 65.1 (CH 1), 56.9 (CH 2 or 3), 56.3 (CH 2 or 3), 52.7 (CH_2 - N_3), 43.9 (CH 4), 27.2 (CH_2 5 or 6), 24.2 (CH_2 5 or 6).

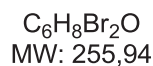
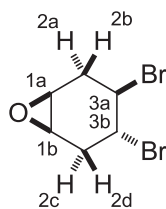
4,5-dibromocyclohex-1-ene **243**



To a solution of 1,4-cyclohexadiene (3.53 mL, 37.4 mmol, 1 equiv.) in DCM (30 mL) was added bromine (2.0 mL, 39.0 mmol, 1.04 equiv.) in DCM, (10 ml) over 1 h at 0 °C. The reaction was stirred for 20 min at 0 °C and the solvent was removed in vacuo to obtain brominated alkene **243** which was used without further purification.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.63 – 5.71 (2H, m, CH 1a,b), 4.47 – 4.54 (2H, m, CH 3a,b), 3.13 – 3.28 (2H, m, CH_2 2a,b), 2.54-2.66 (2H, m, CH_2 2a,b); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 122.15 (CH 1), 48.55 (CH 3), 31.07 (CH_2). Recorded data is consistent with previously recorded values.¹¹⁰

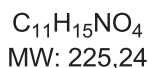
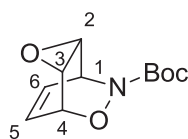
3,4-dibromo-7-oxabicycloheptane **244**



To a solution of crude 4,5-dibromocyclohex-1-ene **243** (9 g, 37.44 mmol 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (50 ml) was added mCPBA (70% purity, purified by washing with phosphate buffer, 8.40 g, 48.7 mmol, 1.3 equiv.). The reaction was stirred at reflux for 23 h before it was cooled down to 0 °C and filtered. The filtrate was washed with 0.1 M aq. $Na_2S_2O_3$ (40 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (3x30 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Column chromatography (eluent PE/DCM 50:50) provided epoxide **244** (8.97 g, 35.0 mmol, 94%) as a colourless solid.

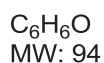
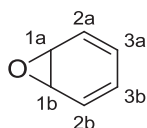
1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.24 – 4.31 (1H, m, CH 3), 4.12 – 4.20 (1H, m, CH 3), 3.18 - 3.25 (2H, m, CH 1), 2.96 (1H, dd, J = 16.0, 4.5 Hz, CH_2 2), 2.87 (1H, ddd, J = 16.6, 6.4, 3.6 Hz, CH_2 2), 2.62 (1H, dd, J = 16.6, 6.4 Hz, CH_2 2), 2.43 (1H, ddd, J = 16.0, 6.8, 3.3 Hz, CH_2 2); R_f (eluent PE: CH_2Cl_2 , 1:1): 0.4. Recorded data is consistent with previously recorded values.¹¹⁰

(1*R,2*S**,4*S**,5*S**)-tert-butyl 3,6-dioxo-7-azatricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-ene-7-carboxylate **248****



To a solution of epoxide **244** (1.09 g, 4.25 mmol, 1 equiv.) in dry THF (20 mL) at r.t. under argon was added dropwise DBU (3.0 mL, 17 mmol, 4 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 15 h. Et₂O (100 mL) and saturated NaHCO₃ (100 mL) were added to dissolve the white solid and the two layers were separated. The aqueous fraction was extracted with Et₂O (2x50 mL) and the combined organic fractions were washed with saturated NaHCO₃ (2x50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated carefully under vacuum to obtain the desired diene as a very volatile yellow oil containing traces of solvents.

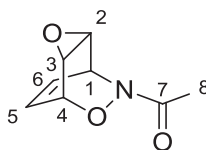
This crude diene was added to a solution of protected hydroxylamine (565 mg, 4.25 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (10 mL) at 0 °C under argon, and then a solution of tetrabutylammonium periodate (921 mg, 2.13 mmol, 0.5 equiv.) in dry DCM (7 mL) was added dropwise. After 30 min the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 15 h. 0.1M aqueous sodium thiosulfate (20 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous fraction was extracted with DCM (3x20 mL) and the combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 70:30) to yield the desired product as a pale yellow solid (566 mg, 2.49 mmol, 59%).



Intermediate benzene oxide **235**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.24 - 6.28 (2H, m, CH 2 or 3), 5.93 – 5.97 (2H, m, CH 2 or 3), 5.06-5.10 (2H, m, CH 1). Recorded data was consistent with previously recorded values.¹¹⁰

Cycloadduct: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.96 – 6.26 (2H, m, CH 5 and 6), 5.01 – 5.07 (1H, m, CH 1 or 4), 4.96 – 5.00 (1H, m, CH 1 or 4), 3.47 – 3.55 (2H, m, CH 2 and 3), 1.37 (9H, s, Boc); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (CO Boc), 126.5 (CH diene), 125.9 (CH diene), 82.3 (C Boc), 74.2 (CH 1 or 4), 54.6 (CH 1 or 4), 42.1 (CH 2 or 3), 40.7 (CH 2 or 3), 28.0 (CH₃ Boc); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 248.0893 [M+Na]⁺, found: 248.0907; R_f (eluent PE:EtOAc, 6:1): 0.18; mp = 85-87°C.

1-((1*R,2*S**,4*S**,5*S**)-3,6-dioxa-7-azatricyclonon-8-en-7-yl) ethan-1-one 236**



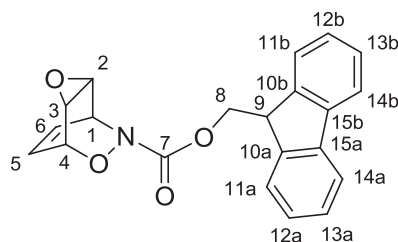
C₈H₉NO₃
MW: 167

(General procedure A)

To a solution of dibromo derivative **244** (2 g, 7.88 mmol, 1 equiv.) in DCM (30 mL) was added DBU (4.7 mL, 31.5 mmol, 4 equiv.) dropwise at r.t.. After 15 h the reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3x20 mL). The organic fraction was dried over MgSO₄ and filtered. *N*-Acetylhydroxyamic acid (5.85 g, 7.88 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was cooled down to 0 °C. A solution of Bu₄NIO₄ (1.7 g, 3.9 mmol, 0.5 equiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added dropwise. After 15 h at r.t. the reaction mixture was quenched with 0.1 M aqueous Na₂S₂O₃ and the aqueous fraction was extracted with CH₂Cl₂ (3x30 mL). The combined organic fractions were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 50:50) afforded the desired cycloadduct as a colourless solid (855 mg, 5.12 mmol, 65%).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 6.22 - 6.32 (1H, m, CH 5 or 6), 6.11 – 6.20 (1H, m, CH 5 or 6), 5.58 - 5.68 (1H, m, CH 1), 5.04 – 5.13 (1H, m, CH 4), 3.56-3.67 (2H, m, CH 2 and 3), 2.01 (3H, s, CH₃ 8); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (CO 7), 127.9 (CH diene), 125.9 (CH diene), 75.6 (CH 4), 50.9 (CH 1), 41.9 (CH 2 or 3), 40.6 (CH 2 or 3), 22.1 (CH₃ 8); R_f (eluent PE:EtOAc, 1:1): 0.29; mp = 77-79 °C. Crystallization: Vapour diffusion with Et₂O and n-pentane, 8 h, r.t.

(9*H*-fluoren-9-yl)methyl(1*S,2*R**,4*R**,5*R**)-3, 6-dioxa-7-azatricyclonon-8-ene-7-carboxylate 249**

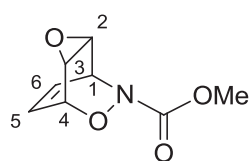


C₂₁H₁₇NO₄
MW: 347

Following General procedure A using dibromo derivative **244** (500 mg, 1.97 mmol, 1 equiv.), DBU (1.2 mL, 7.88 mmol, 4 equiv.), Fmoc protected hydroxyamic acid (502 mg, 1.97 mmol, 1 equiv.), tetrabutylammonium periodate (424 mg, 0.98 mmol, 0.5 equiv.) afforded after purification by flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 85:15 to 75:25) the desired cycloadduct as a colourless solid (458 mg, 1.32 mmol, 67%).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (2H, d, J = 7.6 Hz, CH ar.), 7.59 (2H, t, J = 7.3 Hz, CH ar.), 7.42 (2H, td, J = 7.4, 2.7 Hz, CH ar.), 7.29 – 7.36 (2H, m, CH ar.), 6.12 – 6.15 (1H, m, CH 5), 6.01 (1H, br s, CH 6), 5.12-5.17 (1H, m, CH 4), 5.01 (1H, br s, CH 1), 4.47 – 4.62 (2H, m, CH_2 8), 4.25 (1H, t, J = 6.6 Hz, CH 9), 3.66 (1H, t, J = 4.3 Hz, CH 3), 3.54 (1H, t, J = 4.3 Hz, CH 2); ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 143.7 (CO 7), 143.3 (Cq ar.), 141.5 (Cq ar.), 128.0 (CH ar.), 127.3 (CH 1), 127.0 (CH 6), 126.0 (CH 5), 125.2 (CH ar.), 120.0 (CH ar.), 74.8 (CH 4), 68.1 (CH_2 8), 55.0 (CH 1), 47.1 (CH 9), 42.2 (CH 3), 40.7 (CH 2); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 370.1050 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 370.1040; R_f (eluent PE:EtOAc, 4:1): 0.21; mp = 135-140 °C.

(1*S,2*R**,4*R**,5*R**)-methyl 3,6-dioxa-7-azatricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-ene-7-carboxylate **247****

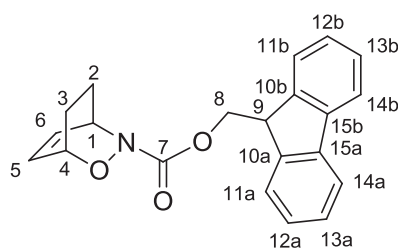


$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4$
MW: 183.16

Following General procedure A using dibromo derivative **244** (1 g, 3.91 mmol, 1 equiv.), DBU (2.32 mL, 15.6 mmol, 4 equiv.), protected hydroxamic acid **139** (356 mg, 3.91 mmol, 1 equiv.) and Tetrabutylammonium periodate (850 mg, 1.96 mmol, 0.5 equiv.) afforded after purification by flash column chromatography (eluent PE:AcOEt 50/50) the desired cycloadduct as a colourless solid (431 mg, 2.36 mmol, 60%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.12-6.26 (2H, m, CH 5 and 6), 5.16-5.22 (1H, m, CH 1 or 4), 5.05-5.11 (1H, m, CH 1 or 4), 3.75 (3H, s, CH_3), 3.57-3.65 (2H, m, CH 2 and 3); ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 158.7 (CO), 126.9 (CH 5 or 6), 125.9 (CH 5 or 6), 74.7 (CH 4), 54.6 (CH 1 or CH_3), 53.5 (CH 1 or CH_3), 41.8 (CH 2 or 3), 40.5 (CH 2 or 3); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 206.0424 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 206.0435; m.p. = 120-122 °C

(9*H*-fluoren-9-yl)methyl (1*S,4*R**)-2-oxa-3-azabicyclooct-5-ene-3-carboxylate **255****

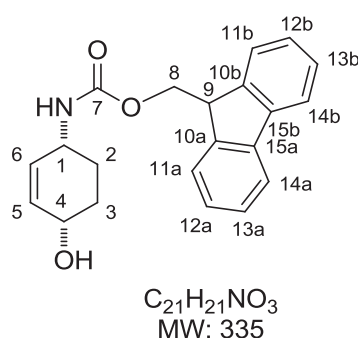


$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
MW: 333

Following the procedure described for the synthesis of **140** using Fmoc hydroxamic acid (255 mg, 1 mmol, 1 equiv.), 1,3-cyclohexadiene (80 mg, 1 mmol, 1 equiv.) and tetrabutylammonium periodate (217 mg, 0.5 mmol, 0.5 equiv.) provided after flash column chromatography (eluent PE to PE/AcOEt 80:20) the title compound as a colourless solid (241 mg, 0.73 mmol, 73%)

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, CH 14), 7.55 – 7.62 (2H, m, CH 11), 7.36 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH 13), 7.23 – 7.33 (2H, m, CH 12), 6.42 – 6.48 (1H, m, CH 5), 6.39 (1H, br s, CH 6), 4.72 – 4.77 (1H, m, CH 4), 4.68 (1H, br s, CH 1), 4.41 (2H, dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, CH_2 8), 4.22 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, CH 9), 2.00 – 2.22 (2H, m, CH_2 2 and 3), 1.26 – 1.48 (2H, m, CH_2 2 and 3); ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 158.3 (CO 7), 143.7 (Cq ar.), 141.3 (Cq ar.), 132.0 (CH diene), 131.5 (CH diene), 127.7 (CH ar.), 127.2 (CH ar.), 125.2 (CH ar.), 119.9 (CH ar.), 71.0 (CH_2 8), 67.7 (CH 9), 50.2 (CH 4), 47.0 (CH 1), 23.5 (CH_2 2 or 3), 20.5 (CH_2 2 or 3); R_f (eluent PE/EtOAc, 5:1): 0.3; HRMS (ESI) m/z calcd. for: 356.1257 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 356.1250.

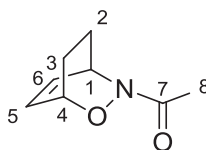
(9H-fluoren-9-yl)methyl((1S*, 4R*)-4-hydroxycyclohex-2-en-1-yl)carbamate 256



To a solution of cycloadduct **255** (166 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in CH_3CN (5 mL) and H_2O (0.5 mL) was added molybdaenum hexacarbonyl (198 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) and the mixture was stirred at r.t. for 10 min. NaBH_4 (9.5 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 8 h. The solution was diluted with EtOAc (2 mL) and 10% aqueous citric acid (2 mL). Solid NaIO_4 was added to the aqueous fraction until it became clear. The whole mixture was extracted with EtOAc (5 mL). The organic fraction was washed with 0.1 M aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) and brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent PE:EtOAc, 50/50) provided aminoalcohol **256** (68 mg, 0.21 mmol, 41%) as a colourless solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, CH 14), 7.59 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, CH 11), 7.40 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, CH 13), 7.31 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, CH 12), 5.74 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, CH 5 or 6), 5.60 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, CH 5 or 6), 5.21 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH 1), 4.32 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_2 8), 4.10 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, CH 9), 4.03 (1H, s, CH 4), 1.60 – 1.90 (4H, m, CH_2 2 and 3); ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 155.9 (CO 7), 144.0 (Cq ar.), 141.4 (Cq ar.), 132.7 (CH diene), 130.6 (CH diene), 127.8 (CH ar.), 127.1 (CH ar.), 125.1 (CH ar.), 120.1 (CH ar.), 66.6 (CH_2 8), 64.5 (CH 9), 47.3 (CH 4), 46.2 (CH 1), 28.8 (CH_2 2 or 3), 25.6 (CH_2 2 or 3); R_f (eluent PE/EtOAc, 1:1): 0.2; HRMS m/z (ESI) calcd. for: 358.1414 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 358.1404.

1-((1*S**,4*R**)-2-oxa-3-azabicyclooct-5-en-3-yl)ethan-1-one **262**

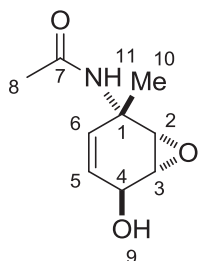


C₈H₁₁NO₂
MW: 153

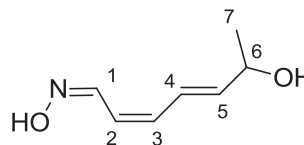
Following the procedure described for the synthesis of **140** using acetoxyamic acid (75 mg, 1 mmol, 1 equiv.), 1,3-cyclohexadiene (80 mg, 1 mmol, 1 equiv.) and tetrabutylammonium periodate (217 mg, 0.5 mmol, 0.5 equiv.) provided after flash column chromatography (eluent PE to PE/AcOEt 50:50) the title compound as a colourless solid (124 mg, 0.8 mmol, 80%).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (2H, m, CH 5 and 6), 5.11 (1H, s, CH 1), 4.62 (1H, s, CH 4), 2.05 – 2.13 (1H, m, CH 2 or 3), 1.90 – 2.00 (1H, m, CH₂ 2 or 3), 1.80 (3H, s, CH₃ 8), 1.30 – 1.43 (2H, m, 2 H, CH₂ 2 or 3); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (CO 7), 132.7 (CH diene), 131.1 (CH diene), 71.6 (CH 4), 46.0 (CH 1), 23.3 (CH₂ 2 or 3), 20.9 (CH₂ 2 or 3), 20.7 (CH₃ 8); R_f (eluent PE/EtOAc, 1:1): 0.34; HRMS m/z (ESI) calcd. for: 154.0863 [M+H]⁺, for: 154.0869.

N-((1*S**,2*S**,5*S**,6*R**)-5-hydroxy-2-methyl-7-oxabicyclohept-3-en-2-yl)acetamide **258** and (1*Z*,2*Z*,4*E*)-6-hydroxyhepta-2,4-dienal oxime **259**



C₉H₁₃NO₃
MW: 183



C₇H₁₁NO₂
MW: 141

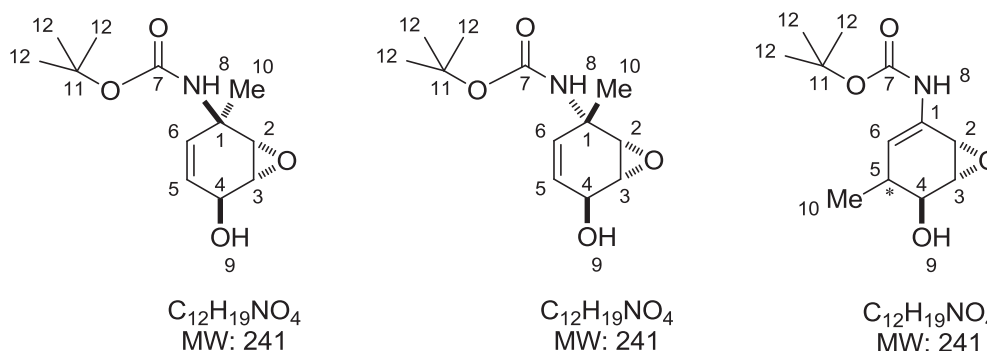
To a solution of cycloadduct **244** (80 mg, 0.48 mmol) in dry THF (5 mL) was added MeLi (2.5 M in Et₂O, 0.55 mL, 1.2 mmol, 2.5 equiv.) dropwise at 0 °C. After 5 min the reaction was quenched with water (5 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (3x3 mL). The combined organic fractions were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent EtOAc with 2% Et₃N) provided 1,2-addition product **258** (16.5 mg, 19%) and oxazime **259** (unpure) as a colourless solids.

Fragmentation product 258: ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 6.89 (1H, s, CH 11), 5.68 (1H, dd, *J* = 10.4, 2.1 Hz, CH 5), 5.51 – 5.58 (1H, m, CH 6), 4.29 (1H, s, CH 4), 3.65 – 3.67 (1H, m, CH 2), 3.21 – 3.31 (1H, m, CH 3), 1.86 (3H, s, CH₃ 8), 1.59 (3H, s, CH₃ 10); ¹³C NMR (63 MHz, Acetone) δ 170.5 (CO 7), 130.6 (CH diene), 125.2 (CH diene), 62.8 (CH 4), 56.65 (CH 2 or 3), 55.4 (CH 2 or 3), 52.81 (Cq 1), 24.6 (CH₃ 10), 23.7 (CH₃ 8). R_f (eluent EtOAc): 0.29;

HRMS m/z (ESI) calcd. for: 206.0788 $[M+Na]^+$, for: 206.0788. Crystallization: Vapour diffusion with EtOAc and *n*-pentane, 8 h, r.t.

Oxime 259: 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, CH 1), 6.71 (1H, dd, $J = 15.0, 11.5$ Hz, CH 4), 6.60 (1H, t, $J = 10.4$ Hz, CH 2), 6.36 (1H, t, $J = 11.5$ Hz, CH 3), 5.97 (1H, dd, $J = 15.0, 6.3$ Hz, CH 5), 4.43 (1H, q, $J = 6.3$ Hz, CH 6), 1.31 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 7); R_f (eluent PE/EtOAc, 2:1): 0.19; m.p. = 105-107°C. Crystallization: Vapour diffusion with DCM and *n*-pentane, 48 h, r.t.

tert-butyl ((1*S,2*R**,5*S**,6*R**)-5-hydroxy-2-methyl-7-oxabicyclohept-3-en-2-yl)carbamate *trans*269, tert-butyl ((1*S**,2*S**,5*S**,6*R**)-5-hydroxy-2-methyl-7-oxabicyclohept-3-en-2-yl)carbamate *cis*269 and tert-butyl ((1*S**,5*S**,6*R**)-5-hydroxy-4-methyl-7-oxabicyclohept-2-en-2-yl)carbamate 270**



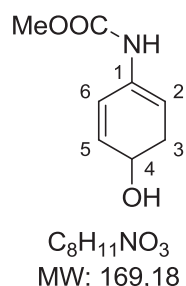
To a solution of nitroso Diels-Alder cycloadduct **248** (165 mg, 0.65 mmol, 1 equiv.) in dry THF (5 mL) was added MeLi (1.5 M in Et_2O , 1.1 mL, 1.63 mmol, 2.5 equiv.) dropwise at 0 °C. After 5 min the reaction was quenched with water (5 mL) and mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x3 mL). The combined organic fractions were washed with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent PE:EtOAc, 50:50 with 2% Et_3N) provided a mixture of three products. The 2*R** diastereoisomer *cis*269 was isolated (6 mg, 3,8%) as a colourless solid, the 2*S** diastereoisomer *trans*269 and the 1,4-addition product **270** (120.8 mg, 77%) were obtained as an inseparable mixture in a 3:1 ratio.

Cis269: 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 – 5.87 (1H, m, CH 5 or 6), 5.17 – 5.22 (1H, m, CH 5 or 6), 4.79 (1H, s, NH), 4.47 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH 9), 4.30 (1H, dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, OH), 3.44 – 3.48 (1H, m, CH 2 or 3), 3.09 – 3.13 (1H, m, CH 2 or 3), 1.40 (9H, s, CH_3 Boc), 1.30 – 1.34 (3H, m, CH_3 10); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 264.1206 $[M+Na]^+$, found: 264.1210; R_f (eluent PE/EtOAc, 6:1): 0.30; mp = 145-147°C. Crystallization: Vapour diffusion with Et_2O and *n*-pentane, 8 h, r.t.

Trans269: 1H NMR (400 MHz, DMSO, 320 K) δ 6.55 (1H, s, NH), 5.57 (1H, ddd, $J = 10.4, 2.1, 0.7$ Hz, CH 5), 5.46 (1H, ddd, $J = 10.4, 4.8, 2.0$ Hz, CH 6), 5.15 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, OH), 4.12 – 4.22 (1H, m, CH 4), 3.52 – 3.58 (1H, m, CH 2), 3.17 – 3.22 (1H, m, CH 3), 1.43 (3H, s, CH_3 10), 1.39 (9H, s, CH_3 Boc); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, 330K) δ 154.6 (CO 7), 130.5 (CH 5), 124.4 (CH 6), 78.3 (Cq 11), 61.8 (CH 4), 56.2 (CH 2), 54.7 (CH 3), 52.1 (Cq 1), 28.7 (CH₃ Boc), 25.2 (CH₃ 10); R_f (eluent PE/EtOAc, 1:1): 0.29; HRMS m/z (ESI) calcd. for: 264.1206 $[M+Na]^+$, found: 264.1210

270: ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 320 K) δ 8.65 (1H, s, NH), 5.61 – 5.64 (1H, m, CH 6), 5.03 (1H, d, J = 5.3 Hz, CH 9), 3.59 – 3.63 (1H, m, CH 4), 3.42 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz, CH 2), 3.32 – 3.34 (1H, m, CH 3), 2.24 - 2.32 (1H, m, CH 5), 1.43 (9H, s, CH_3 Boc), 0.97 (3H, d, J = 7.3 Hz, CH_3 10); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, 330 K) δ 153.4 (CO 7), 131.2 (Cq 1), 114.3 (CH 6), 79.2 (Cq 11), 69.1 (CH 4), 58.1 (CH 2), 49.1 (CH 3), 36.5 (CH 5), 28.6 (CH_3 Boc), 21.2 (CH_3 10); R_f (eluent PE/EtOAc, 1:1): 0.29; HRMS m/z (ESI) calcd. for: 264.1206 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 264.1210.

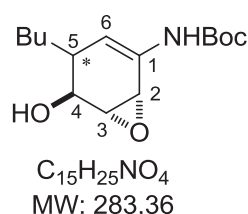
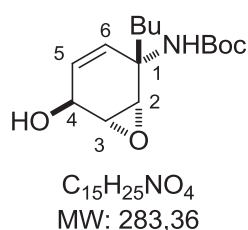
methyl (4-hydroxycyclohexa-1,5-dien-1-yl)carbamate 275



To a solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (102 μL , 0.604 mmol, 3 equiv.) in dry THF (0.4 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ under argon was slowly added *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 315 μL , 0.503 mmol, 2.5 equiv.). After 30 min this solution was carefully added to a solution of cycloadduct **142** (34 mg, 0.201 mmol, 1 equiv.) in dry THF (0.5 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, quickly followed by a dropwise addition of MeMgBr (0.4 M in *n*-Bu₂O, 703 μL , 0.281 mmol, 1.4 equiv.). After 30 min, saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL) was added and the mixture was extracted with DCM (3x5 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield the pure enamine (34 mg, 0.201 mmol, quant.).

^1H NMR (360 MHz, acetone-*d*₆) δ 7.87 (1H, br s, NH), 6.04 (1H, dt, J = 1.3, 9.8 Hz, CH 6), 5.92 (1H, dd, J = 3.6, 9.8 Hz, CH 5), 5.88-5.93 (1H, m, CH 2), 4.24-4.31 (1H, m, CH 4), 3.60 (3H, s, CH_3), 2.30-2.48 (2H, m, CH₂ 3); ^{13}C NMR (91 MHz, acetone-*d*₆) δ 155.0 (CO), 132.6 (CH 5), 132.1 (Cq 1), 124.4 (CH 6), 105.2 (CH 2), 64.4 (CH 4), 51.9 (CH_3), 32.2 (CH₂ 3); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 192.0631 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 192.0628.

***tert*-butyl ((1*S**,2*S**,5*S**,6*R**)-2-butyl-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate 271 and *tert*-butyl ((1*S**,4?,5*S**,6*R**)-4-butyl-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate 272**



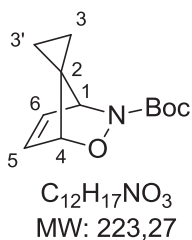
To a solution of cycloadduct **248** (41 mg, 0.182 mmol, 1 equiv.) in dry THF (1.5 mL) at -78 $^\circ\text{C}$ under argon was added *n*-BuLi (1.4 M in hexanes, 325 μL , 0.456 mmol, 2.5 equiv.). After 10 min water (5 mL) was added and the mixture was extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic fractions

were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography (eluent DCM/acetone 90 :10) afforded a 1:3 mixture of the two addition products (33 mg, 0.117 mmol, 64%).

1,2-addition product 271: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.67-5.73 (1H, m, CH 5), 5.62 (1H, dd, $J = 1.7, 10.5$ Hz, CH 6), 4.73 (1H, br s, OH or NH), 4.42 (1H, br d, $J = 4.4$ Hz, CH 4), 3.49-3.51 (1H, m, CH 2 or 3), 3.35-3.39 (1H, m, CH 2 or 3), 1.41 (9H, CH_3 Boc), 1.35-1.53 (6H, m, CH_2 *n*Bu), 1.18-1.34 (3H, m, CH_3 *n*Bu); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5 (CO), 129.4 (CH 5 or 6), 124.8 (CH 5 or 6), 80.7 (Cq Boc), 62.2 (CH 4), 56.4 (CH 2 or 3), 55.3 (CH 2 or 3), 54.7 (Cq 1), 36.2 (CH_2 *n*Bu), 28.3 (CH_3 Boc), 26.0 (CH_2 *n*Bu), 22.9 (CH_2 *n*Bu), 14.0 (CH_3 *n*Bu).

1,4-addition product 272: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (1H, br s, NH), 6.33 (1H, br s, OH), 5.67-5.74 (1H, m, CH 6), 3.96-4.02 (1H, m, CH 4), 3.51-3.57 (1H, m, CH 2 or 3), 3.39-3.44 (1H, m, CH 2 or 3), 2.30-2.41 (1H, m, CH 5), 1.45 (9H, s, CH_3 Boc), 1.35-1.53 (6H, m, CH_2 *n*Bu), 1.18-1.34 (3H, m, CH_3 *n*Bu); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5 (CO), 130.1 (Cq 1), 116.0 (CH 6), 80.7 (Cq Boc), 67.7 (CH 4), 57.7 (CH 2 or 3), 49.3 (CH 2 or 3), 35.4 (CH_2 *n*Bu), 29.7 (CH_2 *n*Bu), 28.3 (CH_3 Boc), 22.7 (CH_2 *n*Bu), 14.0 (CH_3 *n*Bu).

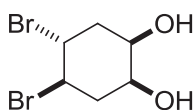
(1*R,4*S**)-tert-butyl 2-oxa-3-azaspiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-7,1'-cyclopropane]-3-carboxylate
288**



To a solution of *N*-benzyltriethylammonium chloride (1.8 g, 78 mmol, 0.2 equiv.) in 50% aqueous NaOH (90 g of solid NaOH + 90 mL of water) was added under argon a mixture of freshly distilled cyclopentadiene (14 mL, 170 mmol, 1.1 equiv.) and 1,2-DCE (12.2 mL, 155 mmol, 1 equiv.). The resulting solution was stirred at 50 °C for 9 h, the two layers were separated and the organic fraction washed with 1M aqueous NaOH (20 mL), dried over MgSO_4 and filtered. A sample of the crude, unpure diene intermediate (0.6 mL, 4.0 mmol, about 1 equiv.) was dissolved in DCM (10 mL) and subjected to the standard nitroso Diels-Alder procedure using protected hydroxamic acid (450 mg, 3.38 mmol, 1 equiv.) and tetrabutylammonium periodate (730 mg, 1.69 mmol, 0.5 equiv.). Purification of the final residue (slightly unstable on silica) by flash column chromatography afforded the desired cycloadduct as a 90% pure brown oil (317 mg, about 1.28 mmol, 38%).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 6.47-6.56 (2H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 1.45 (9H, s), 0.60-1.00 (4H, m).

(1*R,2*S**,4*R**,5*R**)-4,5-dibromocyclohexane-1,2-diol 291**

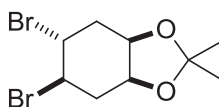


C₆H₁₀Br₂O₂
MW: 273,95

To a solution of alkene **243** (985 mg, 4.10 mmol, 1 equiv.) in acetone (4 mL) and water (8 mL) were added NMO (665 mg, 4.92 mmol, 1.2 equiv.) and OsO₂K₂·2H₂O (30 mg, 0.082 mmol, 2 mol. %). The mixture was stirred at r.t. for 24 h, brine (10 mL) was added and the resulting solution was extracted with AcOEt (3x10 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield the crude diol as a light purple oil which was used for the following step without purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.80-4.40 (4H, m), 3.70 (1H, br s), 3.13 (1H, br s), 1.99-2.60 (4H, m). Recorded data was consistent with previously recorded values.¹¹⁶

(3*aR,5*R**,6*R**,7*aS**)-5,6-dibromo-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole 292**

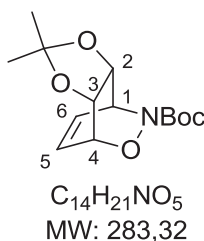


C₉H₁₄Br₂O₂
MW: 314,01

To a solution of crude diol **291** in DCM (25 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (0.65 mL, 5.3 mmol, 1.3 equiv.) and p-TSA monohydrate (48 mg, 0.25 mmol, 6 mol. %) at r.t. and the resulting solution was stirred for 3 h. Filtration of the solution over basic alumina followed by evaporation of the solvent under vacuum gave the desired pure ketal (1.05 g, 3.34 mmol, 82%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (1H, dt, *J* = 7.5, 4.0 Hz), 4.09-4.29 (3H, m), 2.70 (2H, dt, *J* = 15.0, 4.0 Hz), 2.32 (1H, ddd, *J* = 15.0, 7.9, 6.2 Hz), 2.18 (1H, ddd, *J* = 14.9, 8.3, 5.0 Hz), 1.49 (3H, s), 1.29 (3H, s). Recorded data was consistent with previously recorded values.¹¹⁶

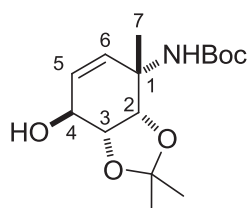
(3aR*,4R*,7S*,7aR*)-tert-butyl 2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-(epoxyimino)benzo[d][1,3]dioxole-8-carboxylate 279



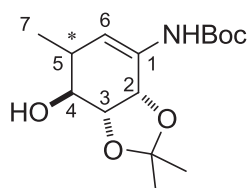
Following General procedure A using dibromo derivative **292** (1.05 g, 3.34 mmol, 1 equiv.), DBU (2 mL, 13.36 mmol, 4 equiv.), protected hydroxamic acid **138** (488 mg, 3.67 mmol, 1.1 equiv.) and Tetrabutylammonium periodate (723 mg, 1.67 mmol, 0.5 equiv.) afforded after purification by flash column chromatography (eluent PE:AcOEt 90/10 then 80/20 then 70/30) the desired cycloadduct as a colourless solid (444 mg, 1.58 mmol, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.34-6.45 (2H, m), 4.92-4.98 (1H, m), 4.81-4.87 (1H, m), 4.44-4.54 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.28 (3H, s), 1.27 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (CO), 130.3 (CH 5 or 6), 129.3 (CH 5 or 6), 110.8 (Cq acetal), 82.4 (Cq Boc), 73.1 (CH), 70.9 (CH), 52.9 (CH), 28.0 (CH₃ Boc), 25.5 (CH₃), 25.3 (CH₃); HRMS m/z (ESI) calcd. for: 306.1312 [M+Na]⁺, found: 306.1318; m.p. = 124-126 °C.

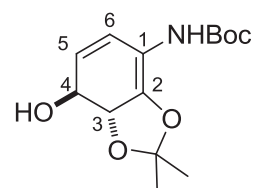
tert-butyl ((3aS*,4S*,7S*,7aR*)-7-hydroxy-2,2,4-trimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)carbamate 293 ; tert-butyl ((3aS*,6?,7S*,7aR*)-7-hydroxy-2,2,6-trimethyl-3a,6,7,7a-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)carbamate 294 and tert-butyl ((7S*,7aR*)-7-hydroxy-2,2-dimethyl-7,7a-dihydrobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)carbamate 295



C₁₅H₂₅NO₅
MW: 299,36



C₁₅H₂₅NO₅
MW: 299,36



C₁₄H₂₁NO₅
MW: 283,32

To a solution of cycloadduct **279** (53 mg, 0.189 mmol, 1 equiv.) in dry THF (3 mL) at 0 °C under argon was added MeLi (1.5 M in Et₂O, 315 μL, 0.472 mmol, 2.5 equiv.). After 5 min water (5 mL) was added and the mixture was extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography afforded a 1.7:1:1 unseparable mixture of the aforementioned 3 products (53 mg, 0.180 mmol, 95%). Only characteristic carbon peaks are reported.

1,2-addition product 293 : ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 5.85-5.94 (1H, br m, CH 5), 5.79-5.85 (1H, br m, NH), 5.76 (1H, dd, J = 1.9, 9.6 Hz, CH 6), 4.55-4.61 (1H, m, CH 4), 4.16 (1H, dd, J = 5.9, 8.5 Hz, CH 3), 3.94 (1H, d, J =

8.5 Hz, CH 2), 1.49 (3H, s, CH₃ 7), 1.35-1.6 (15H, m, CH₃ acetal and Boc); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 133.2 (CH 5), 131.5 (CH 6), 81.1 (CH 3), 79.8 (CH 2), 70.5 (CH 4).

1,4-addition product 294 : ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 6.1 (1H, br s, NH), 5.98 (1H, br d, *J* = 5.7 Hz, CH 6), 4.47 (1H, br d, *J* = 6.0 Hz, CH 2), 4.30 (1H, t, *J* = 6.2 Hz, CH 3), 3.86 (1H, dd, *J* = 4.2, 6.0 Hz, CH 4), 2.59-2.68 (1H, m, CH 5), 1.35-1.6 (15H, m, CH₃ acetal and Boc), 1.09 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, CH₃ 7); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 113.9 (CH 6), 77.2 (CH 3), 72.8 (CH 2), 70.8 (CH 4), 31.7 (CH 5), 15.6 (CH₃ 7).

Enamine 295 : ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 6.14-6.28 (1H, br s, CH 6), 5.39 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH 5), 4.88 (1H, d, *J* = 13.1 Hz, CH 3), 4.73 (1H, br d, *J* = 12.9 Hz, CH 4), 1.35-1.6 (15H, m, CH₃ acetal and Boc); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 124.8 (CH 6), 123.4 (CH 5), 82.0 (CH 3), 73.6 (CH 4).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ Z. Jin et X.-H. Xu, **2013**, Amaryllidaceae Alkaloids, in K.G. Ramawat et J.M. Mérillon (eds.) *Natural Products : Phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, pp 479-522.
- ² Z. Jin, *Nat. Prod. Rev.* **2016**, *33*, 1318-1343 et références citées.
- ³ C. Giró Mañas, V.L. Paddock, C.G. Bochet, A.C. Spivey, A.J.P. White, I. Mann and W. Oppolzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5176-5178.
- ⁴ C.K. Briggs, P.F. Highet, R.J. Highet et W.C. Wildman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2899-2904.
- ⁵ B. Mehlis, *Naturwissenschaften* **1965**, *52*, 33-34.
- ⁶ W. Döpke, M. Bienert, A.L. Burlingame, H.K. Schnoes, P.W. Jeffs et D.S. Farrier, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 451-457 ; P.W. Jeffs, J.K. Hansen, W. Döpke et M. Bienert, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5065-5079.
- ⁷ M. Ieven, A.J. Vlietinck, D.A. Van den Berghe, J. Totte, R. Dommissé, E. Esmans et F. Alderweireldt, *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 564-573 ; A. Evidente, M.R. Cicala, G. Randazzo, R. Riccio, G. Calabrese, R. Liso et O. Arrigoni, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2193-2196 ; A. Evidente et A. Kornienko, *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 449-459.
- ⁸ L.V. White, B.D. Schwartz, M.G. Banwell and A.C. Willis, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6250-6257.
- ⁹ H. Irie, Y. Nagai, K. Tamoto, H. Tanaka, *J.C.S. Chem. Comm.* **1973**, 302-303 ; H. Tanaka, H. Irie, S. Baba, S. Uyeo, A. Kuno et Y. Ishiguro, *J.C.S. Perkin I* **1979**, 535-538.
- ¹⁰ J.C. Cedrón, D. Gutiérrez, N. Flores, Á. Ravelo and A. Estévez-Braun, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 722-730.
- ¹¹ H. Haning, C. Giró Mañas, V.L. Paddock, C.G. Bochet, A.J.P. White, G. Bernardinelli, I. Mann, W. Oppolzer and A.C. Spivey, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2809-2820.
- ¹² M. He, C. Qu, B. Ding, H. Chen, Y. Li, G. Qiu, X. Hu et X. Hong, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *15*, 3240-3250.
- ¹³ Y.-J. Chen, S.-L. Cai, C.-C. Wang, J.-D. Cheng, S. Kramer et X.-W. Sun, *Chem. Asian. J.* **2017**, *12*, 1309-1313.
- ¹⁴ A.C. Spivey, C. Giró Mañas et I. Mann, *Chem. Comm.* **2005**, 4426-4428 ; W. Oppolzer, A.C. Spivey et C.G. Bochet, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3139-3140.
- ¹⁵ Q. Wang et A. Padwa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2189-2192.
- ¹⁶ P. Sancibrao, D. Karila, C. Kouklovsky et G. Vincent, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4333-4336.
- ¹⁷ G. Vincent et C. Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2972-2980.
- ¹⁸ G. Vincent, D. Karila, G. Khalil, P. Sancibrao, D. Gori et C. Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9358-9365.
- ¹⁹ G. Galvani, R. Lett et C. Kouklovsky, *Synlett*, **2015**, *26*, 1340-1344.
- ²⁰ G. Galvani, R. Lett et C. Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15604-15614.
- ²¹ O. Wichterle, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1947**, *12*, 292-304.
- ²² A.I. Finkelshtein, Y.A. Arbusov et P.P. Shorygin, *J. Phys. Chem. (U.S.S.R.)* **1950**, *24*, 802.
- ²³ S.B. Needleman et M.C.C. Kuo, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 405-431.
- ²⁴ G.W. Kirby, *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 1-24.
- ²⁵ A.G. Leach et K.N. Houk, *Chem. Comm.* **2002**, 1243-1255.
- ²⁶ V. Gouverneur, S.J. McCarthy, C. Mineur, D. Belotti, G. Dive et L. Ghosez, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10537-10554.
- ²⁷ Travaux de thèse du Dr A. Rousseau, Une approche vers la synthèse des leustroducsines par réaction de nitroso Diels-Alder, Université Paris-Saclay, **2016**.
- ²⁸ G. Calvet, M. Dussaussois, N. Blanchard et C. Kouklovsky, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2449-2451.
- ²⁹ G. Calvet, R. Guillot, N. Blanchard et C. Kouklovsky, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4395-4401.
- ³⁰ G. Galvani, G. Calvet, N. Blanchard et C. Kouklovsky, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1063-1070.
- ³¹ H. Li, D. Gori, C. Kouklovsky et G. Vincent, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1507-1510.
- ³² M.J. Miller et B.S. Bodnar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630-5647.
- ³³ T. Hudlicky et H.F. Olivo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6077-6080.
- ³⁴ L. Zhu, R. Lauchli, M. Loo et K.J. Shea, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2269-2271.
- ³⁵ S.B. King et B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 562-570.
- ³⁶ T. Ozawa, S. Aoyagi et C. Kibayashi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2955-2958.
- ³⁷ S. Aoyagi, R. Tanaka, M. Naruse et C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4513-4516.
- ³⁸ A. Defoin, H. Fritz, C. Schmidlin et J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 554-569.
- ³⁹ P. Gordillo Guerra, P. Clerici et L. Micouin, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7689-7694.
- ⁴⁰ C. Arribas, M.C. Carreño, J.L. García-Ruano, J.F. Rodríguez, M. Santos et M.A. Sanz-Tejedor, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3165-3168.
- ⁴¹ J. Pous, T. Courant, G. Bernadat, B.I. Iorga, F. Blanchard et G. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11950-11953.

- ⁴² Y. Yamamoto, N. Momiyama et H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962-5963 ; N. Momiyama, Y. Yamamoto et H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1190-1195.
- ⁴³ S.F. Martin, M. Hartmann et J.A. Josey, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3583-3586.
- ⁴⁴ Y.C. Wang, T.M. Lu, S. Elango, C.K. Lin, C.T. Tsai et T.H. Yan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 691-695.
- ⁴⁵ D. Zhang, C. Süling et M.J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 885-888.
- ⁴⁶ A. Hall, P.D. Bailey, D.C. Rees, G.M. Rosair et R.H. Wightman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 329-343.
- ⁴⁷ M. Sabuni, G. Kresze et H. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5377-5380.
- ⁴⁸ M.P. Doyle, L.J. Westrum, W.N.E. Wolthuis, M.M. See, W.P. Boone, V. Bagheri et M.M. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 958-964.
- ⁴⁹ H. Ledon, G. Linstrumelle et S. Julia, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 25-28.
- ⁵⁰ E. Nakamura, N. Yoshikai et M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181-7192.
- ⁵¹ J. Hansen, J. Autschbach et H.M.L. Davies, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6555-6563.
- ⁵² U. Hornemann, J.P. Kehrer, C.S. Nunez et R.L. Ranieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 322-323.
- ⁵³ A. Demonceau, A.F. Noels, A.J. Hubert et P. Teyssié, *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, 688-689.
- ⁵⁴ A. Hinman et J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.
- ⁵⁵ N. Mace Weldy, A.G. Schafer, C.P. Owens, C.J. Herting, A. Varela-Alvarez, S. Chen, Z. Niemeyer, D.G. Musaev, M.S. Sigman, H.M.L. Davies et S.B. Blakey, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3142-3146.
- ⁵⁶ M.P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov et L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704-724.
- ⁵⁷ K. Liao, S. Negretti, D.G. Musaev, J. Bacsá et H.M.L. Davies, *Nature* **2016**, *533*, 230-234.
- ⁵⁸ M.P. Doyle, W.R. Winchester, J.A.A. Hoorn, V. Lynch, S.H. Simonsen et R. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968-9978.
- ⁵⁹ C. Werlé, R. Goddard, P. Philipps, C. Farès et A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3797-3805.
- ⁶⁰ A. Ford, H. Miel, A. Ring, C.N. Slattery, A.R. Maguire et M.A. McKervey, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981-10080.
- ⁶¹ A. Padwa, D.J. Austin, A.T. Price, M.A. Semones, M.P. Doyle, M.N. Protopopova, W.R. Winchester et A. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8669-8680.
- ⁶² D.S. Brown, M.C. Elliott, C.J. Moody, T.J. Mowlem, J.P. Marino et A. Padwa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2447-2455.
- ⁶³ M.P. Doyle et W. Hu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8839-8847.
- ⁶⁴ M.P. Doyle, A.V. Kalinin et D.G. Ene, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8837-8846.
- ⁶⁵ S.P. Marsden et W.-K. Pang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6077-6080.
- ⁶⁶ G. Fan, Z. Wang et A.G.H. Wee, *Chem. Comm.* **2006**, 3732-3734.
- ⁶⁷ M. Boultheadakis-Arapinis, C. Lescot, L. Micouin et T. Lecourt, *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, *30*, 587-604.
- ⁶⁸ A. Ring, A. Ford et A.R. Maguire, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5399-5406.
- ⁶⁹ M.P. Doyle, R.J. Pieters, J. Taunton, H.Q. Pho, A. Padwa, D.L. Hertzog et L. Precedo, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 820-829.
- ⁷⁰ N.R. Candeias, P.M.P. Gois et C.A.M. Alfonso, *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1768-1772.
- ⁷¹ A.G.H. Wee, B. Liu et L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4404-4414.
- ⁷² A.G.H. Wee et S.C. Duncan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6173-6176.
- ⁷³ A.G.H. Wee et S.C. Duncan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8372-8380.
- ⁷⁴ B. Zhang et A.G.H. Wee, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5386-5389.
- ⁷⁵ M.P. Doyle, W. Hu, A.G.H. Wee, Z. Wang et S.C. Duncan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 407-410.
- ⁷⁶ A.G.H. Wee, S.C. Duncan et G. Fan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 197-307.
- ⁷⁷ M. Budny, M. Nowak, A. Wojtczak et A. Wolan, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6361-6365.
- ⁷⁸ Travaux de thèse du Dr. G. Galvani, Approche de synthèse de la Leustroducsine B via une Réaction de Nitroso Diels-Alder Asymétrique et Etude de la réactivité d'Oxazines 1,2, Université Paris-Sud XI, **2009**.
- ⁷⁹ I.W.J. Still et M.J. Drewery, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 290-295.
- ⁸⁰ Y.-J. Li, H.-Y. Chuang, S.-M. Yeh et W.-S. Huang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1932-1939.
- ⁸¹ G. Galvani, R. Lett et C. Kouklovsky, *Synlett* **2015**, *26*, 1340-1344.
- ⁸² C. Cesario, L.P. Tardibono Jr. et M.J. Miller, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 448-451.
- ⁸³ S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna et F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351-3354.
- ⁸⁴ G. Calvet, N. Blanchard et C. Kouklovsky, *Synthesis* **2005**, *19*, 3346-3354.
- ⁸⁵ Travaux de thèse du Dr. G. Galvani, Approche de synthèse de la Leustroducsine B via une Réaction de Nitroso Diels-Alder Asymétrique et Etude de la réactivité d'Oxazines 1,2, Université Paris-Sud XI, **2009**.
- ⁸⁶ M. Nitta et T. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1401-1406.
- ⁸⁷ T. Toma, J. Shimokawa et T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195-3197.
- ⁸⁸ T.W. Greene et P.G.M. Wuts, **1999**, *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons Inc., New York.

-
- ⁸⁹ P.A. Jacobi, S. Murphree, F. Rupprecht et W. Zheng, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2413-2427.
- ⁹⁰ J.L. Marco et J.A. Hueso-Rodriguez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2459-2562.
- ⁹¹ S. Czernecki, C. Georgoulis et C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3535-3536.
- ⁹² K. Iwanami, K. Yano et T. Oriyama, *Synthesis* **2005**, *16*, 2669-2672.
- ⁹³ G.R. Lenz, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4447-4452.
- ⁹⁴ E.L. Myers et R.T. Raines, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2359-2363.
- ⁹⁵ M.P. Doyle et A.V. Kalinin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2179-2184.
- ⁹⁶ C.J. Blankley, F.J. Sauter et H.O. House, *Organic Syntheses* **1969**, *49*, 22-26.
- ⁹⁷ R. Paulissen, H. Reimlinger, E. Hayez, A.J. Hubert et P. Teyssié, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233-2236.
- ⁹⁸ T. Itoh, K. Jitsukawa, K. Kaneda et S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 159-169.
- ⁹⁹ L.M. Bradley, J.W. Springer, G.M. Delate et A. Goodman, *J. Chem. Ed.* **1997**, *74*, 1336-1338.
- ¹⁰⁰ K.P. Gable et E.C. Brown, *Synlett* **2003**, *14*, 2243-2245 et références citées.
- ¹⁰¹ Y. Tu, Z.-X. Wang et Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.
- ¹⁰² H. Tian, X. She, L. Shu, H. Yu et Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11551-11552.
- ¹⁰³ T. Katsuki et K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976-5978.
- ¹⁰⁴ R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto et T. Katsuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 481-494.
- ¹⁰⁵ E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker et L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- ¹⁰⁶ W. Adam, F. Prechtel, M.J. Richter et A.K. Smerz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8427-8430.
- ¹⁰⁷ M. Brambilla, M.B. Brennan, K. Csatayová, S.G. Davies, A.M. Fletcher, A.M.R. Kennett, J.A. Lee, P.M. Roberts, A.J. Russell et J.E. Thomson, *J. Org. Chem.* **2017**, DOI : 10.1021/acs.joc.7b01774.
- ¹⁰⁸ E. Vogel, W.A. Böll et H. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 609-615.
- ¹⁰⁹ E. Vogel et H. Günther, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 429-480.
- ¹¹⁰ J.R. Gillard, M.J. Newlands, J.N. Bridson et D.J. Burnell, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1337-1343.
- ¹¹¹ E.E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1704-1706.
- ¹¹² Travaux de stage de F. Schäkel, Studies towards the total synthesis of (±)-clivonine leading to an unexpected N-O bond cleavage, Université Paris Sud, **2017**.
- ¹¹³ D. Ferraris, W.J. Drury III, C. Cox et T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4568-4569.
- ¹¹⁴ M.B. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7791-7792.
- ¹¹⁵ O. Corminboeuf et D. Pozzi, *PCT Int. Appl.* 2013131694, 21 nov 2013.
- ¹¹⁶ A. Baran, H. Seçen et M. Balci, *Synthesis* **2003**, *10*, 1500-1502.

Titre : Approches vers la Synthèse d'Alcaloïdes : par Insertion C-H et par une Nouvelle Réaction de Fragmentation de Cycloadduits de Nitroso Diels-Alder

Mots clés : alcaloïdes, nitroso Diels-Alder, fragmentation, insertion C-H, synthèse totale

Résumé : Les alcaloïdes sont parmi les molécules naturelles les plus intéressantes pour leurs propriétés biologiques et médicinales. Parmi ceux-ci, les amaryllidacés et notamment la clivonine et ses analogues présentent de nombreuses propriétés peu étudiées et la synthèse de molécules de cette famille permettra des avancées dans ces études.

Notre équipe s'intéresse particulièrement à cette molécule car sa synthèse pourrait se faire à partir d'une réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective qui est un sujet majeur de recherche dans notre laboratoire. Dans la suite de la synthèse, une deuxième étape clé doit faire intervenir une insertion C-H intramoléculaire.

La réaction de nitroso Diels-Alder a été réalisée avec un excès énantiomérique de 96% et la synthèse a été poursuivie pour accéder à l'intermédiaire diazo clé, substrat de départ de l'insertion C-H.

Cette dernière réaction n'a pas permis d'obtenir les produits escomptés en utilisant des catalyseurs commerciaux et une collaboration a été entamée avec le Pr Huw Davies pour pouvoir utiliser des catalyseurs plus élaborés. Les résultats de cette collaboration ne sont pas encore définitifs.

Parallèlement, trois autres voies de synthèse de la clivonine ont été conçues et expérimentées, des variations de la synthèse originale, mais aucune n'a abouti.

En revanche, une de ces synthèses nous a permis de découvrir une réactivité nouvelle des cycloadduits de nitroso Diels-Alder : en présence d'organolithiens, une réaction de β -fragmentation a lieu, suivie d'une addition, qui permet d'obtenir des composés monocycliques très fonctionnalisés avec une très bonne stéréosélectivité. Cette réaction et son étendue doivent encore être étudiées mais pourraient avoir des applications en synthèse totale.

Title : Approches towards the total synthesis of alkaloids : by C-H insertion and by a new fragmentation reaction of nitroso Diels-Alder cycloadducts

Keywords : alkaloids, nitroso Diels-Alder, fragmentation, C-H insertion, total synthesis

Abstract : Alkaloids are among the most interesting natural compounds because of their biological and medicinal properties. Among them amaryllidaceae alkaloids and especially clivonine and its analogues bear many understudied properties and the synthesis of members of this family should allow more advances in this field.

Our team is particularly interested in this target since its synthesis could be achieved starting from an enantioselective nitroso Diels-Alder reaction which is a major research topic of our group. Later in the synthesis a second key step would involve an intramolecular C-H insertion. The nitroso Diels-Alder reaction was performed with an enantiomeric excess of 96% and the synthesis was continued to access the key diazo intermediate, starting material for the C-H insertion step.

This last reaction did not allow to access the desired products using commercially available catalysts and a collaboration was started with Pr Huw Davies in order to use more advanced catalysts. The final results of this collaboration are not available yet.

Meanwhile three other synthetic routes for clivonine were designed and investigated as variants of the original strategy but none of them allowed access to clivonine.

However one of those syntheses led to the discovery of a new reactivity of nitroso Diels-Alder cycloadducts: when exposed to organolithium reagents, a β -fragmentation occurs followed by an addition leading to highly functionalized monocyclic products with high diastereoselectivity. This reaction and its scope need to be investigated further but may have applications in total synthesis.

