



**HAL**  
open science

# Réactions d'ouverture de dérivés Oxa- Azabicycliques par catalyse photorédox duale

Abdoul Gadiry Diallo

► **To cite this version:**

Abdoul Gadiry Diallo. Réactions d'ouverture de dérivés Oxa- Azabicycliques par catalyse photorédox duale. Chimie organique. Normandie Université, 2021. Français. NNT: 2021NORMC247. tel-03893420

**HAL Id: tel-03893420**

**<https://theses.hal.science/tel-03893420v1>**

Submitted on 11 Dec 2022

**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.



Normandie Université

## THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

### Réactions d'ouverture de dérivés Oxa- Azabicycliques par catalyse photorédox duale

Présentée et soutenue par  
**ABDOUL GADIRY DIALLO**

Thèse soutenue le 10/12/2021  
devant le jury composé de

M. ABDERRAHMANE AMGOUNE	Professeur des universités, Université Lyon 1 Claude Bernard	Rapporteur du jury
M. SAMI LAKHDAR	Chargé de recherche HDR, Université Toulouse 3 Paul Sabatier	Rapporteur du jury
M. MARK LAUTENS	Professeur, Université de Toronto	Membre du jury
MME SANDRINE PIGUEL	Professeur des universités, Université Paris-Saclay	Président du jury
M. JEAN-LUC RENAUD	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. SYLVAIN GAILLARD	Maître de conférences HDR, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par **JEAN-LUC RENAUD** et **SYLVAIN GAILLARD**, Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (Caen)



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



Normande de Chimie







*A toi Papa*



# **REMERCIEMENTS**





Je tiens tout d'abord à remercier le Pr Sandrine Piguel de l'Université de Paris-Saclay, le Pr Abderrahmane Amgoune de l'Université Claude Bernard Lyon 1 et le Dr Sami Lakhdar de l'Université Paul Sabatier de Toulouse d'avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse.

Je tiens également à remercier le Pr Jean-Luc Renaud pour la confiance qu'il m'a accordé en me confiant ce projet. L'encadrement au quotidien et les discussions scientifiques m'ont permis d'évoluer non seulement en tant que chercheur mais aussi en tant que personne. Merci aussi pour les délicieux kouign amann.

Mes remerciements vont également au Dr Sylvain Gaillard, qui m'a encadré aux côtés de Jean-Luc, pour sa disponibilité et les conseils au quotidien pour mener à bien mes projets de recherche.

Je remercie également le Dr Emmanuel Pfund qui a été mon encadrant pendant mon stage de M2 et mon référent pendant cette thèse. Tu as également beaucoup contribué à faire de moi un meilleur chercheur.

Un grand merci aussi au Pr Mark Lautens de l'Université de Toronto de la confiance qu'il m'a témoigné et de m'avoir accueilli dans son laboratoire pour un stage doctoral. Avoir travaillé dans un nouvel environnement et dans une autre thématique m'a beaucoup appris.

Des remerciements s'adressent également à l'ensemble du LCMT. Du personnel du pôle analyse (Remi, Hussein, Karine, Fabien, Jeff) aux secrétaires (Marie-Cécile, Jeannine) en passant par mes anciens collègues (Thomas, Fatima, Ronan, Mallaury, Ousseynou, petit Clément et grand Clément) et actuels (Alya, Quentin, Malak, Lylia, Fatima, Jihen, Aimar, Jawad, Ilya, Pierre, David, Aurore, Thibault, Tony, Cyril) et Lydia. Les petits foots du vendredi vont me manquer.

Je tiens à remercier spécialement mes collègues du groupe JLR anciens et actuels (Sébastien, Alexis, Quentin, Antonin, Nicolas, Alexandre, Deborah, Julien, Genevra, Anaïs, Audrey) pour la bonne ambiance au sein du groupe et les discussions diverses et variées. Les petits déjeuners réguliers vont me manquer. Je tiens à remercier particulièrement Léo Bétoni, bien plus qu'un collègue mais un ami, avec qui j'ai partagé le labo pendant ces trois années. Les conversations matinales sur les matchs de la veille vont me manquer. Ta bonne humeur et ta bienveillance au quotidien font de toi une personne spéciale. T'avoir rencontré est l'un plus gros gain de ma thèse. Une pensée chaleureuse s'adresse également à Éléonore qui est une JLR d'adoption avec qui j'ai partagé le labo pendant une année dans la bonne humeur et de la bonne musique.

Toute ma reconnaissance va à ma famille car sans eux je ne serais pas là aujourd'hui. J'aurais aimé que tu sois là Papa mais je sais que de là où tu es tu dois être fier de moi, de nous. Maman, comment dire, je sais que le rôle des parents c'est d'être toujours là pour leurs enfants mais merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour nous. Je n'oublierais jamais les quatre écoles que tu faisais pour qu'on ne manque de rien quand papa est parti, quand tu te privais toi pour nous donner nous. Mon seul et unique objectif dans la vie c'est de prendre soin de toi et te rendre fier. C'est le meilleur moyen de te remercier pour tout ce que tu as fait, subi et enduré pour nous. Merci à toi Thierno pour tous les sacrifices que t'as dû faire dans ta vie pour nous aider et aider maman. Merci à mes sœurs Nenen, Oumou, Kadia, Maladho

et Houssaï pour leur soutien infaillible et leur bienveillance. Je ne suis et ne serai rien sans vous ne l'oubliez jamais. Une pensée aussi à Oumou Hawa pour tout ce que tu as fait pour moi depuis que tu fais partie de nos vies.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Nassima. Ton amour et ton soutien inconditionnels m'ont aidé à traverser bien des épreuves pendant cette thèse. Merci d'avoir été là au quotidien et de m'avoir supporté surtout quand j'étais insupportable. Tu as fait de moi un homme meilleur et pour ça je ne te remercierais jamais assez.

Je tiens à remercier également toutes les personnes, de près ou de loin qui ont participé d'une manière ou d'une autre à cet accomplissement (je pense notamment à Fati et sa maman ou encore à Sab).

## **ABRÉVIATIONS**



A	Ac	Acétyle
	Ad	Adamentyle
	AE	Accepteur d'Électron
	Ar	Aryle
B	BDPP	[(1S, 3S)-1,3-Diméthyl-1,3-propanediyl]bis[diphénylphosphine]
	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
	BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
	Bn	Benzyle
	Boc	Ter-butyloxycarbone
	bpy	2,2'-Bipyridine
C	Cbz	Carboxybenzyle
	COD	Cycloocta-1,5-diène
	Cy	Cyclohexyle
D	DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
	DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCE	1,2-Dichloroéthane
	DCM	Dichlorométhane
	DE	Donneur d'Électron
	DHP	1,4-Dihydropyridine
	DIPEA	N,N-Diisopropyléthylamine
	DMA	N,N-Diméthylacétamide
	DME	Diméthoxyéthane
	DMF	N,N-Diméthylformamide
	DMSO	N,N--Diméthylsulfoxyde
	dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
	dtbbpy	4,4'-Di-ter-butyl-2,2'-dipyridyl
E	e.e.	Excès énantiomérique
	équiv.	Équivalent
	Et	Éthyle
	Et <sub>2</sub> O	Diéthylether
	EtOH	Éthanol

G	GEA	Groupement Électron Attracteur
H	HAT	Hydrogen Atom Transfer
	HE	Hantzsch Ester
	HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
	HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
I	i-Pr	Iso-propyle
	ISC	Intersystem Ponversion
L	LED	Light Emitting Diodes
	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	Me	Méthyle
	MeCN	Acétonitrile
	MeOH	Méthanol
	Mes-Acr	Mésityl acridinium
	MLCT	Metal to ligand charge transfer
	MOM	Éther méthoxyméthyle
	Ms	Mésityle
N	NHPI	N-Hydroxyphthalimide
	NMP	N-Méthyl-2-pyrrolidone
	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
O	O-F-BA	Acide-2-fluorobenzoïque
P	PC	Photocatalyseur
	Ph	Phényle
	ppy	2-Phénylpyridine
	Pr	Propyle
S	SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
T	t.a.	Température ambiante
	t-AmOH	ter-Amyl alcohol ou 2-Méthyl-2-butanol
	TBDMS	ter-butyldiméthylsilyle

	t-Bu	ter-butyle
	TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
	Tf	Triflate
	TFA	Acide trifluoroacétique
	THF	Tétrahydrofurane
	TIPS	Triisopropylsilyle
	TMG	1,1,3,3-Tétraméthylguanidine
	Tol	Tolyle
Z	Z-T	Zimmerman-Traxler





# TABLES DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>16</b>
I- La photocatalyse.....	19
I-1 Photocatalyse par transfert d'électrons.....	21
<b>CHAPITRE I : CHAPITRE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>26</b>
I- Introduction .....	28
II- Réactions d'alkylation.....	29
II.1 Réactions d'alkylation catalysées par un complexe de palladium .....	29
II.2 Réactions d'alkylation catalysées par un complexe de cuivre .....	34
II.3 Réactions d'alkylation catalysées par un complexe de Rhodium.....	37
II.4 Autres réactions d'alkylation.....	40
III- Réactions d'arylation.....	42
III.1 Réactions d'arylation catalysées par des complexes de palladium .....	42
<i>III.1.1 Réactions d'arylation catalysées par un complexe de palladium (II).....</i>	<i>42</i>
<i>III.1.2 Réactions d'arylation catalysées un complexe de palladium (0) :.....</i>	<i>45</i>
III.2 Réactions d'arylation catalysées par un complexe de rhodium .....	46
III.3 Réactions d'arylation catalysées par un complexe de nickel .....	48
III.4 Réactions d'arylation catalysées par un complexe de platine .....	49
III.5 Autres réactions d'arylation .....	50
IV- Réactions d'alcynylation .....	52
<b>CHAPITRE II : AMINOMÉTHYLATION D'OXA- ET AZABENZONORBORNADIÈNES.....</b>	<b>56</b>
I- Introduction :.....	58
II- Génération de radicaux en alpha d'atome d'azote .....	60
II.1 Addition sur des liaisons C=X.....	62
II.2 Addition sur des alcènes .....	69
II.3 Catalyse duale.....	76
III- Résultats et discussions .....	85

III.1 Optimisation de la réaction .....	85
III.2 Étendue de la réaction .....	90
III.3 Études mécanistiques .....	93
III.4 Études préliminaires sur l'ouverture énantiosélective de dérivés .....	97
bicycliques.....	97
IV- Conclusions et perspectives .....	99
<b>CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>120</b>
<b>CHAPITRE III : RÉACTION D'ALLYLATION DE DÉRIVES OXA- ET AZABICYCLIQUES .....</b>	<b>124</b>
I- Introduction .....	126
II- Réactions d'allylation d'aldéhydes par catalyse photorédox duale .....	128
III- Résultats et discussions .....	133
III.1 Optimisation de la réaction .....	133
III.2 Étendue de la réaction .....	137
III.3 Études mécanistiques .....	142
III.4 Études préliminaires pour une réaction d'allylation énantiosélective.....	148
IV- Conclusion et perspectives .....	152
<b>CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>154</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>176</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>180</b>

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

Au cours des deux dernières décennies, depuis la définition des douze principes de la chimie verte par Anastas et Warner,<sup>1</sup> les chimistes organiciens ont progressivement pris conscience de l'importance de la conservation des ressources naturelles et de la protection de l'environnement par la sélection rationnelle des voies et des matériaux de synthèse. L'utilisation de catalyseurs et de conditions douces, ainsi que la limitation du nombre d'étapes et des déchets participent non seulement à la réduction des coûts des synthèses mais permettent également une diminution de l'impact environnemental des réactions chimiques.

Il y a aussi un besoin de mise au point de procédés avec un contrôle de la régio et la stéréosélectivité. L'une des approches possibles est la désymétrisation de composés *méso*. Cette désymétrisation permet le contrôle de nombreux centres stéréogènes en une seule étape et de manière efficace avec un contrôle total de la régio et de la stéréosélectivité.<sup>2</sup> Les dérivés oxabicycliques [2.2.1] (**1** et **2**) ou encore [3.2.1] (**3**) et leurs analogues azotés, facilement synthétisés par cycloaddition [4+3] et [4+2], peuvent être cités comme des exemples pertinents de précurseurs pour ces réactions de désymétrisation (Figure 1).

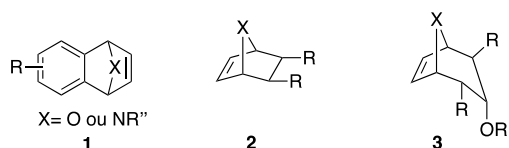


Figure 1 : Exemples de dérivés oxabicycliques.

Plusieurs caractéristiques structurales justifient la réactivité de ces substrats. La présence d'une double liaison sur laquelle plusieurs réactions peuvent se faire ; la présence d'un hétéroatome en tête de pont qui permet la coordination d'acide de Lewis ou encore des complexes organométalliques et enfin une tension de cycle très grande due à la structure bicycliques. La présence de deux faces diastéréotopiques (*endo* et *exo*) est un autre aspect structural qui justifie également cette réactivité unique (Figure 2). La discrimination de l'une de ces faces permet le contrôle de la stéréochimie absolue de plusieurs centres stéréogènes lors d'une réaction d'ouverture de cycle. La face *endo* comprenant le cycle à 6 chaînons (ou 7 pour les dérivés **3**) est plus encombrée tandis que la face *exo* comprenant le cycle à 5 chaînons comprenant l'hétéroatome est plus accessible et permet une interaction avec les complexes organométalliques pour conduire à la formation du produit résultant de l'attaque *exo*. Cependant cette sélectivité peut être modulée par le choix du catalyseur.

<sup>1</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Oxford University Press: New York*, **1998**.

<sup>2</sup> a) M. Lautens, K. Fagnou, S. Hiebert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48-58. b) D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 971-983.



Figure 2 : Différentes faces des dérivés oxabicycliques.

Parmi ces dérivés bicycliques, les oxa- et azabenzonorbornadiènes **1** sont les plus réactifs. La présence du noyau benzénique augmente la tension du cycle, qui se traduit par des longueurs de liaison C-O plus courte,<sup>3</sup> et facilite par conséquent les réactions d'ouverture. Les molécules présentant le motif 1,2-dihydronaphtalène sont des intermédiaires importants en chimie médicinale (Schéma 1).<sup>4</sup> Les réactions d'ouverture d'oxa et d'azabenzonorbornadiènes constituent l'une des méthodes les plus efficaces pour l'accès à ces composés en termes d'efficacité et d'économie d'atomes. Plusieurs réactions d'ouverture de ces dérivés ont été décrites non seulement pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome mais aussi de mettre au point des systèmes catalytiques permettant d'accéder à ces produits avec de très bons rendements et d'excellentes sélectivités. Ainsi différents types de nucléophiles carbonés,<sup>5</sup> azotés,<sup>6</sup> oxygénés,<sup>7</sup> soufrés<sup>8</sup> ou encore fluorés<sup>9</sup> ont été utilisés et de très bons résultats ont été obtenus.

<sup>3</sup> Howell, J.; Goddard, J. D.; Tam, W. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4562-4568.

<sup>4</sup> (a) Madan, S.; Cheng, C. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8312-8315. (b) Lautens, M.; Rovis, T. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8967-8976. (c) Kelebekli, L. *J. Chem. Res.*, **2008**, *2*, 104-106. (d) Dockendorff, C.; Jin, S.; Olsen, M.; Lautens, M.; Coupal, M.; Hodzic, L.; Spear, N.; Payza, K.; Walpole, C.; Tomaszewski, M. *J. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1228-1232. (e) Fleming, M. J.; McManus, H. A.; Rudolph, A.; Chan, W. H.; Ruiz, J.; Dockendorff, C.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2112-2124. (f) Nowicky, J. W.; Manolakis, G.; Meijer, D.; Vatanasapt, V.; Brzosko, W. *J. Drugs Exp. Clin. Res.* **1992**, *18*, 51-54.

<sup>5</sup> (a) Millet, R.; Gremaud, L.; Bernardez, T.; Palais, L.; Alexakis, A. *Synthesis*, **2009**, *12*, 2101-2112. (b) Priego, J.; Mancheno, O. G.; Cabrera, S.; Arrayas, R. G.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.*, **2002**, 2512-2513. (c) Li, M.; Yan, X-X.; Hong, W.; Zhu, X-Z.; Cao, B-X.; Sun, J.; Hou, X-L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2833-2835.

<sup>6</sup> (a) Lautens, M.; Fagnou, K.; Zunic, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3465-3468. (b) Cho, Y-H.; Zunic, V.; Senboku, H.; Olsen, M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6837-6846.

<sup>7</sup> (a) Lautens, M.; Fagnou, K.; Taylor, M.; Rovis, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 259-270. (b) He, X.; Chen, J.; Xu, X.; Yang, F.; Gu, C.; Zhou, Y.; Fan, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, *28*, 62-68. (c) Fang, S.; Liang, X.; Long, Y.; Li, X.; Yang, D.; Wang, S.; Li, C. *Organometallics*, **2012**, *31*, 3113-3118. (d) Meng, L.; Yang, W.; Pan, X.; Tao, M.; Cheng, G.; Wang, S.; Zeng, H.; Long, Y.; Yang, D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2503-2512.

<sup>8</sup> Leong, P.; Lautens, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2194-2196.

<sup>9</sup> Zhu, J.; Tsui, G. C.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12353-12356.

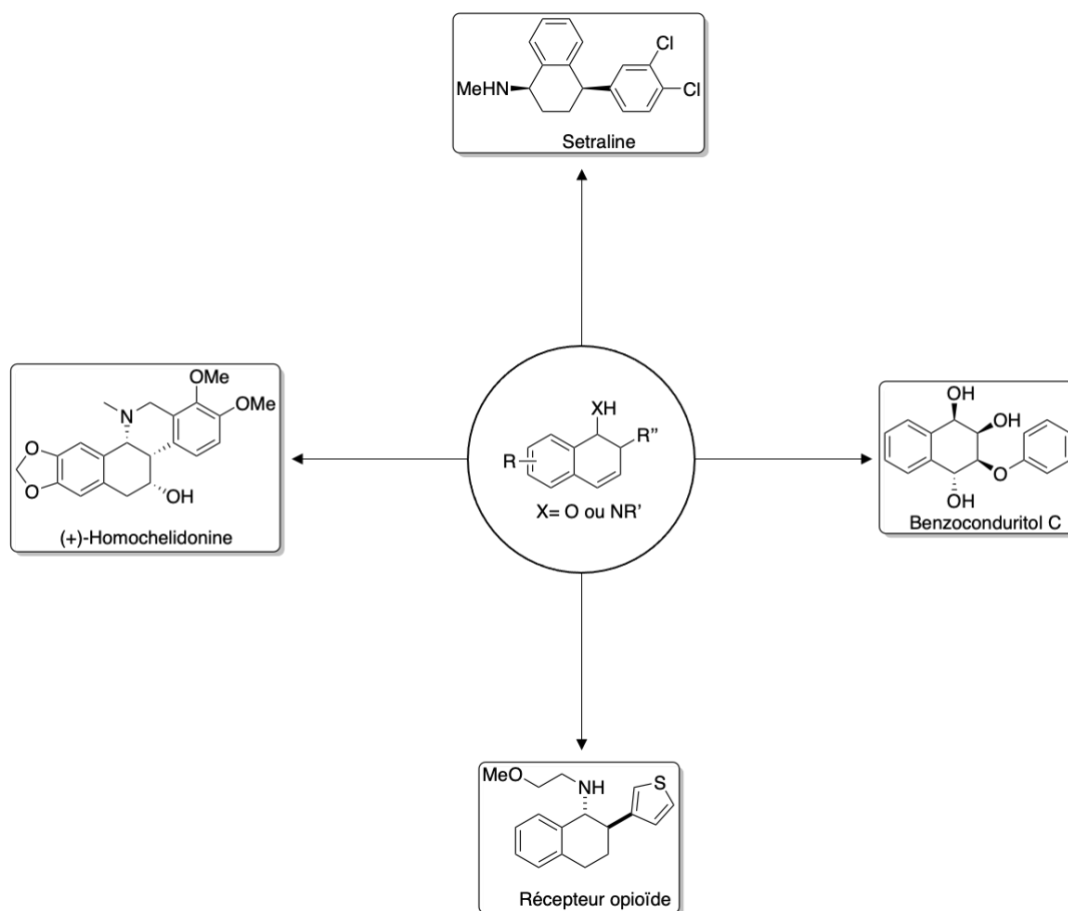


Schéma 1 : Les dérivés 1,2-dihydronaphtalène, intermédiaires clés en synthèse organique.

Cependant, certains procédés restent encore très peu généralisables en termes de substrats ou conduisent à la formation de déchets, de sous-produits toxiques. Pour améliorer ces procédés, il est urgent de développer de nouvelles méthodologies. La photocatalyse peut être citée comme un exemple pertinent. Les réactions photocatalysées sont non seulement plus respectueuses de l'environnement mais permettent aussi de faire des réactions qui n'étaient pas possibles avec la chimie classique.

## I- La photocatalyse

Au cours des dernières décennies, le besoin de technologies durables et respectueuses de l'environnement a conduit à un intérêt grandissant pour la chimie verte. Parmi les approches connues de la chimie verte, la photochimie peut constituer une application intéressante car : i) la lumière est un réactif propre, sans trace et non polluant ; ii) la lumière du visible représente 40% du spectre solaire et est donc une énergie abondante, renouvelable, facile à manipuler et bon marché ; iii) la photocatalyse, l'organocatalyse et la catalyse par les métaux de transition peuvent se compléter en termes de chimio et de stéréosélectivité ; iv) la photocatalyse permet également la formation de radicaux très réactifs sans utiliser les précurseurs dérivés de l'étain.

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, le chercheur italien Ciamician a développé les premières synthèses utilisant la photocatalyse. En effet, il a mis au point des réactions telles que l'isomérisation des doubles

liaisons et la cycloaddition catalysées par la lumière.<sup>10</sup> Depuis, la catalyse par la lumière du visible est apparue comme étant un outil puissant en synthèse organique et une grande variété de transformations a récemment été proposée dans la littérature et de nouvelles transformations apparaissent régulièrement.<sup>11</sup>

Les réactions chimiques photocatalysées impliquent l'utilisation d'une molécule (appelée photocatalyseur ou photosensibilisateur) capable d'absorber de la lumière pour accéder à un état d'énergie supérieur (état excité). Le diagramme de Jablonski (Figure 3) permet d'illustrer les différentes transitions d'énergie qui se produisent après absorption de la lumière par le photocatalyseur.<sup>12</sup> Après absorption de la lumière, le photocatalyseur passe de son état fondamental  $S_0$  à son état excité  $S_1$  et de là plusieurs processus photophysiques peuvent s'effectuer.

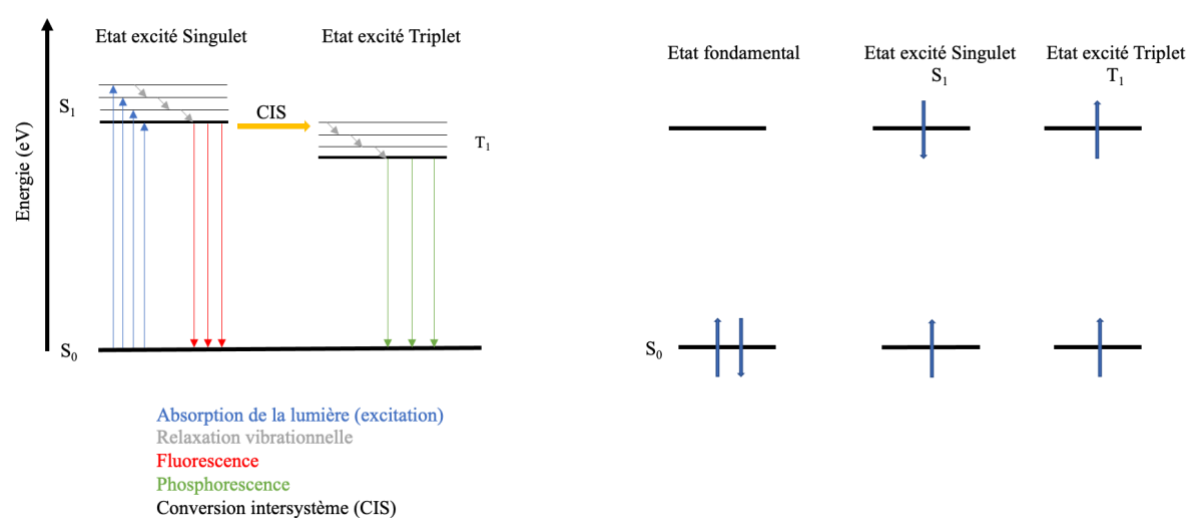


Figure 3 : Diagramme de Jablonski simplifié.

Le premier processus photophysique possible est le retour du photocatalyseur à son état fondamental  $S_0$  via un processus radiatif appelé fluorescence en émettant un photon, le second est un processus non radiatif. En effet le photocatalyseur à son état excité  $S_1$  peut passer à l'état triplet  $T_1$  par conversion intersystème (ISC pour InterSystème Conversion) qui a pour conséquence une inversion du spin de l'électron. Une fois à cet état triplet  $T_1$ , le photocatalyseur peut revenir à son état fondamental en émettant un rayonnement via un processus appelé phosphorescence. Ce processus de phosphorescence est lent, a une longue durée de vie à l'état  $T_1$  et permet donc d'initier des interactions avec d'autres composés présents dans l'environnement.

Le photocatalyseur à l'état excité peut interagir avec les autres molécules présentes dans le milieu de plusieurs manières : (i) soit par un processus de transfert électronique (SET pour Single

<sup>10</sup> Albini, A.; Fagnoni, M. *ChemSusChem*. **2008**, *1*, 63-66.

<sup>11</sup> (a) Galliher, M. S.; Roldan, B. J.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 10044-10057. (b) Candish, L.; Collins, K. D.; Cook, G. C.; Douglas, J. J.; Gomez-Suarez, A.; Jolit, A.; Keess, S. *Chem. Rev.* **2021**.

<sup>12</sup> *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

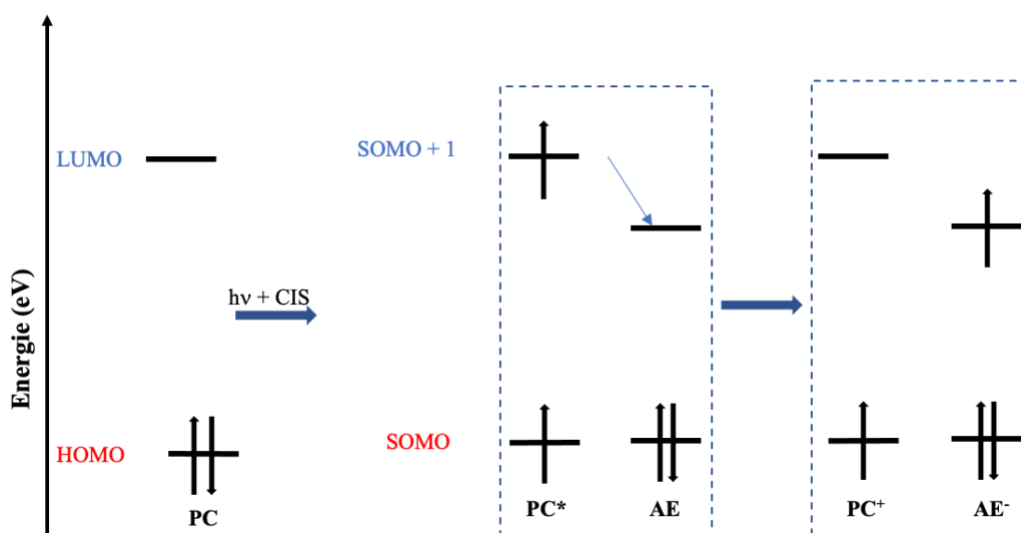
Electron Transfer) en captant un électron (réduction) ou en cédant un électron (oxydation), (ii) soit par un transfert d'énergie *via* un échange électronique simultané (ET pour Energy Transfert), (iii) soit en captant un proton dans un processus de transfert d'hydrogène (HAT pour Hydrogen Atom Transfer). Dans la suite de cette introduction générale, seul le processus de transfert électronique sera traité.

### **I-1 Photocatalyse par transfert d'électrons**

Après absorption de la lumière par le photocatalyseur, un électron est promu d'une orbitale occupée de plus haute énergie (**HOMO**) à une des orbitales vacantes de plus basse énergie (**LUMO**). Suite à une conversion intersystème, cet électron passe à son état de triplet  $T_1$ . Cette configuration électronique confère au photocatalyseur (PC) excité un caractère dual (Schéma 2). En présence d'un accepteur d'électrons (AE), le photocatalyseur peut céder l'électron présent dans l'orbitale **SOMO +1** et ainsi agir comme réducteur (processus d'oxydation), alors qu'en présence d'un donneur d'électrons (DE) il peut compléter l'orbitale **SOMO** semi-vacante en acceptant un électron (réduction).



## Processus d'oxydation



## Processus de réduction

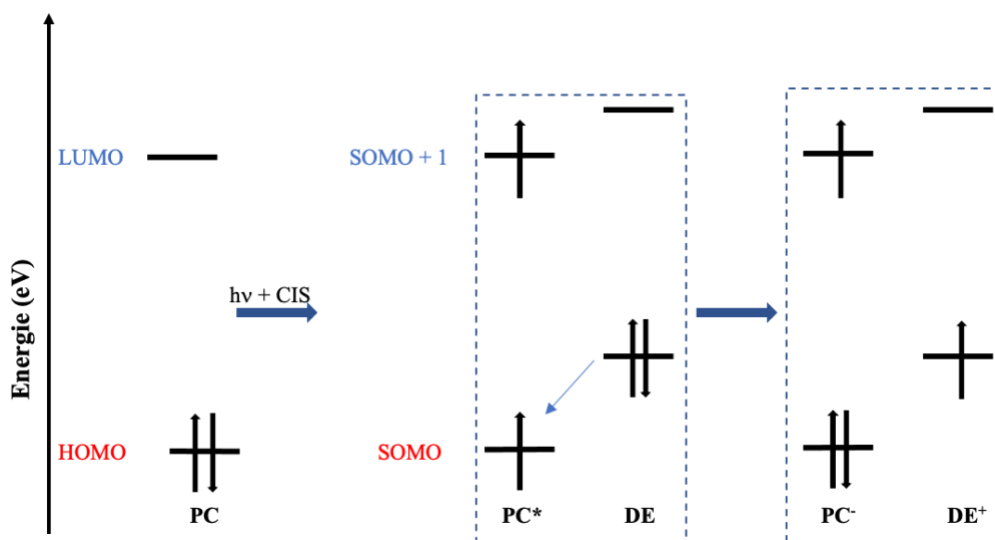


Schéma 2 : Processus d'oxydation et de réduction du photocatalyseur à l'état excité.

Grâce à cette propriété duale le photocatalyseur peut effectuer des transformations suivant deux types de mécanismes distincts (Schéma 3). Dans le premier mécanisme, appelé cycle réducteur de désactivation, le photocatalyseur à l'état excité réagit avec un donneur d'électrons (DE) pour former une espèce réduite qui, à son tour, peut être oxydée par un accepteur d'électrons (AE) pour retourner à l'état fondamental. Dans le deuxième mécanisme, appelé cycle oxydant de désactivation, le photocatalyseur à l'état excité peut céder un électron à un accepteur d'électrons (AE). Le photocatalyseur oxydé pourra ensuite être réduit en présence d'un donneur d'électrons (DE) pour revenir à l'état fondamental.

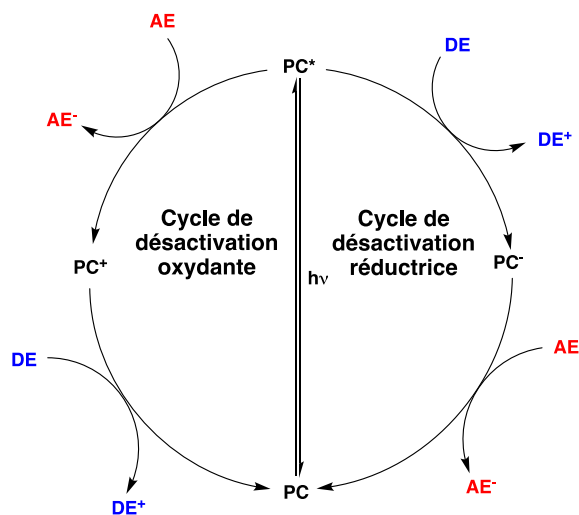


Schéma 3 : Cycles catalytiques photorédox en présence de donneurs d'électrons (DE) et d'accepteurs d'électrons (AE).

Le choix du cycle photorédox dépend de la réaction envisagée et des potentiels électrochimiques des espèces présentes dans le milieu car ces derniers déterminent la faisabilité thermodynamique d'un processus photorédox.<sup>13</sup> Il existe maintenant une grande variété de photocatalyseurs (commerciaux ou non, synthétisés ou non) qui permettent une gamme de potentiels compris entre -2 et +2 V.<sup>14</sup> Dans un premier temps, les photocatalyseurs organométalliques ont reçu beaucoup d'attention parce que leur durée de vie à l'état excité est grande, du fait de la transition électronique de transfert de charge du métal vers le ligand (MLCT),<sup>15</sup> mais aussi parce qu'il est possible de moduler les potentiels redox en modifiant la nature des ligands présents sur le centre métallique. Différents photocatalyseurs à base de ruthénium et d'iridium ont été préparés et utilisés dans différents types de transformations chimiques.<sup>16</sup> Les complexes les plus représentatifs de ces familles sont donnés ci-dessous dans la Figure 4.

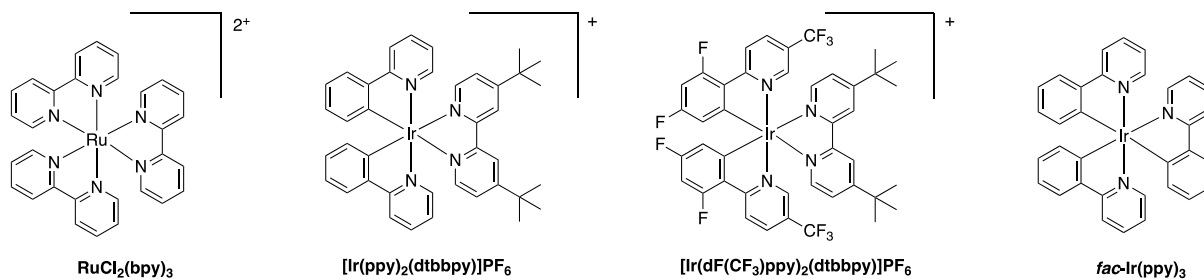


Figure 4 : Exemples de photocatalyseurs organométalliques utilisés dans la catalyse photorédox.

Dans un second temps, compte tenu du prix de l'iridium et du ruthénium, des photocatalyseurs organiques plus accessibles ont été également préparés et utilisés (Figure 5). Les exemples présentés ci-dessous peuvent avoir des potentiels redox proches de ceux des photocatalyseurs organométalliques et ont été utilisés dans de nombreuses réactions chimiques.<sup>17</sup>

<sup>13</sup> Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.

<sup>14</sup> Koike, T.; Akita M. *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562-576.

<sup>15</sup> Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156-1163.

<sup>16</sup> Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.

<sup>17</sup> Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.

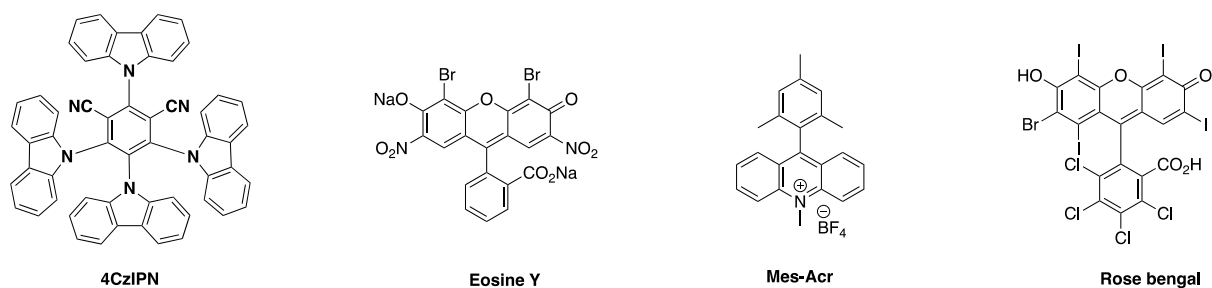


Figure 5 : Exemples de photocatalyseurs organiques utilisés pour la catalyse photorédox.

L'un des avantages de la photocatalyse est la possibilité de l'associer à d'autres stratégies catalytiques non photochimiques. Dans ces systèmes à double catalyseur, un catalyseur est utilisé pour absorber la lumière et activer les substrats organiques, et un second catalyseur indépendant est utilisé pour contrôler davantage la réactivité des intermédiaires photogénérés.<sup>18</sup> Parmi ces catalyses duales, l'association de la photocatalyse avec la catalyse organométallique a été intensivement étudiée ces dernières années.<sup>19</sup> En effet la catalyse organométallique est un outil indispensable en chimie de synthèse. L'accès à plusieurs degrés d'oxydation du métal entraîne une réactivité différente et spécifique. Ainsi donc l'association de la photocatalyse à la catalyse avec les métaux de transition offre une opportunité unique de mettre au point des transformations originales, sélectives et efficaces dans le domaine de la synthèse.

Comme dit précédemment, les produits des réactions d'ouverture sont des intermédiaires clés en chimie médicinale, il est donc important de mettre au point des systèmes catalytiques permettant l'introduction de nouveaux groupements, de nouvelles fonctionnalités. L'objectif de cette thèse était donc de combiner la photocatalyse avec la catalyse organométallique afin de développer des réactions d'ouverture de dérivés oxa- et azabicycliques permettant soit d'introduire de nouveaux types de nucléophiles, soit d'améliorer les processus avec des nucléophiles connus.

<sup>18</sup> Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035-10074.

<sup>19</sup> Zhang, H-H.; Chen, H.; Zhu, C.; Yu, S. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 637-647.



# **CHAPITRE I : CHAPITRE BIBLIOGRAPHIQUE**



## I- Introduction

Au cours des trente dernières années, la désymétrisation par catalyse organométallique de composé *méso* est apparue comme étant une stratégie très efficace pour la synthèse de molécules complexes présentant plusieurs centres stéréogènes car elle permet un contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité.

Le groupe du Professeur Lautens a été pionnier dans l'étude de la réaction d'ouverture asymétrique de composés oxabicycliques. En 1993, Lautens et coll. ont décrit une réaction d'ouverture de cycle en utilisant des dérivés lithiés comme nucléophiles. En présence de la (-) sparteïne, les cyclohepténols ont été isolés avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 52% (Schéma 4).<sup>20</sup>

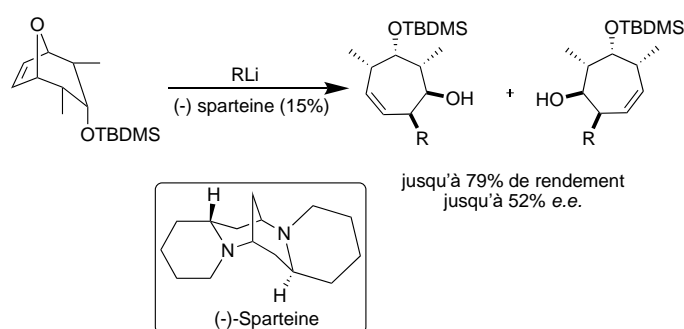


Schéma 4 : Première réaction d'ouverture asymétrique de dérivés oxabicycliques.

Les réactions d'ouverture de composés bicycliques ont depuis connu un intérêt grandissant et de nombreux développements. Différents groupes ont ainsi montré qu'il était possible d'engager divers nucléophiles dans ces réactions d'ouverture en présence de catalyseurs organométalliques pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroélément. Étant donné le nombre de publications décrites dans la littérature sur les réactions d'ouverture de dérivés oxa- et azabicycliques, seules les réactions d'ouverture asymétriques d'oxa- et azabenzonorbornadiènes entraînant la formation de liaisons carbone-carbone seront présentées dans ce chapitre bibliographique.

<sup>20</sup> M. Lautens, C. Gajda and P. Chiu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1193-1194.

## II- Réactions d'alkylation

### II.1 Réactions d'alkylation catalysées par un complexe de palladium

Pour la formation des liaisons carbone-carbone la plupart des nucléophiles utilisés sont les réactifs organométalliques. En 2000, le groupe de Mark Lautens a ouvert la voie à une réaction d'ouverture asymétrique de composés oxabicycliques en utilisant différents réactifs de type dialkylzincs (Schéma 5).<sup>21</sup> Une étude préliminaire de conditions pour une réaction d'ouverture racémique de composés oxabicycliques a d'abord été menée et a conclu que les complexes de palladium (II) à ligands diphosphines donnaient les meilleurs résultats (jusqu'à 92% de rendement). Une évaluation de plusieurs ligands chiraux a été effectuée et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le ligand *i*-Pr-POX. Des excès énantiomériques allant jusqu'à 91% ont été obtenus en présence du diméthylzinc. Lorsque le diéthylzinc est utilisé comme nucléophile alors le meilleur ligand est le ((*R*)-Tol-BINAP) et 92% d'excès énantiomériques sont alors obtenus.

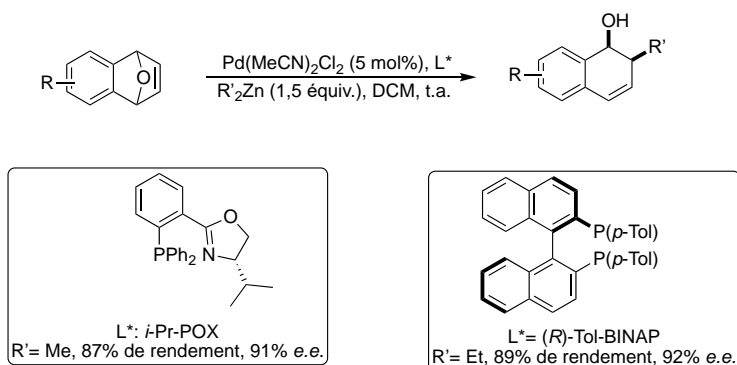


Schéma 5 : Réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes par des dérivés organozinciques décrite par Lautens et coll.

Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, le même groupe a présenté une étude mécanistique.<sup>22</sup> Parmi les étapes intermédiaires possibles (telle qu'une réaction de carbopalladation, la formation d'un  $\pi$ -allyle), un mécanisme de type carbopalladation énantiosélective a été favorisée pour les raisons suivantes : un mécanisme conduisant à la formation d'un intermédiaire de type  $\pi$ -allyle s'effectuerait par l'intermédiaire d'un complexe de Pd(0). Or, seulement 25% de conversion ont été obtenu en 24 h lors de l'utilisation de Pd(0) alors qu'avec une source de Pd(II), la réaction est finie en moins de 12 h. Lors des études des oxabenzonorbornadiènes non symétriques, notamment le dérivé monosubstitué sur le pont oxygéné, la formation d'un alcool tertiaire a été observé. Si un mécanisme de type  $\pi$ -allyle était en jeu, l'alcool secondaire aurait été obtenu car l'ionisation s'effectuerait en formant le carbocation le plus stable à savoir le carbocation tertiaire (Schéma 6A). Lors de l'application de cette procédure aux dérivés oxabicycliques [3.2.1], l'intermédiaire qui correspond à une carbo-zincation a été piégé par de l'iode puis isolé et caractérisé (Schéma 6B). L'expérience a été répétée en utilisant un

<sup>21</sup> Lautens, M.; Renaud, J.-L.; Hibert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804-1805.

<sup>22</sup> Lautens, M.; Hibert, S.; Renaud, J.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6834-6839.



ligand chiral et le produit d'ouverture a été isolé avec 19% de rendement et un *e.e.* de 81%. Le produit iodé a également été isolé dans ces conditions avec 29% de rendement. En présence de *n*-BuLi, le produit iodé conduit à la formation du produit d'ouverture souhaité avec 86% d'excès énantiomériques confirmant ainsi le passage par un mécanisme de type carbopalladation. (Schéma 6C).

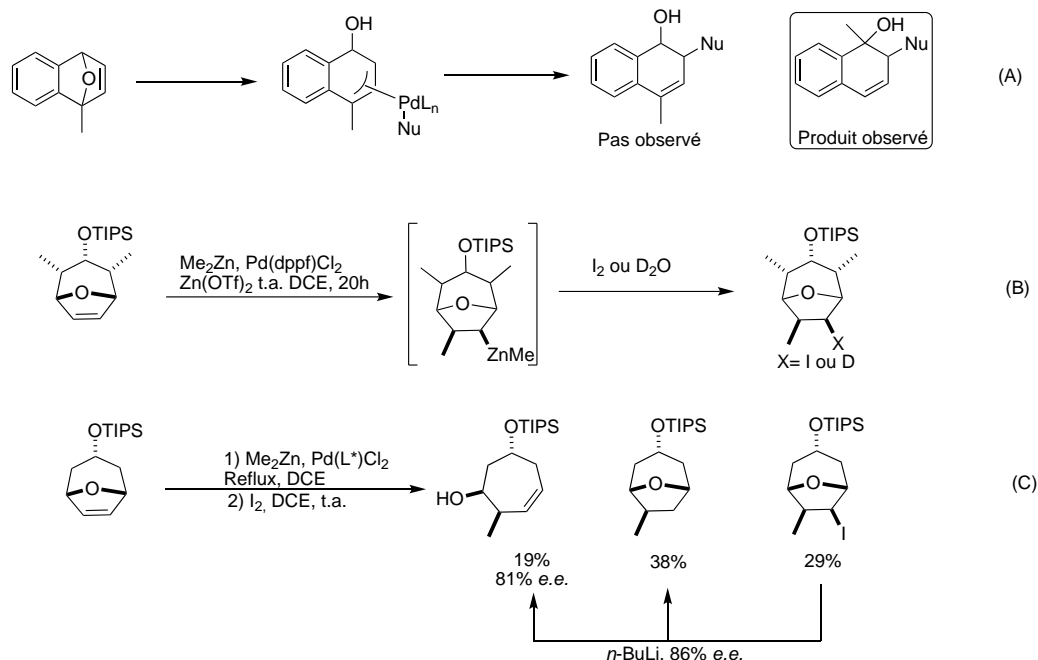


Schéma 6 : Études mécanistiques menées par Lautens et coll.

Le mécanisme réactionnel suivant a alors été proposé (Schéma 3). La première étape serait une transmétallation pour donner l'intermédiaire A. Après formation d'un complexe cationique de palladium en présence de triflate de zinc, une étape de coordination de la double liaison du composé oxabicyclicque par le complexe de palladium suivie d'une carbopalladation donnerait l'intermédiaire C. Enfin, une  $\beta$ -oxygène élimination conduirait au produit d'ouverture (Schéma 7).

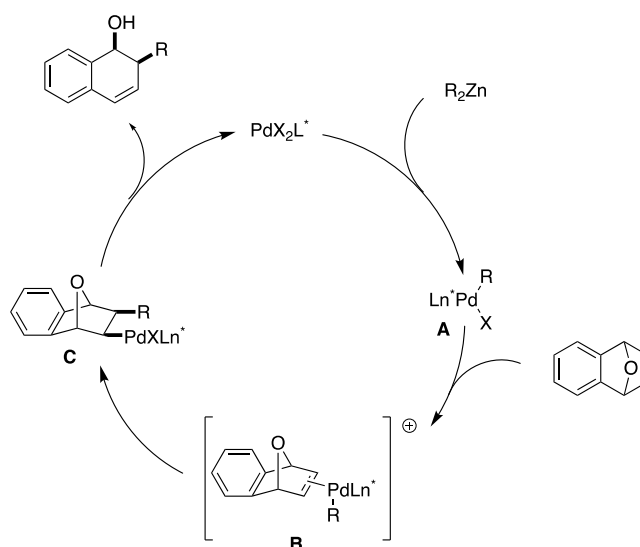


Schéma 7 : Mécanisme proposé par Lautens et coll. pour la réaction d'ouverture de dérivés oxabicyclicques pallado-catalysée.

Après ces résultats préliminaires, une nouvelle étude a été décrite en 2004 sur la réaction d'ouverture alkylante asymétrique de composés bicycliques utilisant des composés organozinciques dans le but d'obtenir de meilleurs résultats et une généralisation de la méthode à plusieurs composés organozinciques.<sup>23</sup> Ainsi donc, il a été constaté que lors de l'utilisation de la *t*-Bu-POX à la place du *i*-Pr-POX dans la réaction avec le diméthylzinc donnait de meilleurs résultats (96-97 *e.e.*). Dans le cas de la réaction avec le diéthylzinc, un gain de temps de réaction et une diminution de la charge catalytique nécessaire à la réaction (0,25 mol% pour 4h de réaction) ont aussi été observés en utilisant directement le complexe de palladium cationique. Des énantiosélectivités comparables (93% au lieu de 97% *e.e.*) ont été également observées (Schéma 8).

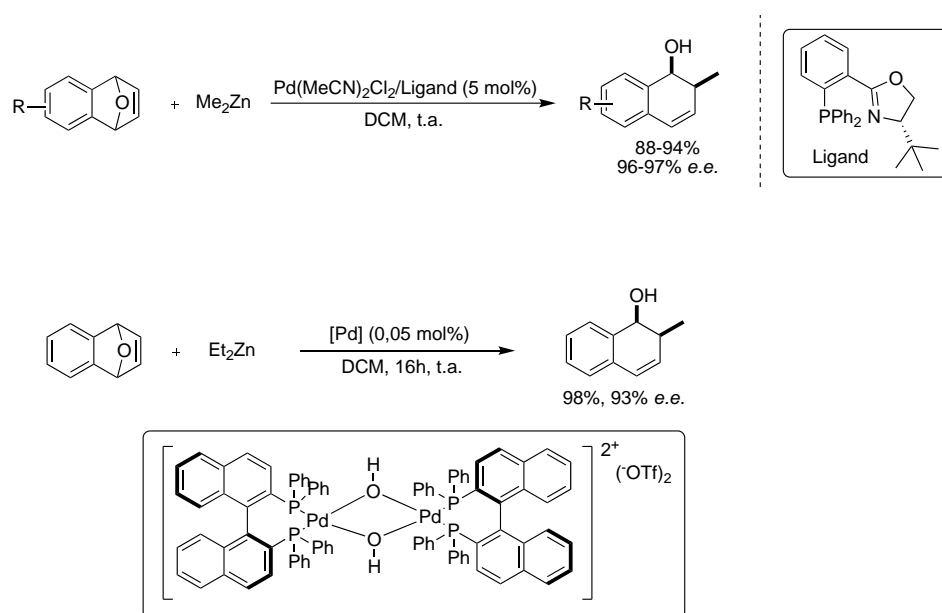


Schéma 8 : Nouvelles conditions d'addition de dérivés zinciques décrites par Lautens et coll.

Des essais d'addition d'autres dérivés zinciques ont alors été entrepris. La méthode de génération du composé organozincique s'est avérée cruciale pour la réactivité et la sélectivité. Une première synthèse à partir d'organolithiens en présence de  $\text{ZnCl}_2$  dans le THF à basses températures s'est montrée inefficace. Le LiCl formé pourrait inhiber la réactivité du complexe cationique de palladium. Les propriétés coordonnantes du THF pourraient être également responsables de l'inhibition de la réactivité du complexe. Un deuxième protocole pour la génération du dérivé zincique a été alors proposé. L'organozincique est formé toujours à partir du lithien correspondant en présence de  $\text{ZnCl}_2$  dans l'éther. L'ajout de pentane en fin de préparation provoque la précipitation des sels de lithium avant l'ajout de l'oxabenzonorbornadiène a permis d'obtenir 84% de rendement et 96% *e.e.*. Le dibutylzinc, le diisopropylzinc ou encore le dibenzylzinc ont ainsi pu être utilisés dans la réaction d'ouverture asymétrique alkylante et des rendements compris entre 35 et 92% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 95% ont été obtenus (Schéma 9).

<sup>23</sup> Lautens, M.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1437-1447.

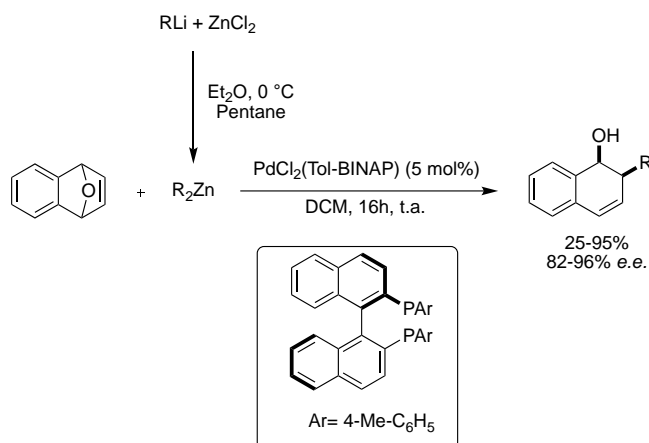


Schéma 9 : Extension de la réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiène à d'autres dérivés zinciques.

À partir de ces travaux précurseurs concernant la réaction d'alkylation des oxabenzonorbornadiène, plusieurs groupes ont alors décrit la synthèse de ligands chiraux et leur application dans la séquence d'ouverture alkylante. De bons rendements et d'excellentes sélectivités ont ainsi été publiés par Carretero en présence d'un complexe de palladium porteur d'un ligand bidentate phosphines-thioéthers (P-S).<sup>24</sup> Plusieurs ligands phosphines substitués ayant des propriétés électroniques et stériques différentes ont été synthétisés et les meilleurs résultats ont été atteints avec le motif dicyclohexyl ou diphénylphosphine (jusqu'à 73% de rendement et 94% *e.e.*, Schéma 10). Par la suite, les auteurs ont développé des complexes de palladium cationiques basés sur ces ligands qui permettent d'obtenir des rendements allant jusqu'à 84% et des énantiosélectivités allant jusqu'à 99%.<sup>25</sup>

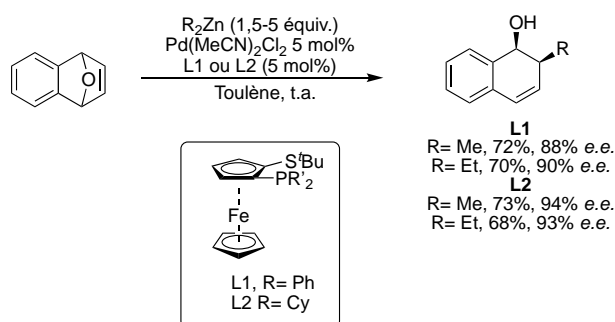


Schéma 10 : Ligands développés par Carretero et coll. pour la réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiène.

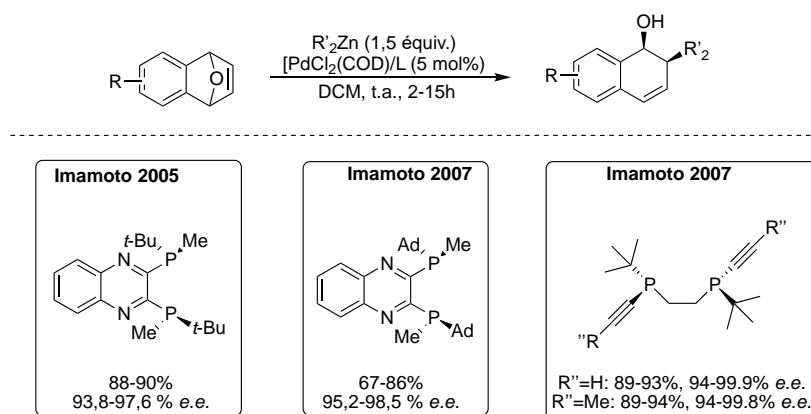
Imamoto et *coll.* ont eux aussi développé des ligands pour la réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes. Un ligand phosphine-quinoxaline a été préparé et son activité catalytique a été évaluée dans la réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes.<sup>26</sup> La présence du motif quinoxaline permet non seulement une bonne stabilité par rapport à l'air mais aussi une bonne rigidité

<sup>24</sup> Priego, J.; Mancheno, O. G.; Cabrera, S.; Arrayas, R. G.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *Chem. Comm.* **2002**, 2512-2513.

<sup>25</sup> (a) Cabrera, S.; Arraya's, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3944-3947. (b) Cabrera, S.; Arraya's, R. G.; Alonso, I. Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17938-17947. (c) Cabrera, S.; Alonso, I.; Arraya's, R. G.; Familiar, O.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2005**, *180*, 1513-1514.

<sup>26</sup> Imamoto, T.; Sugita, K.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934-11935.

conduisant à un bon contrôle de la stéréochimie lors de cette séquence d'ouverture alkylante. Les alcools, produits d'ouverture, ont été isolés avec des rendements compris entre 88 et 90% et des stéréosélectivités comprises entre 93,8 et 97,6% (Schéma 11). Le remplacement du groupement *tert*-butyl par un groupement adamantyl a permis d'augmenter les sélectivités mais au détriment des rendements (Schéma 11).<sup>27</sup> Plus tard, les auteurs ont aussi développé une nouvelle classe de ligand portant des substituants alkynyles.<sup>28</sup> Différentes substitutions sur l'alcyne ont été évaluées et les meilleurs rendements et sélectivités ont été obtenus avec les ligands portant des alcynes vrais ou méthylés (Schéma 11). La présence de la triple liaison permet non seulement de diminuer la densité électronique sur l'atome de phosphore mais aussi d'induire de meilleures sélectivités car les substituants alkynyles sont très volumineux comparé à un groupement méthyle.



*Schéma 11 : Ligands développés par le groupe d'Imamoto pour la réaction d'alkylation d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par le palladium.*

Endo et Shibata ont développé une nouvelle famille de ligand en proposant un ligand chiral dérivé du BINOL.<sup>29</sup> Les rendements sont comparables à ceux obtenus par Imamoto et Carretero (rendement allant jusqu'à 96% et jusqu'à 99% *e.e.*) mais la synthèse de ce ligand **L** est beaucoup plus simple (Schéma 12). La présence des groupement alcools et phosphines est nécessaire pour atteindre de bonnes activités catalytiques. Le passage par un intermédiaire dinucléaire Pd/Zn ([Pd<sub>3</sub>Zn<sub>3</sub>(BP1-2H)<sub>3</sub>(dba)<sub>3</sub>]) a été confirmé par spectroscopie de masse.

<sup>27</sup> Imamoto, T.; Kumada, A.; Yoshida, K. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 500-501.

<sup>28</sup> Imamoto, T.; Saitoh, Y.; Koide, A.; Ogura, T.; Yoshida, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8636-8639.

<sup>29</sup> Endo, K.; Tanaka, K.; Ogawa, M.; Shibata, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 868-871.

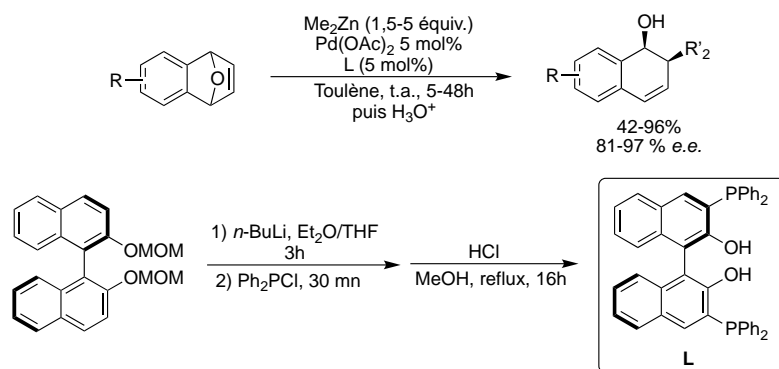


Schéma 12 : Réaction d'alkylation d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de palladium portant un ligand dérivé de BINOL développé par Endo et Shibata.

D'autres groupes se sont quant à eux intéressés au développement de réactions d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes catalysées par des complexes de palladium utilisant divers nucléophiles carbonés. Hou a mis au point une réaction d'ouverture énantiosélective d'oxabenzonorbornadiènes à partir de dérivés zinciques benzyliques.<sup>30</sup> Le réactif organozincique est généré à partir du bromure de benzyloxy correspondant par traitement préalable avec du zinc métallique. Ainsi différents dérivés benzyliques ont pu être additionnés sur des oxabenzonorbornadiènes en présence d'un complexe de palladium portant un ligand phosphine-oxazolidine (ligand utilisé dans l'étude initiale de Mark Lautens) avec des rendements compris entre 20 et 76% et des sélectivités allant jusqu'à 96% *e.e.* (Schéma 13).

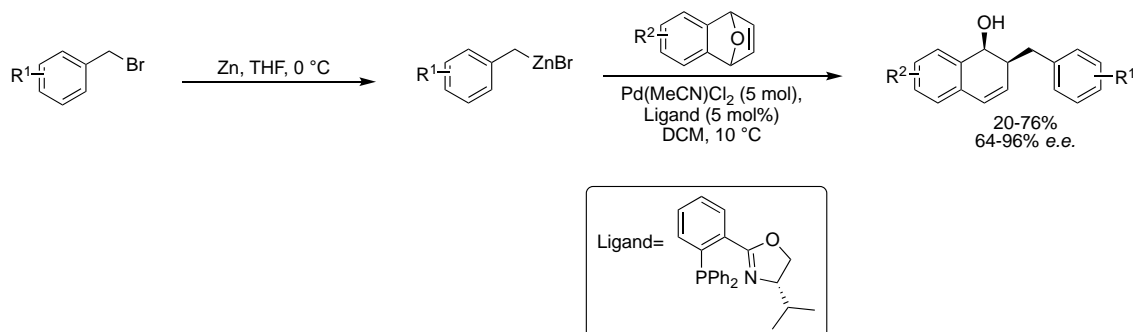


Schéma 13 : Réaction d'ouverture d'oxabenzonorbornadiène par des dérivés benzyliques décrite par Hou et coll.

## II.2 Réactions d'alkylation catalysées par un complexe de cuivre

Les complexes de cuivre ont aussi été intensivement utilisés pour des réactions d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes. La particularité et l'intérêt des procédés décrits avec ces complexes de cuivre résident dans la formation du produit *anti* contrairement aux complexes de palladium qui conduisent à la formation exclusive du produit *syn*. En 2002, Feringa et coll. ont publié une étude dans laquelle ils décrivent une réaction d'ouverture asymétrique alkylante d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de cuivre en présence d'un ligand

<sup>30</sup> Li, M.; Yan, X-X.; Hong, W.; Zhu, X-Z.; Cao, B-X.; Sun, J.; Hou, X-L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2833-2835.

phosphoramidite et en utilisant des composés organozinciques comme nucléophiles.<sup>31</sup> Des rendements allant jusqu'à 98% et des excès énantiomériques de 99% avec un ratio de 99/1 en faveur du composé *anti* ont été obtenus (Schéma 15). Comme lors des études précédentes, une différence de réactivité a été observée suivant l'organozincique utilisé. Ainsi un rendement faible a été noté lors de l'utilisation de diméthylzinc (17% de rendement) de même que pour le diisopropylzinc (55%). Des études mécanistiques ont montré le passage par une insertion du complexe de cuivre dans la liaison carbone-oxygène suivi de la formation d'un intermédiaire  $\pi$ -allylique. Une élimination réductrice avec rétention de configuration entrainerait la formation du composé *anti* (Schéma 14).

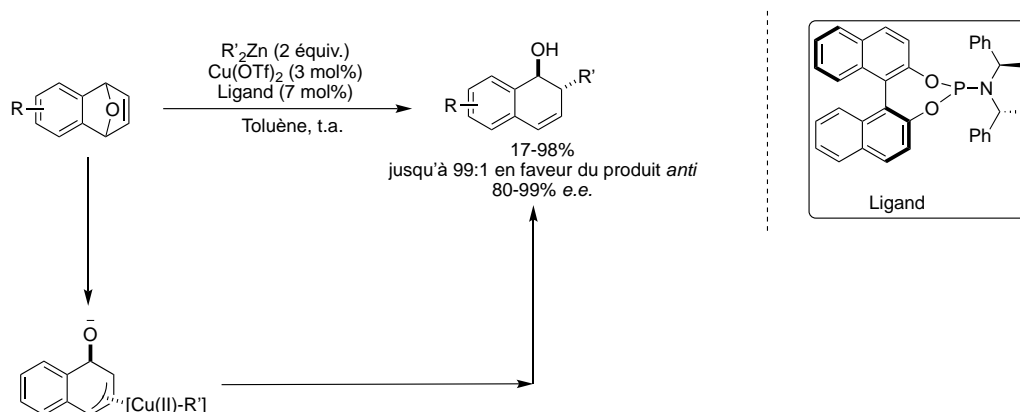


Schéma 14 : Réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes par des organozinciques décrite par Feringa et coll.

Par la suite, les mêmes auteurs ont décrit une réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiène catalysée par un complexe de cuivre en présence d'organolithiens.<sup>32</sup> Dans ce système catalytique, la taille de la chaîne carbonée n'a que peu d'influence sur la réactivité et la sélectivité. Les composés 1,2-dihydronaphthols alkylés ont été isolés avec des rendements compris entre 65 et 96% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 98% (Schéma 15).

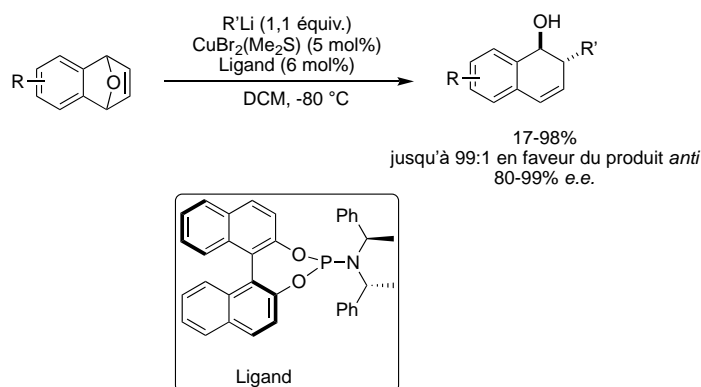


Schéma 15 : Réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiène décrite par Feringa et coll.

<sup>31</sup> Bertozzi, F.; Pineschi, M.; Macchia, F.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2703-2705.

<sup>32</sup> Bos, P. H.; Rudolph, A.; Pérez, M.; Fananas-Mastral, M.; Harutyunyan, S. R.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1748-1750.

Malgré ces très bons résultats, les dérivés organozinciques se sont montrés très peu réactifs et nécessitent l'utilisation de 1,1 équivalents de triflate de zinc pour activer le pont oxygéné. Dans le but de diversifier les nucléophiles carbonés utilisables et accessibles pour cette réaction, le groupe de Zhou a décrit en 2005 une réaction d'ouverture alkylante avec des réactifs de Grignards.<sup>33</sup> Les produits d'ouverture correspondants ont été isolés avec des rendements compris entre 54 et 90% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 88% (Schéma 16). Il a été remarqué dans cette étude que la nature de l'atome d'halogène du réactif de Grignard influençait de façon drastique l'énantiosélectivité. Un excès énantiomérique de 11% a été obtenu avec l'ion chlorure et de 43% pour l'ion iodure. Comme avec les zinciques, la taille du groupement alkyl utilisé influence également la sélectivité observée. L'ajout d'une quantité catalytique de tetrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate de sodium (NaBArF) a amélioré l'activité du système catalytique en générant un complexe de cuivre cationique plus réactif. Des rendements compris entre 71 et 95% et des énantiosélectivités allant jusqu'à 93% ont été obtenus (Schéma 16).<sup>34</sup> Avec ce système, la nature de l'atome d'halogène sur le réactif de Grignard ainsi que la longueur de la chaîne carbonée modifient peu la réactivité et la sélectivité. Il est à noter que des versions racémiques de la réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes et de leurs analogues azotés par des réactifs de Grignard catalysées par des complexes de cuivre avaient déjà été mises au point par le groupe de Carretero.<sup>35</sup>

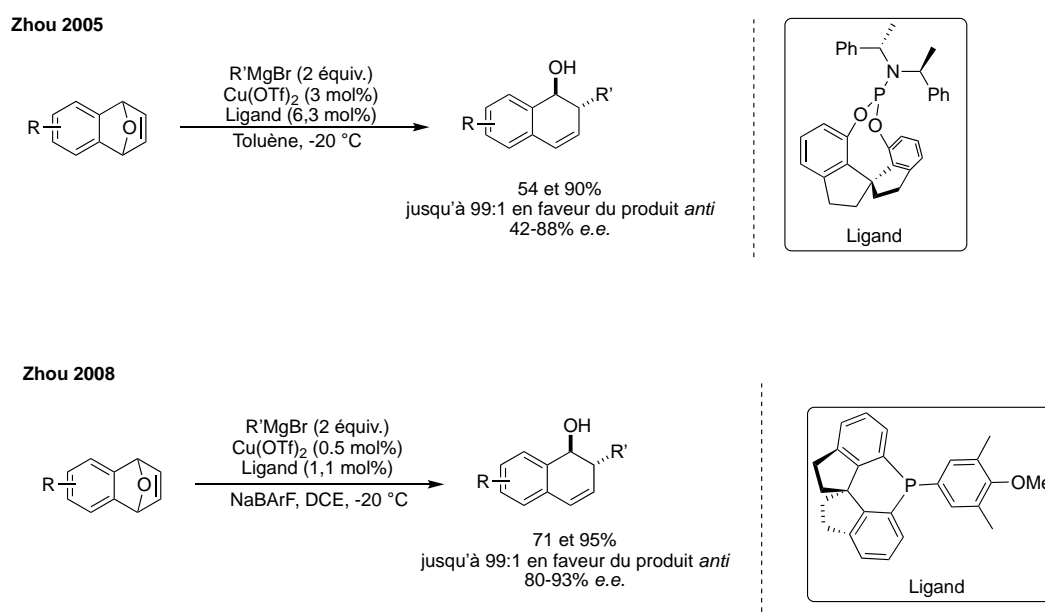


Schéma 16. Réactions d'ouverture alkylantes d'oxabenzonorbornadiènes par des réactifs de Grignard catalysées par un complexe de cuivre.

<sup>33</sup> Zhang, W.; Wang, L-X.; Shi, W-J.; Zhou, Q-L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3734-3736.

<sup>34</sup> Zhang, W.; Zhu, S-F.; Qiao, X-C.; Zhou, Q-L. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 2105-2111.

<sup>35</sup> Arrayas, R. G.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *Synthesis*, **2006**, 1205-1219.

## II.3 Réactions d'alkylation catalysées par un complexe de Rhodium

Les complexes de rhodium ont également été utilisés dans les réactions d'ouverture d'oxabenzonorbornadiènes. Ces derniers permettent une attaque nucléophile de type  $S_N2'$  conduisant à la formation du produit *anti*. Cette réactivité unique permet aussi l'utilisation de différents types de nucléophiles carbonés. Le groupe de Mark Lautens a décrit une réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes par des malonates catalysée par un complexe de rhodium.<sup>36</sup> Dans cette étude, il a été remarqué que l'anion sur le complexe de rhodium influençait grandement la réactivité. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec les ions iodure et fluorure. La raison de cette différence pourrait être liée aux propriétés coordinantes des malonates. Ainsi des complexes de type [Rh]-I ou [Rh]-F serait plus robustes, le remplacement de l'halogénure par un ion carboxylate serait plus difficile et donc la réactivité serait plus importante. Différents malonates ont pu être additionnés avec des rendements allant jusqu'à 95% et des excès énantiomériques atteignant 98%. Cette méthodologie a aussi été appliquée sur des dérivés de l'acide de Meldrum pour conduire à la formation de la lactone correspondante avec de très bons rendements et énantiosélectivités (Schéma 17).

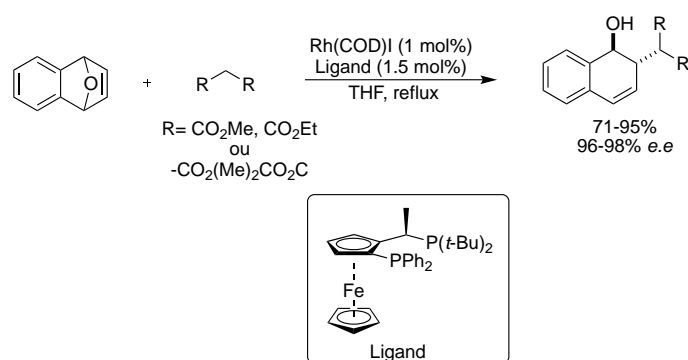


Schéma 17 : Réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de rhodium.

Le mécanisme proposé est le suivant : initialement une *exo*-coordination de l'alcène sur le complexe de rhodium suivi d'une addition oxydante dans la liaison C-O du pont oxygéné conduirait à la formation de l'intermédiaire **A**. Une attaque nucléophile de type  $S_N2'$  suivie d'une protonation conduirait à la formation du dérivé 1,2-dihydronaphthol alkylé correspondant (Schéma 18).

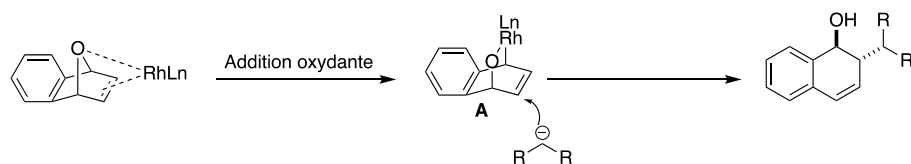


Schéma 18. Mécanisme de la réaction d'ouverture alkylante d'oxabenzonorbornadiène par des malonates.

Dans la continuité de ces travaux et afin d'étendre cette réaction d'ouverture à de nouveaux nucléophiles, le groupe de Lautens a décrit une réaction d'ouverture alkylante par des éthers d'énols

<sup>36</sup> Lautens, M.; Fagnou, K.; Yang, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14884-14892.



silylés.<sup>37</sup> En présence d'un complexe de rhodium à ligand de type JosiPhos, différents éthers d'énols silylés ont été additions avec des rendements compris entre 32 et 92% et des ratios énantiomériques allant jusqu'à 99:1 (Schéma 19). Les éthers d'énols silylés préparés à partir de cétones aromatiques ont conduit aux meilleurs rendements. La même approche a été utilisée pour l'ouverture des dérivés azabenzonorbornadiènes, mais il a été nécessaire de modifier le ligand chiral et utiliser la MandyPhos (Schéma 19). D'autre part, le groupe protecteur présent sur l'atome modifie énormément la réactivité et les meilleurs résultats ont été obtenus pour les azabenzonorbornadiènes *N*-tosylés. Les dérivés *N*-Boc protégés n'ont donné lieu à aucune réactivité. L'utilisation d'additif tel que le triflate de zinc dans certains cas a été nécessaire pour obtenir de bonnes réactivités.

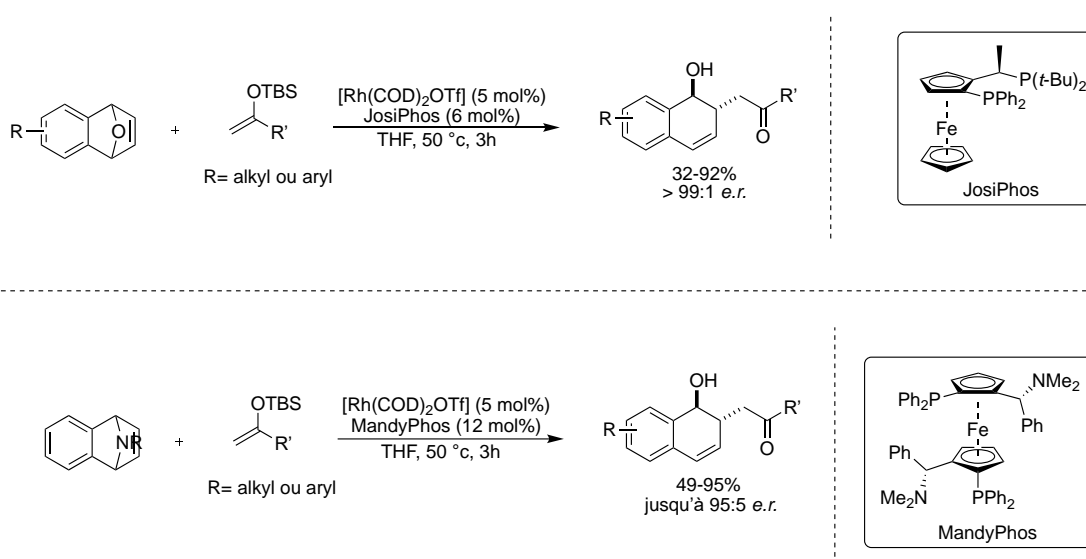


Schéma 19 : Réaction d'alkylation d'oxa- et azabenzonorbornadiènes avec des éthers d'énols silylés.

L'anthrone peut être engagée aussi comme carbo-nucléophile.<sup>38</sup> Lors des premières études avec la première génération de complexe de rhodium, le  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  associé à un ligand de type JosiPhos, deux produits d'addition 1,2 et 1,4 (13 :1) avaient été obtenus avec des rendements et excès énantiomériques modérés. L'utilisation de la deuxième et troisième génération de complexe de rhodium (à savoir les complexes  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{I}]_2$  et  $[\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}]$  respectivement) avait conduit à une dégradation de l'oxabenzonorbornadiène. La mise au point d'une quatrième génération de catalyseur, le complexe de rhodium  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ , a permis d'alkyler des oxabenzonorbornadiènes avec des dérivés de l'anthrone. Différents oxabenzonorbornadiènes substitués ont été fonctionnalisés avec des rendements allant jusqu'à 99% et 98% d'excès énantiomériques (Schéma 20). Une grande influence sur la régiosélectivité a été observée pour les oxabenzonorbornadiènes portant des substituants électrodonneurs. Une augmentation de la charge catalytique de rhodium a été nécessaire pour obtenir de bons rendements avec les oxabenzonorbornadiènes portant des groupements électroattracteurs. La

<sup>37</sup> Zhang, L.; Le, C. M.; Lautens M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5951-5954.

<sup>38</sup> Loh, C. C. J.; Fang, H.; Peters, B.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13883-13887.

principale limitation de cette méthodologie vient du fait qu'elle n'est applicable qu'aux dérivés oxabicycliques de type oxabenzonorbornadiène.

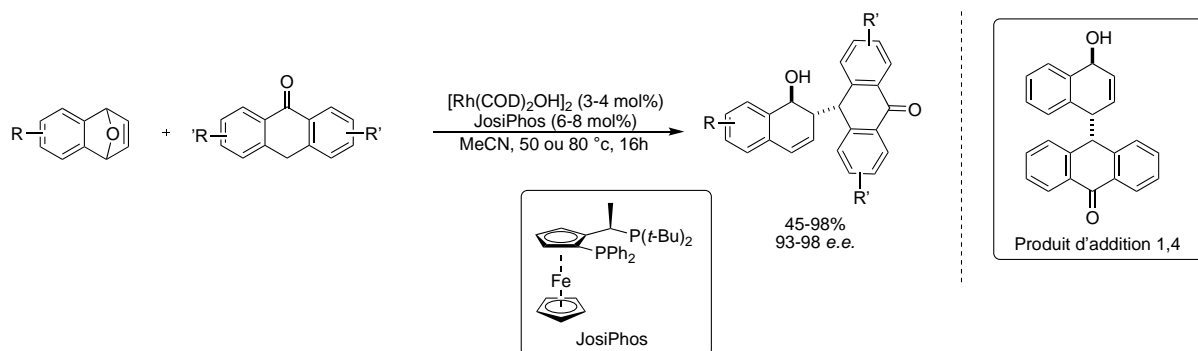


Schéma 20 : Réaction d'alkylation d'oxabenzonorbornadiènes par des dérivés de l'anthrone catalysée par un complexe de rhodium.

Le mécanisme proposé est résumé dans le Schéma 21. Le dimère de rhodium dans les solvants coordinants conduit au complexe **A**. Celui-ci pourrait s'insérer dans la liaison C-O du pont oxygéné pour conduire à l'intermédiaire de Rh(III) **B**. Un transfert de proton entre l'oxabenzonorbornadiène et l'anthrone conduirait à l'alcoolate **D** et à l'espèce protonée **C**. Une réaction de type  $S_N2'$  conduirait à la formation du produit désiré avec régénération du complexe de rhodium actif. La formation du produit d'addition 1,4 se ferait après isomérisation de **C** en **E** (non décrit) suivie d'une attaque nucléophile de l'intermédiaire **D**.

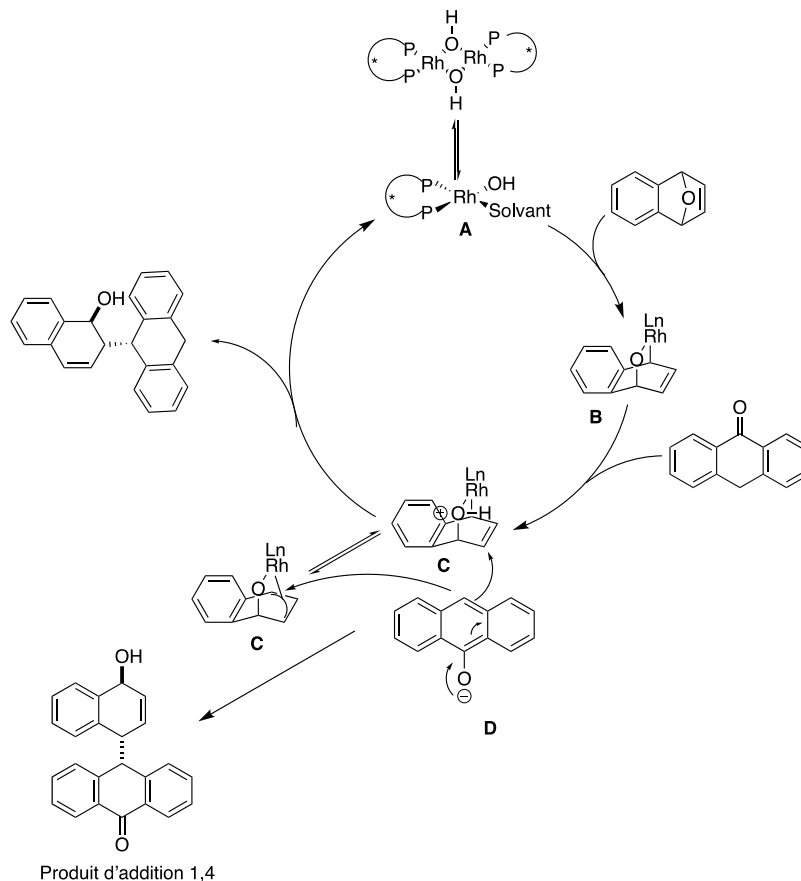


Schéma 21 : Mécanisme de la réaction entre l'oxabenzonorbornadiène et l'anthrone catalysée par un complexe de rhodium.

Plus tard, cette génération de catalyseur de rhodium a permis d'introduire des dérivés de type benzocoumarine.<sup>39</sup> Ces motifs sont présents dans plusieurs molécules naturelles et le caractère nucléophile sur la position  $\gamma$  avait déjà été mis à profit dans d'autres types de réactions.<sup>40</sup> En présence du complexe de rhodium  $[\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OH}]_2$  et d'un ligand de type JosiPhos, différents oxabenzonorbornadiènes ont été alkylés avec des rendements compris entre 40 et 98% et d'excellentes sélectivités (Schéma 22). Les propriétés électroniques des substituants sur le noyau aromatique de l'oxabenzonorbornadiène n'ont pas eu une grande influence sur la réactivité et la sélectivité. Par contre, la nature du groupement fonctionnel **X** présent sur la position  $\alpha$  de la benzocoumarine influence la réactivité. En effet, la nature de **X** modifie la valeur du  $\text{p}K_a$  du groupement méthyle sur la position  $\gamma$ . Les meilleurs résultats ont été atteints avec le groupement de type nitrile. Des baisses de rendements ont été notées pour des groupements de type amides et esters. Avec les acides carboxyliques, en plus du produit d'ouverture résultant de l'attaque par l'atome de carbone habituellement observée, le produit d'ouverture correspondant à l'attaque par l'atome d'oxygène de l'acide a également été observée.

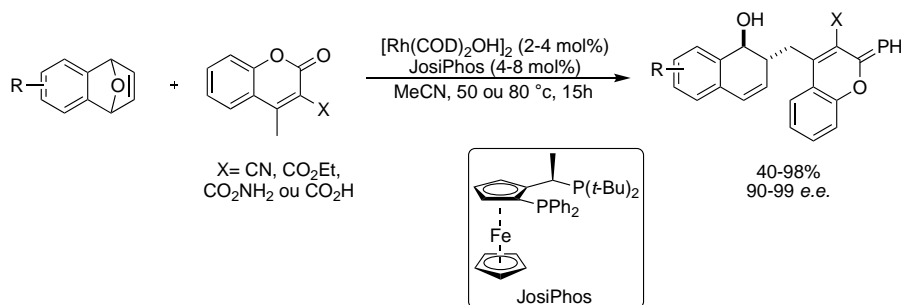


Schéma 22 : Réaction d'addition de benzocoumarines sur les oxabenzonorbornadiènes décrite par Lautens et coll.

## II.4 Autres réactions d'alkylation

Récemment, Yang et Yoshikai ont développé une réaction d'alkylation d'oxabenzonorbornadiènes par des cyclopropanols *via* la fragmentation du cyclopropane.<sup>41</sup> Deux systèmes catalytiques ont été développés : le premier système, composé de  $\text{CoCl}_2$  et de  $(R,R)$ -BDPP, conduit à la réaction d'alkylation avec ouverture de l'oxabenzonorbornadiène alors que le deuxième système, composé de  $\text{Co}(\text{OAc})_2/(R,R)$ -BDPP dans le méthanol conduit à la formation du produit d'hydroalkylation (Schéma 23). Cette différence de réactivité basée sur la nature de l'anion présent sur le complexe de cobalt a été étudiée par les auteurs. La réaction a été effectuée avec le premier système catalytique en présence d'une quantité catalytique de différents carboxylates. L'inversion de la sélectivité en faveur de produit d'hydroalkylation a été confirmée. Ces résultats prouvent le rôle des anions dans le contrôle de la réactivité et pourraient s'expliquer par le fait que la présence d'un site vacant sur le complexe de cobalt est nécessaire pour l'étape de  $\beta$ -oxygène élimination. En présence

<sup>39</sup> Loh, C. C. J.; Schmid, M.; Peters, B.; Fang, X.; Lautens M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4600-4604.

<sup>40</sup> (a) Jana, R.; Partridge, J. J.; Tunge, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5157-5161. (b) Chen, M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12172-2176.

<sup>41</sup> Yang, J.; Sekiguchi, Y.; Yoshikai, N. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5638-5644.

d'ions carboxylates, ce site pourrait être occupé par les doublets non liants d'un atome d'oxygène. Les deux systèmes catalytiques ont été appliqués à différents oxabenzonorbornadiènes. Les produits d'alkylation ont été isolés avec des rendements compris entre 62 et 98% avec d'excellents ratios énantiosélectifs. Les azabenzonorbornadiènes ou les dérivés oxabicycliques moins réactifs ne conduisent à aucune conversion dans ces conditions. Les produits d'hydroalkylation ont été isolés aussi avec d'excellents rendements et ratios énantiosélectifs et l'application de ce système catalytique aux azabenzonorbornadiènes ou aux dérivés oxabicycliques moins réactifs a conduit aux produits d'hydroalkylation correspondants (Schéma 23).

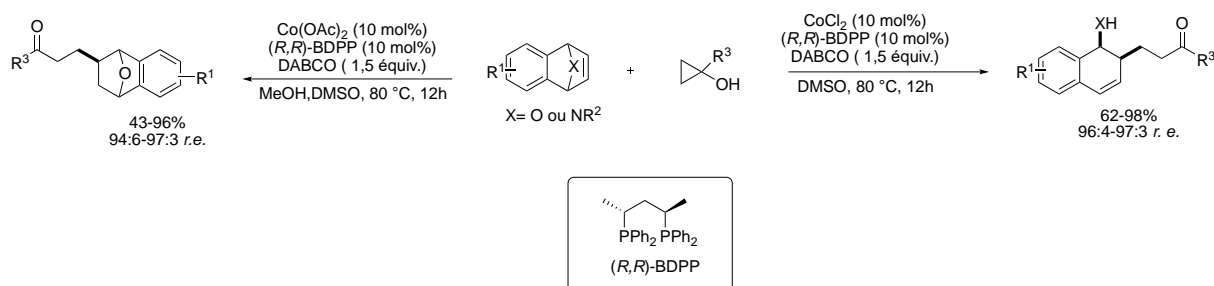


Schéma 23 : Réaction d'alkylation d'oxabenzonorbornadiènes par des cyclopropanols décrite par Yoshikai et coll.

Le mécanisme proposé est le suivant : en présence de DABCO, le complexe de cobalt formerait l'intermédiaire **A** suivi d'une étape d'ouverture de cycle pour conduire à l'intermédiaire de Co(II) **B**. Une étape de carbométallation de l'alcène conduirait à l'intermédiaire **C** qui, après une étape de  $\beta$ -oxygène élimination, conduirait au produit d'ouverture. En présence d'acide carboxylique formé à partir d'ion acétate présent dans le milieu, **C** subirait une protonolyse pour conduire aux produits d'hydroalkylation (Schéma 24).

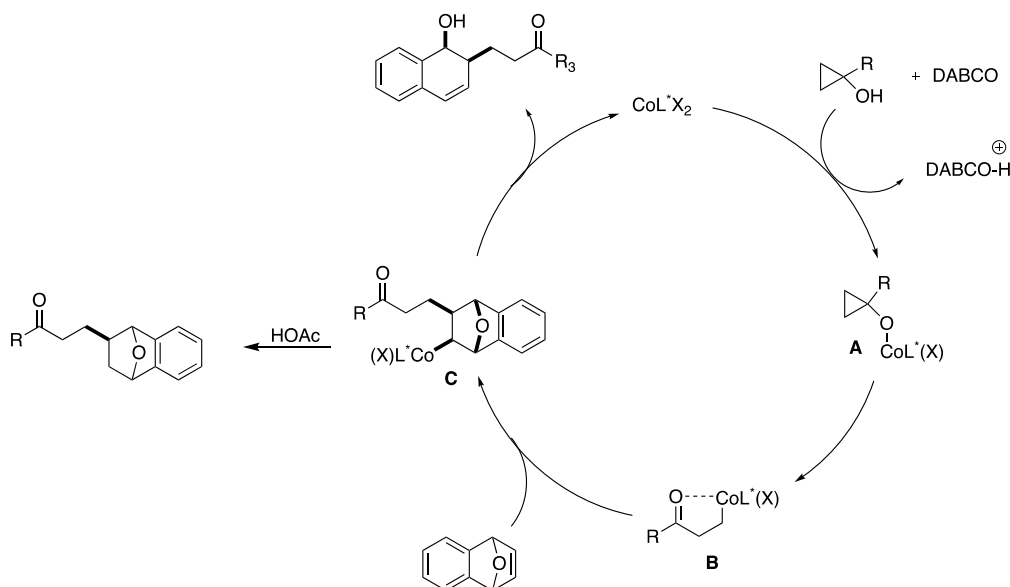


Schéma 24 : Mécanisme proposé par Yoshikai et coll.

### III- Réactions d'arylation

#### III.1 Réactions d'arylation catalysées par des complexes de palladium

##### *III.1.1 Réactions d'arylation catalysées par un complexe de palladium (II)*

La première réaction d'arylation énantiosélective d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de palladium a été développée par Fiaud en 1995.<sup>42</sup> Lors des études d'optimisation deux produits différents correspondant au produit d'ouverture alkylante et au produit d'hydroalkylation ont été obtenus. La nature du ligand et de la source de phényle influent sur la sélectivité. Le système catalytique utilisant le (*R*)-BINAP et le triflate de phényle a donné le produit d'ouverture avec les meilleurs excès énantiomériques mais avec un faible rendement (Schéma 25). Il est important de noter que la source de palladium n'a pas été précisée par les auteurs.

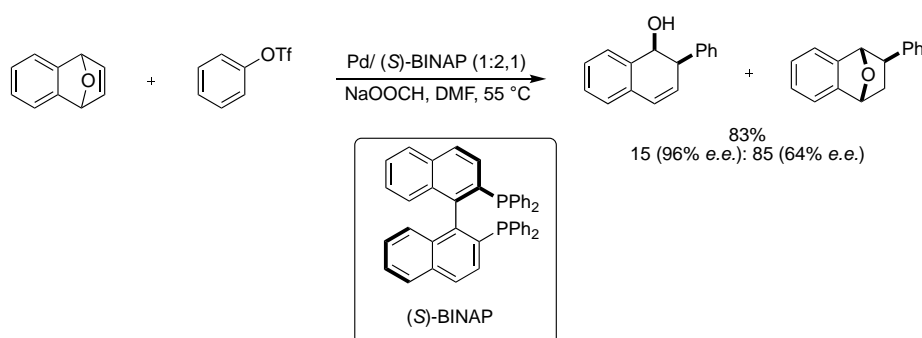


Schéma 25 : Réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de palladium décrite par Fiaud et coll.

Par la suite, plusieurs groupes se sont intéressés à la réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par des complexes de palladium. Dans la plupart des études les nucléophiles utilisés sont des acides boroniques, connus pour leur stabilité et leur réactivité en présence des complexes de palladium. Le groupe du Pr Lautens a décrit la première réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiènes par des acides boroniques.<sup>43</sup> L'association entre le Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et le (*S*)-Tol-BINAP dans le THF a permis d'obtenir 95% de conversion et 67% *e.e.*. Le changement de solvant du THF au méthanol a amélioré non seulement la cinétique de la réaction (1 h au lieu de 29 h) mais aussi les excès énantiomériques (88%, Schéma 26). L'utilisation de bases de Bronsted ou de Lewis est souvent requise dans les réactions impliquant des acides boroniques pour activer ces derniers. Dans le cas présent, elles ne sont pas nécessaires mais elles accélèrent considérablement la réaction. Concernant le mécanisme, les étapes clés seraient une transmétallation suivie d'une carbopalladation et d'une  $\beta$ -oxygène élimination.

<sup>42</sup> Moinet, C.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 2051-2052.

<sup>43</sup> Lautens, M.; Dockendorff, C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3695-3698.

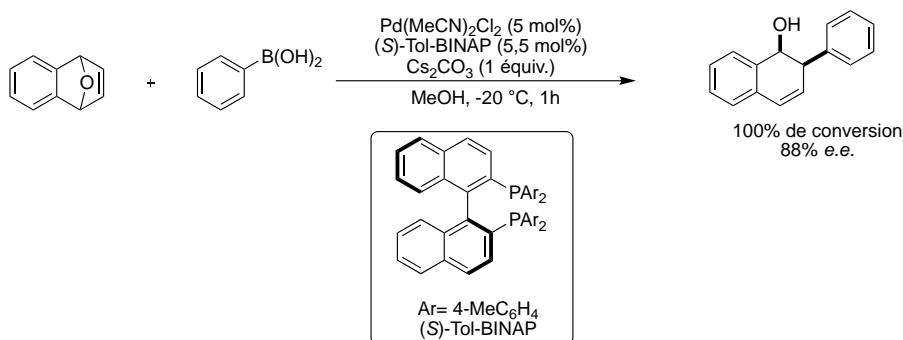


Schéma 26: Réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de palladium décrite par Lautens et coll.

Cette méthodologie a par la suite été appliquée pour une réaction d'arylation d'azabenzonorbornadiène (Schéma 27). Le produit correspondant a été utilisé comme intermédiaire clé lors la synthèse totale de benzo[c]phénantridines.<sup>44</sup> Ces dérivés sont connus pour leurs propriétés biologiques notamment anticancéreuses.<sup>45</sup>

<sup>44</sup> Fleming, M. J.; McManus, H. A.; Rudolph, A.; Chan, W. H.; Ruiz, J.; Dockendorff, C.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2112 – 2124.

<sup>45</sup> Nowicky, J. W.; Manolakis, G.; Meijer, D.; Vatanasapt, V.; Brzosko, W. J. *Drugs Exp. Clin. Res.* **1992**, *1*.

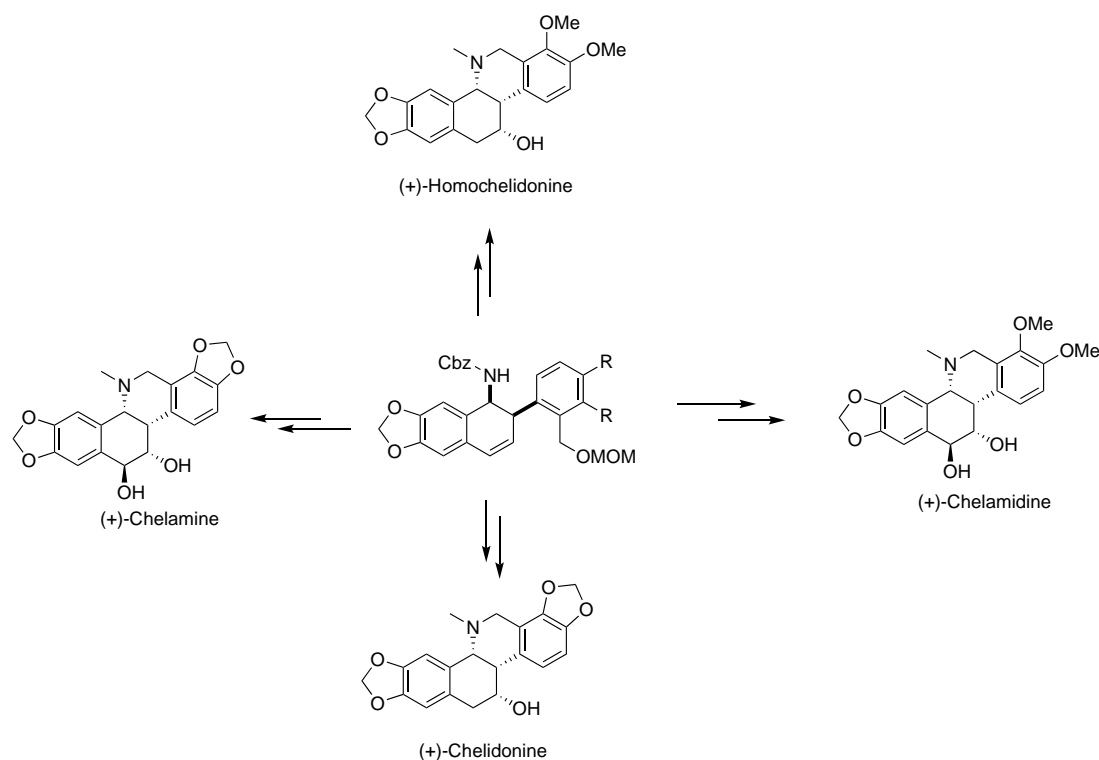
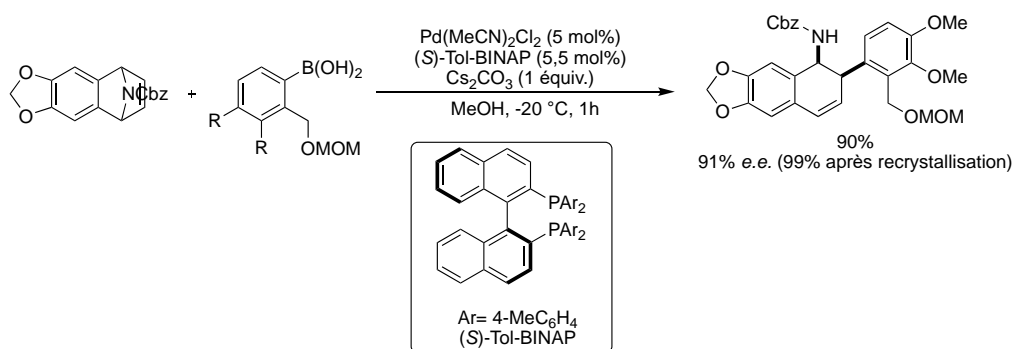


Schéma 27 : Synthèse de produits naturels par réaction d'ouverture d'azabenzonorbornadiènes décrite par Lautens et coll.

Le groupe de Hou a mis au point un système catalytique pour la réaction d'arylation basée sur un complexe palladacycle chiral.<sup>46</sup> Lors des études d'optimisation, les auteurs ont noté que seuls les complexes palladacycles portant des phosphines donnaient une bonne réactivité. Les meilleures sélectivités ont été obtenus lors de l'utilisation du pallacycle portant un  $(S)\text{-H-MOP}$  comme ligand (Schéma 28). La substitution sur le noyau aromatique de l'oxabenzonorbornadiène a une faible influence sur la réactivité. En revanche, une meilleure énantiosélectivité a été obtenu pour l'oxabenzonorbornadiène substitué par des groupements électron attracteurs (83% e.e.).

<sup>46</sup> Zhang, T-K.; Mo, D-L.; Dai, L-X.; Hou, X-L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3689-3692.

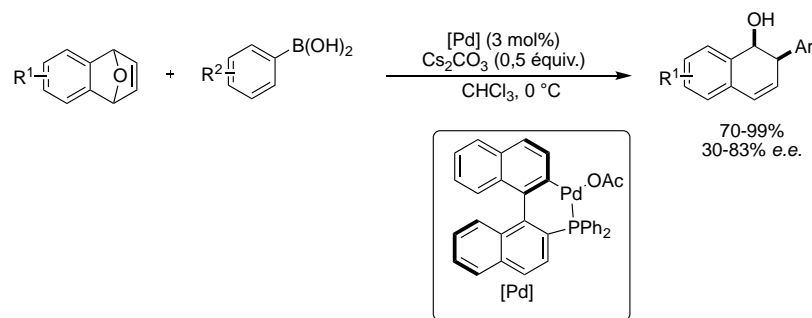


Schéma 28 : Réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiène décrite par Hou et coll.

Afin d'étendre la réaction d'arylation pallado-catalysée à différents azabenzonorbornadiènes, le groupe de Fan a développé un système catalytique adapté à ces substrats.<sup>47</sup> Le système catalytique se compose d'un complexe de palladium à ligand phosphoré, le (*R*)-BINAP, en présence de triflate de zinc qui joue le rôle d'acide de Lewis pour activer le pont azoté. Différents oxa- et azabenzonorbornadiènes ont été arylés avec des rendements compris entre 26 et 99% avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99% (Schéma 29). Parmi les systèmes catalytiques de palladium décrits pour la réaction d'arylation d'oxa- et d'azabenzonorbornadiènes, ce dernier est le plus efficace décrit à ce jour.

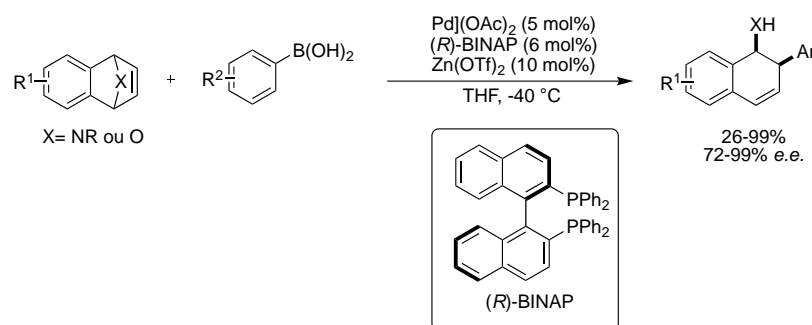


Schéma 29 : Réaction d'arylation d'aza- et d'oxabenzonorbornadiènes décrite par Fan et coll.

### III.1.2 Réactions d'arylation catalysées un complexe de palladium (0) :

En 2013 le groupe de Zhu a décrit une réaction d'arylation d'azabenzonorbornadiènes par des dérivés iodoaryles, *ortho*-substitués par un groupement ester, catalysée par un complexe de palladium(0).<sup>48</sup> Le produit isolé correspond à l'ouverture de l'azabenzonorbornadiène suivie d'une lactamisation intramoléculaire. Un complexe de palladium à ligand spirocyclique a conduit aux meilleurs excès énantiomériques (Schéma 30). Le groupement protecteur présent sur l'atome d'azote a eu une influence notable sur la réactivité et les azabenzonorbornadiènes *N*-Boc protégés ont donné les meilleurs résultats. Les produits d'ouverture ont été utilisés comme intermédiaire dans la synthèse de (+)-Chelidonine avec succès.

<sup>47</sup> Zhang, W.; Chen, J.; Zeng, G.; Yang, F.; Xu, J.; Sun, W.; Shinde, M. V.; Fan, B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2641–2647.

<sup>48</sup> Huang, K-L.; Guo, C.; Cheng, L-J.; Xie, L-G.; Zhou, Q-L.; Xu, X-H.; Zhu, S-F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2833 – 2838.



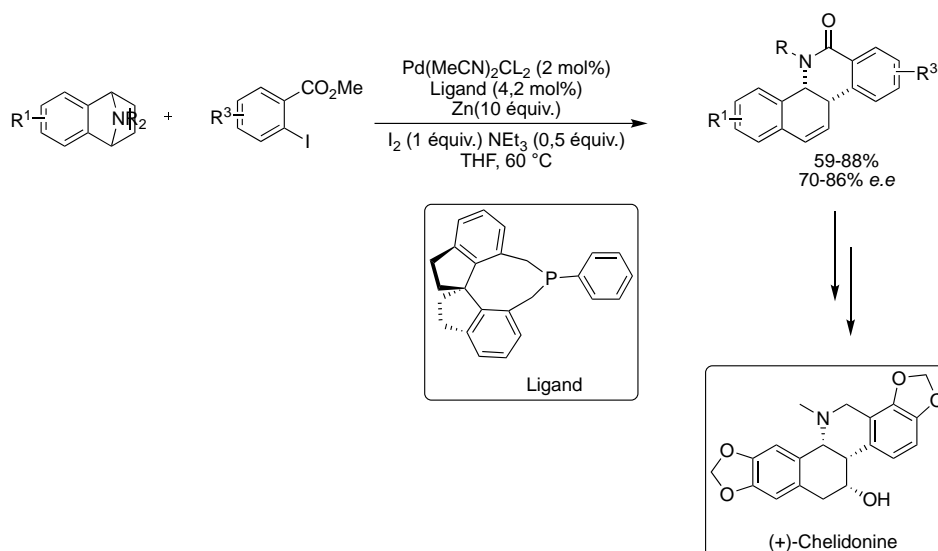


Schéma 30 : Réaction d'arylation d'azabenzonorbornadiènes décrite par Zhu et coll.

### III.2 Réactions d'arylation catalysées par un complexe de rhodium

Les réactions d'arylations énantiosélectives d'oxabenzonorbornadiènes catalysées par un complexe de rhodium ont été intensivement étudiées par le groupe du Pr Lautens.<sup>49</sup> En utilisant l'acide phénylboronique comme source d'aryle, de bons résultats ont été obtenus avec les dérivés oxabicycliques de type [2.2.1] en présence de 2,5 mol% de  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  à ligand de type JosiPhos. L'utilisation de ces conditions sur les oxabenzonorbornadiènes a donné un mélange complexe. Des bons résultats ont été obtenus lors de l'utilisation d'un ester boronique comme source de phényle (78% de rendement et 91% *e.e.*) (Schéma 31). La réaction a conduit à la formation exclusive du produit *syn* indiquant le passage par un mécanisme différents de ceux décrits précédemment lors des réactions d'alkylation catalysées par un complexe de rhodium. Une étape de carborhodation suivie d'une  $\beta$ -oxygène élimination seraient les étapes clés de ce mécanisme.

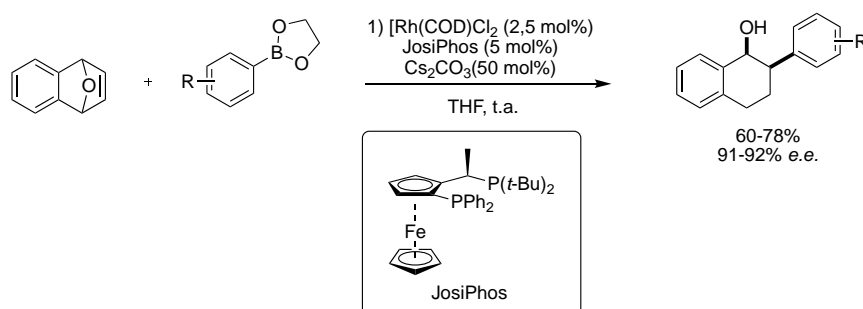


Schéma 31 : Réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiènes décrite par Lautens et coll.

Cette méthodologie a par la suite été utilisée dans plusieurs séquences réactionnelles multi étapes pour la synthèse de molécules biologiquement actives, telle que les 1-aminotétralines très utilisés

<sup>49</sup> Lautens, M.; Dockendorff, C.; Fagnou, K.; Malicki, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1311-1314.

en chimie médicinale comme analgésique (Démérol, Dolantine par exemple) ou encore dans le traitement d'addiction (méthadone, buprénorphine) (Schéma 32).<sup>50</sup>

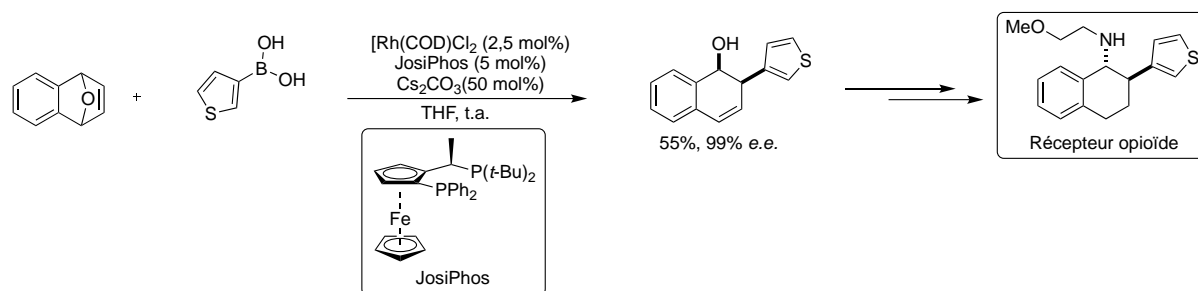


Schéma 32 : Synthèse de récepteur opioïde décrite par Lautens et coll.

Ce système catalytique a aussi été utilisé lors de la synthèse de tétralines chirales impliquant aussi une étape diastéréosélective d'alkylation de Friedel-Craft inter- et intramoléculaire.<sup>51</sup> Le produit d'ouverture est soumis à une réaction de réduction suivie d'une étape d'alkylation de Friedel-Craft en présence d'AlCl<sub>3</sub> ou HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> (Schéma 33). Les réactions de Friedel-Craft intermoléculaires ont donné majoritairement les produits *trans* tandis que la variante intramoléculaire a produit exclusivement les produits *cis*.

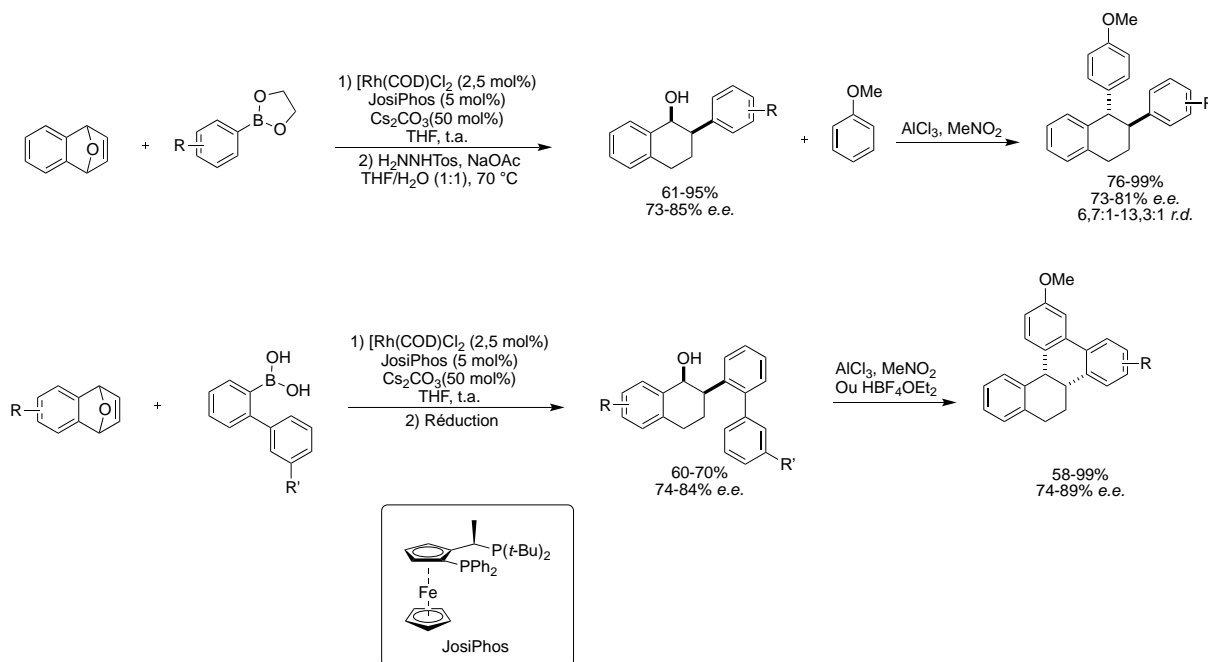


Schéma 33 : Synthèse de tétralines chirales décrite par Lautens et coll.

Dans une procédure « one-pot » en deux étapes, le groupe de Lautens a mis au point une synthèse de dérivés dihydrobenzofuranes avec comme première étape une réaction d'arylation.<sup>52</sup> La procédure utilise les conditions de la réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiènes par un dérivé

<sup>50</sup> Dockendorff, C.; Jin, S.; Olsen, M.; Lautens, M.; Coupal, M.; Hodzic, L.; Spear, N.; Payza, K.; Walpole, C.; Tomaszewski, M. *J. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1228-1232.

<sup>51</sup> Tsoung, J.; Kramer, K.; Zajdlík, A.; Liebert, C.; Lautens, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9031-9045.

<sup>52</sup> Tsui, G. C.; Tsoung, J.; Dougan, P.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5542-5545.

d'acide phénylboronique *ortho*-chloré catalysée par le système Rh/JosiPhos combinée avec une réaction de couplage intramoléculaire pallado-catalysée. Des études pour effectuer la réaction dans une procédure « one-pot » ont donné de faibles rendements avec des énantiosélectivités modérées. Des études ont été menées afin de déterminer les raisons de ces faibles résultats et celles-ci ont montré que le système catalytique de palladium ne catalysait pas la réaction d'arylation réfutant une compétition entre la réaction d'arylation pallado-catalysée et celle catalysée par le complexe de rhodium. L'autre raison proposée par les auteurs est la formation d'un complexe de Pd/Josiphos qui diminuerait l'activité catalytique du complexe Rh/JosiPhos. Le dérivé dihydrobenzofurane a été isolé en deux étapes avec un rendement de 67% et des excès énantiomériques de 96% (Schéma 34).

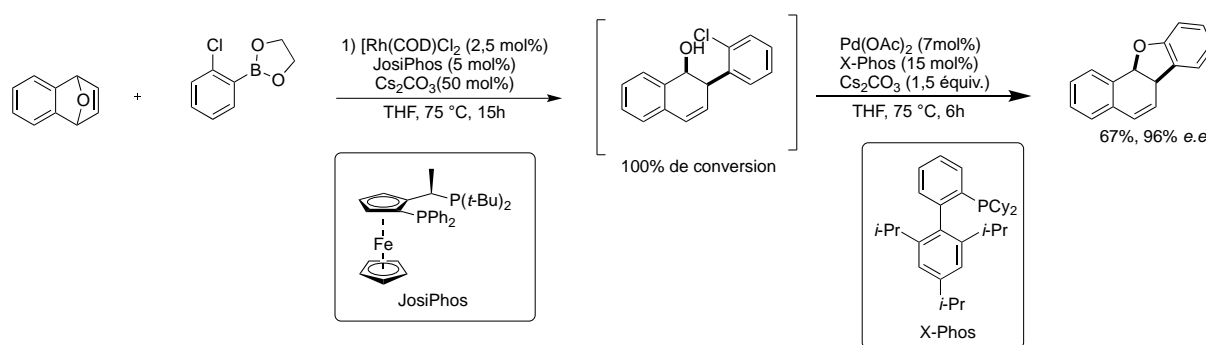


Schéma 34 : Synthèse de dihydrobenzofuranes décrite par Lautens et coll.

### III.3 Réactions d'arylation catalysées par un complexe de nickel

En 2014, Yang et Long ont décrit une réaction d'arylation d'oxabenzonornbornadiènes avec des acides phénylboroniques catalysée par un complexe de nickel.<sup>53</sup> En présence de Ni(COD)<sub>2</sub> et de (*S,S*)-Me-DuPhos, des rendements compris entre 40 et 99% et d'excellents excès énantiomériques ont été obtenus (Schéma 35).

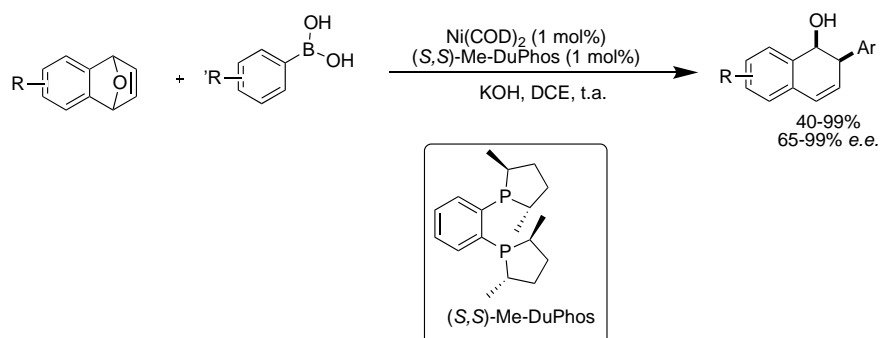


Schéma 35 : Réaction d'arylation d'oxabenzonornbornadiènes catalysée par un complexe de nickel.

Le mécanisme proposé est résumé dans le Schéma 36. La première étape serait une addition oxydante du complexe de nickel sur l'oxabenzonornbornadiène pour former un complexe de nickel  $\pi$ -

<sup>53</sup> Zeng, Z.; Yang, D.; Long, Y.; Pan, X.; Huang, G.; Zuo, X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5249-5257.

allylique **A**. Une transmétallation après activation de l'acide boronique par la base présente dans le milieu, suivie d'une élimination réductrice conduirait à la formation du produit d'ouverture.

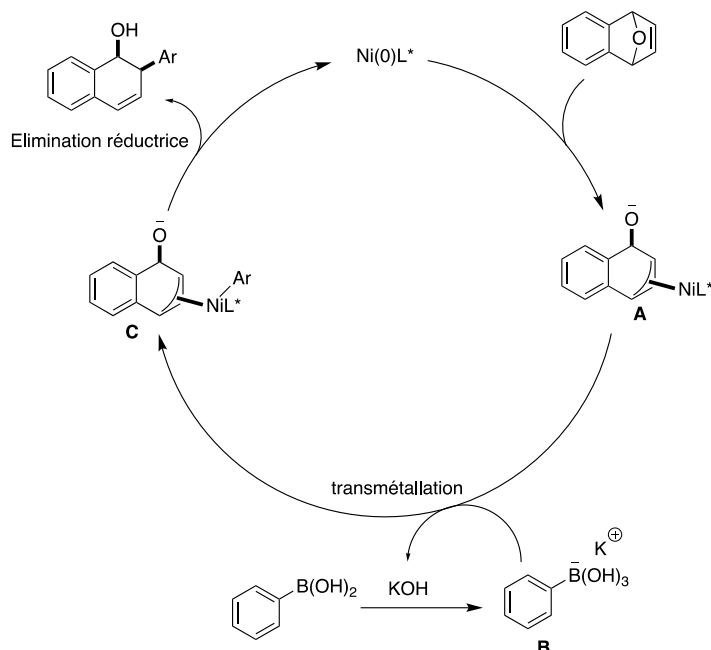


Schéma 36 : Mécanisme proposé pour la réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiène catalysée par un complexe de nickel.

### III.4 Réactions d'arylation catalysées par un complexe de platine

La même année le groupe de Yang a mis au point un système catalytique à base de platine.<sup>54</sup> En présence de 2,5 mol% de Pt(COD)Cl<sub>2</sub> et de 2,5 mol% de (*S*)-DM-SEGPHOS, les oxabenzonorbornadiènes arylés ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 97% et des sélectivités allant jusqu'à 89% (Schéma 37). D'un point de vue mécanistique, le complexe de platine réagirait comme le palladium par carbométallation suivie d'une  $\beta$ -oxygène élimination pour conduire aux dérivés arylés.

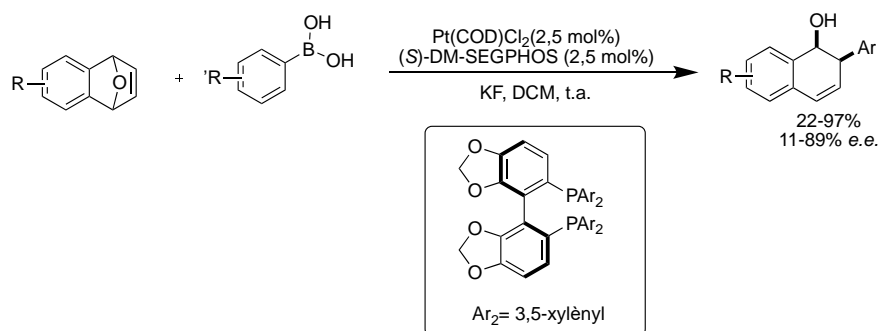


Schéma 37 : Réaction d'arylation d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de platine.

<sup>54</sup> Pan, X.; Huang, G.; Long, Y.; Zuo, X.; Xu, X.; Gu, F.; Yang, D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 187-196.

### III.5 Autres réactions d'arylation

En 2018, le groupe de Fan a décrit une réaction d'arylation d'oxa- et azabenzonorbornadiènes de type Friedel-Craft par des anilines.<sup>55</sup> Les meilleurs rendements ont été obtenus avec l'association entre le complexe  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{SbF}_6$  et la (*R*)-difluoroPhos. Différents oxa- et azabenzonorbornadiènes ont été arylés avec différentes anilines avec des rendements compris entre 27 et 84% et jusqu'à 97% d'excès énantiomériques pour des temps de réaction pouvant aller jusqu'à 60 h (Schéma 38). L'arylation se fait exclusivement sur la position *para* de l'aniline avec la formation exclusive du produit *trans*.

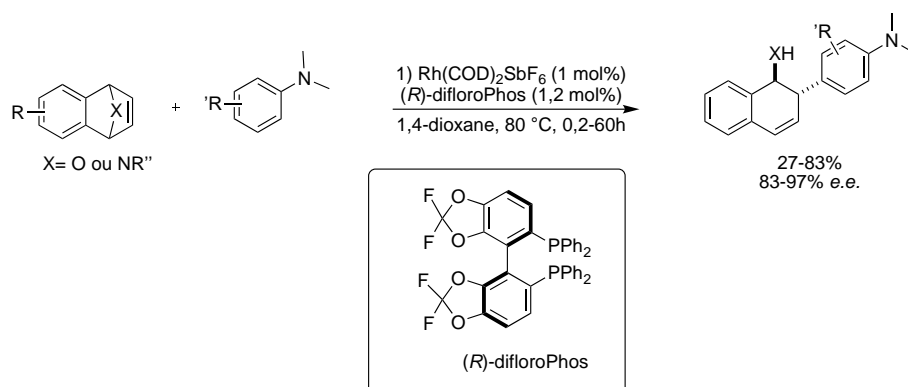


Schéma 38 : Réaction d'arylation d'oxa- et d'azabenzonorbornadiènes décrite par Fan et coll.

Le mécanisme proposé est résumé sur la Schéma 39. Une étape de coordination du complexe de rhodium sur la double liaison de l'azabenzonorbornadiène conduirait à l'intermédiaire **B**. Une réaction de type Friedel-Crafts avec la *N,N*-diméthylaniline conduirait à l'intermédiaire **C**. Une prototropie suivie d'une protonation de l'amidure libéré conduirait au produit d'ouverture.

<sup>55</sup> Chen, J.; Zou, L.; Zeng, C.; Zhou, Y.; Fan, B. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1283–1286.

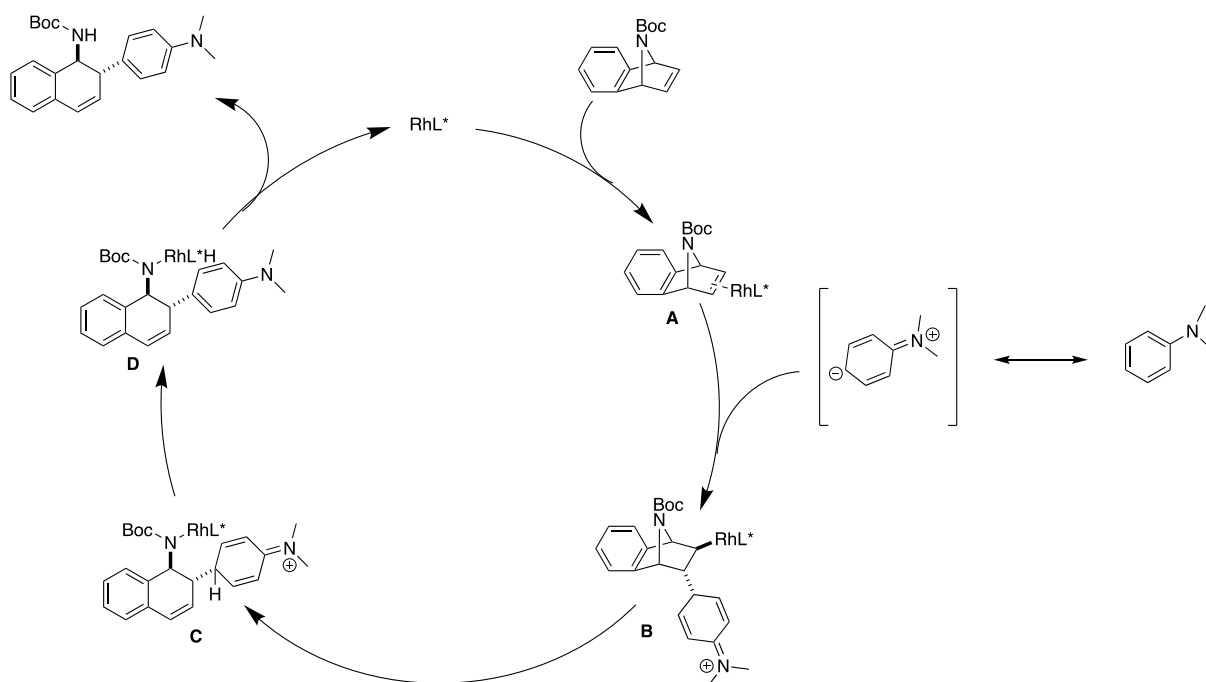


Schéma 39. Mécanisme proposé pour la réaction d'arylation décrite par Fan et coll.

Zheng et Li ont quant à eux décrit une réaction d'arylation d'azabenzonornorbornadiènes avec des indoles par fonctionnalisation C-H.<sup>56</sup> Un complexe de rhodium(III) serait à l'origine de la réaction d'ouverture et une quantité stœchiométrique de  $AgOAc$  serait nécessaire pour une bonne activité catalytique. La présence de  $AgSbF_6$  est aussi nécessaire pour obtenir de bons ratios énantiosélectifs. Les conditions optimales ne sont pas applicables sur tous les substrats car la réactivité dépend fortement du substituant sur l'indole et du groupement directeur présent sur l'atome d'azote. Globalement des rendements allant jusqu'à 95% et des ratios énantiomériques allant jusqu'à 99:1 ont été obtenus en adaptant les conditions à chaque substrat (Schéma 40).

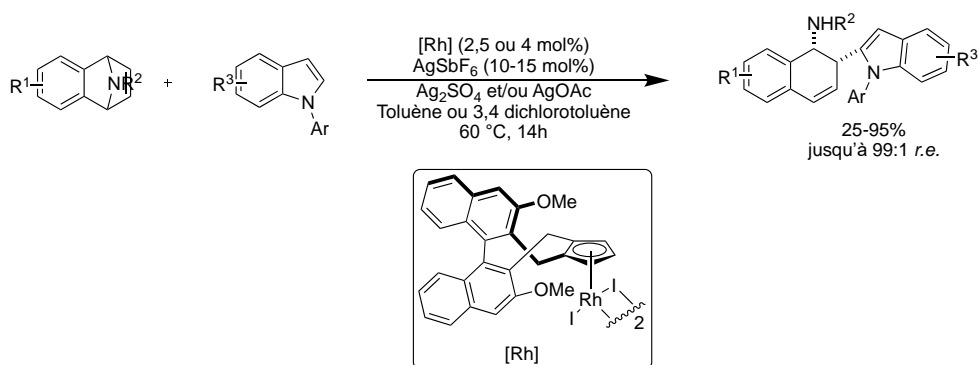


Schéma 40 : Réaction d'arylation d'azabenzonornorbornadiènes par activation C-H décrite par Zeng et Li.

Les études mécanistiques ont mis en lumière l'importance du sel d'argent présent dans le milieu. En effet, ce dernier permettrait une décooordination du ligand acétate empêchant ainsi une étape de

<sup>56</sup> Yang, X.; Zheng, G.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 322–326.

fonctionnalisation C-H sur le carbone 3 de l'indole conduisant à la formation d'un complexe de rhodium inactif pour la réaction d'ouverture. Le mécanisme proposé fait intervenir une étape initiale de cyclomé-tallation de l'indole suivi d'une insertion migratoire énantiosélective pour conduire à l'intermédiaire **B**. Une  $\beta$ -azote élimination stéréospécifique conduirait au produit d'ouverture (Schéma 41).

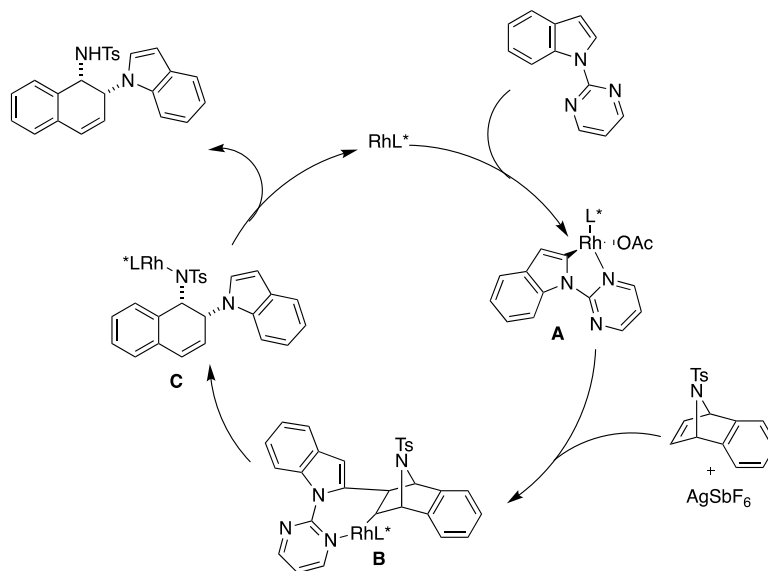


Schéma 41 : Mécanisme proposé pour la réaction d'arylation par fonctionnalisation C-H décrite par Zeng et Li.

## IV- Réactions d'alcynylation

L'utilisation d'alcynes comme nucléophiles dans des synthèses organiques a reçu beaucoup d'attention en raison de leur grande polyvalence. C'est donc tout naturellement que ces composés ont été engagés dans les réactions d'ouverture d'oxabenzonorbornadiènes. La première réaction d'ouverture alkylante d'oxa- et azabenzonorbornadiènes par des alcynes a été décrite par Chen et *coll.* en 2002 en présence d'un complexe de nickel en version racémique.<sup>57</sup> En 2008, le groupe de Hayashi a décrit la première réaction d'ouverture alkylante énantiosélective d'azabenzonorbornadiènes par des alcynes.<sup>58</sup> Les meilleurs résultats ont été obtenus pour le système catalytique combinant le complexe de rhodium  $[\text{Rh}(\text{OAc})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  et la (*R*)-DTBM-SEGPHOS avec un rendement de 93% et 99% d'excès énantiomériques. Différents azabenzonorbornadiènes ont été alkylés avec des rendements compris entre 83 et 94% et d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 42).

<sup>57</sup> Rayabarapu, D. K.; Chiou, C-F.; Cheng, C-H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1679-1682.

<sup>58</sup> Nishimura, T.; Tsurumaki, E.; Kawamoto, T.; Guo, X-X; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4057-4060.

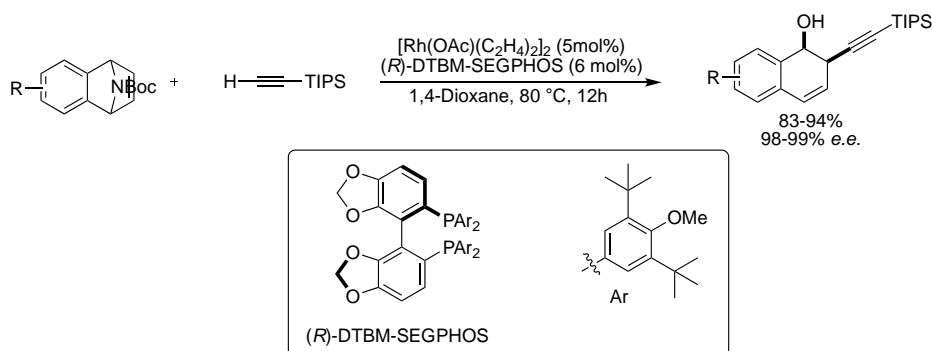


Schéma 42 : Réaction d'alcynylation d'azabenzonorbornadiènes décrite par Hayashi et coll.

Toutefois, la méthode décrite par Hayashi est limitée aux alcynes encombrés car l'encombrement stérique diminuerait les réactions secondaires de polymérisation de l'alcyne. Wang et Fan ont décrit un système catalytique plus efficace d'alcynylation d'azabenzonorbornadiènes, associant un complexe de palladium à ligand de type BINAP et un acide de Lewis.<sup>59</sup> Une conversion quasi complète est obtenue en 1 h de réaction avec d'excellentes énantiosélectivités. Les azabenzonorbornadiènes réagissent avec différents alcynes et les produits d'ouverture sont isolés avec des rendements compris entre 61 et 98% avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99.9%. La nature du groupement protecteur présent sur l'atome d'azote influe sur le rendement sans pour autant modifier l'énantiosélectivité (Schéma 43).

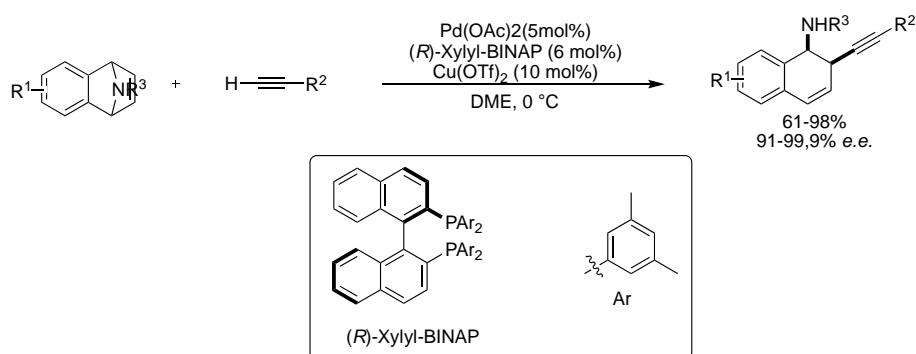


Schéma 43 : Réaction d'alcynylation d'azabenzonorbornadiènes décrites par Wang et coll.

Le mécanisme proposé est résumé dans le Schéma 44. Une activation de la triple liaison par le complexe de cuivre suivi d'une transmétallation conduirait à l'intermédiaire A. Ensuite, une carbopalladation suivie d'une  $\beta$ -azote élimination et d'une hydrolyse conduirait au produit d'ouverture.

<sup>59</sup> Fan, B.; Li, S.; Chen, H.; Lu, Z.; Liu, S.; Yang, Q.; Yu, L.; Xu, J.; Zhou, Y.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2827 – 2832.



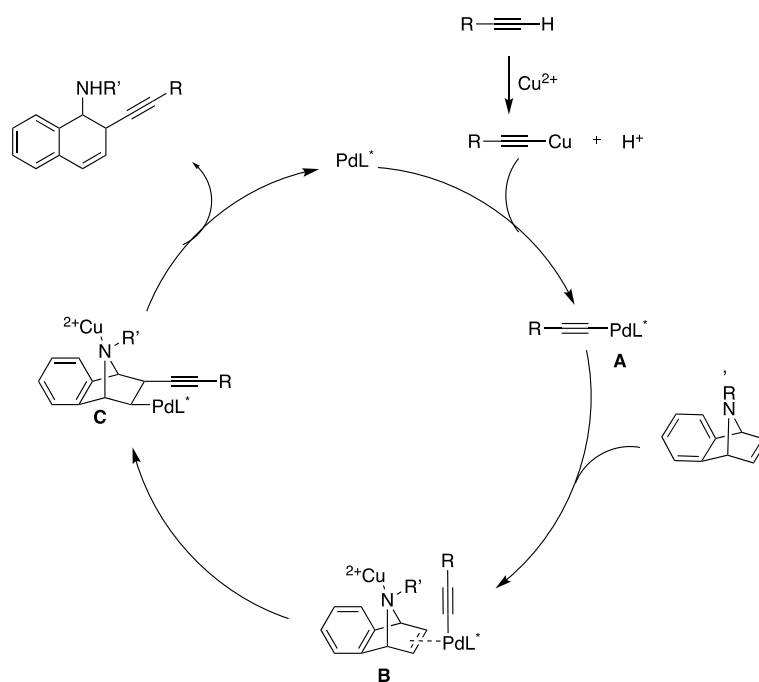


Schéma 44 : Mécanisme proposé pour la réaction d'alcynylation pallado-catalysée d'oxabenzonorbornadiènes décrite par Wang et coll.

En 2014, le groupe de Fan a proposé une réaction d'ouverture par des alcynes avec un système catalytique combinant un complexe de palladium et un ligand de type PHANPHOS avec du triflate d'argent.<sup>60</sup> Le système catalytique utilisé est moins efficace car les temps de réactions sont plus longs. D'autre part, seuls les dérivés de type phénylacétylène peuvent être engagés comme pronucléophiles. Un seul exemple d'alkyne protégé par un groupement triméthylsilane a été introduit avec succès (Schéma 45).

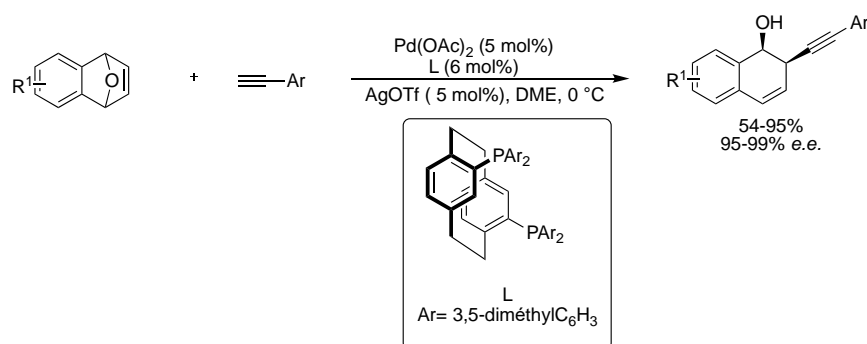


Schéma 45 : Réaction d'alcynylation d'oxabenzonorbornadiènes décrite par Fan et coll.

Enfin, le groupe de Long a également décrit une réaction d'alcynylation d'oxabenzonorbornadiènes.<sup>61</sup> Le système catalytique associe un complexe de platine(II) au ligand (*S*-

<sup>60</sup> Liu, S.; Li, S.; Chen, H.; Yang, Q.; Xu, J.; Zhou, Y.; Yuan, M.; Zeng, W.; Fan, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2960 – 2964.

<sup>61</sup> Long, Y.; Jiang, H.; Zou, Z.; Chen, K.; Fang, Y. *Chin. J. Chem.* **2014**, 32, 613—618.

BINAP en présence de poudre de zinc. Des rendements et énantiosélectivités nettement inférieurs à ceux des groupes de Wang et Fan ont été observés (Schéma 46).

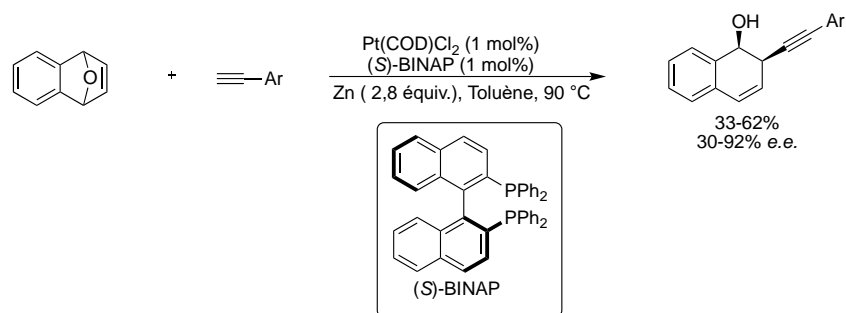


Schéma 46 : Réaction d'alcynylation d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de platine.

Les réactions d'ouverture d'oxa et azabenzonorbornadiènes catalysées par les métaux de transition ont été intensivement étudiées dans la littérature. Plusieurs types de nucléophiles ont été utilisés dans des systèmes catalytiques permettant l'obtention d'excellents rendements et sélectivités. Récemment, avec l'essor que connaît la photochimie, d'autres types de nucléophiles peuvent être générés dans des conditions douces. Il serait donc intéressant de mettre au point de nouveaux systèmes catalytiques permettant l'introduction de ces nucléophiles sur des oxa- et azabenzonorbornadiènes. Les produits d'ouvertures de ces composés étant des intermédiaires importants en chimie médicinale, l'introduction de nouvelles chaînes carbonées permettrait de viser d'autres cibles. La catalyse photorédox permettant également d'effectuer des réactions dans des conditions douces et plus écoresponsables, il serait intéressant de revoir certains procédés ayant été décrits dans le but de mettre au point des conditions permettant d'effectuer ces transformations de manières plus responsables et aussi d'élargir l'étendue de ces transformations.

## **CHAPITRE II : AMINOMÉTHYLATION D'OXA- ET AZABENZONORBORNADIÈNES**



## I- Introduction :

La désymétrisation de composé *méso* est une stratégie de synthèse qui suscite l'intérêt des chercheurs à travers le monde. En effet cette stratégie permet le contrôle de plusieurs centres stéréogènes en une seule étape. La présence du motif 1,2 dihydronaphtalène dans de nombreux composés biologiquement actifs permet aussi d'expliquer cet intérêt.

Une autre explication de cet intérêt réside dans le fait de la présence d'une étape d'ouverture de cycle lors de la synthèse de plusieurs molécules naturelles. À cet égard, l'élaboration de procédés simples et efficaces pour accéder à des structures diverses et variées a été et reste l'objet de plusieurs études. En effet, différentes procédures utilisant une grande variété de nucléophiles ont été décrites dans la littérature. Cependant, au début de ce travail de thèse, aucun nucléophile en  $\alpha$  d'un hétéroatome n'avait été utilisé.

La formation d'une espèce nucléophile en  $\alpha$  d'un hétéroatome n'est pas une étape simple en chimie organique. Toutefois, avec les récentes avancées en photochimie, de nombreux procédés d'oxydation de composés neutres ont été décrits dans la littérature ouvrant accès à des radicaux très réactifs. Dans des travaux antérieurs, le groupe du Pr Lautens a prouvé que l'ouverture des composés oxa- ou azabicycliques ne pouvait s'effectuer avec des radicaux libres. Cependant, il est possible de combiner un processus radicalaire, via une catalyse photorédox, avec une catalyse organométallique.<sup>62</sup> Le radical photogénéré pourrait ainsi être intercepté par un complexe organométallique. L'addition sur la double liaison pourrait entraîner la formation d'une liaison C-C et provoquer l'ouverture du composé bicyclique.

Récemment le groupe de Molander a décrit une réaction d'ouverture alkylante diastéréosélective d'oxabenzonorbornadiènes en utilisant la catalyse duale, validant ainsi l'approche envisagée.<sup>63</sup> Plusieurs exemples d'oxa et azabenzonorbornadiènes ont été engagés dans cette réaction et seuls les dérivés dihydronaphtaléniques 1,2-disubstitués *syn* ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 87% (Schéma 47).

---

<sup>62</sup> For recent reviews, see: (a) Nakajima, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946-1956. (b) Morris, S. A.; Wang, J.; Zheng, N. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1957-1968. (c) Shi L., Xia W., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7687. d) Shaw M. H., Shurtleff V. W., Terrett J. A.; Cuthbertson J. D.; MacMillan D. W. C. *Science* **2016**, *352*, 1304.

<sup>63</sup> Luo Y.; Gutierrez-Bonet A.; Matsui J. K.; Rotella M. E. ; Dykstra R.; Gutierrez O.; Molander G. A. *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 8835-8842.

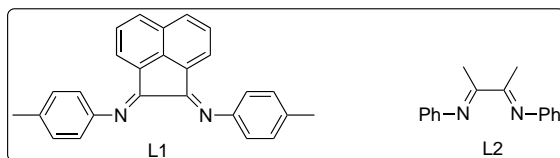
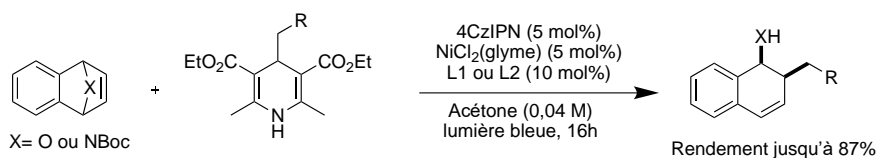


Schéma 47 : Réaction d'ouverture de cycle proposée par Molander et coll

Dans cette étude, pour faciliter la formation du radical, des dérivés du type 4-alkyles-dihydropyridines (alkyl-DHP) ont été utilisés. Non seulement cette approche génère des pyridines, connus pour leur toxicité, comme sous-produit lors de la réaction, mais il est aussi nécessaire de préparer ces dérivés. Cette préfonctionnalisation augmente le nombre d'étapes lors de la synthèse et également la production de déchets toxiques. Il était important de mettre au point une méthode d'ouverture d'oxabenzonorbornadiènes utilisant des nucléophiles présentant un hétéroatome en position  $\alpha$  sans préfonctionnalisation. A titre d'exemple l'oxydation d'amines tertiaires suivie d'une déprotonation pourrait permettre la formation de radicaux  $\alpha$  aminométhylés très réactifs (Schéma 48).

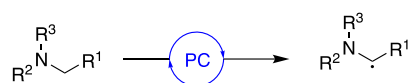


Schéma 48 : Formation de radicaux sur la position  $\alpha$  d'atome d'azote.

Dans ce chapitre, la mise au point d'une réaction d'ouverture d'oxabenzonorbornadiènes et de leurs analogues azotés utilisant des anilines comme pro-nucléophiles sera présentée.

## II- Génération de radicaux en alpha d'atome d'azote

La richesse électronique des amines permet leur oxydation et ouvre un accès à des composés très réactifs. Ces composés peuvent être soit des radicaux  $\alpha$ -ammoniométhylés ou encore des iminiums qui ont été longuement étudiés dans la littérature.<sup>64</sup>

Il existe plusieurs approches pour générer des radicaux en position  $\alpha$  d'amines. L'une des plus connues consiste à un transfert monoélectronique entre l'atome d'azote de l'amine et le photocatalyseur dans un processus d'oxydation. Cette oxydation abaisse considérablement le  $pK_a$  des protons présents sur l'atome de carbone en position  $\alpha$  de l'atome d'azote ( $pK_a \sim 8$ ).<sup>65</sup> Une déprotonation conduirait alors à la formation d'un radical très réactif centré sur l'atome de carbone (Schéma 49, voie A). Il est à noter que dans certains cas ce processus peut être réversible. Ces radicaux peuvent aussi être obtenus directement par désilylation d'amines  $\alpha$ -silylés (Schéma 49, voie B) ou par décarboxylation d' $\alpha$ -amino acides (Schéma 49, voie C). Étant donné le nombre de réactions décrites à ce jour sur la synthèse de radicaux en  $\alpha$  d'amines, cette partie sera uniquement consacrée aux réactions faisant intervenir la génération de radicaux sans préfonctionnalisation (Schéma 49, voie A).

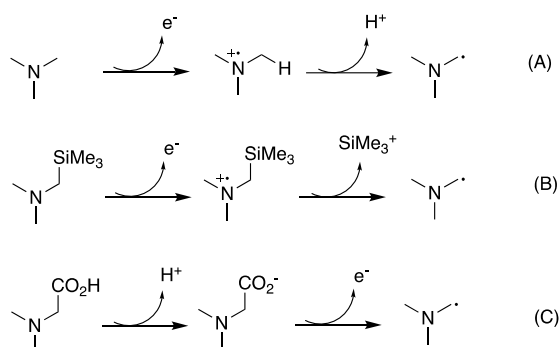


Schéma 49 : Différentes voies possibles pour la formation de radicaux en position  $\alpha$  d'amines.

En 2011 les travaux de McMillan ont ouvert la voie à l'utilisation de ces radicaux en synthèse en proposant une réaction de substitution aromatique photocatalysée de composés arylnitriles par des anilines (Schéma 50).<sup>66</sup> Les composés aryliques et hétéroaryliques fonctionnalisés ont été obtenus avec des rendements compris 44 et 98%.

<sup>64</sup> (a) Condie, A. G.; González-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464-1465. (b) Wang, Z.-Q.; Hu, M.; Huang, X.-C.; Gong, L.-B.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8705-8711. (c) Zhu, S.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11960-11962. (d) Zhao, G.; Yang, C.; Guo, L.; Sun, H.; Chen, C.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2337-2339. (e) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12709-12711. (f) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8679-8681. (g) Xuan, J.; Cheng, Y.; An, J.; Lu, L.-Q.; Zhang, X.-X.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8337-8339.

<sup>65</sup> (a) Dinnocenzo, J. P.; Banach, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8646-8653. (b) Zhang, X.; Yeh, S.-R.; Hong, S.; Freccero, M.; Albin, A.; Falvey, D. E.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4211-4220.

<sup>66</sup> McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2011**, *334*, 1114-1117.

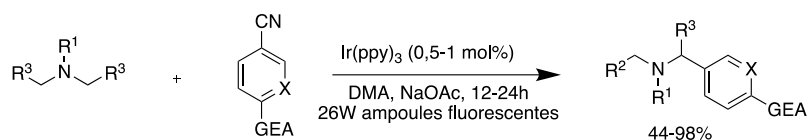


Schéma 50 : Réaction de substitution aromatique photocatalysée proposée par McMillan et coll.

Lors de cette réaction, l'une des étapes clé est la formation du radical en position  $\alpha$  de l'atome d'azote. Le photocatalyseur excité Ir(III)\* permettrait la réduction du composé aryle nitrile *via* un processus d'oxydation monoélectronique photoinduit entraînant la formation du radical anion **III**. Le photocatalyseur oxydé Ir(IV) oxyderait à son tour l'amine formant ainsi le radical cation **II'** et régénérant le photocatalyseur Ir(III). Le radical cation **II'** serait ensuite déprotoné par la base présente dans le milieu pour former le radical **IV**. L'intermédiaire **IV** réagirait ensuite avec le radical anion **III** *via* un mécanisme de couplage radicalaire. L'élimination du groupement CN<sup>-</sup> permettrait la formation du produit désiré (Schéma 51).

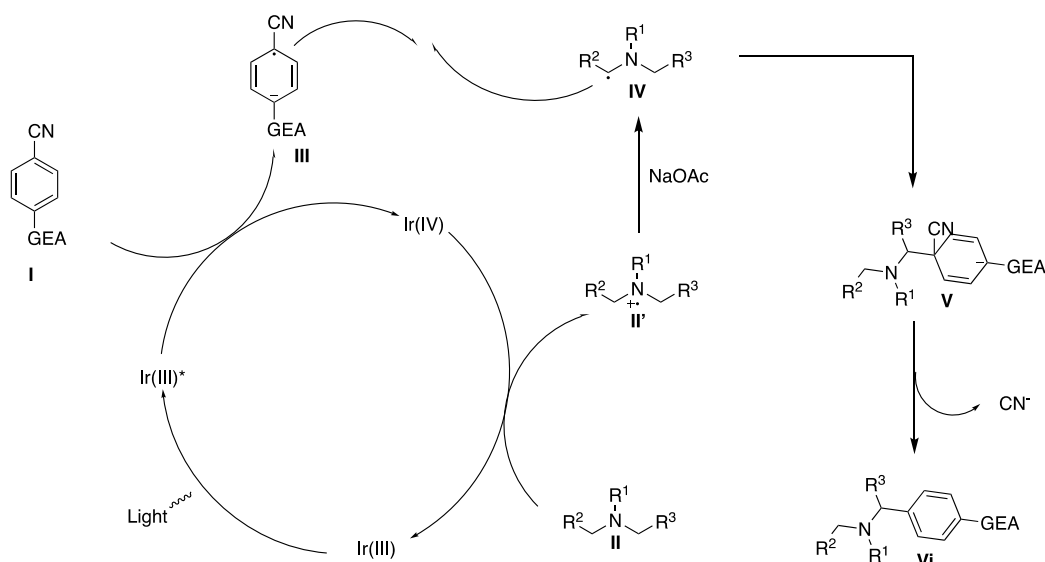


Schéma 51 : Mécanisme proposée par McMillan et coll. pour la réaction de substitution aromatique photocatalysée.

En 2012 Reiser a décrit une réaction d'addition de dérivés de la *N*-aryltétraisoquinoline sur des accepteurs de Michael par catalyse photorédox sous lumière bleue en présence d'un complexe de Ruthénium (II) ou d'iridium (III).<sup>67</sup> Différents accepteurs de Michael et différentes isoquinolines ont été étudiés et des rendements de 14 à 93% ont été obtenus (Schéma 52). Dans ce travail aussi, la génération du radical en  $\alpha$  de l'amine a été proposé comme étant l'étape clé de la synthèse.

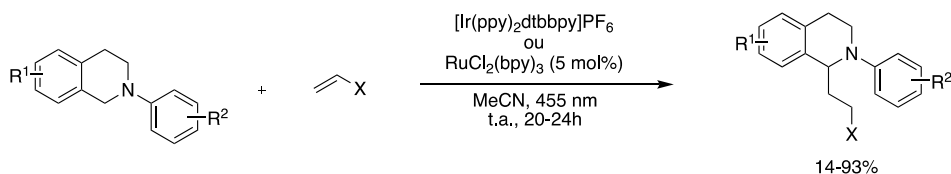


Schéma 52 : Réaction d'addition de *N*-aryltétraisoquinoline sur des accepteurs de Michael proposée par Reiser et coll.

<sup>67</sup> Kohls, P.; Jadhav, D.; Pandey, G.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672-675



Peu de temps après, le groupe de Nishibayashi a décrit également une réaction d'addition radicalaire photocatalysée d'amines tertiaires sur des alcènes pauvres en électrons.<sup>68</sup> En présence de 1 mol% du complexe  $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$  les produits fonctionnalisés correspondants ont été obtenus avec des rendements de 52 à 97% (Schéma 53).

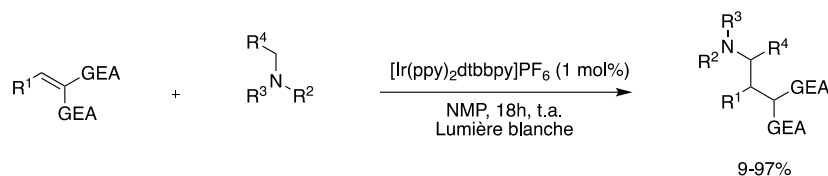


Schéma 53 : Réaction d'addition par voie radicalaire d'amines tertiaires sur des alcènes pauvres décrite par Nishibayashi et coll.

Il est à noter que le mécanisme proposé par les groupes de Reiser et Nishibayashi fait intervenir un cycle réducteur contrairement à celui proposé par le groupe de McMillan qui lui fait intervenir un cycle oxydant. En effet le photocatalyseur excité oxyderait en premier lieu l'amine qui après déprotonation donnerait le radical **II**, l'intermédiaire clé de la réaction (Schéma 54). Le radical ainsi formé s'additionnerait sur la double liaison pour conduire au radical **III**. Après sa réduction le photocatalyseur serait régénéré et l'anion obtenu serait ensuite protoné pour libérer le produit désiré.

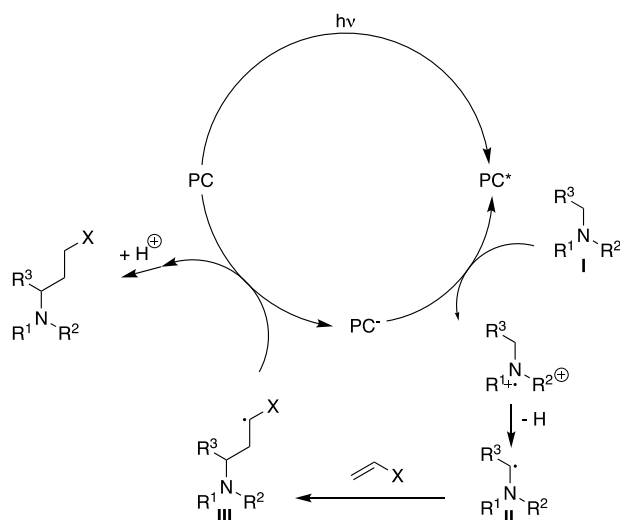


Schéma 54 : Mécanisme proposé par les groupes de Reiser et Nishibayashi pour la génération de radicaux en  $\alpha$  de l'atome d'azote.

Après ces travaux pionniers, plusieurs réactions photocatalysées d'addition de radicaux en  $\alpha$  d'atome d'azote sur différents électrophiles ont été décrites dans la littérature.

## **II.1 Addition sur des liaisons C=X**

En 2012, le groupe de Nishibayashi a décrit une étude utilisant des esters diazodicarboxylates comme électrophiles.<sup>69</sup> En présence de 1 mol% de  $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{ddtbbpy}]\text{BF}_4$ , des rendements de 25 à 90%

<sup>68</sup> Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338-3341

<sup>69</sup> Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16473-16477.

ont été obtenus (Schéma 55). Cette méthode permet la synthèse d'aminals qui peuvent être très réactifs en présence de nucléophiles.<sup>70</sup>

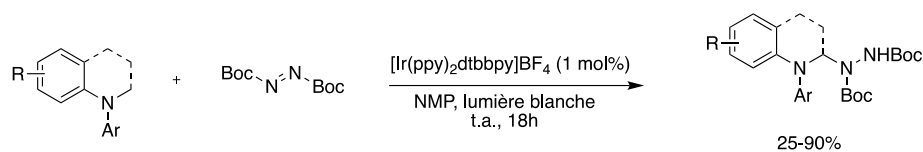


Schéma 55 : Réaction de couplage par voie radicalaire entre des esters diazodicarboxylates et des anilines décrite par Nishibayashi et coll.

D'un point de vue mécanistique, le photocatalyseur, à son état excité, passe par un cycle réducteur *via* une oxydation monoélectronique de l'amine (Schéma 56). Le radical cation résultant de cette oxydation conduirait après déprotonation au radical **I**. Le complexe d'iridium (II) ainsi formé réduirait l'ester diazodicarboxylate entraînant la formation du radical anion **II**. Le couplage radicalaire entre **I** et **II** suivi d'une protonation conduirait à la formation du produit désiré.

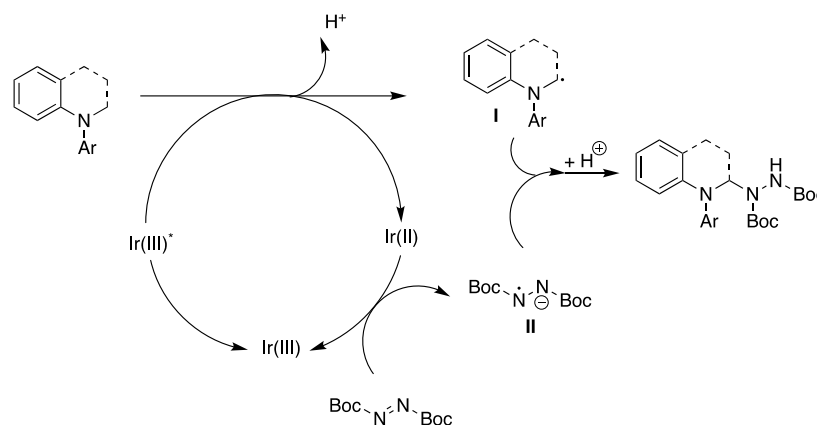


Schéma 56 : Mécanisme proposé par Nishibayashi et coll pour la réaction d'addition de radicaux en  $\alpha$  de l'atome d'azote sur des esters diazodicarboxylates.

Le groupe de Li a décrit une réaction de couplage entre des radicaux aminométhylés et des isocyanates et thioisocyanates avec des rendements compris entre 46 à 88% (Schéma 57).<sup>71</sup> L'utilisation d'un complexe d'iridium portant un ligand picolinate a rendu possible cette transformation. La présence de ce complexe permettrait l'augmentation des potentiels d'oxydation et de réduction du complexe d'iridium. En effet, les auteurs ont noté que l'utilisation de ligand picolinate entraîne un effet hypsochrome vers le bleu (471 nm) par rapport au complexe d'iridium  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (516 nm). La conséquence est l'augmentation de l'énergie à l'état excité du complexe  $\text{FIrpic}$  ( $E_{00} = 2,64 \text{ V}$ ) par rapport à celui du complexe d'iridium  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  ( $E_{00} = 2,40 \text{ V}$ ), ce qui entraîne également l'augmentation des potentiels d'oxydation et de réduction à l'état excité.

<sup>70</sup> a) Xu, X.; Li, X.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1027-1029. (b) Xu, X.; Li, X.; Ma, L.; Ye, N.; Weng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14048-14049.

<sup>71</sup> Zhou, H.; Lu, P.; Gu, X.; Li, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5646-5649.

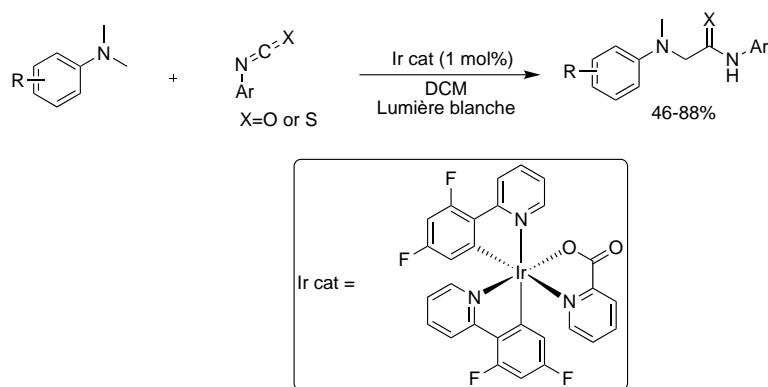


Schéma 57 : Réaction de couplage radicalaire utilisant des isocyanates et thiocyanates décrite par Li et coll.

En 2015 le groupe de Ooi a décrit une réaction d'addition énantiosélective de diaryl-*N*-méthylamine sur des imines. L'utilisation d'un phosphonium chiral a permis d'obtenir des excès énantiomériques jusqu'à 97% (Schéma 58),<sup>72</sup> *via* la formation d'une paire d'ion entre le phosphonium et l'imine réduite en radical anion. En effet le complexe d'iridium excité (Ir(III))\* oxyderait l'amine pour conduire au complexe Ir(II), celui-ci réduirait ainsi l'imine qui pourra former une paire d'ion avec le phosphonium. Un couplage radicalaire permettrait ensuite d'obtenir la diamine désirée avec des rendements allant jusqu'à 90%.

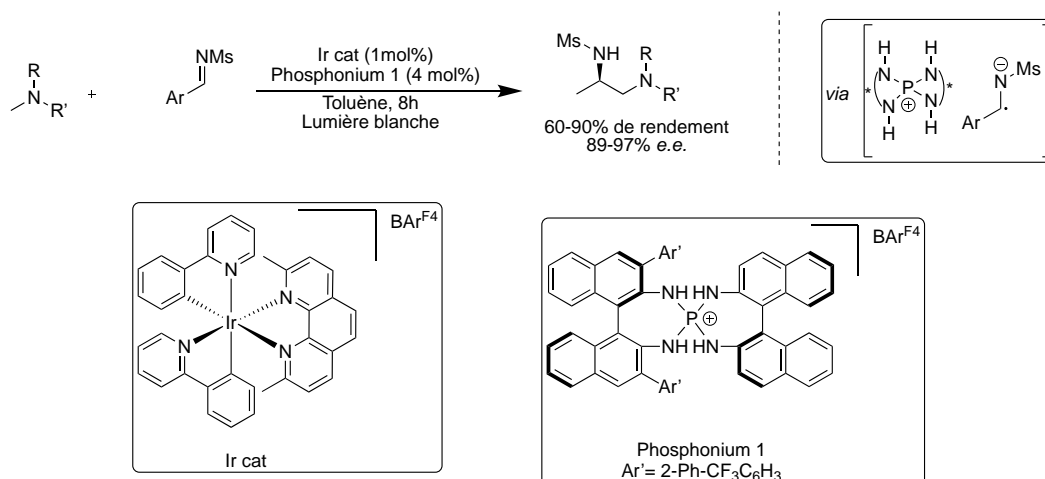


Schéma 58 : Réaction d'addition énantiosélective utilisant proposée par Ooi et coll.

En 2016 Rueping et coll. ont également décrit une réaction d'addition de radicaux  $\alpha$ -aminoalkyles sur des imines. En présence de 20 mol% de carbonate de lithium, 0,5 mol% du complexe [Ir(ppy)<sub>2</sub>dtbbpy]PF<sub>6</sub> des rendements jusqu'à 97% ont été obtenus (Schéma 59A).<sup>73</sup> Le remplacement du carbonate de lithium par l'acide benzoïque a permis l'addition sur des aldéhydes aromatiques conduisant à la formation d'aminoalcools fonctionnalisés avec des rendements jusqu'à 85% (Schéma

<sup>72</sup> Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Kizu, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13768–13771.

<sup>73</sup> Fava, E.; Millet, A.; Nakajima, M.; Loescher, S.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6776–6779.

59B). L'utilisation de l'acide permettrait l'activation de l'aldéhyde entraînant la diminution de son potentiel de réduction.

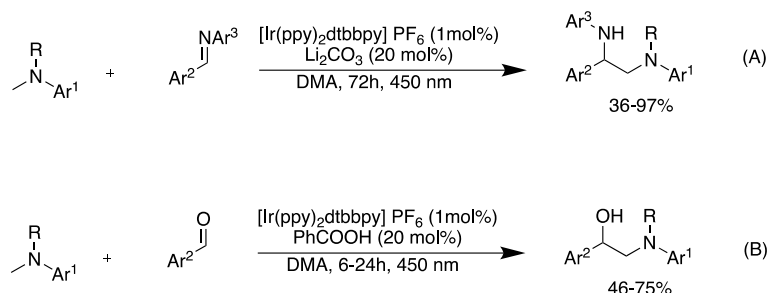


Schéma 59 : Réaction d'addition de radicaux aminoalkyles sur des imines et des aldéhydes décrite par Rueping et coll.

La même année le groupe de Meggers a décrit une réaction d'addition énantiosélective de radicaux  $\alpha$ -aminoalkyles sur des cétones pauvres permettant la formation d'alcools fonctionnalisés avec des rendements atteignant 97% (Schéma 60).<sup>74</sup> L'utilisation de 3 mol% d'un complexe d'iridium chiral a permis de réaliser la transformation tout en induisant une excellente stéréosélectivité (jusqu'à 99% *e.e.* et 10:1 *r.d.*). Dans cette transformation, le photocatalyseur joue à la fois le rôle de photosensibilisateur et d'acide de Lewis. La présence du motif acylimidazole permet une coordination par le complexe d'iridium. La présence du groupement *ter*-butyle sur le ligand porté le complexe d'iridium permettrait alors de discriminer ainsi une face par rapport à l'autre.

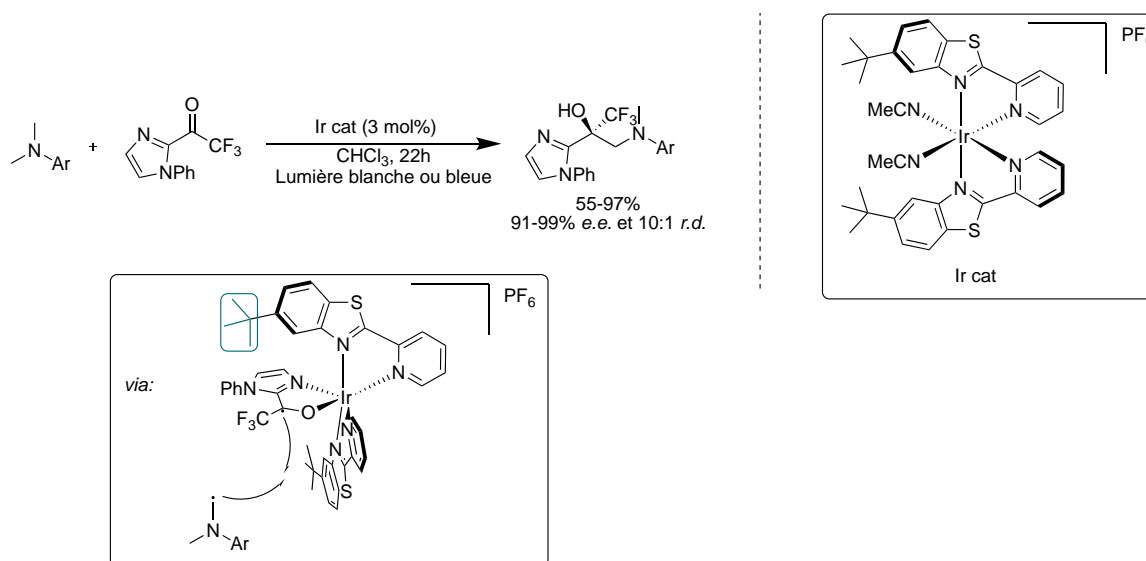


Schéma 60. Réaction d'addition de radicaux  $\alpha$ -aminoalkyles sur des cétones catalysées par un complexe d'iridium chiral décrite par Meggers et coll.

Le groupe de Yadav a quant à lui développé une réaction d'addition de radicaux  $\alpha$ -aminoalkyles sur des isonitriles pour la synthèse de dérivés de type 3-amino-dihydroindoles avec des rendements atteignant 96% (Schéma 61).<sup>75</sup> L'intérêt de cette méthode vient de l'utilisation de la *N*-

<sup>74</sup> Wang, C.; Qin, J.; Shen, X.; Riedel, R.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 685–688.

<sup>75</sup> Yadav A. K.; Yadav, L. D. S. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 10621–10624.

hydroxyphtalimide comme photocatalyseur à la place des complexes d'iridium habituellement utilisés pour ce genre de transformation.

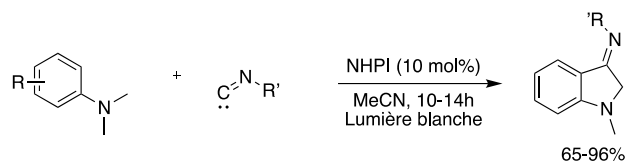


Schéma 61. Réaction d'addition de radicaux *N*-méthylamines sur des isonitriles décrite par Yadav et coll.

Le mécanisme proposé est le suivant : après irradiation par la lumière blanche la *N*-hydroxyphtalimide excitée **A** subit une photolyse entraînant la formation du radical oxygéné **B**. Ce dernier pourrait oxyder alors l'amine formant le phtalimide **C** et le radical cation **D**. La déprotonation du radical cation **D** entrainerait la formation du radical *N*-méthylaniline **E** qui s'engagerait ensuite dans un couplage radicalaire avec l'isonitrile pour former l'intermédiaire **F**. Une réaromatation par la perte d'un atome d'hydrogène conduirait à la formation du produit final (Schéma 62).

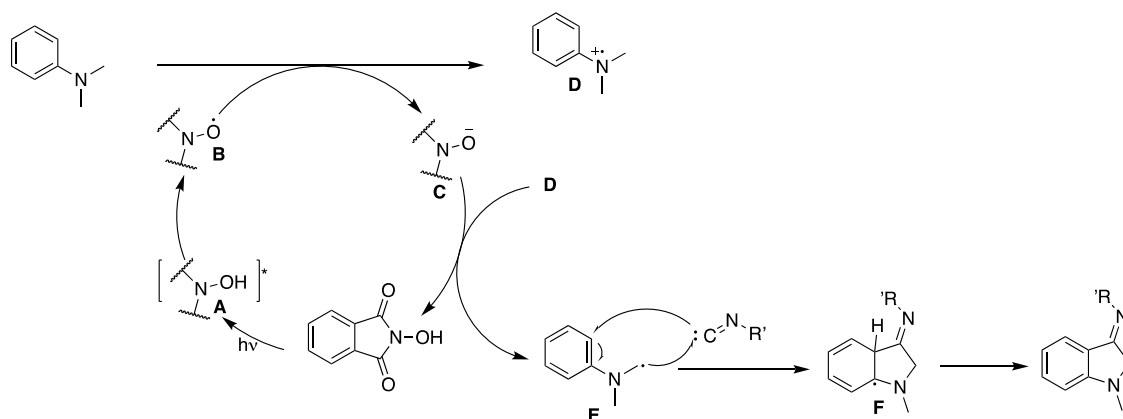


Schéma 62 : Mécanisme proposé par Yadav et coll pour la formation de dihydroindoles par photocatalyse.

En 2018 le groupe de Yang a proposé une réaction d'addition de *N*-aryltétrahydroquinolines sur des dérivés de l'isatine.<sup>76</sup> En présence de 1 mol% de [Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>] et de 40 mol% de l'acide 2-fluoro benzoïque les 3-hydroxyoxindoles fonctionnalisés ont été obtenus avec des rendements jusqu'à 97% (Schéma 63).

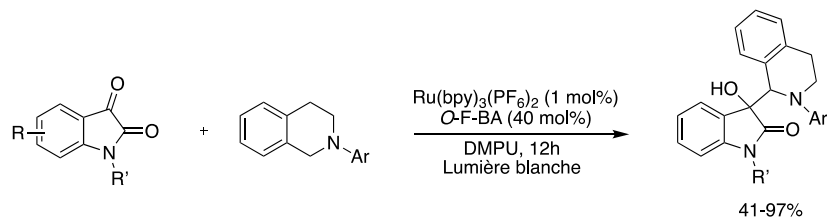


Schéma 63 : Réaction de formation de 3-hydroxyoxindole par photocatalyse proposée par Yang et coll.

<sup>76</sup> Wang, C-M.; Song, D.; Xia, P-J.; Ye, Z-P.; Xiao, J-A.; Xiang, H-Y.; Chen, X-Q.; Yang, H. *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*, 1608-1612.

La même année le groupe de Wang a décrit une réaction d'addition de radicaux  $\alpha$ -aminoalkyles tertiaires aliphatiques sur des benzothiazoles.<sup>77</sup> La formation de radicaux en  $\alpha$  d'amines tertiaires aliphatiques est plus complexe car la seconde oxydation est très facile. L'utilisation d'un agent de transfert d'hydrogène a rendu cette transformation possible. Ainsi en présence de 1 mol% de complexe d'iridium, de 2 équivalents d'acide trifluoroacétique et de 2 équivalents de peracetate de *ter*-butyle comme oxydant, les benzothiazoles fonctionnalisés ont été obtenus avec des rendements jusqu'à 92% (Schéma 64). Différents hétéroaryles dérivés de pyridines ont pu être fonctionnalisés avec cette méthode. Des radicaux en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène ont aussi été formés par cette méthode avec succès.

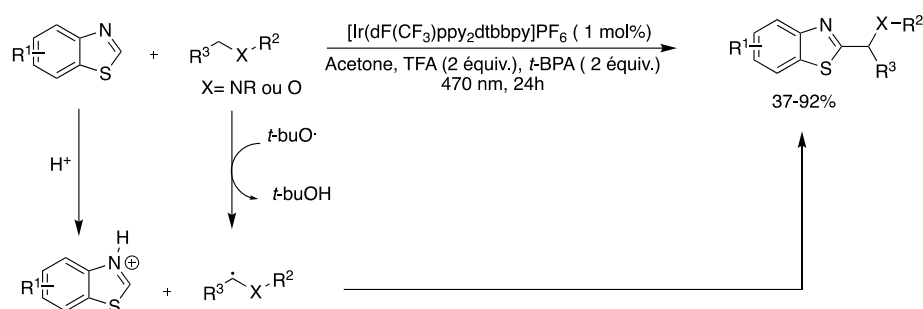


Schéma 64 : Réaction d'addition de radicaux en  $\alpha$  d'azote et d'oxygène sur des hétéroaryles décrite par Wang et coll.

En 2019 le groupe de Liu viendra compléter cette étude en proposant une réaction d'alkylation de benzothiazoles par des *N,N*-diméthylamides.<sup>78</sup> En présence d'Éosine Y comme photocatalyseur et de  $K_2S_2O_8$  comme oxydant. Différents dérivés de benzothiazoles ont pu être alkylés avec des rendements allant jusqu'à 88% (Schéma 65). Un mécanisme de transfert d'hydrogène a également été proposé par les auteurs.

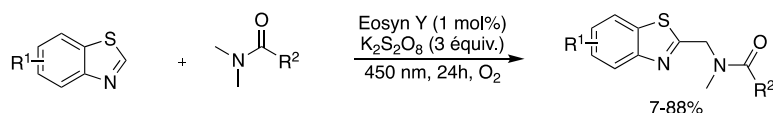


Schéma 65 : Réaction d'alkylation de benzothiazoles proposée Liu et coll.

En 2020 le groupe de Cho a proposé une synthèse de 1,2-diamines non symétriques par addition de la dicyclohexylméthylamine sur une imine aromatique avec des rendements allant jusqu'à 96%.<sup>79</sup> Cette méthode est intéressante car en fonction des conditions réactionnelles il est possible d'obtenir soit le produit d'alkylation avec des rendements de 35 à 96%, soit le produit d'homo-couplage avec des rendements de 75 à 85%, soit le produit de réduction en présence de l'ester de Hantzsch avec 67% de rendement (Schéma 66).

<sup>77</sup> Dong, J.; Xia Q.; Lv, X., Yan, C.; Song, H.; Liu, Y. ; Wang, Q. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 5661-5665.

<sup>78</sup> Weng, J-Q.; XU, W-X.; Dai, X-Q.; Zhang, J-H.; Liu, X-H. *Tetrahedron Letters*, **2019**, 60, 390-396.

<sup>79</sup> Tambe S. D.; Min K. H.; Iqbal, N.; Cho, E. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 1335–1342.

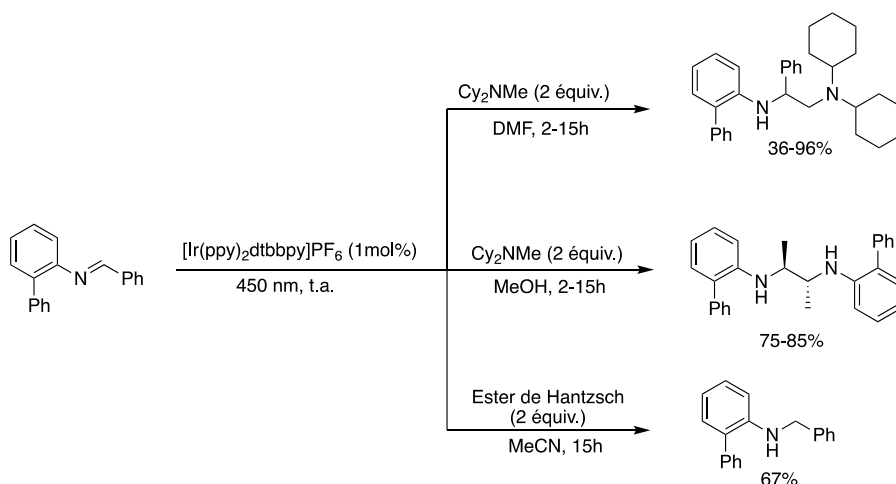


Schéma 66 : Synthèse de diamines symétriques et non symétriques proposée par Cho et coll.

Le groupe de Paixão a quant à lui décrit la même année la synthèse de *N*-( $\beta$ -aminoalkyl) pyrazolidinones par réaction d'addition de radicaux  $\alpha$ -aminoalkyles sur des iminiums d'azométhine.<sup>80</sup> Des rendements allant jusqu'à 99% et une grande tolérance de groupes fonctionnels ont été observés (Schéma 67). Lors de l'étude de l'étendue des amines pouvant réaliser cette transformation, les auteurs ont noté dans la plupart des cas, que l'utilisation d'un complexe d'iridium avec un pouvoir oxydant plus important était nécessaire pour l'obtention du produit désiré. Deux mécanismes seraient possibles pour ce type de transformation. Le premier passerait par un couplage radicalaire et le deuxième passerait par une addition radicalaire sur l'iminium. Pour que le couplage radicalaire ait lieu, une réduction de l'iminium par le photocatalyseur entraînant la formation d'un radical en  $\alpha$  de l'atome d'azote serait nécessaire. Compte-tenu des potentiels de réduction des photocatalyseurs utilisés ( $E_{\text{red}}(\text{Ru(I)}) = -1.33$  V vs. SCE à 20°C dans MeCN et  $E_{\text{red}}(\text{Ir(II)}) = -1.37$  V vs. SCE à 20 °C dans MeCN) et de l'iminium d'azométhine ( $E_{\text{red}} = -1,66$  V vs. SCE dans MeCN), cette transformation n'est thermodynamiquement pas possible. Une addition radicalaire sur l'iminium serait donc plus favorable.

<sup>80</sup> Matsuo, B. T.; Correia, J. T. M.; Paixão, M. W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7891–7896.

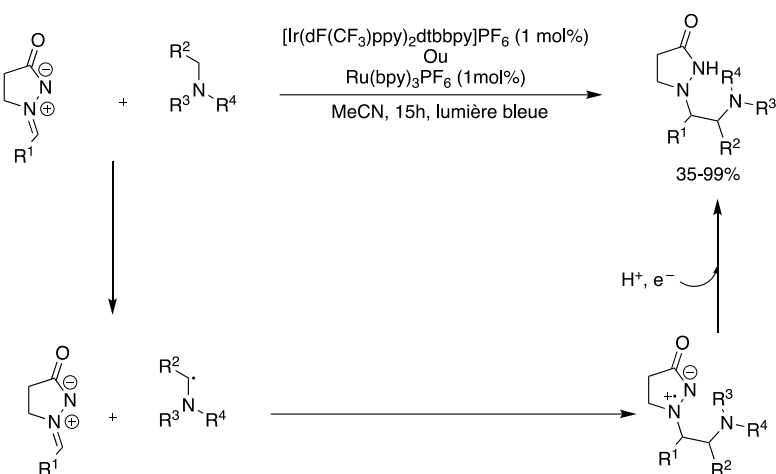


Schéma 67 : Synthèse de pyrazolidinones proposée par Paixão et coll.

Enfin en 2021, Xu a décrit une réaction photocatalysée d'arylation d'amines par couplage radicalaire.<sup>81</sup> En présence de 0,5 mol% de l'organophotocatalyseur, le 4CzIPN, différentes amines et chlorure d'aryles ont pu être fonctionnalisés avec des rendements compris entre 40 et 97% (Schéma 68). La réaction s'est montrée efficace aussi lors de l'utilisation de chlorure d'acyle.

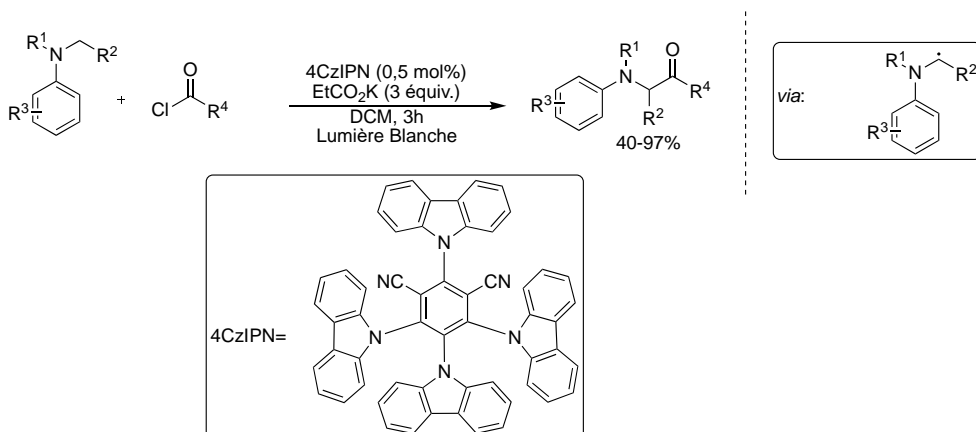


Schéma 68 : Réaction d'arylation d'amines proposée par Xu et coll.

## II.2 Addition sur des alcènes

Parmi les partenaires de couplage utilisés pour les additions de radicaux en  $\alpha$  d'atome d'azote, les alcènes ont été longuement étudiés après les premiers exemples des groupes de Reiser et de Nishibayashi. En effet Yu, Bian et coll. ont décrit une réaction de cyclisation oxydante d'aniline avec des maléimides conduisant à la formation de tétrahydroquinolines fonctionnalisées.<sup>82</sup> L'étape clé de cette synthèse est la formation d'un radical aminométhyle par transfert monoélectronique photoinduit entre la *N,N*-diméthylaniline et le photocatalyseur. L'addition du radical sur la double liaison suivie d'une cyclisation oxydante en présence d'oxygène conduit à la formation de tétrahydroquinolines avec des rendements de 20 à 98% (Schéma 69).

<sup>81</sup> Xu, G-Q.; Xiao, T-F.; Feng, G-X.; Liu, C.; Zhang, B.; Xu, P-F. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2846-2852.

<sup>82</sup> Ju, X.; Li, D.; Li, W.; Yu, W.; Bian, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3561 – 3567.



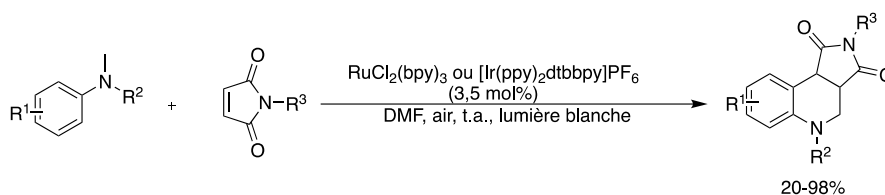


Schéma 69 : Synthèse de tétrahydroquinolines fonctionnalisées photocatalysée proposée par Yu et Bian et coll.

En 2014, le groupe de Oguri a décrit une réaction de cyclisation intramoléculaire utilisant la formation du radical en  $\alpha$  de l'atome d'azote comme étape clé dans la synthèse de mimétique d'alcaloïdes non naturel (Schéma 70).<sup>83</sup>

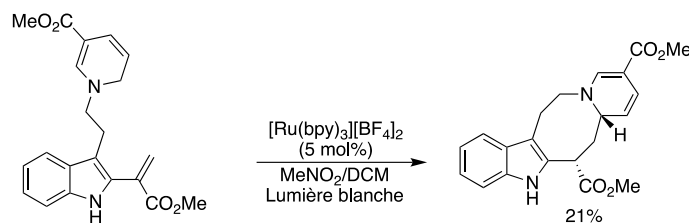


Schéma 70 : Synthèse d'alcaloïdes non naturel par photocatalyse décrite par Oguri et coll.

Le groupe de Melchiorre quant à lui a proposé en 2016 une réaction d'addition conjuguée photocatalysée de radicaux en  $\alpha$  d'amines aromatiques sur des alcénylpyridines en présence d'une quantité catalytique d'acide phosphorique.<sup>84</sup> La protonation de la pyridine par l'acide phosphorique est cruciale pour la réaction. Différentes pyridines et anilines ont été évaluées avec cette méthode et les pyridines fonctionnalisées ont été obtenues avec des rendements allant jusqu'à 89% (Schéma 71).

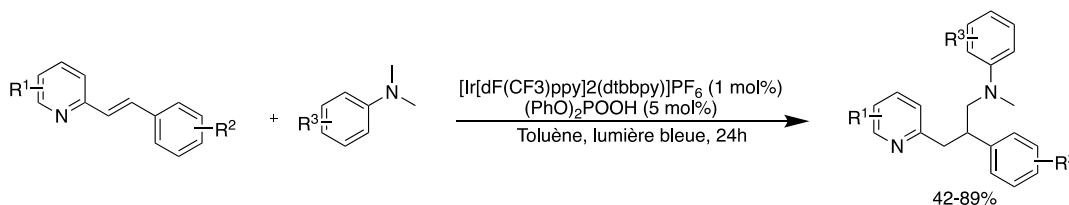


Schéma 71 : Réaction photocatalysée d'addition conjuguée de radicaux en  $\alpha$  d'amines aromatiques sur des alcénylpyridines proposée par Melchiorre et coll.

Xu et coll. ont proposé une synthèse de  $\beta$ -aminocétone par addition de radicaux en  $\alpha$  d'amines tertiaires aromatiques sur des azotures vinyliques en présence du complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$  sous lumière bleue d'une longueur d'onde de 450 nm (Schéma 72).<sup>85</sup> Le radical  $\alpha$ -aminoalkyle formé par transfert monoélectronique entre le photocatalyseur et la pyrrolidine s'additionnerait sur l'azoture vinylique puis la libération de  $\text{N}_2$  conduirait à la formation d'une imine qui, après une étape d'hydrolyse, conduirait à la formation de la  $\beta$ -aminocétone correspondante. Des rendements compris entre 21-82% ont été obtenus.

<sup>83</sup> Mizoguchi, H.; Oikawa, H.; Oguri, H. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 57–64.

<sup>84</sup> Hepburn, H. B.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 3520–3523.

<sup>85</sup> Xu, J.-T.; Xu, G.-Q.; Wang, Z.-Y.; Xu, P.-F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14760-14769.

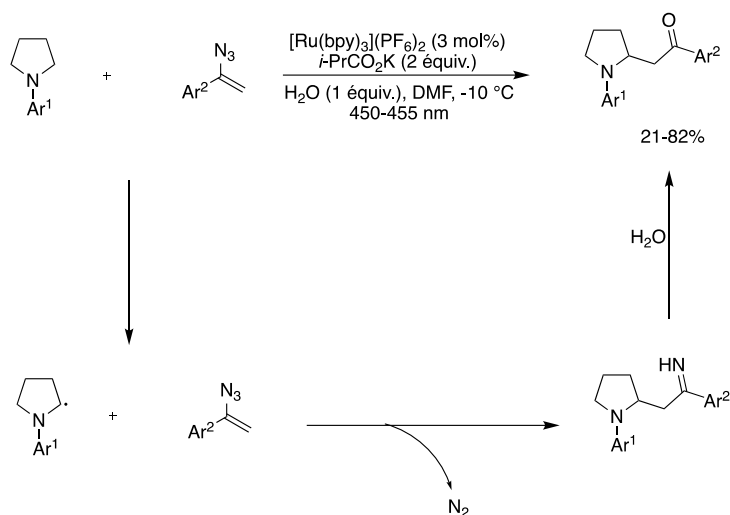


Schéma 72 : Synthèse de  $\beta$ -aminocétone décrite par Xu et coll.

En 2018 le groupe de Nicewicz a décrit une réaction d'addition de radicaux en  $\alpha$  de groupement carbamoyl sur des alcènes portant des groupements électroattracteurs.<sup>86</sup> Cette méthode est particulièrement intéressante car elle permet la fonctionnalisation directe des carbamates. Ainsi pour rendre possible cette transformation, l'utilisation de l'acridinium de mésityle, un organophotocatalyseur au fort potentiel oxydant ( $E_{\text{red}}^* = 2,15 \text{ V vs SCE}$ ), a été nécessaire et a permis l'obtention d'amines fonctionnalisées avec des rendements allant jusqu'à 99% (Schéma 73).

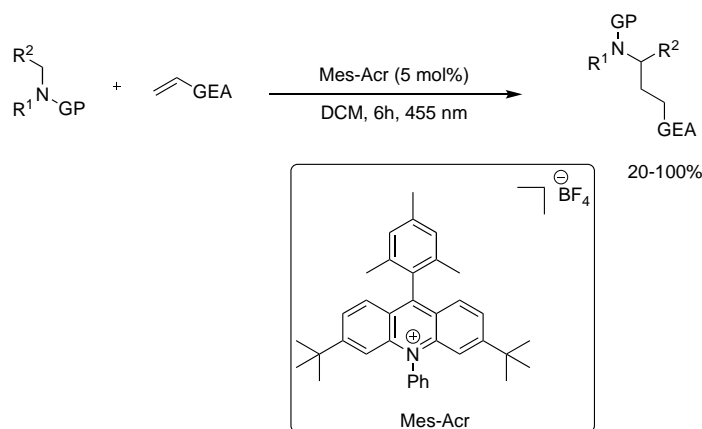


Schéma 73 : Réaction d'addition de radicaux en  $\alpha$  de carbamate sur des alcènes décrite par Nicewicz et coll.

Le même groupe appliquera cette méthode par la suite pour l'alkylation en  $\alpha$  de pipérazines portant des groupes protecteurs différents.<sup>87</sup> L'intérêt réside sur la formation régiosélective du radical cation azoté gouvernée par la nature électronique des groupements protecteurs présents sur les atomes d'azote. Les produits d'alkylation sont isolés avec des rendements compris entre 15 à 98% (Schéma 74).

<sup>86</sup> McManus, J.; Onuska, N. P. R.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9056–9060.

<sup>87</sup> McManus, J. B.; Onuska, N. P. R.; Jeffreys, M. S.; Goodwin, N. C.; Nicewicz, D. A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 679–683.

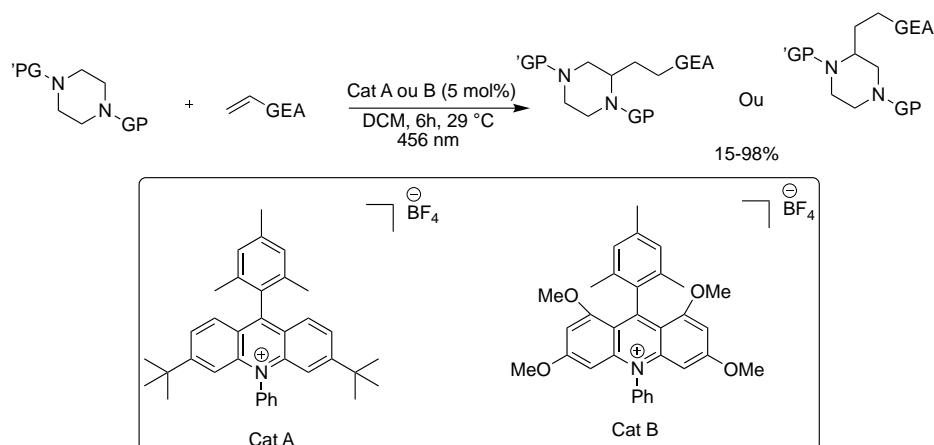


Schéma 74 : Alkylation régiosélectivité de pipérazine proposée par Nicewicz et coll.

En 2019 Ooi et coll. ont proposé quant à eux l'utilisation d'un amidate zwitterionique comme catalyseur pour le transfert d'atome d'hydrogène dans le but de générer un radical en  $\alpha$  d'amines protégées.<sup>88</sup> Avec cette méthode, différentes amines aliphatiques, aldéhydes ou encore le tétrahydrofurane et ses dérivés ont pu être alkylés en présence d'alcènes pauvres avec des rendements allant jusqu'à 99% (Schéma 75). L'oxydation monoélectronique photoinduite de l'amidate conduirait à la formation du radical amidyle qui viendrait arracher un atome d'hydrogène en  $\alpha$  des hétéroatomes. Le radical résultant viendrait ensuite s'additionner sur l'alcène pauvre.

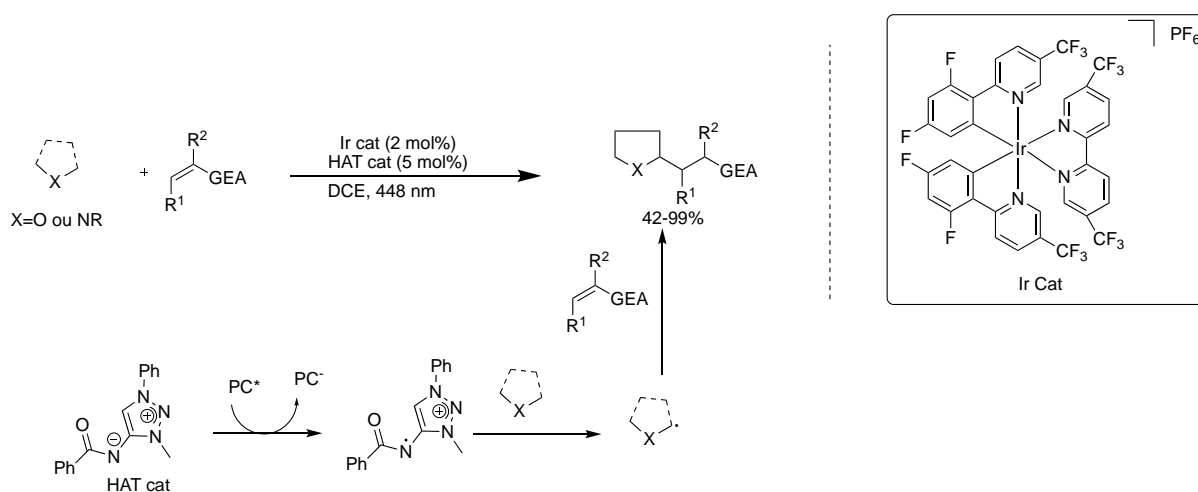


Schéma 75 : Réaction d'alkylation en  $\alpha$  d'hétéroatomes proposée par Ooi et coll.

Le groupe de Duan a récemment appliqué le même principe d'activation en remplaçant l'amidate zwitterionique par un sulfonamide comme agent de transfert d'hydrogène.<sup>89</sup> Des rendements allant jusqu'à 78% ont été obtenus (Schéma 76). L'avantage de cette méthode réside sur l'utilisation du sulfonamide de synthèse simple (une étape) comparée à celle en 6 étapes de l'amidate précédent.<sup>88</sup>

<sup>88</sup> Ohmatsu, K.; Suzuki, R.; Furukawa, Y.; Sato, M.; Ooi, T. *Acs Catal.* **2020**, *10*, 2627-2632.

<sup>89</sup> Ma, Z-Y.; Li, M.; Guo, L-N.; Liu, L.; Wang, D.; Duan, X-H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 474-479.

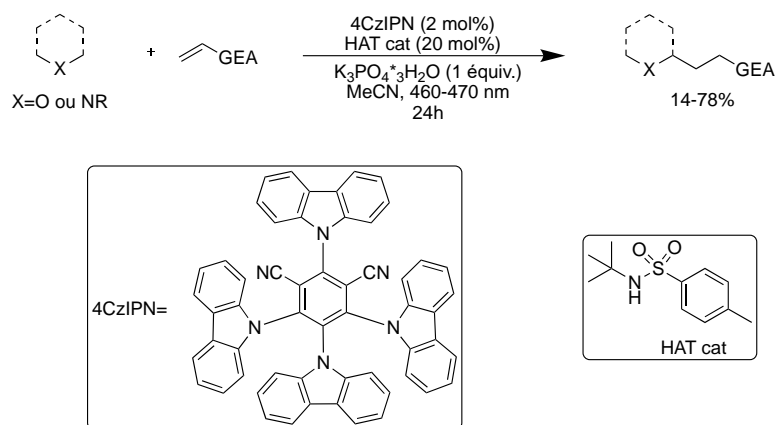


Schéma 76 : Réaction d'alkylation de carbones adjacents à des hétéroatomes proposée par Duan et coll.

Le groupe de Dixon a décrit une réaction à trois composants dont l'étape clé est l'addition d'un radical en  $\alpha$  de l'atome sur un alcène pauvre conduisant à la formation de 1,3-diamines fonctionnalisées avec des rendements allant jusqu'à 99% (Schéma 77).<sup>90</sup> Après formation de l'imine, suite à l'addition de l'amine sur l'aldéhyde, celle-ci serait réduite par le photocatalyseur pour conduire à la formation d'un radical en  $\alpha$  de l'atome d'azote. Celui-ci viendrait ensuite s'additionner sur l'alcène. Plusieurs aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques ont pu être évalués et une grande tolérance de groupe fonctionnels a été observée. Une diastéréosélectivité allant jusqu'à 4:1 a été observée.

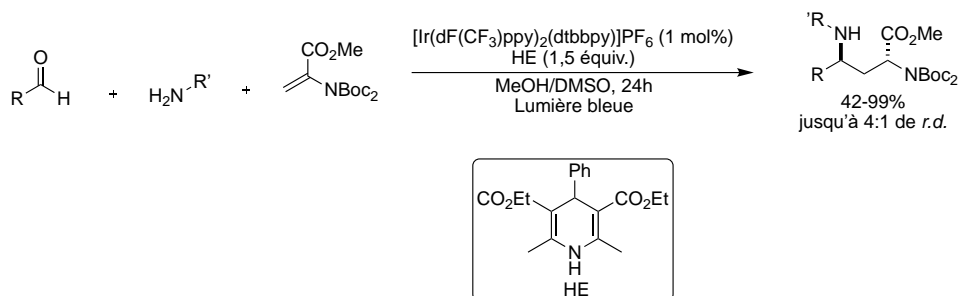


Schéma 77 : Réaction photocatalysée à trois composants décrite par Dixon et coll.

Une autre méthode de génération de radicaux en  $\alpha$  d'atome d'azote a aussi été décrite par Dixon et coll. en 2020 à partir d'un amide.<sup>91</sup> L'amide est réduit en iminium en présence du complexe de Vaskas et de 1,1,3,3-tetraméthylidisiloxane *via* la formation d'un hémiaminal silylé. La réduction de cet iminium par le photocatalyseur conduit à la formation d'un radical nucléophile qui viendra s'additionner sur l'alcène pauvre. Différentes amines tertiaires ont été obtenues avec des rendements allant jusqu'à 78%. Ce processus tandem s'est montré aussi efficace avec des amides secondaires et des rendements jusqu'à 95% ont été obtenus (Schéma 78).

<sup>90</sup> Rossolini, T.; Leitch, J. A.; Grainger, R.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6794–6798.

<sup>91</sup> Rogova, T.; Gabriel, P.; Zavitsanou, S.; Leitch, J. A.; Duarte, F.; Dixon, D. J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11438–11447.

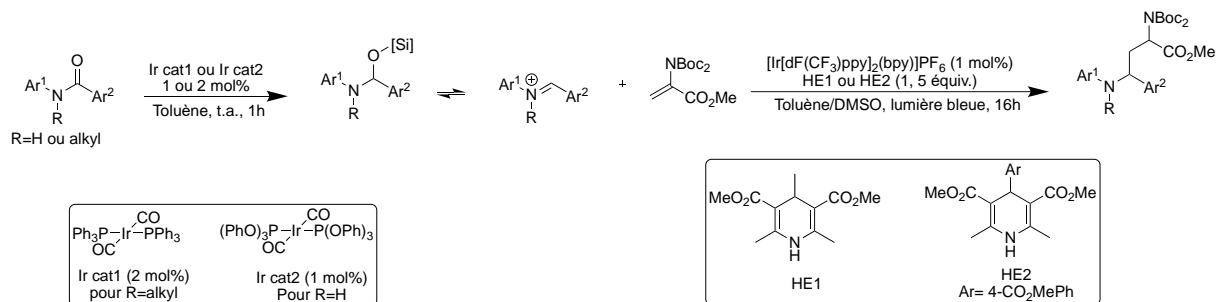


Schéma 78 : Réaction d'alkylation de carbones adjacents à une amine à partir d'amides décrite par Dixon et coll.

Le groupe de Rovis a proposé la synthèse photocatalysée de  $\gamma$ -lactames à partir d'alcènes pauvres, d'une amine primaire et de  $\text{CO}_2$  (Schéma 79).<sup>92</sup> En présence de 3 mol% du complexe  $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  des lactames portant différents substituants ont été obtenus avec des rendements jusqu'à 81%.

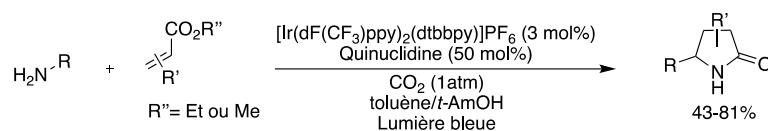


Schéma 79 : Synthèse photocatalysée  $\gamma$ -lactames décrite par Rovis et coll.

D'un point de vue mécanistique, le dioxyde de carbone joue le rôle d'activateur de la position  $\alpha$  de l'atome d'azote via la formation du carbamate **I**. Le photocatalyseur à l'état excité oxyde la quinuclidine pour conduire à la formation du radical cation **II**, celui-ci pourrait *via* un mécanisme de transfert d'hydrogène, abstraire l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  de l'atome d'azote du carbamate **I** pour conduire à la formation du radical **IV**. Ce dernier pourrait s'additionner sur l'alcène et donner l'intermédiaire **V**. La réduction de ce radical suivie d'une protonation puis d'une perte de  $\text{CO}_2$  conduirait à la formation du  $\gamma$ -lactame désiré (Schéma 80).

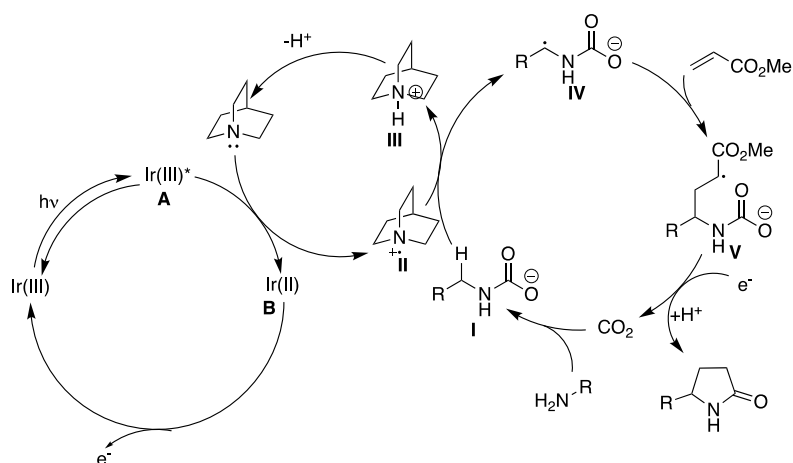


Schéma 80. Mécanisme proposée par Rovis et coll. pour la synthèse photocatalysée de  $\gamma$ -lactames.

<sup>92</sup> Ye, J.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F.; Rovis, T. *Nat. Chem.* **2018**, *19*, 1037-1041.

Rovis et *coll.* ont utilisé une méthode alternative d'activation pour une réaction d'alkylation de carbone en  $\alpha$  d'amines primaires avec des alcènes pauvres.<sup>93</sup> A la place du CO<sub>2</sub>, le groupement trifluorométhansulfonate est utilisé comme activateur et des rendements jusqu'à 77% ont été obtenus avec une grande tolérance de groupe fonctionnel (Schéma 81). Cette méthode permet de s'affranchir de l'utilisation du CO<sub>2</sub> qui nécessite des conditions de travail spécifiques (travail sous pression, utilisation de matériel adéquat pour ce type de conditions, ...).

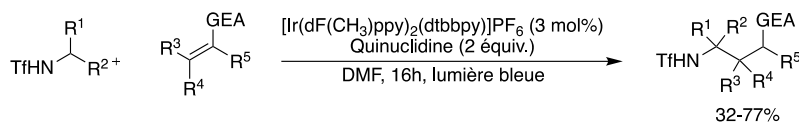


Schéma 81 : Réaction d'alkylation de carbone  $\alpha$  d'amines primaires photocatalysée décrite par Rovis et *coll.*

Le groupe de Singh a décrit quant à lui une réaction d'addition de radicaux en  $\alpha$  d'amines primaires non protégées sur des dérivés du styrène.<sup>94</sup> Cette transformation a été rendue possible par l'utilisation de l'Éosine Y comme agent de transfert d'hydrogène et des rendements jusqu'à 97% ont été obtenus (Schéma 82). Contrairement aux études de Rovis qui propose un mécanisme de transfert monoélectronique entre le photocatalyseur et la quinuclidine, le mécanisme proposé dans cette étude est un transfert d'hydrogène entre l'Éosine Y à l'état excitée et l'amine pour conduire à la formation du radical adjacent à la fonction amine.

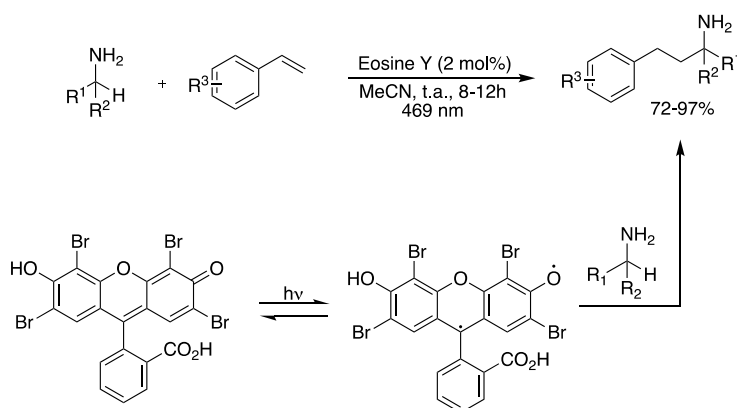


Schéma 82 : Réaction d'addition de radicaux en  $\alpha$  d'amines primaires non protégées sur des dérivés du styrène proposée par Singh et *coll.*

Le groupe de Cresswell a aussi proposé une réaction d'alkylation en  $\alpha$  d'amines primaires.<sup>95</sup> Avec cette méthode, aucune étape de préfonctionnalisation de l'amine n'est nécessaire comme avec les travaux de Singh et contrairement aux travaux de Rovis. Pour générer le radical, les auteurs ont utilisés l'azoture de tributylammonium comme agent de transfert d'hydrogène. La génération du radical en  $\alpha$  de l'amine se fait après transfert monoélectronique entre le photocatalyseur excité et l'azoture pour

<sup>93</sup> Ashley, M. A.; Yamauchi, C.; Chu, J. C. K.; Otsuka, S.; Yorimitsu, H.; Rovis T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4002–4006.

<sup>94</sup> Srivastava, V.; Singh, P. K.; Singh, P. *Tetrahedron Letters*, **2019**, *60*, 1333–1336.

<sup>95</sup> Ryder, A. S. H.; Cunningham, W. B.; Ballantyne, G.; Mules, T.; Kinsella, A. G.; Turner-Dore, J.; Alder, C. M.; Edwards, L. J.; McKay, B. S. J.; Grayson, M. N.; Cresswell, A. J; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14986–14991.

conduire à la formation du radical azotyle très réactif et capable d'arracher un proton en  $\alpha$  de l'amine. Après addition sur l'alcène pauvre en électrons et réduction, différents lactames fonctionnalisés ont pu être obtenus avec des rendements de 33 à 84% après traitement par la triéthylamine au reflux du méthanol (ou de l'acétonitrile) (Schéma 83).

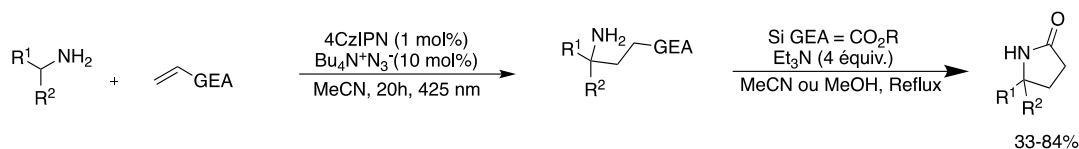


Schéma 83 : Synthèse photocatalysée de lactames fonctionnalisés proposée par Cresswell et coll.

En 2020 le groupe de Rueping a proposé une synthèse de dérivés d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique par photocatalyse.<sup>96</sup> En présence du complexe  $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  et sous irradiation d'une lumière bleue, différents *N*-benzylidènanilines et oléfines telles que les acrylonitriles, des acrylates ou encore des vinyles sulfones ont pu être évalués et des rendements entre 35 et 89% ont été obtenus (Schéma 84). L'utilisation de la tributylamine s'est montré essentielle à la réaction. Elle joue le rôle à la fois de donneur d'électrons, d'activateur de l'imine afin de réduire son potentiel de réduction puis de donneur d'hydrogène. L'utilisation du procédé en flux continu a permis non seulement de réduire la charge catalytique du photocatalyseur à 0,5 mol% mais aussi de diminuer de façon considérable le temps de réaction (de 24 à 4h).

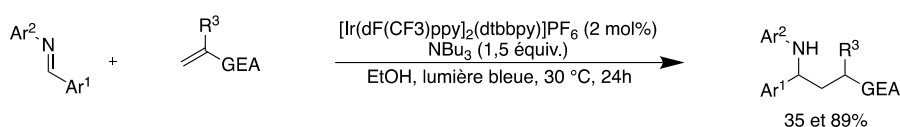


Schéma 84 : Synthèse de  $\gamma$ -aminobutyriques photocatalysée proposée par Rueping et coll.

### II.3 Catalyse duale

Ces dernières années la catalyse organométallique a démontré tout son potentiel en synthèse organique. Combiner donc celle-ci à la catalyse photorédox pourrait donner accès à des transformations qui étaient jusque-là impossible ou très difficile à réaliser. Plusieurs groupes ont donc décrit différentes transformations combinant la formation photocatalysée de radicaux portés par des atomes de carbone adjacents à une amine sans aucune préfonctionnalisation avec la catalyse organométallique. Ainsi le groupe de Xiao et Lu ont proposé en 2015 une réaction d'allylation d'amines.<sup>97</sup> En présence de 5 mol% du complexe  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et 2 mol% du complexe  $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  différentes tétrahydroisoquinolines et amines ont pu être allylées avec des rendements compris entre 15 et 81% et 41 et 57% respectivement (Schéma 85). Cette méthode est particulièrement intéressante car elle permet de générer un complexe de palladium  $\pi$ -allyle électrophile dans des conditions douces, ce qui n'était possible avant qu'à travers l'utilisation de réducteurs externes en quantité stœchiométriques.

<sup>96</sup> Lefebvre, Q.; Porta, R.; Millet, A.; Jia, J.; Rueping, M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1363-1367.

<sup>97</sup> Xuan, J.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Deng, Q.-H.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1625-1628.

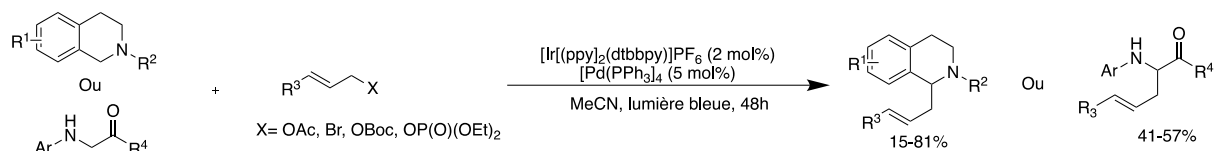


Schéma 85 : Réaction d'allylation d'amines proposée par Xiao.

Le mécanisme proposé est le suivant : Le radical **D** est formé après transfert monoélectronique entre le photocatalyseur excité **A** et l'amine suivi de la perte d'un proton. Le radical **F** quant à lui se formerait après addition oxydante du Pd(0) sur l'allyle suivie d'une réduction par le photocatalyseur réduit **B**. Un couplage radicalaire entre **D** et **F** donnerait le produit désiré (Schéma 86).

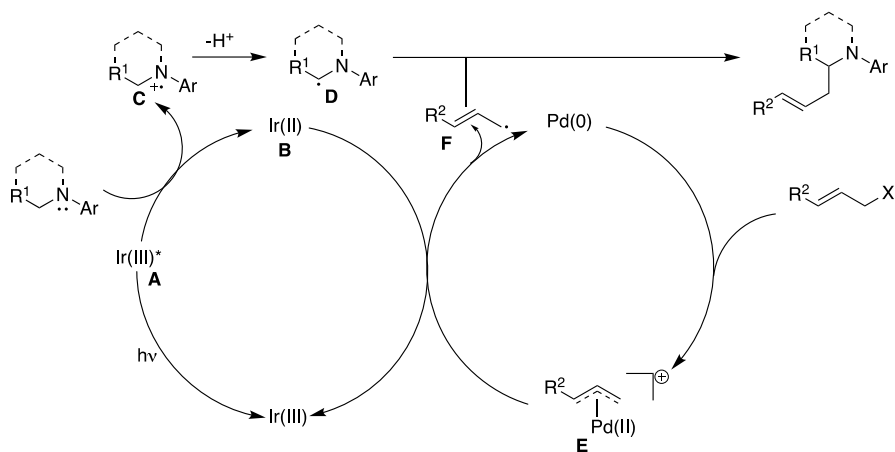


Schéma 86 : Mécanisme proposée par Xiao et Lu pour la réaction d'allylation de carbone en  $\alpha$  d'amines.

Rovis et *coll.* ont également tiré profit de l'apport de la combinaison de la photocatalyse et la catalyse organométallique. En effet, ils ont proposé une réaction d'addition de radicaux  $\alpha$ -aminométhylés sur des diènes conjugués conduisant à la formation d'amines homoallyliques.<sup>98</sup> En présence d'un complexe d'iridium et d'un complexe de cobalt portant un ligand phosphine bidentate, différentes amines tertiaires et diènes conjugués ont été évalués et des rendements atteignant 90% ont été obtenus (Schéma 87). La génération du radical  $\alpha$ -aminométhylés par SET entre le photocatalyseur et l'amine suivie d'une déprotonation puis la réduction du complexe de Co(II) par le photocatalyseur réduit en Co(I) entraînant la formation d'un complexe de cobalt hydruure sont montrées comme étant les étapes clés de cette transformation.

<sup>98</sup> Thullen, S. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15504–15508.



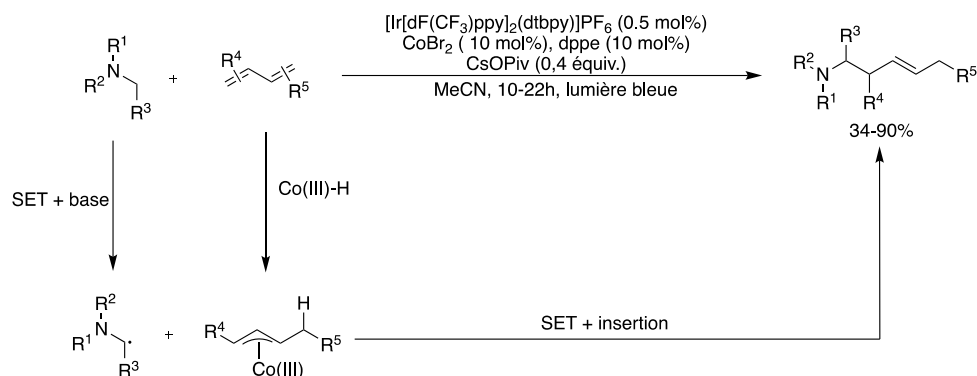


Schéma 87 : Synthèse d'amines homoallylique décrite par Rovis et coll.

McMillan et coll. ont proposé également une réaction de couplage par catalyse duale faisant intervenir des amines protégées et des bromures d'aryles.<sup>99</sup> En présence du complexe  $[\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ , 1 mol%, d'un complexe de nickel, sous irradiation par une lumière bleue, les amines fonctionnalisées ont été obtenues des rendements de 42 à 84% (Schéma 88).

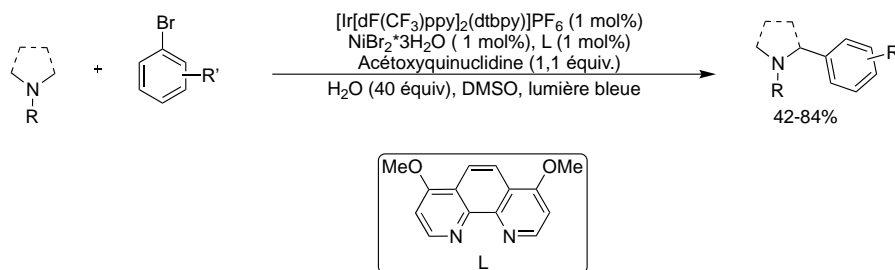


Schéma 88 : Réaction d'arylation de carbones adjacents d'amines décrite par McMillan et coll.

Le mécanisme proposé par les auteurs commence par une réduction du photocatalyseur excité par la quinuclidine. Le radical cation **D** formé pourrait donc abstraire un atome d'hydrogène sur le carbone sur la position  $\alpha$  de l'amine conduisant à la formation du radical **K**. le complexe d'iridium **C** réduirait le complexe de Ni(II) en Ni(0) permettant l'addition oxydante sur le bromure d'aryle et la formation de l'intermédiaire **H**. L'intermédiaire **H** capterait le radical **K** pour former le complexe de Ni(III) **I**. Une élimination réduction conduirait à la formation de l'amine fonctionnée (Schéma 89).

<sup>99</sup> Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; McMillan, D. W. C. *Science*, **2016**, *352*, 1304-1308.

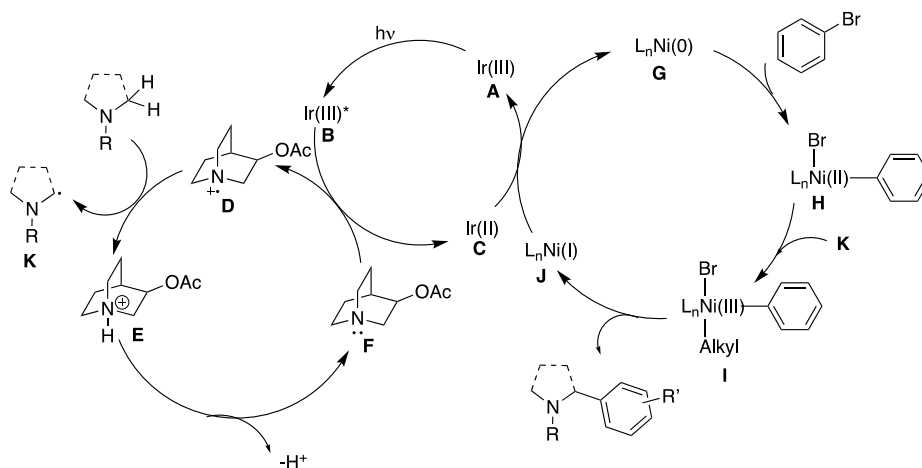


Schéma 89 : Mécanisme proposée par McMillan et coll. pour la réaction d'arylation de carbone en  $\alpha$  d'amines.

En 2017 le groupe de Yu a également décrit une réaction de couplage par catalyse duale entre des anilines et différents triflates de vinyles et d'aryles.<sup>100</sup> Cette synthèse utilise un complexe de nickel portant la 4,4'-di-*ter*-butylbipyridine comme ligand. Les amines fonctionnalisées ont pu être obtenues avec des rendements jusqu'à 94% (Schéma 90).

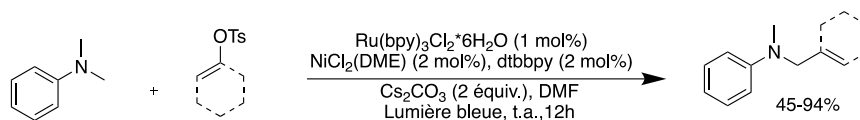


Schéma 90 : Réaction de couplage par catalyse duale rapportée par Yu et coll.

Le cycle catalytique commence par une oxydation de l'aniline par le photocatalyseur à l'état excité conduisant à la formation d'un radical cation qui, après déprotonation, donnerait le radical **I**. Le photocatalyseur ainsi réduit pourrait réduire le complexe de nickel en Ni(0). Ce complexe pourrait ensuite capter le radical pour former le complexe de Ni(I) **D** et effectuer une addition oxydante pour conduire à l'intermédiaire **E**. Une élimination réductrice conduirait à la formation de l'amine fonctionnalisée (Schéma 91).

<sup>100</sup> (a) Gui Y-Y., Liao L-L., Sun L., Zhang Z., Ye J-H., Shen G., Lu Z-P., Zhou W-J., Yu D-G., *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 1192. (b) Gui, Y-Y.; Wang, Z-X.; Zhou, W-J.; Liao, L-L.; Song, L.; Yin, Z-B.; Li, J.; Yu, D-G. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 537 – 541.

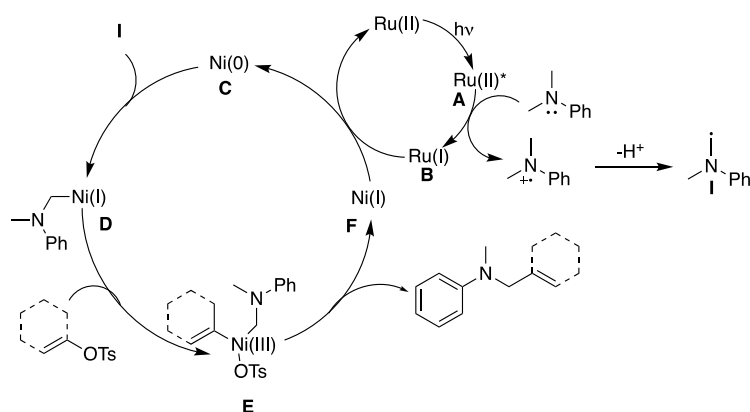


Schéma 91. Mécanisme proposé par Yu et coll pour la réaction de couplage par catalyse duale entre des anilines et différents types d'électrophiles C(sp<sup>2</sup>) oxygénés.

En 2019 le groupe de Hashmi a proposé une réaction d'arylation d'amines protégées.<sup>101</sup> L'intérêt de cette méthode consiste à utiliser le benzaldéhyde comme photocatalyseur. La génération de radical en  $\alpha$  de l'amine se fait par transfert d'hydrogène entre l'amine et le benzaldéhyde excité. Différentes amines fonctionnalisées sur la position  $\alpha$  ont été obtenues avec des rendements jusqu'à 85% (Schéma 92). Cette méthode peut s'appliquer aussi à des atomes de carbone adjacents à des thiols et à des bromures d'alkyles.

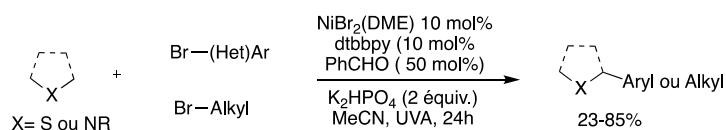


Schéma 92 : Réaction d'alkylation en  $\alpha$  d'amines et de thiols rapportée par Hashmi et coll.

McMillan et coll ont eux aussi proposé une réaction d'alkylation de carbones adjacents à des hétéroatomes notamment de l'azote en utilisant la catalyse duale.<sup>102</sup> Les amines, éthers et thioéthers fonctionnalisés ont été préparés avec des rendements entre 41 et 82% (Schéma 93).

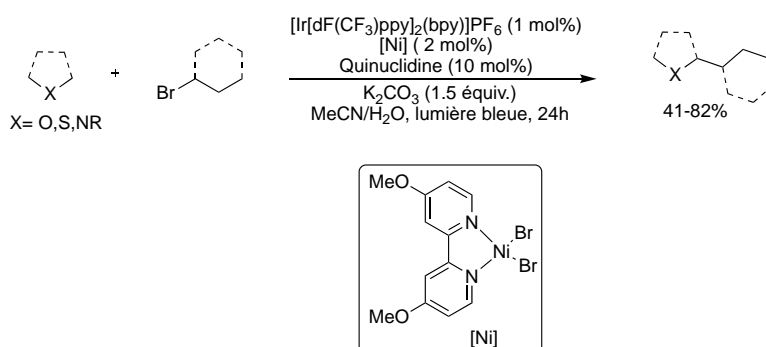


Schéma 93 : Réaction d'alkylation de carbones en  $\alpha$  d'amines proposée par McMillan et coll.

<sup>101</sup> Si, X.; Zhang, L.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6329–6332.

<sup>102</sup> Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; McMillan, D. W. C. *Nature*, **2017**, *547*, 79-83.

En 2020 Huo et *coll.* ont proposé une synthèse énantiosélective d' $\alpha$ -amino cétones *via* une acylation d'amines secondaires utilisant la catalyse duale.<sup>103</sup> Cette méthode est particulièrement intéressante car elle permet d'engager comme précurseurs les acides carboxyliques facilement accessibles. Ils sont transformés *in situ* en carbonates, de meilleurs groupes partants, par réaction avec le DMDC (carbonate de diméthyle). En présence du complexe  $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ , d'un complexe de nickel portant une bis-oxazolidine chirale et sous irradiation par une lumière bleue d'une longueur d'onde de 427 nm, des rendements allant jusqu'à 92% et des excès énantiomériques atteignant 96% ont été obtenus (Schéma 94). Le radical en  $\alpha$  de l'atome d'azote est généré par un radical brome qui est formé après oxydation photoinduite d'un ion bromure par le photocatalyseur.

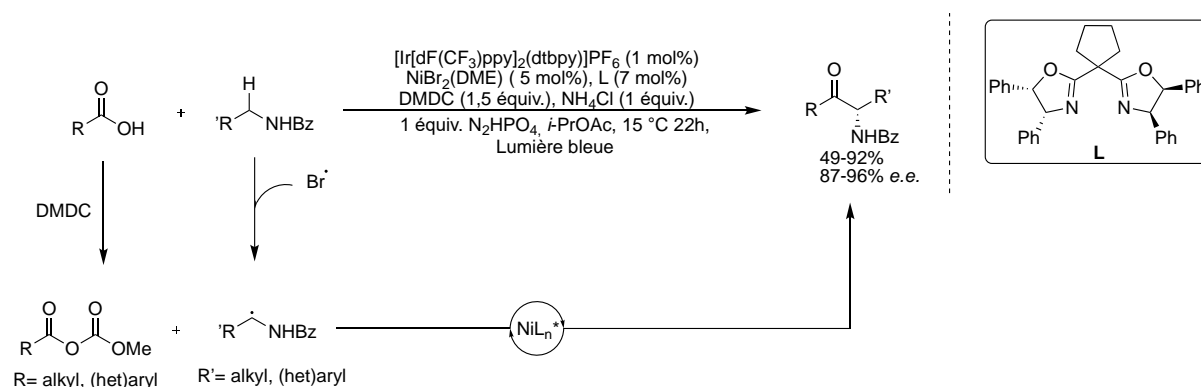


Schéma 94 : Synthèse d' $\alpha$ -amino cétones proposée par Huo et *coll.*

## II.4 Autres types de réaction impliquant la formation d'un radical sur un atome de carbone adjacent à une fonction amine

La formation de radicaux  $\alpha$ -aminométhyles sans préfonctionnalisation a été intensivement étudiée par différents groupes et a fait l'objet de plusieurs publications. Ces radicaux ont été additionnés sur des électrophiles assez classiques comme les alcènes ou encore des fonctions carbonyles et dérivés. Des réactions d'arylation n'utilisant pas la photocatalyse duale ont été également étudiées. Le groupe de Hashmi a décrit une réaction d'arylation sur l'atome de carbone adjacents à la fonction amine conduisant à la formation de composés soit mono-arylés avec des rendements entre 10 et 91% soit aux composés di-arylés avec des rendements entre 30 et 65% (Schéma 95).<sup>104</sup> La di-arylation dissymétrique a aussi été réalisée avec succès.

<sup>103</sup> Shu, X.; Huan, L.; Huang, Q.; Huo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19058–19064.

<sup>104</sup> Xie, J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7266–7270.

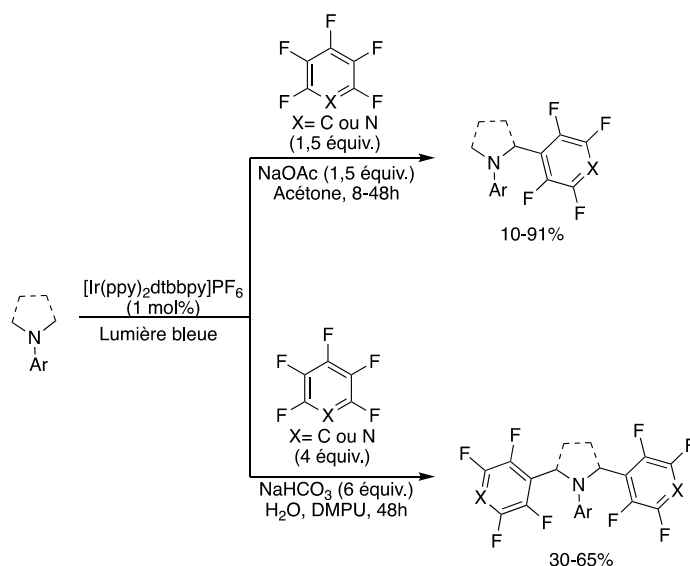


Schéma 95 : Réaction d'arylation sur la position  $\alpha$  de phénylpyrolidines proposée par Hashmi.

La formation d'un radical en  $\alpha$  d'atome d'azote effectué par transfert monoélectronique entre l'amine et le photocatalyseur suivi d'une déprotonation se fait préférentiellement sur le carbone primaire. Pour former un radical secondaire l'utilisation d'un agent de transfert d'hydrogène est nécessaire dans le cas des amines aliphatiques. En 2018 le groupe de Hamashima a utilisé cette stratégie pour l'arylation régiosélective de benzylamines.<sup>105</sup> En présence de 20 mol% de thiobenzoate de potassium comme agent de transfert d'hydrogène et de 1 équivalent d'arylnitrile ou hétéroarylnitriles, les benzylamines fonctionnalisées ont été obtenues avec des rendements atteignant jusqu'à 98% (Schéma 96).

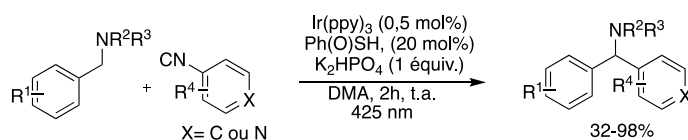


Schéma 96 : Réaction d'arylation régiosélective de benzylamines décrites par Hamashima.

En 2020 le groupe de Rovis quant à lui a proposé une méthode différente de synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -diarylés.<sup>106</sup> En effet les auteurs ont proposé l'utilisation d'oxime ou de sels d'iminium, obtenus à partir des acétophénones correspondantes. Des rendements allant jusqu'à 98% et une grande tolérance de groupes fonctionnels ont été observés (Schéma 97). Les études mécanistiques ont révélé que lors de l'utilisation de l'oxime, l'étape clé est un transfert d'énergie entre celle-ci et le photocatalyseur conduisant à une coupure homolytique de la liaison N-O. Le radical iminyle formé serait doublement protoné par l'amine et l'acide benzoïque présents dans le milieu sans réduction par le photocatalyseur.

<sup>105</sup> Ide, T.; Braham, J. P.; Fujita, M.; Kawato, Y.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 8453–8460.

<sup>106</sup> Nicastri, M. C.; Lehnerr, D.; Lam, Y.-H.; DiRocco, D. A.; Rovis T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 987–998.

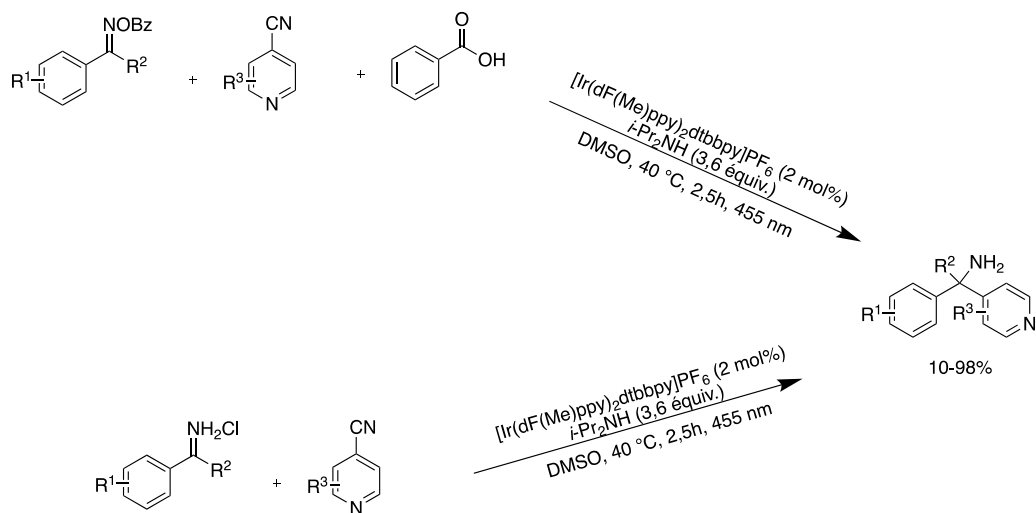


Schéma 97 : Synthèse de benzylamines fonctionnalisées décrite par Rovis et coll.

Le groupe de Ellman a aussi décrit une réaction d'arylation impliquant la formation d'un radical en  $\alpha$  d'un atome d'azote.<sup>107</sup> En effet, il a décrit une réaction diastéréosélective d'arylation de pipéridines hautement substituées en présence d'aryles et hétéroaryles pauvres. Les pipéridines fonctionnalisées ont été obtenues avec des rendements jusqu'à 93% et 95:5 *r.d.* (Schéma 98). Les études mécanistiques ont révélé que la diastéréosélectivité observée venait de l'épimérisation lors de la formation du radical. En effet après l'oxydation de l'amine par le photocatalyseur, la déprotonation du radical cation ainsi formé est soumise à un équilibre favorisant de manière thermodynamique la formation du radical *syn*.

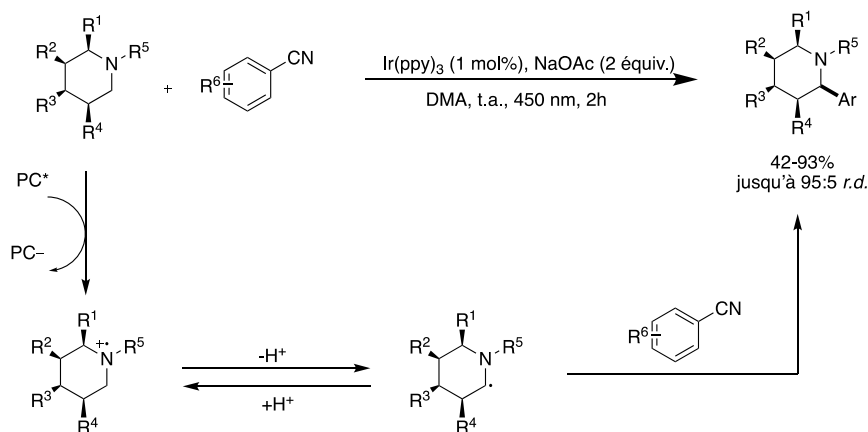


Schéma 98 : Synthèse diastéréosélective de pipéridines fonctionnalisées proposée par Ellman et coll.

Les méthodes traditionnelles d'alkylation de l'atome de carbone adjacent à une fonction amine reposent soit sur l'utilisation d'alcènes très réactifs, soit par inversion de polarité sur des imines préformées. Le groupe de Ready a proposé une alternative en décrivant une réaction d'alkylation avec des bromures d'alkyles, d'allyles ou encore de benzyles avec d'excellents rendements.<sup>108</sup> L'alkylation

<sup>107</sup> Walker, M. M.; Koronkiewicz, B.; Chen, S.; Houk, K. N.; Mayer, J. M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8194-8202.

<sup>108</sup> Leng, L.; Ready, J. M. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13196-13201.

de ces amines avec de l'acétone en présence de  $\text{CCl}_3\text{Br}$  a également été réalisée avec succès (Schéma 99). Du point de vue mécanistique, les auteurs ont proposé un couplage radicalaire entre le radical aminométhylés et celui formé après réduction du composé halogéné par le photocatalyseur réduit.

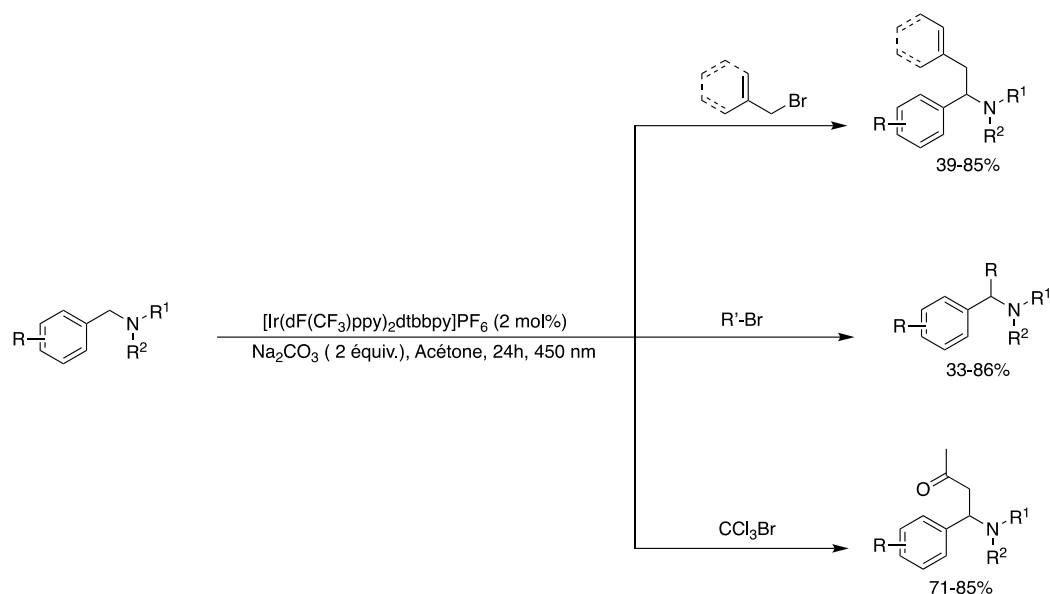


Schéma 99 : Réaction d'alkylation de carbones adjacents à un atome d'azote décrite par Ready et coll.

Récemment le groupe de Wang a décrit une réaction de déaromatation alkylante d'indoles pauvres avec des amines tertiaires conduisant à la formation d'indolines substituées avec des rendements de 56 à 99% avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité (Schéma 100).<sup>109</sup> Cette méthode a été utilisée pour une fonctionnalisation tardive de composés biologiquement actifs avec succès pour donner des analogues possédant le motif indoline.

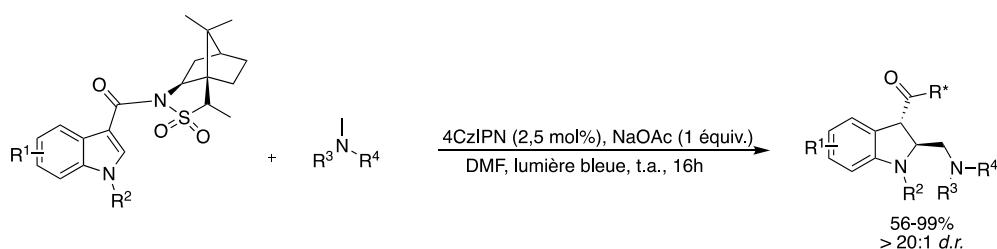


Schéma 100 : Synthèse d'indolines fonctionnalisées décrite par Wang et coll.

Différentes méthodes de formation de radicaux en  $\alpha$  d'atome d'azote sans préfonctionnalisation ont été décrites dans la littérature comme vu précédemment. Différents électrophiles ont été utilisés pour démontrer l'efficacité du système catalytique utilisé. Dans la continuité de tout ce qui a été vu précédemment il a semblé intéressant d'utiliser d'autres types d'électrophiles tels que les oxabenzonorbornadiènes.

<sup>109</sup> Zhang, Y.; Ji, P.; Gao, F.; Huang, H.; Zeng, F.; Wang, W. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 998–1007.

### III- Résultats et discussions

#### III.1 Optimisation de la réaction

L'oxabenzonorbornadiène **1a** a été choisi comme substrat modèle pour cette étude. Il est obtenu après une réaction de Diels-Alder entre le benzyne formé *in-situ* à partir du 1,2-dibromobenzène, en présence de *n*-butyl lithium, et le furane dans le THF avec un rendement de 90% (Schéma 101).<sup>110</sup>

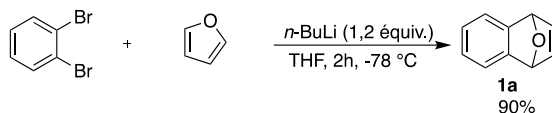


Schéma 101 : Synthèse de l'oxabenzonorbornadiène **1a**.

Il a donc été envisagé la réaction d'ouverture d'oxabenzonorbornadiène **1a** avec la *N,N*-dimethylaniline **2a** comme nucléophile. Pour les premières études, le complexe de ruthénium Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> a été choisi comme photocatalyseur et le complexe de nickel Ni(dtbbpy)Cl<sub>2</sub> comme agent de couplage. Cette association a été utilisée à plusieurs reprises pour des procédés utilisant la photocatalyse duale<sup>100</sup> ( $E_{1/2}(\text{Ru(III)}^*/\text{Ru(II)}) = +0,78 \text{ V vs. SCE dans MeCN}$ ,  $E_{1/2}(\text{Ru(II)}/\text{PS(III)}) = -1,33 \text{ V vs. SCE dans MeCN}$  et  $E_{1/2}(\text{Ni}^{\text{II}}/\text{Ni}^0) = -1,2 \text{ V vs. SCE dans MeCN}$ ). Le DABCO comme donneur d'électrons et l'acétate de potassium comme base ont été choisis (Schéma 102).

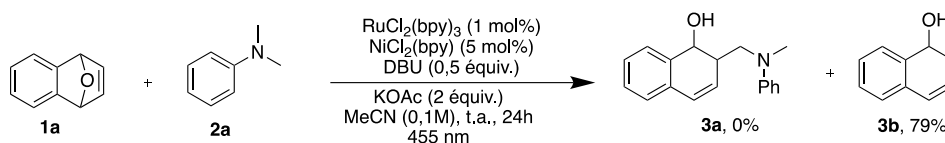


Schéma 102 : Conditions initiales choisies pour la réaction d'ouverture de cycle de l'oxabenzonorbornadiène.

En présence de 1 mol% de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 mol% de Ni(dtbbpy)Cl<sub>2</sub>, 2 équivalents de DABCO et de KOAc dans l'acétonitrile et sous irradiation par une lampe bleue LED de 450 nm pendant 24h, aucune conversion en produit d'alkylation n'a été observée. Cependant, 79% de conversion en produit de réduction **3b** ont été observés. Ce produit avait été déjà préalablement décrit dans des réactions d'ouverture d'oxabenzonorbornadiène en milieu acide.<sup>111</sup> Dans ce cas présent il pourrait résulter de l'addition oxydante du Ni(0), formé après réduction du Ni(II) par le photocatalyseur, sur l'acide acétique générer *in situ* suivi d'une carbonickellation et enfin d'une  $\beta$ -H élimination (Schéma 103).

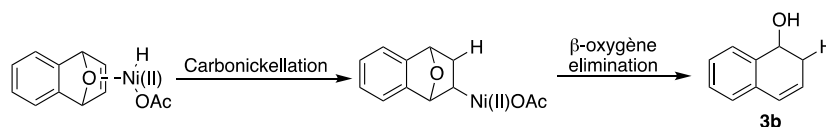


Schéma 103 : Mécanisme possible pour la formation du produit **3b**.

En l'absence de l'acétate de potassium une conversion en produit réduit a été observée de nouveau et aucune conversion en produit d'alkylation n'a été notée. Il a donc été envisagé le changement

<sup>110</sup> Luo, R.; Liao, J.; Xie, L.; Tang, W.; Chan, A. S. C. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 9959-9961.

<sup>111</sup> Cabrera, S.; Arrayas, R. G.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17938-17947.



du DABCO car ce dernier a un potentiel d'oxydation plus faible que l'aniline, ce qui empêcherait ainsi la formation du radical  $\alpha$ -aminométhylé. L'utilisation de 3 équivalents de DBU à la place du DABCO a permis d'obtenir 20% en produit d'alkylation **3a**. La diminution de la quantité de DBU à 0,5 équivalents a permis d'obtenir 40% en produit d'alkylation. Cependant 15% de conversion en produit réduit était aussi observé.

Afin d'améliorer la conversion en produit d'alkylation et éliminer la formation du produit réduit, plusieurs stratégies ont été employées. L'une de ces stratégies a été la variation du ligand sur le complexe de nickel afin de modifier sa réactivité. Plusieurs complexes de nickel portant différents ligands ont été testés (Schéma 104). Tout d'abord des ligands phosphorés ayant été décrits dans la littérature dans des réactions d'ouverture d'oxabenzonorbornadiène ont été évalués et les conversions ont été calculées à partir des spectres RMN du proton du brut réactionnel. De faibles conversions en produit d'alkylation ont été observées dans le cas de la triphénylphosphine, de la 1,3-bis(diphénylphosphino)propane et de la tricyclohexylphosphine (28%, 30% et 20% respectivement). L'utilisation de la phosphite **L4** quant à elle a entraîné une inversion de la sélectivité (9% en **3a** et 29% en **3b**). Aucune conversion n'a été observée avec la 1,1'-Ferrocenediyl-bis(diphénylphosphine) **L5**. Ce complexe étant très coloré, il pourrait absorber dans le spectre du bleu modifiant ainsi sa réactivité.

Par la suite des ligands azotés ont eux aussi testés. La 2,2'-bipyridine a donné une bonne conversion de 51% en produit d'alkylation et 22% en produit réduit. Les efforts ont donc été concentrés sur le changement des propriétés électroniques de celle-ci. L'utilisation de la 3,3'-trifluométhylbipyridine n'a pas permis d'améliorer la conversion et la sélectivité. Différentes phénantrolines ont aussi été évaluées dans la réaction et aucune amélioration de la conversion et de la sélectivité n'ont été observée. Des ligands diimines ont été testées et dans le cas de la diimine **L11** une faible réactivité a été observée avec une sélectivité en faveur du produit **3b**. Dans le cas des diimines **L12** et **L13** aucune conversion n'a été observée. L'utilisation d'autres complexes comme le PdCl<sub>2</sub>(bpy), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ou encore le CoCl<sub>2</sub>(dppe) n'a donné lieu à aucune réactivité.

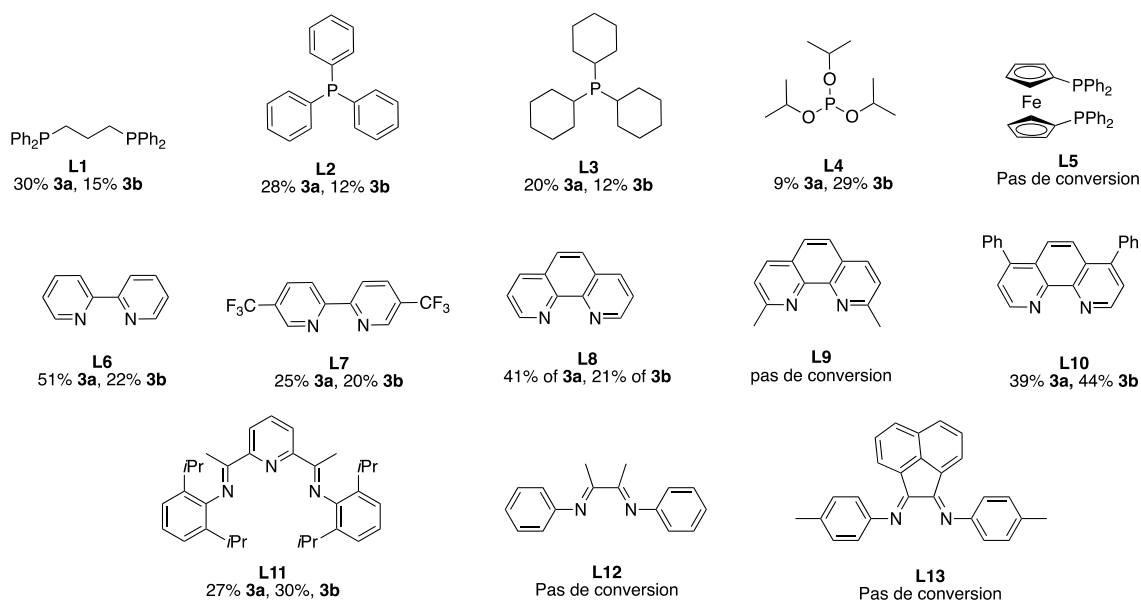
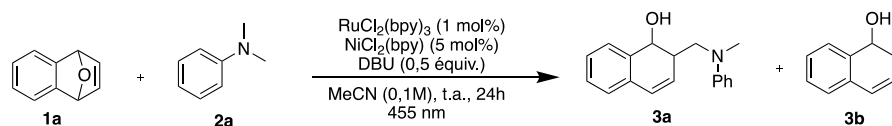
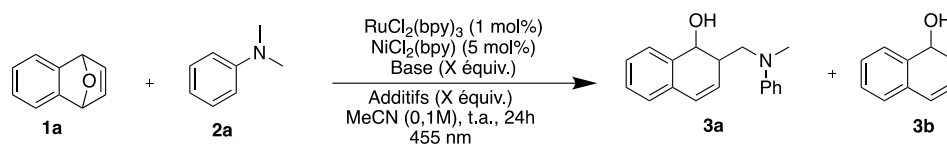


Schéma 104 : Ligands testés pour la réaction d'ouverture d'oxabenzonorbornadiène.

Pour la suite du travail d'optimisation, différentes bases organiques et inorganiques ont été testées pour capturer le proton responsable de la formation du produit réduit **3b** (Tableau 1). L'utilisation de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  ou encore de la triéthylamine ont entraîné une forte baisse de la réactivité (Tableau 1, entrée 1-4). Aucune réactivité n'a été observé lors de l'utilisation de ces bases en l'absence du DBU à l'exception de la triéthylamine qui a donné 15% de conversion en produit d'alkylation et 15% en produit de réduction (Tableau 1, entrée 5-7). Ces premiers résultats indiquent qu'une amine (donc potentiellement un donneur d'électrons) est nécessaire pour l'activité catalytique. L'utilisation de bases dont le  $\text{pK}_a$  est proche de celui du DBU a été aussi été évaluée mais ces bases ont conduit soit, à une faible conversion, (pour le DBN), soit à aucune réactivité dans le cas de la TMG (Tableau 1, entrée 8-9). D'autres bases, telles que la pyridine ou la quinuclidine, n'ont donné aucune réactivité (Tableau 1, entrée 10-11). La conclusion de cette première étude sur les additifs montre que l'ajout de base (organique ou inorganique) en plus des 0,5 équivalent de DBU a un effet délétère sur la conversion.

Tableau 1 : Optimisations des additifs.



Entrée	Bases	Additifs	Conversion 3a/3b (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 équiv.) + DBU (0,5 équiv.)	-	26/11
2	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 équiv.) + DBU (0,5 équiv.)	-	4/3
3	Et <sub>3</sub> N (2 équiv.) + DBU (0,5 équiv.)	-	25/17
4	Sans base	-	2/8
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,5 équiv.)	-	-
6	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (0,5 équiv.)	-	-
7	Et <sub>3</sub> N (0,5 équiv.)	-	15/14
8	DBN (0,5 équiv.)	-	25/15
9	TMG (0,5 équiv.)	-	-
10	Quinuclidine (0,5 équiv.)	-	-
11	Pyridine (0,5 équiv.)	-	-
12	DBU (0,5 équiv.)	Zn(OTf) <sub>2</sub> (5 mol%)	72/26
13	DBU (0,5 équiv.)	Al(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%)	70/30
14	DBU (0,5 équiv.)	Fe(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%)	68/32
15	DBU (0,5 équiv.)	Zn(OTf) <sub>2</sub> (10 mol%)	77/23

Conditions générales : La réaction a été effectuée sur 0,4 mmol en utilisation 3 équiv. d'aniline, 1 mol% de RuCl<sub>2</sub>(bpy)<sub>3</sub>, 5 mol% de NiCl<sub>2</sub>(bpy), avec la base et l'additif indiqués, dans l'acétonitrile (0,1M) sous irradiation d'une lampe bleue de 455 nm pendant 24h. Les conversions ont été calculées par RMN en fonction du réactif **1a**.

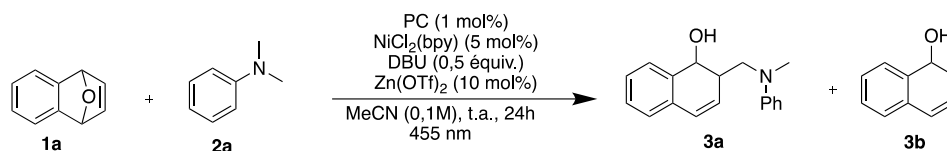
L'activation du pont oxygéné par l'utilisation d'acide de Lewis a aussi été étudiée.<sup>112</sup> En présence de 5 mol% de trifluorométhanesulfonate de zinc, 72% de conversion en produit d'alkylation ont été obtenu (Tableau 1, entrée 12). Le triflate de zinc pourrait jouer un double rôle: (1) fragiliser la liaison C-O du pont et favoriser l'ouverture et (2) permettre une un complexe de nickel cationique de type [(N^N)Ni-R]<sup>+</sup>. D'autres acides de Lewis tels que le trifluorométhanesulfonate de fer ou d'aluminium ont été testés et des résultats similaires ont été obtenus (Tableau 1, entrée 13-14). Enfin, l'utilisation de 10 mol% de Zn(OTf)<sub>2</sub> a permis d'obtenir 77% de conversion en produit d'alkylation.

Dans un second temps, différents photocatalyseurs ont été aussi évalués. Des complexes d'iridium tels que [Ir(ppy)<sub>2</sub>dtbbpy]PF<sub>6</sub> ou [Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>bpy]PF<sub>6</sub> décrits dans la littérature comme photocatalyseurs efficaces pour la génération de radicaux en alpha de l'atome d'azote ont été synthétisés

<sup>112</sup> Lautens, M.; Hiebert, S.; Renaud, J-L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1971-1973.

et testés. Des conversions proches de celles obtenues avec le complexe de ruthénium ont été observés (Tableau 2, entrée 2-3). Des organophotocatalyseurs ont aussi été évalués. Le 4CzIPN décrit par le groupe de Zhang<sup>113</sup> a donné 77% de conversion tandis que de l'Éosine n'a conduit à aucune réactivité (Tableau 2, entrée 4 et 5). Compte tenu du prix des complexes d'iridium et de la facilité de synthèse du 4CzIPN,<sup>113</sup> ce dernier a été choisi pour la suite de l'optimisation.

Tableau 2 : Optimisation du Photocatalyseur.



Entrée	PC	Conversion 3a/3b (%)
1	RuCl <sub>2</sub> (bpy) <sub>3</sub>	77/23
2	Ir(ppy) <sub>2</sub> dtbbpy	76/24
3	[Ir(dF(CF <sub>3</sub> )ppy) <sub>2</sub> bpy]PF <sub>6</sub>	77/23
4	4CzIPN (2 mol%)	77/23
5	Éosine Y (530 nm)	-

Conditions générales : La réaction a été effectuée sur 0.4 mmol en utilisation 3 équiv. d'aniline, 1 mol% de PC, 5 mol% de NiCl<sub>2</sub>(bpy), 0,5 équiv. de DBU, 10 mol% de Zn(OTf)<sub>2</sub>, dans l'acétonitrile (0,1M) sous irradiation d'une lampe bleue de 455 nm pendant 24h. Les conversions ont été calculées par RMN en fonction du réactif **1a**.

Dans un dernier temps, différents solvants ont été évalués. L'utilisation du DMF à la place de l'acétonitrile a donné la meilleure sélectivité (9:1). Cette meilleure sélectivité pourrait s'expliquer par une plus forte photostabilité du 4CzIPN dans ce solvant comme l'a démontré le groupe de Zhang<sup>113</sup> rendant ainsi la cinétique de la réaction d'alkylation plus rapide par rapport celle de la réaction permettant l'obtention du produit réduit. Le processus photochimique de génération du radical aminométhylés est plus efficace et donc la concentration de ces radicaux est plus importante. Les quantités de catalyseurs et d'aniline ont été elles aussi étudiées et les meilleures conditions ont été obtenues lors de l'utilisation de 2 mol% de 4CzIPN, 5 mol% de NiCl<sub>2</sub>(bpy), 0,5 équivalent de DBU, 10 mol% de Zn(OTf)<sub>2</sub> et 3 équiv. d'aniline (Schéma 105). Enfin des réactions de contrôle ont été effectuées et aucune réactivité n'a été observée en l'absence de photocatalyseur, de nickel et/ou de lumière.

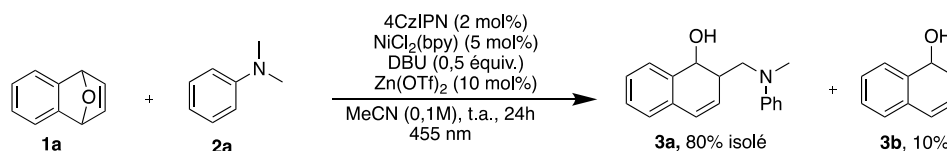


Schéma 105 : Conditions optimales pour la réaction d'ouverture de l'oxabenzonorbornadiène par les radicaux  $\alpha$ -amino.

<sup>113</sup> Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873-877.

### III.2 Étendue de la réaction

Ayant défini les conditions optimales, l'étude de l'étendue de la réaction a été entreprise. Plusieurs oxabenzonorbornadiènes symétriques et non symétriques ont été synthétisés via une cycloaddition [4+2]. Trois voies de synthèse peuvent être envisagées. La première voie a été utilisée pour synthétiser les oxabenzonorbornadiènes symétriques et fait réagir le composé 1,2-dibromoaryle avec le furane dans le THF en présence du *n*-butyl lithium à -78°C et permet d'obtenir rapidement le produit souhaité après colonne chromatographique avec des rendements compris entre 45 et 96% (Schéma 106).<sup>114</sup>

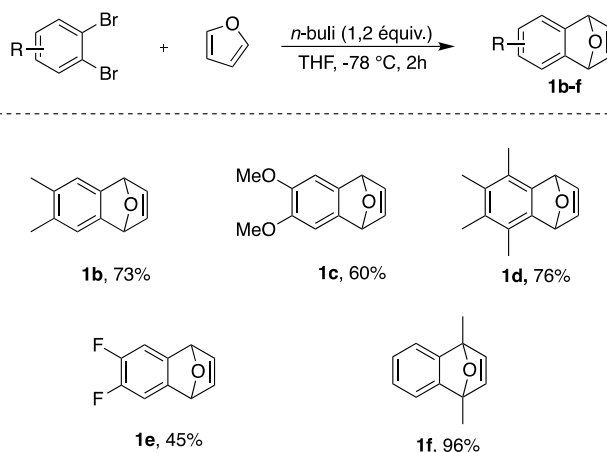


Schéma 106 : Synthèse d'oxabenzonorbornadiènes symétriques.

La deuxième voie de synthèse a été utilisée pour synthétiser l'azabenzonorbornadiène **1g**. Elle fait réagir simultanément l'acide anthranilique et l'isoamylnitrite avec le pyrrole protégé dans le DME à 90 °C et permet d'obtenir rapidement le produit souhaité après purification sur colonne chromatographique avec un rendement de 65% (Schéma 107).<sup>115</sup>

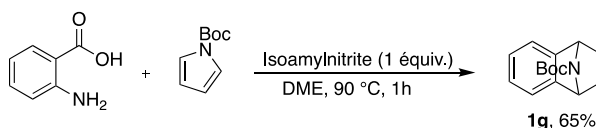


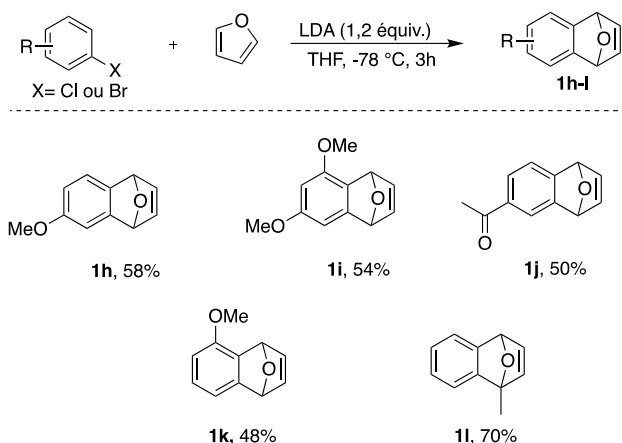
Schéma 107 : Synthèse du composé **1g**.

Enfin la dernière voie de synthèse met en jeu non pas directement le *n*-BuLi et le dérivé dibromé mais l'amidure de diisopropyle de lithium (LDA) et un précurseur monohalogéné.<sup>116</sup> Les composés **1h-I** sont alors isolés avec un rendement compris entre 40 et 58% (Schéma 108). Le composé **1j** est obtenu après une séquence de bromation du 4-bromoacétophénone, d'acétalisation, d'une cycloaddition [4+2] et d'une déprotection de la cétone.

<sup>114</sup> Luo, R.; Liao, J.; Xie, L.; Tang, W.; Chan, A. S. C. *Chem Comm.* **2013**, 49, 9959-9961.

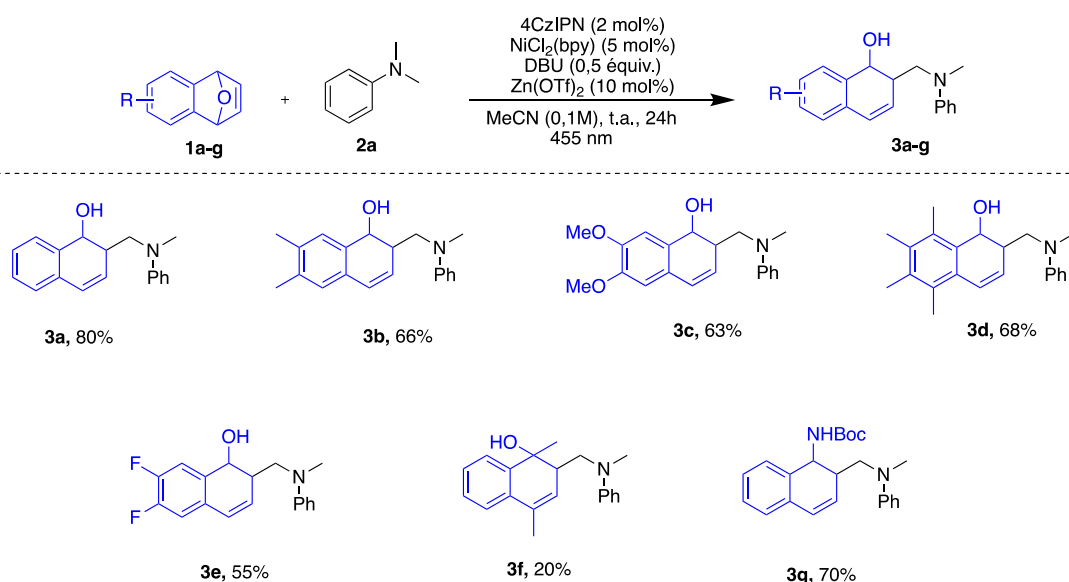
<sup>115</sup> Lautens M.; Fagnou, K.; Zunic, V. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3465-3468.

<sup>116</sup> Lautens, M.; Schmid, G. A.; Chau, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8043-8053.



*Sch\u00e9ma 108 : Synth\u00e8se des oxabenzonorbornadi\u00e8nes non sym\u00e9triques.*

Apr\u00e8s leurs synth\u00e8ses, l'ensemble des produits ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9s dans la r\u00e9action d'ouverture d'oxabenzonorbornadi\u00e8nes. Les oxabenzonorbornadi\u00e8nes sym\u00e9triques ont tout d'abord \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9s (Sch\u00e9ma 109). Les oxabenzonorbornadi\u00e8nes sym\u00e9triques portant des substituants \u00e9lectrodonneurs sur le noyau aromatique ont donn\u00e9 de bons rendements (compos\u00e9s **3b**, **3c** et **3d**) tandis qu'une baisse de rendement a \u00e9t\u00e9 not\u00e9e pour le compos\u00e9 **3e** portant des substituants \u00e9lectroattracteurs (55%). La r\u00e9action s'est montr\u00e9e sensible \u00e0 l'encombrement st\u00e9rique sur le pont oxyg\u00e9n\u00e9. L'oxabenzonorbornadi\u00e8ne dissubstitu\u00e9 sur le pont oxyg\u00e9n\u00e9 a conduit au produit d'ouverture correspondant **3f** avec un tr\u00e8s faible rendement (20%). L'analogue azot\u00e9 a aussi \u00e9t\u00e9 test\u00e9 et un rendement de 70% a \u00e9t\u00e9 obtenu (compos\u00e9 **3l**). Ce dernier r\u00e9sultat montre que l'h\u00e9t\u00e9ro\u00e9l\u00e9ment dans le pont n'influence pas la r\u00e9activit\u00e9 dans les conditions r\u00e9actionnelles actuelles (contrairement aux ouvertures en conditions ioniques).<sup>117</sup>



*Sch\u00e9ma 109 : Variation des oxabenzonorbornadi\u00e8nes sym\u00e9triques.*

<sup>117</sup> Cabrera S., Arrayas R. G., Alonso I., Carretero J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17938-17947.

Les oxabenzonorbornadiènes non symétriques ont eux aussi été étudiés (Schéma 110). Des rendements allant jusqu'à 70% ont été obtenus pour les composés portant des substituants électrodonneurs (**3h-3i** et **3k**) alors que le composé portant un substituant électroattracteur a donné les produits **3j** avec un rendement plus modeste (50%). Aucun contrôle de la régiosélectivité n'a été observé dans tous les exemples étudiés (le ratio est de 1:1 dans la plupart des exemples). Cette absence de contrôle pourrait s'expliquer par une faible interaction stérique entre le substituant et le complexe de nickel, empêchant ainsi la discrimination d'une position par rapport à l'autre. Le composé monosubstitué **3l** a été obtenu avec un rendement de 70%.

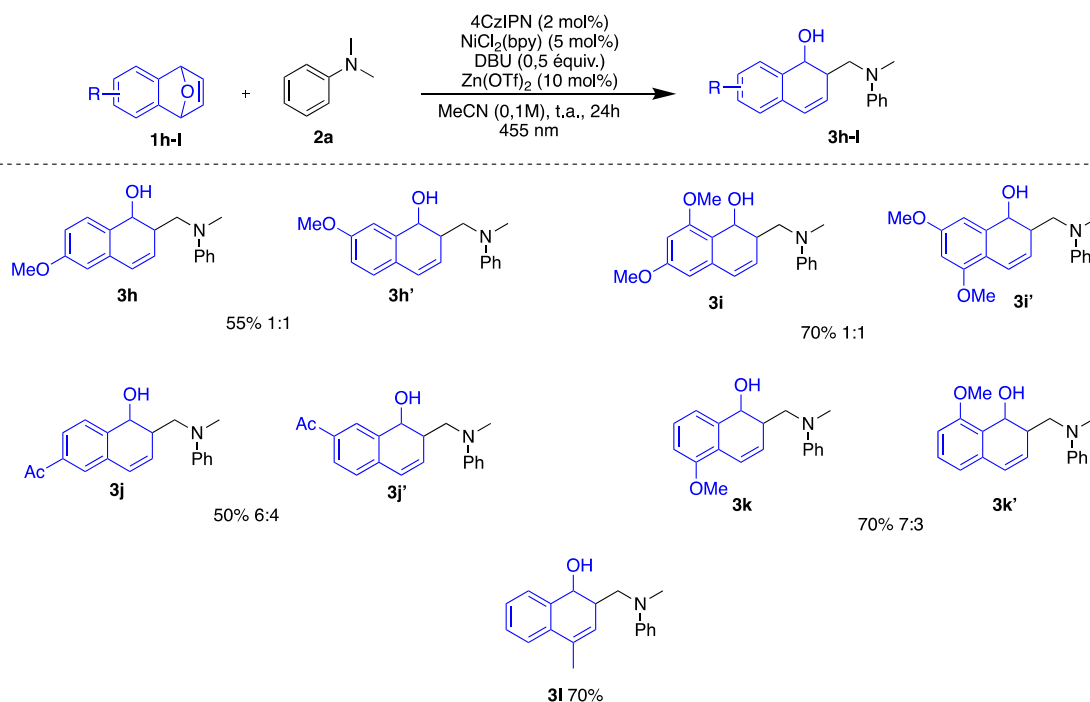


Schéma 110 : Variation des oxabenzonorbornadiènes non symétriques.

Des anilines portant différents substituants avec des propriétés électroniques différentes ont été engagées dans cette réaction d'ouverture (Schéma 111). Il a ainsi été constaté que non seulement la réaction fonctionne avec la *N*-benzylaniline mais aussi avec la *N*-éthylaniline pour conduire aux produits d'ouverture **4a** et **4b** avec de bons rendements (respectivement 54 et 57%). Dans ces conditions la formation exclusive du radical primaire a été notée. Cette sélectivité avait aussi été observée par le groupe de Yu dans une réaction de couplage par catalyse duale entre des anilines et différents types d'électrophiles C(sp<sup>2</sup>) oxygénés.<sup>100</sup> Une explication de cette sélectivité a été fournie par le groupe de Ready lors d'une étude de fonctionnalisation régiosélective d'atome de carbones adjacents à un atome d'azote<sup>118</sup> et par Lewis et *coll.* lors de l'étude de l'addition photocatalysée d'amines tertiaires sur le stilbène.<sup>119</sup> Même si la formation du radical secondaire doit être plus rapide, celle-ci pourrait être réversible. La formation du radical primaire quant à elle serait irréversible. Ainsi donc, dans les solvants

<sup>118</sup> Leng, L.; Fu, Y.; Liu, P.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11972–11977.

<sup>119</sup> Simpson, J. T.; Ho, T.-I.; Lewis F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *107*, 1924–1929.

polaires il y aurait une stabilisation du radical cation formé, après oxydation de l'amine par le photocatalyseur, qui favoriserait la formation du radical primaire au détriment du radical secondaire.

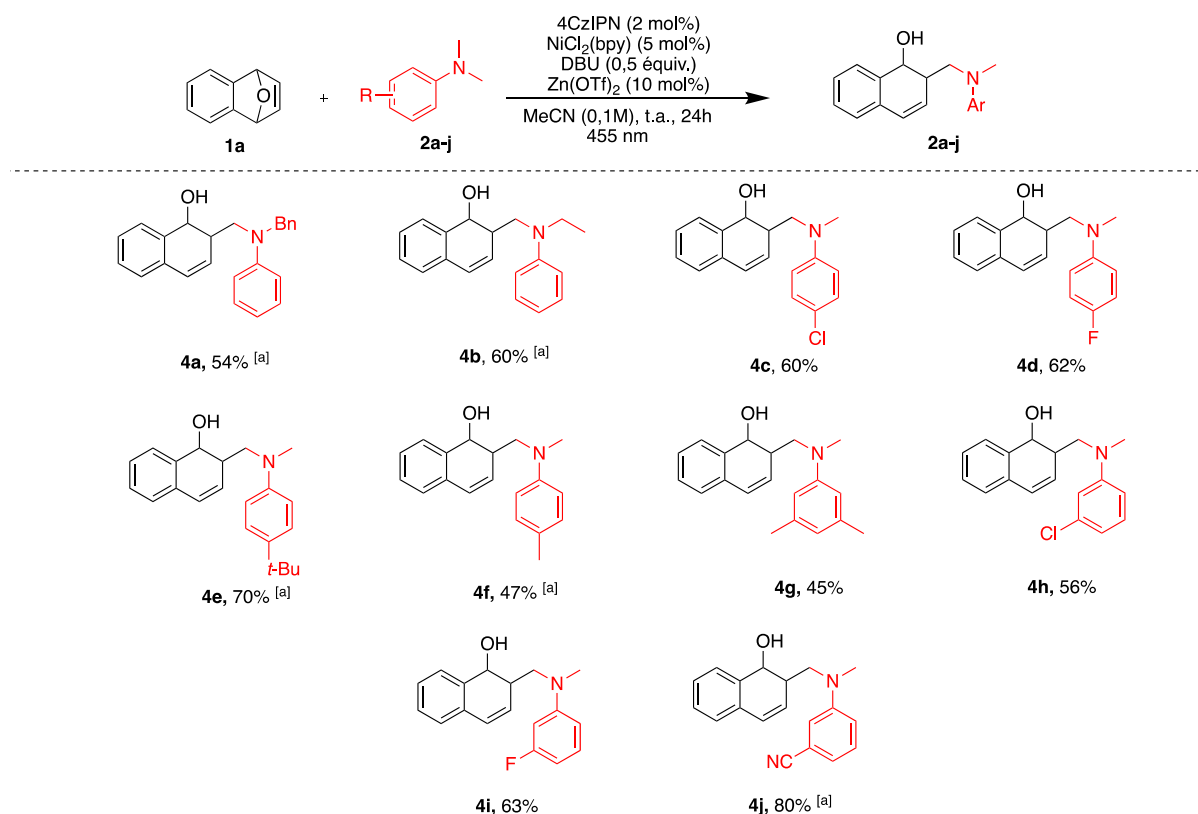


Schéma 111 : Variation des anilines.

Les substituants électrodonneurs et électroattracteurs sont tolérés et des rendements allant jusqu'à 80% ont été obtenus. Pour les composés **4a**, **4b**, **4e**, **4f** et **4j**, aucune réactivité n'a été notée lorsque le 4-CzIPN a été utilisé, même en variant la quantité de photocatalyseur. Par contre l'utilisation du complexe d'iridium [Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>bpy]PF<sub>6</sub> avec une augmentation du temps de réaction conduit aux produits d'ouverture. Les potentiels de réduction des deux photocatalyseurs étant relativement proches ( $E_{1/2}$  (Ir)(PS<sup>\*</sup>/PS<sup>-</sup>) = +1,32 V vs. SCE dans l'acétonitrile et  $E_{1/2}$  (4CzIPN) (PS<sup>\*</sup>/PS<sup>-</sup>) = +1,35 V vs. SCE dans l'acétonitrile), la différence de réactivité pourrait être due à la durée de vie à l'état excité ( $\tau$  (4CzIPN<sup>\*</sup>) = 1,39  $\mu$ s et  $\tau$  (Ir<sup>\*</sup>) = 2,28  $\mu$ s).<sup>120</sup>

### III.3 Études mécanistiques

Après avoir étudié l'étendue de la réaction, des études ont été menées afin de proposer un mécanisme plausible. Le premier point était déjà de vérifier que le processus était bien un processus radicalaire. En rajoutant dans le milieu réactionnel et dans les conditions optimisées 2 équivalents de TEMPO, un piège à radicaux souvent utilisé, aucune conversion n'a été notée. Cette observation semble donc prouver l'implication d'intermédiaires radicalaires dans la réaction (Schéma 112).

<sup>120</sup> Bryden, M. A.; Zysman-Colman, E. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7587-7680.



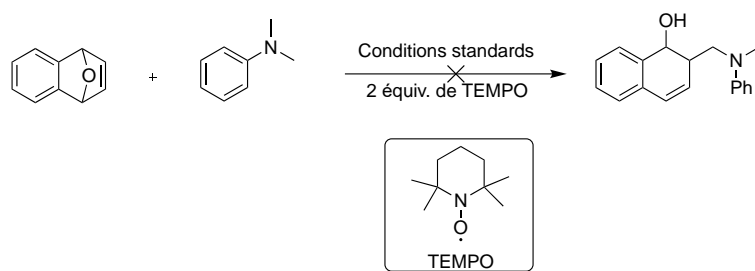


Schéma 112 : Études mécanistiques, ajout de Tempo.

La seconde étape pour appréhender le mécanisme était de déterminer le rôle du complexe de nickel. L'étude de l'ouverture d'un dérivé oxabenzonorbornadiène non symétrique a été entreprise, et trois mécanismes peuvent être proposés (Schéma 113). Le premier fait intervenir tout d'abord une carbométallation, comparable à celle proposée dans les processus d'ouverture alkylante catalysées par les complexes du palladium.<sup>121</sup> Dans ce cas-ci l'insertion du complexe de nickel encombré se ferait sur le carbone le moins substitué et l'ouverture conduirait à l'alcool tertiaire (Schéma 113, voie 1). Le deuxième chemin possible impliquerait la formation d'un  $\pi$ -allyle. Cette approche entraînerait alors la formation du composé *anti* (Schéma 113, voie 2). Le dernier chemin impliquerait tout d'abord une addition oxydante dans la liaison C-O du pont oxygéné suivi de la formation d'un  $\pi$ -allyle. Cette approche conduirait, après élimination réductrice, à la formation du composé *syn* (Schéma 113, voie 3). Il est à noter que, dans la voie 1, la carbométallation impliquerait un complexe de nickel (II), alors que, dans les voies 2 et 3, un complexe de nickel (0) serait mis en jeu.

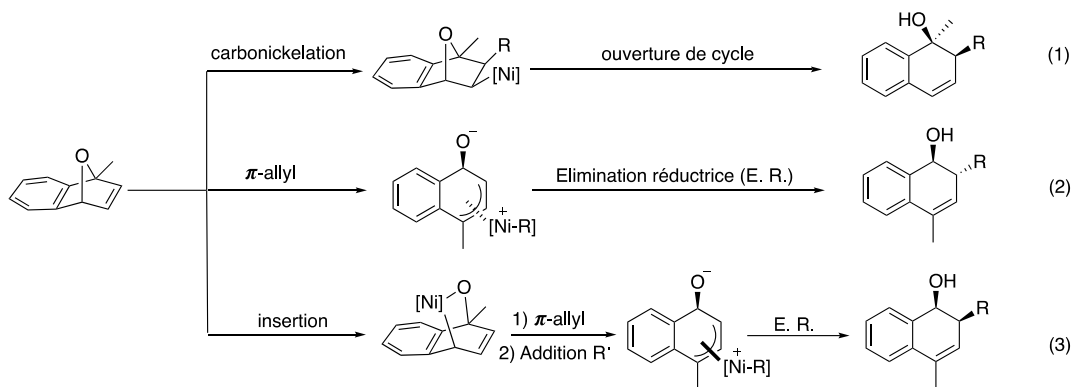


Schéma 113 : Différents mécanismes possibles pour la réaction photocatalysée d'ouverture du composé **1k**.

Pour discriminer un mécanisme par rapport aux autres des études RMN, notamment NOESY sélective, ont été tout d'abord faites afin de déterminer la régio- et la stéréosélectivité des produits d'ouverture (Figure 1). Cette étude a été menée sur un spectromètre Bruker 500 MHz et consiste à l'excitation d'un atome d'hydrogène en particulier et observer les réponses au niveau des autres atomes d'hydrogène présents autour de ce dernier. Après excitation de l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  de la fonction

<sup>121</sup> Lautens, M.; Renaud, J-L.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804-1805.

alcool, une réponse est notée au niveau de l'atome d'hydrogène en position allylique. La stéréochimie *syn* est donc confirmée.

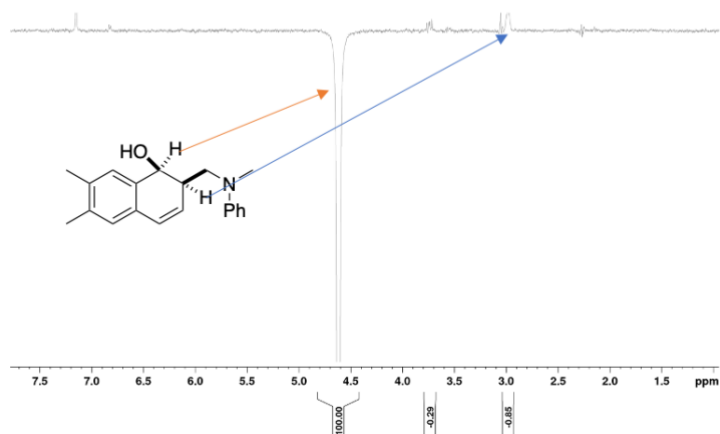


Figure 1 : Spectre NOESY de composé 3b.

Toutefois étant donné la proximité spatiale des deux atomes d'hydrogène, les résultats pourraient être erronés. Pour confirmer sans ambiguïté la stéréochimie des composés obtenus le composé **3b** a été cristallisé et les cristaux obtenus ont été analysés par diffraction des rayons X (Figure 2). Sur le cliché obtenu il est possible de voir que la stéréochimie du produit obtenu est bien *syn*, éliminant de facto la voie 2 passant par un intermédiaire  $\pi$ -allylique avec le complexe métallique en *anti* de la fonction alcool. Lors de l'étude sur l'étendue de la réaction en engageant les dérivés oxabenzonorbornadiènes non symétriques, il avait été aussi constaté que le seul régioisomère obtenu pour le composé **11** était celui possédant un alcène substitué **31**. Ce résultat pourrait donc montrer que le mécanisme ne passerait pas non plus par une étape de carbométallation (voie 1) mais par une addition oxydante dans la liaison C-O (voie 3).

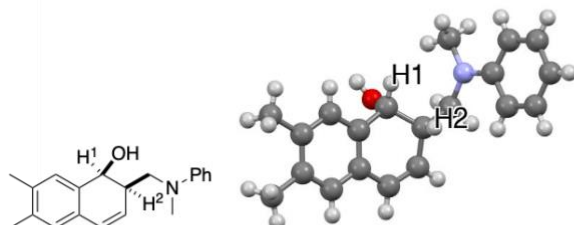


Figure 2 : Cliché DRX du composé 3b.

La troisième partie de cette étude mécanistique concernait la formation du ou des espèces radicalaires mises en jeu. De nouveau, deux mécanismes pouvaient être proposés : la première possibilité est une photo-oxydation de l'aniline suivie d'une déprotonation par le DBU ( $pK_a \sim 8$ ), soit une photo-oxydation du DBU qui pourra venir abstraire un radical  $H^\cdot$  et former ainsi le radical sur la position  $\alpha$  de l'atome d'azote (Schéma 114).

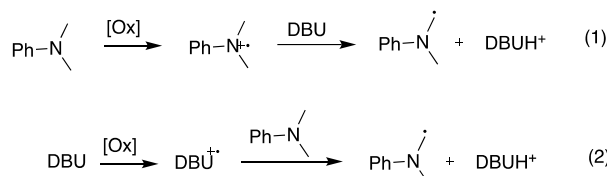


Schéma 114 : Différents mécanismes possibles pour la génération du radical en  $\alpha$  de l'atome d'azote.

Pour discriminer un chemin par rapport à l'autre, des études de désactivation photochimique en utilisant la méthode de Stern-Volmer ont été menées. Cette méthode met en relation l'intensité d'émission du photosensibilisateur et la concentration d'une substance appelée désactivateur. Ainsi donc en présence d'une concentration constante de photosensibilisateur et d'une concentration variable de désactivateur on peut déterminer la vitesse de désactivation photochimique du photosensibilisateur par chaque composé présent si celle-ci a lieu. Plusieurs solutions à concentrations différentes d'aniline, de DBU, du complexe de nickel mais aussi de l'oxabenzonorbornadiène **1a** ont donc été préparées et l'intensité d'émission a été mesurée pour chaque solution (Figure 3).

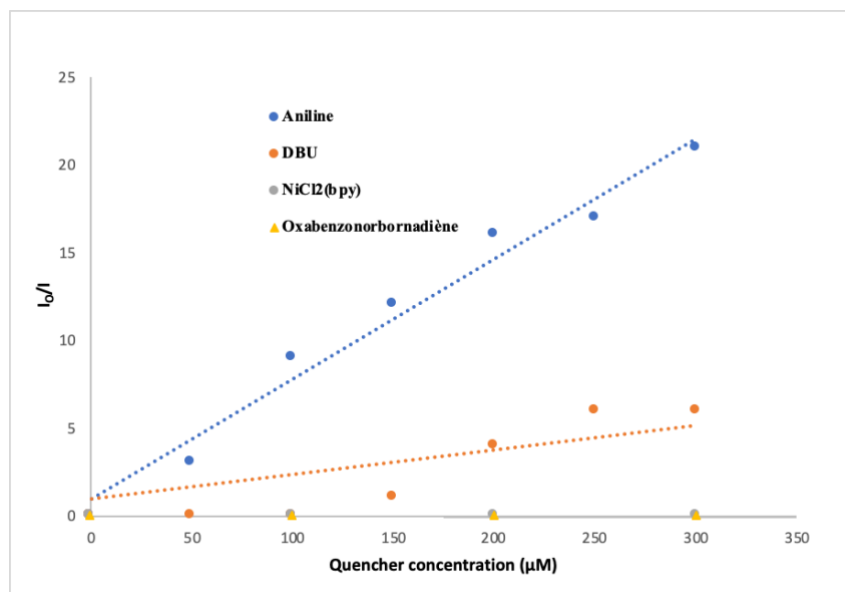


Figure 3 : Courbe de Stern-Volmer.

A l'issue de cette étude, il a été constaté que (i) le complexe de nickel ainsi que l'oxabenzonorbornadiène **1a** ne réagissent pas avec le photocatalyseur excité (donc il n'y a pas de transfert d'électron entre ces espèces) et (ii) dans ce cas-ci l'aniline est un meilleur désactivateur photochimique que le DBU car la pente de la courbe de désactivation est plus importante. Le radical serait donc généré suivant le premier mécanisme proposé et libérerait le photocatalyseur réduit (Schéma

59, voie (1)). Ce dernier pourrait alors réduire le complexe de nickel en Ni (0) ( $E_{1/2}(\text{Ni (II)}/\text{Ni (0)}) = -1.2 \text{ V vs SCE in DMF}$ ,  $E_{1/2}(\text{PS}/\text{PS}^-) = -1.21 \text{ V vs SCE}$ ) et permettre la première étape d'addition oxydante.

A l'issue de toutes ces études, le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 115). Après excitation par la lumière bleue, le photocatalyseur pourrait oxyder l'aniline et conduire, après déprotonation, au radical **2a'**. Le photocatalyseur réduit pourrait réduire le complexe de nickel(II) en complexe de nickel(0) et relibérer le photocatalyseur. L'addition oxydante du complexe de nickel(0) dans la liaison C-O entrainerait la formation d'un intermédiaire  $\pi$ -allylique **II**. Ce dernier pourrait intercepter le radical **2a'** formant l'intermédiaire **III**. Après élimination réductrice, le complexe de nickel(I) serait de nouveau réduit par le photocatalyseur. La protonation de l'alcoolate libéré formera le produit **3a**.

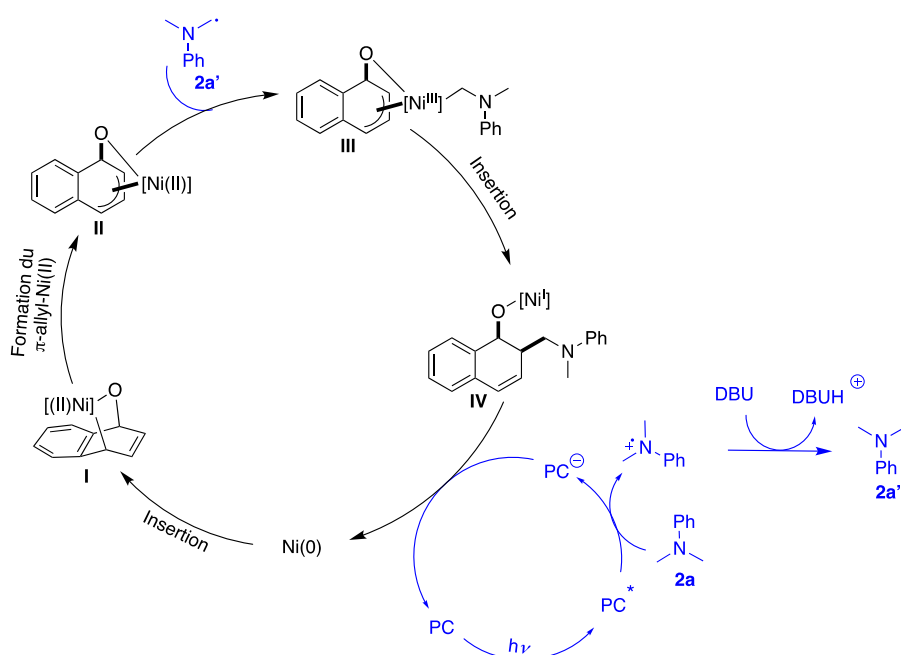


Schéma 115 : Mécanisme proposé.

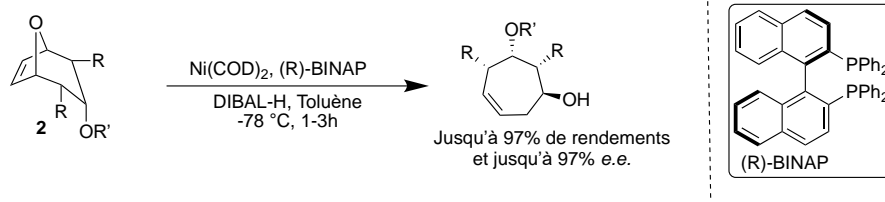
### III.4 Études préliminaires sur l'ouverture énantiosélective de dérivés bicycliques

Des conditions pour une réaction d'ouverture racémique d'oxabenzonorbornadiène impliquant une catalyse duale ont été mises au point avec succès. La suite logique d'un tel travail est de trouver des conditions pour une réaction d'ouverture énantiosélective. Dans la littérature, seules deux publications décrivent des réactions énantiosélectives d'ouverture de cycle en utilisant un complexe de nickel(0) en présence d'une diphosphine chirale et donc un possible passage par le même mécanisme (Schéma 116). Le premier résultat a été décrit par le groupe de Lautens dans une ouverture énantiosélective réductrice en présence de  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  et de la (*R*)-BINAP comme ligand. Les excès énantiomériques, allant jusqu'à 97%, et les rendements quasi quantitatifs sont excellents.<sup>122</sup> La deuxième est une ouverture alkylante

<sup>122</sup> Lautens, M.; Chiu, P.; Ma, S.; Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 532-533.

énantiosélective d'oxabenzonorbornadiènes décrite par Zhou en présence de Ni(COD)<sub>2</sub> et de la (S,S)-Me-DuPhos comme ligand. Des excès énantiomériques allant jusqu'à 99% et des rendements quantitatifs ont alors été obtenus.<sup>123</sup>

a) Le travail du groupe de Lautens



b) Le travail du groupe de Zhou

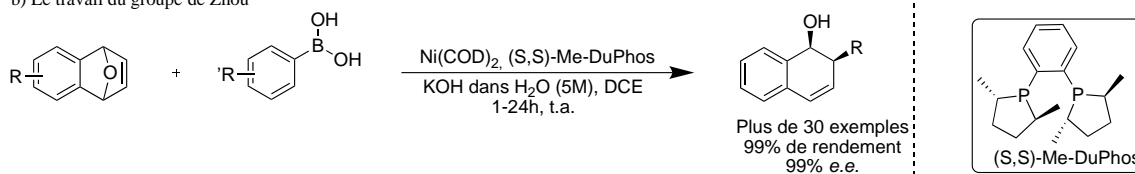


Schéma 116 : Travaux antérieurs d'ouvertures énantiosélectives de cycle en utilisant du nickel.

Toutefois, l'utilisation de ces ligands, dans les conditions standards décrites précédemment, n'a conduit à aucun résultat. Cette absence de réactivité n'est pas surprenante car, lors de l'optimisation, il avait été montré que l'utilisation de ligands phosphorés était préjudiciable pour de bonnes réactivités. Nous nous sommes alors intéressés aux ligands azotés décrits dans la littérature tels que les bis-oxazolidines,<sup>124</sup> les pyridines-oxazolidines<sup>125</sup> ou encore les pyridines-imines<sup>126</sup> (Figure 4).

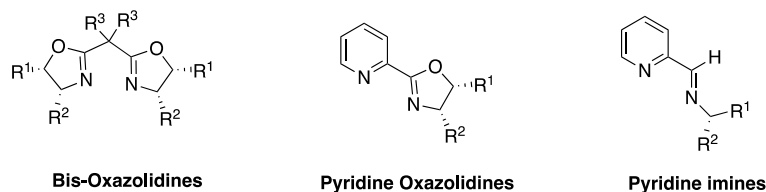


Figure 4. Ligands azotés utilisés avec du nickel dans des réactions énantiosélectives.

Différentes pyridines-oxazolidines et pyridines-imines ont été donc synthétisées et testées dans la réaction d'ouverture de cycle en utilisant le NiCl<sub>2</sub>(glyme) comme source de nickel (Schéma 117). Bien que les réactions en présence de ces ligands aient conduit au produit d'ouverture (entre 15 et 63% de conversion), aucun excès énantiomérique n'a été obtenu. D'autres ligands tels que les imines, les pyridines-phosphines, les phosphines-oxazolidines ou encore les bisoxazolidines ont été testés. Avec ces ligands, aucune réactivité n'est notée. Bien que ces résultats ne soient pas prometteurs, il est tout de même important de noter que la réactivité est fortement liée à la présence d'un ligand pyridine et à l'absence d'un ligand phosphoré.

<sup>123</sup> Zeng Z., Yang D., Long Y., Pan X., Huang G., Zuo X., Zhou W., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 5249-5257.

<sup>124</sup> Desimoni G., Faita G., Jorgensen K. A., *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 284-437.

<sup>125</sup> Stache E. E., Rovis T., Doyle A. G., *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 3733-3737.

<sup>126</sup> Kumah R. T., Tsaulwavo N., Xulu B., Ojwatch S., O., *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 13630-13640.

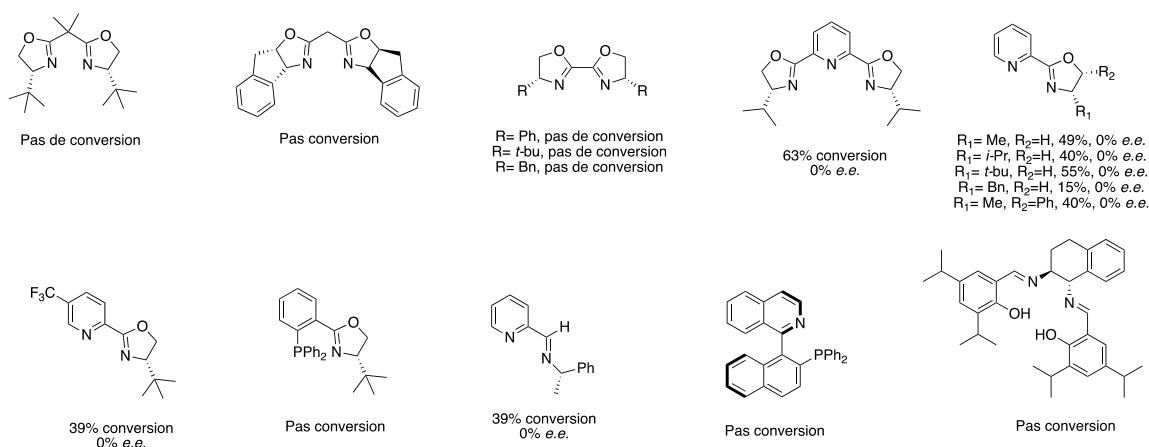
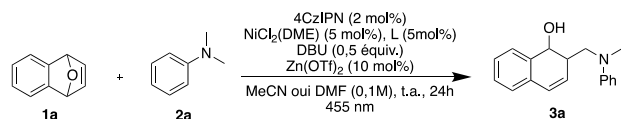


Schéma 117 : Ligands testés pour la réaction d'ouverture énantiosélective d'oxabenzonorbornadiène.

## IV- Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, des conditions d'ouverture racémique d'oxabenzonorbornadiènes combinant la catalyse photorédox et la catalyse avec les métaux de transition ont été mises au point. Cette méthode a permis d'effectuer la première ouverture de cycle avec un radical en  $\alpha$  de l'amine et sans préfonctionnalisation. L'étude de plusieurs oxabenzonorbornadiènes a permis de voir l'étendue de la méthode et il a été constaté que plusieurs groupes fonctionnels étaient tolérés. Des rendements allant jusqu'à 80% ont été obtenus. Seuls les produits *cis*-disubstitués 1,2 ont été obtenus. La faible régiosélectivité obtenue à partir des composés non symétriques pourrait s'expliquer par une faible interaction stérique entre les substituants et le complexe de nickel. L'étude de plusieurs anilines portant des substituants avec des propriétés électroniques différentes a permis de voir que plusieurs groupes fonctionnels sont là aussi tolérés. L'utilisation d'un complexe d'iridium dans certains cas a permis d'obtenir le produit désiré avec de bons rendements. Des essais préliminaires pour développer un processus énantiosélectif ont été menés, mais, pour le moment, aucune sélectivité n'a été observée.

Des études mécanistiques ont aussi été menées et un mécanisme plausible a pu être proposé. Celui-ci a mis en lumière le rôle joué par chacun des catalyseurs et confirmé aussi la formation d'un radical en  $\alpha$  de l'atome d'azote.

Les composés contenant le motif 1,2 dihydronaphtalène étant des produits très utilisés en chimie médicinale, le développement de conditions d'ouverture énantiosélective serait très intéressant pour le futur. Des études préliminaires ont révélé la nécessité de la présence d'un ligand bipyridine. Ainsi donc il serait intéressant pour la suite de synthétiser des ligands bipyridine chiraux comme ceux décrits par Xiao et *coll.* pour la synthèse énantiosélective de 1,4-benzodioxanes (Figure 5).<sup>127</sup>

<sup>127</sup> Zhou, Q-Q.; Lu, F-D.; Liu, D.; Lu, L-Q.; Xiao, W-J. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3098-3102.

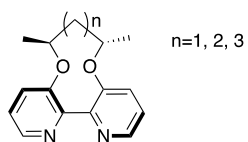


Figure 5 : Ligands bipyridines chiraux décrits par Xiao et coll.

Pour la suite il serait intéressant aussi de développer de nouvelles méthodes d'ouverture faisant intervenir des radicaux en α d'autres hétéroatomes tels que l'oxygène ou le soufre.





## **CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE**

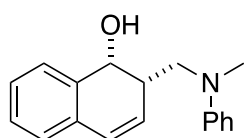


## **General considerations**

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. The photocatalysed reactions were run in an Hepatochem HCK1006-01-025 PhotoredoxBox or PhotoredoxBox Duo irradiated with a 40- or 34-watts A 160WE Tuna Blue Kessil lamp (455 nm). Solvents were degazed prior to use by bubbling argon gas directly in the solvent. Silica was purchased from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Eurisotope and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz or 600 MHz Brücker spectrometer. Proton (<sup>1</sup>H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet), coupling constant(s) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons, type. Carbon (<sup>13</sup>C) NMR spectra are reported in ppm (δ) relative to CDCl<sub>3</sub> unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS (ESI-TOF) *m/z* analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities. Emission spectra were measured at room temperature in liquid state on a Perkin Elmer LS 55 spectrofluorometer.

## General procedure for the aminomethylation of oxa- and azabenzonorbornadienes

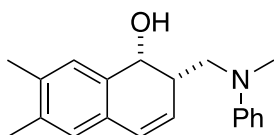
In a 20 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar, 4CzIPN (0.02 mmol, 2 mol%), NiCl<sub>2</sub>(bpy) (0.05 mmol, 5mol%), Zn(OTf)<sub>2</sub> (0,1 mmol, 10 mol%) and 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (1 mmol, 1 equiv) were added. The shlenk was sealed and purged three times with argon. The solids were dissolved in dry DMF (0.1 M) before adding N,N-dimethylaniline (3 mmol, 3 equiv) and DBU (0.5 mmol, 0.5 equiv). the shlenk was then placed in an Hepathochem Photoredox box under irradiation of a 455 nm 34 or 40W Kessil blue LED lamp for 24h. After 24 hours the mixture was filtered through a sintered glass over celite and the filtrate was concentrated in vacuo affording the crude product which was purified by flash chromatography on deactivated silica gel.



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO

- **2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3a)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *N, N*-dimethylaniline (380  $\mu$ L) afforded **3a** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 8:2) as a white solid (212 mg, 80 % yield). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.15 (app. d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 9.6; 2.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 9.6; 3.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 14.5; 9.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 14.5; 6.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta$  149.8, 136.7, 132.6, 129.2 (2C), 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.4, 126.7, 117.3, 113.4 (2C), 69.8, 53.3, 39.4, 38.7 ppm. IR (neat): 3515, 3057, 3025, 2918, 2850, 1596, 1568, 1505, 1468, 1451, 1370, 1357, 1343, 1333, 1272, 1256, 1227, 1206, 1195, 1132, 1115, 1086, 1052, 1033, 1001, 951, 916, 902, 870, 857, 795, 776, 764, 741, 703, 692, 659, 633, 619, 550, 517, 497 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO 266.1545; found: 266.1547.

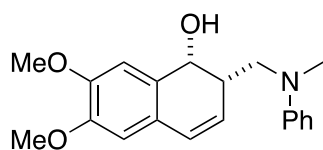


Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO

- **6,7-dimethyl-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3b)**

According to the general procedure using 6,7-Dimethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (172 mg) and *N, N*-dimethylaniline (380  $\mu$ L) afforded **3b** after column chromatography on deactivated silica gel

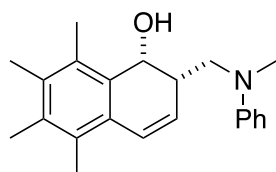
(pentane/ether 85:15) as a white solid (193 mg, 66 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.26-7.23 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 9.6; 2.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 5.0; 2.7 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 149.6, 136.7, 136.3, 134.1, 130.1, 129.2 (2C), 128.9, 127.9, 127.8, 126.9, 116.9, 112.9 (2C), 69.2, 53.1, 39.3, 39.1, 19.6, 19.5 ppm. **IR (neat):** ν 3530, 2915, 1592, 1505, 1449, 1366, 1331, 1277, 1255, 1232, 1205, 1190, 1129, 1105, 1072, 1051, 1034, 998, 965, 919, 904, 888, 853, 795, 739, 721, 691, 665, 651, 506 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO 294.1858; found: 294.1859.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

- **6,7-dimethoxy-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3c)**

According to the general procedure using 6,7-Dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (204 mg) and *N, N*-dimethylaniline (380 μL) afforded **3c** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 7.5:2.5) as a yellow oil (205 mg, 63 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.26 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (dd, *J* = 5.0; 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.0; 2.5 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 3.80 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 171.2, 149.7, 148.8, 148.5, 129.6, 129.2 (2C), 127.7, 126.1, 117.24, 113.29 (2C), 110.9, 109.9, 69.7, 56.1, 39.3, 38.8, 21.1, 14.2 ppm. **IR (neat):** ν 3511, 2929, 1598, 1505, 1488, 1463, 1451, 1436, 1406, 1343, 1253, 1191, 1162, 1114, 1032, 1003, 990, 946, 923, 850, 803, 772, 744, 692, 618, 514, 474 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> 326.1756; found: 326.1754.

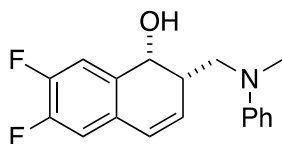


Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO

- **5,6,7,8-tetramethyl-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3d)**

According to the general procedure using 5,6,7,8-Tetramethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (200 mg) and *N, N*-dimethylaniline (380 μL) afforded **3d** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellowish solid (218 mg, 68 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.28-7.22 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 9.9; 3.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 7.9; 3.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 14.6; 9.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 14.6; 6.9 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

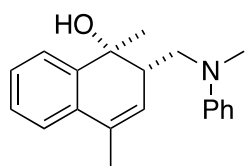
ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  149.7, 135.6, 135.4, 132.3, 131.7, 130.2, 129.2 (2C), 128.2, 126.2, 125.9, 116.3, 112.4 (2C), 65.2, 53.2, 39.4, 39.2, 17.0, 16.8, 15.5, 15.3 ppm. **IR** (neat):  $\nu$  3541, 2988, 2971, 2901, 1599, 1506, 1450, 1406, 1394, 1375, 1241, 1207, 1066, 1057, 961, 925, 901, 867, 799, 746, 692, 670, 518  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}$  322.2171; found: 322.2162.



Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}$

- **6,7-difluoro-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3e)**

According to the general procedure using 6,7-Difluoro-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (180 mg) and *N,N*-dimethylaniline (380  $\mu\text{L}$ ) afforded **3e** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellowish solid (166 mg, 55 % yield).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.33-7.28 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J = 10.5$ ; 7.5 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 3H), 6.51-6.46 (m, 1H), 5.89 (dd,  $J = 9.6$ ; 3.9 Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 14.4$ ; 10.1 Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 14.4$ ; 5.7 Hz, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.98 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz):  $\delta$  -138.14 (d,  $J = 22.1$  Hz, 1F), -139.36 (d,  $J = 22.1$  Hz, 1F) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  150.0 (dd,  $J = 247.6$ ; 10.5 Hz), 149.9, 149.2 (dd,  $J = 235.8$ ; 9.2 Hz), 133.9 (dd,  $J = 4.9$ ; 3.8 Hz), 129.3 (2C), 128.9 (dd,  $J = 6.4$ ; 3.9 Hz), 128.8, 126.6, 118.4, 116.3 (d,  $J = 18.2$  Hz), 115.2 (d,  $J = 18.2$  Hz), 114.3 (2C), 69.6, 53.4, 39.7, 37.6 ppm. **IR** (neat):  $\nu$  3371, 3040, 2901, 1597, 1505, 1450, 1430, 1374, 1355, 1306, 1238, 1214, 1203, 1169, 1104, 1084, 1047, 990, 954, 926, 884, 798, 779, 747, 718, 693, 668, 603, 512  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}$  302.1356; found: 302.1356.

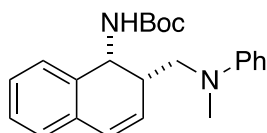


Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$

- **1,4-dimethyl-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3f)**

According to the general procedure using 1,4-dimethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene (172 mg) and *N,N*-dimethylaniline (380  $\mu\text{L}$ ) afforded **3f** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellowish solid (60 mg, 20 % yield).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 7.6$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.31 (td,  $J = 7.4$ ; 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 7.6$ ; 1.3 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H), 5.75 (dd,  $J = 6.5$ ; 1.4 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 14.2$ ; 10.2 Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 13.9$ ; 4.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.6 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 1.47 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  150.7, 142.9, 133.1, 132.8, 129.0 (2C), 128.2, 126.9, 125.8, 124.4, 123.2, 120.2, 116.8 (2C), 75.4, 56.4, 41.7, 39.8, 30.2, 19.1 ppm. **IR**

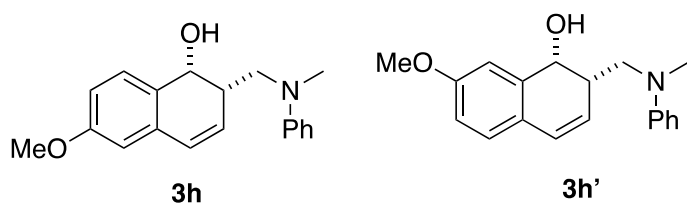
(neat):  $\nu$  3370, 3027, 2969, 2920, 1598, 1506, 1449, 1365, 1343, 1319, 1244, 1208, 1157, 1124, 1085, 1036, 992, 970, 943, 917, 878, 829, 748, 693, 568, 518  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}$  294.1858; found: 294.1859.



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

- **tert-butyl (2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-yl)carbamate (3g)**

According to the general procedure using *N*-Boc-Azabenzonorbornadiene (241 mg), *N,N*-dimethylaniline (380  $\mu\text{L}$ ) in acetonitrile afforded **3g** after column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 9.5:0.5) as a yellowish solid (255 mg, 70 % yield).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.09 (dd,  $J = 6.9$ ; 1.6 Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 3H), 5.86 (dd,  $J = 9.5$ ; 3.5 Hz, 1H), 5.10 (app. d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.89 (dd,  $J = 10.4$ ; 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 14.5$ ; 8.3 Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 14.6$ ; 8.4 Hz, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).  **$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)**  $\delta$  155.4, 149.4, 135.7, 132.6, 129.2 (3C), 128.6, 128.0, 127.2, 126.4, 116.6 (2C), 112.7 (2C), 79.4, 52.8, 49.9, 39.4, 37.3, 28.4 (3C). **IR (neat):**  $\nu$  3353, 2986, 1684, 1613, 1599, 1574, 1507, 1486, 1433, 1373, 1351, 1261, 1240, 1160, 1129, 1056, 1041, 1023, 991, 896, 878, 792, 740, 697, 690, 665  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$  365.2224; found: 365.2228.



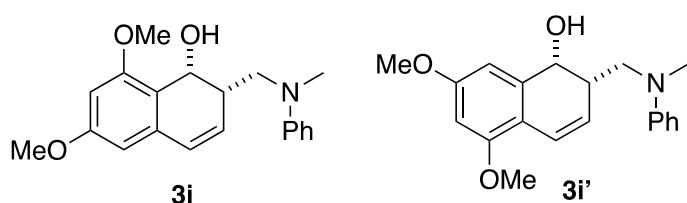
Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

- **Isomer 1: 6-methoxy-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3h)**

- **Isomer 2: 7-methoxy-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3h')**

According to the general procedure using 6-Methoxy-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (174 mg) and *N,N*-dimethylaniline (380  $\mu\text{L}$ ) afforded **3h** as a mixture of two inseparable isomers (1:1) after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellowish solid (162 mg, 55 % yield). **Isomer 1:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.29-7.30 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 5.86 (dd,  $J = 9.6$ ; 2.8 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (dd,  $J = 14.6$ ; 9.6 Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 14.6$ ; 6.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  159.9, 149.7, 133.8, 129.3 (2C), 129.2, 129.0, 128.9, 128.0, 117.6, 113.7 (2C), 112.8, 112.4, 68.8, 55.4, 53.2, 39.5 (2C) ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3410, 3024, 2906, 2833, 1598, 1570, 1505, 1464, 1450, 1429, 1372,

1353, 1310, 1259, 1192, 1170, 1152, 1118, 1032, 989, 962, 923, 875, 823, 783, 746, 729, 692, 648, 567, 408, 474  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  296.1651; found: 296.1650. **Isomer 2:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  7.29-7.30 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 5.72 (dd,  $J = 9.6$ ; 3.6 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (dd,  $J = 14.4$ ; 9.9 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 14.5$ ; 5.9 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  159.5, 149.8, 138.7, 129.3 (2C), 127.9, 127.7, 125.6, 125.4, 116.9, 113.6, 113.0 (2C), 112.8, 70.4, 55.4, 53.5, 39.5, 38.3 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3410, 3024, 2906, 2833, 1598, 1570, 1505, 1464, 1450, 1429, 1372, 1353, 1310, 1259, 1192, 1170, 1152, 1118, 1032, 989, 962, 923, 875, 823, 783, 746, 729, 692, 648, 567, 408, 474  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  296.1651; found: 296.1650.



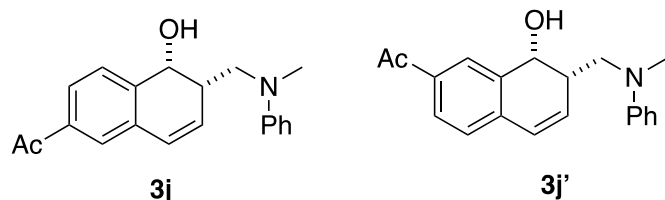
Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

- **Isomer 1: 6,8-dimethoxy-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3i)**
- **Isomer 2: 5,7-dimethoxy-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3i')**

According to the general procedure using 5,7-Dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (204 mg) and *N,N*-dimethylaniline (380  $\mu\text{L}$ ) afforded **3i** as a mixture of two inseparable isomers (1:1) after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 75:25) as a yellow oil (228 mg, 70 % yield). **Isomer 1:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  7.29-7.21 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 9.6$ ; 3.1 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.01-5.00 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  160.8, 157.6, 149.5, 134.6, 129.2 (2C), 129.2, 127.8, 117.5, 117.1, 113.7 (2C), 103.4, 97.9, 70.7, 55.6, 55.5, 52.9, 39.4, 39.3 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3431, 2935, 2836, 1629, 1597, 1575, 1505, 1452, 1427, 1407, 1373, 1318, 1298, 1287, 1235, 1201, 1143, 1107, 1048, 990, 971, 939, 923, 892, 833, 787, 747, 6692, 664, 653, 626, 411  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$  326.1756; found: 326.1758. **Isomer 2:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  7.29-7.21 (m, 2H), 6.90 (dd,  $J = 9.8$ ; 2.1 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.77 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J = 9.8$ ; 3.6 Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.68 (dd,  $J = 14.5$ ; 10.3 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 14.5$ ; 5.6 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  160.4, 156.3, 149.9, 139.4, 129.2 (2C), 124.0, 122.1, 116.11, 114.6, 112.2 (2C), 103.6, 98.2, 60.9, 55.6, 55.4, 53.5, 39.5, 38.1 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3431, 2935, 2836,



1629, 1597, 1575, 1505, 1452, 1427, 1407, 1373, 1318, 1298, 1287, 1235, 1201, 1143, 1107, 1048, 990, 971, 939, 923, 892, 833, 787, 747, 6692, 664, 653, 626, 411 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> 326.1756; found: 326.1758.



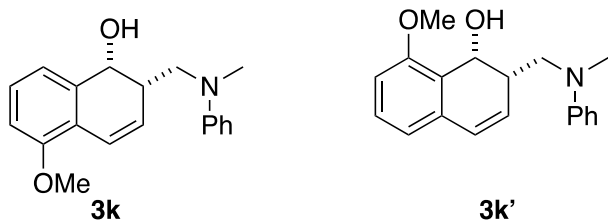
Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

- **Major isomer: 1-(5-hydroxy-6-((methyl(phenyl)amino)methyl)-5,6-dihydronaphthalen-2-yl)ethan-1-one (3j)**
- **Minor isomer: 1-(8-hydroxy-7-((methyl(phenyl)amino)methyl)-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)ethan-1-one (3j')**

According to the general procedure using 6-Acetyl-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (186 mg) and *N, N*-dimethylaniline (380 μL) afforded **3j** as a mixture of two inseparable isomers (6:4) after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 7:3) as a yellow oil (154 mg, 50 % yield).

**Major product:** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.87 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.95 (dd, , *J* = 9.6; 3.9 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, , *J* = 14.3; 6.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, , *J* = 14.4; 5.7 Hz, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 197.9, 149.8, 142.1, 137.1, 132.9, 129.5, 129.3 (2C), 128.2, 127.8, 127.1, 126.1, 118.2, 114.2 (2C), 70.2, 53.5, 39.6, 37.8, 26.7 ppm. **IR (neat):** ν 3424, 2920, 1675, 1597, 1566, 1505, 1449, 1426, 1355, 1272, 1193, 1159, 1119, 1092, 1049, 1034, 1022, 990, 961, 922, 909, 841, 809, 790, 747, 728, 692, 674, 656, 647, 593, 517 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> 308.1651; found: 308.1651. **Minor Product:**

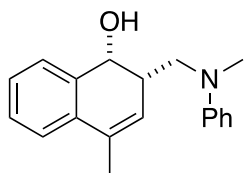
Du to an overlapping with the major product, some pics cannot be attributed. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.9; 1.8 Hz, 1H) (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 3H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.02 (dd, *J* = 9.6; 3.3 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 14.4; 9.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 14.3; 10.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.61 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 131.7, 129.1 (2C), 128.6, 127.5, 127.4, 127.3, 126.7, 117.7, 113.7 (2C), 69.6, 55.2, 53.0, 41.5, 41.4, 41.3, 41.1, 38.4, 29.7 ppm. **IR (neat):** ν 3424, 2920, 1675, 1597, 1566, 1505, 1449, 1426, 1355, 1272, 1193, 1159, 1119, 1092, 1049, 1034, 1022, 990, 961, 922, 909, 841, 809, 790, 747, 728, 692, 674, 656, 647, 593, 517 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> 308.1651; found: 308.1651.



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

- **Isomer 1: 8-methoxy-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3k)**
- **Isomer 2: 5-methoxy-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3k')**

According to the general procedure using 5-Methoxy-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (174 mg) and *N,N*-dimethylaniline (380  $\mu$ L) afforded **3k** as a mixture of two inseparable isomers (7:3) after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellowish solid (227 mg, 70 % yield). **Major: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):**  $\delta$  7.26-7.21 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.2; 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 6.9; 1.7 Hz, 3H), 6.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 12.1; 5.0 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):**  $\delta$  155.3, 149.8, 138.1, 129.4, 129.2 (2C), 128.7, 126.9, 122.1, 119.8, 117.2, 113.3 (2C), 112.2, 110.7, 69.8, 55.7, 39.4, 38.4 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3413, 3025, 2904, 2833, 1598, 1570, 1505, 1497, 1464, 1450, 1429, 1372, 1353, 1311, 1261, 1192, 1169, 1151, 1116, 1033, 989, 962, 923, 876, 823, 783, 746, 729, 692, 648, 570, 508 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> 296.1651; found: 296.1652. **Minor Product:** Du to an overlapping with the major product, some pics cannot be attributed. **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):**  $\delta$  7.28-7.27 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.0; 2.6 Hz, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):**  $\delta$  156.3, 149.5, 133.8, 129.2 (2C), 128.5, 127.7, 123.9, 121.2, 119.6, 116.1, 110.3, 60.5, 55.6, 52.9, 39.3, 39.2 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3413, 3025, 2904, 2833, 1598, 1570, 1505, 1497, 1464, 1450, 1429, 1372, 1353, 1311, 1261, 1192, 1169, 1151, 1116, 1033, 989, 962, 923, 876, 823, 783, 746, 729, 692, 648, 570, 508 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> 296.1651; found: 296.1652.

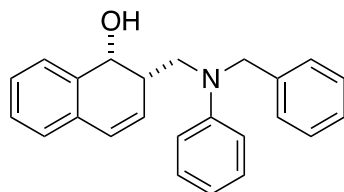


Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO

- **4-methyl-2-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (3l)**

According to the general procedure using 1-methyl-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene (158 mg) and *N,N*-dimethylaniline (380  $\mu$ L) afforded **3l** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellowish solid (195 mg, 70 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):**  $\delta$  7.46-

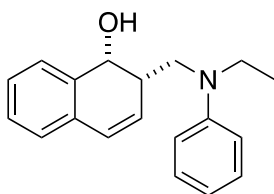
7.43 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.31 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.77 (app. t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.48 (dd,  $J = 12.0; 4.7$  Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.03-3.95 (m, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  149.8, 137.3, 134.1, 133.0, 129.2, 128.4, 127.8, 127.3, 124.6, 123.6, 117.3, 113.4 (3C), 70.1, 53.6, 39.4, 38.4, 19.2 ppm. **IR** (neat):  $\nu$  3412, 3026, 2919, 2856, 2245, 1598, 1505, 1450, 1376, 1357, 1193, 1159, 1118, 1085, 1034, 991, 946, 909, 860, 821, 789, 747, 731, 692, 649, 618, 593, 560, 514  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}$  280.1701; found: 280.1707.



Chemical Formula:  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}$

- **2-((benzyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4a)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *N*-Benzyl-*N*-Methylaniline (592 mg) and  $[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2\text{bpy}]\text{PF}_6$  instead of 4CzIPN (10.1 mg, 0.01 mol) for 48h afforded **4a** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 84:16) as a brown solid (183 mg, 54 % yield).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.34-7.7.31 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 6H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 9.6, 2.6$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 9.7, 2.63$ Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.68-4.66 (m, 1H), 3.87 (dd,  $J = 14.7; 9.5$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 14.7; 6.4$  Hz, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  148.4, 138.6, 136.4, 132.6, 129.3 (3C), 128.7, 128.6 (2C), 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 126.8 (2C), 126.7, 117.1, 113.4, 69.2, 55.3, 51.1, 39.0 ppm. **IR** (neat):  $\nu$  3412, 2921, 1596, 1504, 1451, 1387, 1356, 1295, 1250, 1216, 1195, 1158, 1097, 1076, 1041, 1028, 987, 949, 927, 884, 845, 791, 746, 728, 692, 666, 630, 533, 512, 459  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}$  342.1858; found: 342.1860.

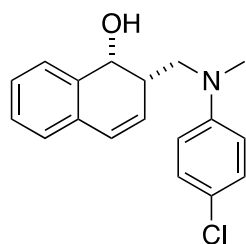


Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$

- **2-((ethyl(phenyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4b)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *N*-methyl-*N*-ethylaniline (405 mg) and  $[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2\text{bpy}]\text{PF}_6$  instead of 4CzIPN (10.1 mg, 0.01 mol) for 48h afforded **4b** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 84:16) as a brown oil

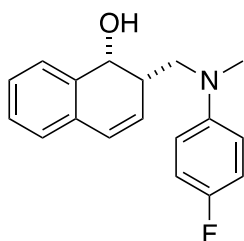
(160 mg, 57 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 9.6; 2.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 9.6; 3.3 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 14.4; 9.7 Hz, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 148.2, 136.9, 132.6, 129.3 (2C), 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.4, 126.6, 117.4, 114.4 (2C), 69.9, 50.5, 46.4, 38.4, 11.6 ppm. **IR (neat):** ν 3504, 2973, 2901, 1916, 1597, 1569, 1502, 1486, 1433, 1413, 1393, 1369, 1352, 1337, 1303, 1278, 1265, 1249, 1232, 1213, 1185, 1169, 1136, 1113, 1096, 1076, 1030, 1007, 974, 974, 939, 904, 885, 872, 827, 792, 774, 757, 746, 704, 690, 633, 619, 570, 554, 512, 497 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO 280.1701; found: 280.1702.



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO

- **2-(((4-chlorophenyl)(methyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4c)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *p*-chloro-*N,N*-dimethylaniline (467 mg) afforded **4c** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 75:25) as a brown solid (179 mg, 60 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.33-7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (dd, *J* = 9.6; 2.2 Hz, 2H), 5.79 (dd, *J* = 9.6; 2.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 148.3, 136.5, 132.5, 128.9 (2C), 128.7, 128.2, 128.0, 127.9, 127.5, 126.8, 121.9, 114.2 (2C), 69.4, 53.2, 39.4, 38.8 ppm. **IR (neat):** ν 3515, 2906, 1593, 1501, 1369, 1323, 1225, 1204, 1129, 1084, 1001, 953, 915, 861, 768, 704, 645, 626, 603, 518, 497 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClNO 300.1155; found: 300.1153.

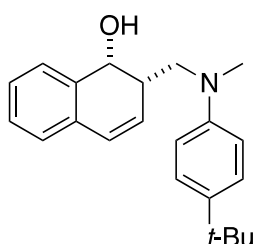


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNO

- **2-(((4-fluorophenyl)(methyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4d)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *p*-fluoro-*N,N*-dimethylaniline (417 mg) afforded **4d** after column chromatography on deactivated silica gel

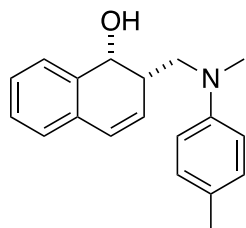
(pentane/ether 7.5:2.5) as a brown solid (175 mg, 62 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**: δ 7.47-7.43 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 9.8; 2.5 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 9.6; 3.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 14.4; 9.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 14.5; 5.9 Hz, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.96 (s, 3H) ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz)**: δ -127.20 ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 157.2, 155.3, 146.7, 136.9, 132.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.2, 126.6, 115.7, 115.6, 115.5 (d, *J*=11.2 Hz), 70.1, 54.5, 39.9, 38.2 ppm. **IR (neat)**: ν 3515, 3024, 2921, 1843, 1743, 1599, 1506, 1469, 1451, 1422, 1369, 1357, 1340, 1322, 1256, 1224, 1205, 1167, 1130, 1115, 1085, 1052, 1001, 951, 917, 902, 870, 808, 795, 775, 761, 743, 706, 698, 631, 615, 574, 555, 535, 515, 495 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FNO 284.1451; found: 284.1452.



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO

- **2-(((4-ter-butylphenyl)(methyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4e)**

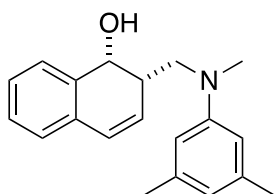
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *p*-terbutyl-*N*,*N*-dimethylaniline (529 mg) and [Ir(dF-CF<sub>3</sub>ppy)<sub>2</sub>bpy]PF<sub>6</sub> instead of 4CzIPN (10.1 mg, 0.01 mol) for 48h afforded **4e** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 7.5:2.5) as a yellow oil (225 mg, 70 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**: δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.63 (dd, *J* = 8.1; 1.7 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 8.0; 2.9 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 12.0; 8.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 12.0; 4.9 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 147.7, 140.6, 137.2, 132.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.2, 126.6, 126.1 (2C), 113.7 (2C), 70.2, 53.9, 39.5, 38.3, 33.9, 31.6 (3C) ppm. **IR (neat)**: ν 3355, 2966, 2901, 1613, 1520, 1482, 1453, 1406, 1393, 1363, 1323, 1270, 1251, 1231, 1201, 1159, 1080, 1066, 1048, 960, 920, 880, 812, 770, 757, 696, 631, 550, 514, 496 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO 322.2171; found: 322.2171.



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO

- **2-(((methyl(*p*-tolyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4f)**

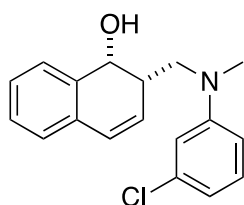
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *m*-methyl-*N,N*-dimethylaniline (406 mg) and [Ir(dF-CF<sub>3</sub>ppy)<sub>2</sub>bpy]PF<sub>6</sub> instead of 4CzIPN (10.1 mg, 0.01 mol) for 48 h **4f** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 8.6:1.4) as a yellow powder (130 mg, 47 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.45-7.41 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.60-6.55 (m, 1H), 5.83 (dd, *J* = 9.6; 3.6 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 14.3; 9.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 14.3; 5.8 Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 147.8, 136.9, 132.5, 129.7 (2C), 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.2, 127.0, 126.4, 114.3 (2C), 70.1, 53.8, 39.6, 38.1, 20.2 ppm. **IR (neat):** ν 3516, 2988, 2901, 1615, 1567, 1520, 1452, 1407, 1394, 1367, 1341, 1325, 1252, 1228, 1204, 1193, 1128, 1082, 1066, 1052, 1003, 854, 915, 902, 869, 795, 763, 707, 632, 615, 555, 516, 496 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO 280.1701; found: 280.1702.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO

- **2-(((3,5-dimethylphenyl)(methyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4g)**

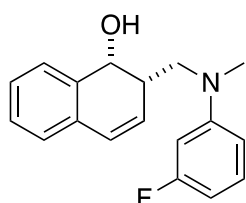
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and 3,5-dimethyl-*N,N*-dimethylaniline (447 mg) afforded **4g** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 8:2) as a yellow oil (132 mg, 45 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.41-7.38 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.56 (dd, *J* = 9.5; 2.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 3H), 5.82 (dd, *J* = 9.6; 3.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 14.4; 9.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 14.5; 5.9 Hz, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.25 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 149.9, 138.6, 136.8, 132.5, 128.2, 128.2, 127.9, 127.8, 127.1, 126.4, 119.6, 111.6 (2C), 69.8, 53.4, 39.3, 38.2, 21.7 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 3383, 2970, 2913, 1596, 1486, 1452, 1383, 1355, 1231, 1185, 1161, 1082, 1046, 988, 958, 929, 882, 816, 788, 756, 692, 631, 556, 513, 499 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO 294.1858; found: 294.1857.



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO

- **2-(((3-chlorophenyl)(methyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4h)**

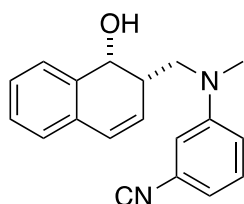
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *m*-chloro-*N,N*-dimethylaniline (467 mg) afforded **4h** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 7.5:2.5) as a brown solid (169 mg, 56 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.38-7.34 (m, 1H), 7.32 (td, *J*=7.4; 1.3 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 9.6; 2.6 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 9.6; 2.3 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 14.7; 9.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 14.7; 6.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 150.5, 136.3, 135.2, 132.5, 130.1, 128.8, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 126.8, 116.5, 112.4, 110.8, 69.1, 52.7, 39.3, 39.0 ppm. **IR (neat):** ν 3408, 2901, 1592, 1559, 1496, 1452, 1374, 1355, 1294, 1233, 1210, 1100, 1048, 1011, 986, 968, 925, 884, 826, 790, 757, 682, 633, 554, 514, 498 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClNO 300.1155; found: 300.1155.



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNO

- **2-(((3-fluorophenyl)(methyl)amino)methyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (4i)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and *m*-fluoro-*N,N*-dimethylaniline (417 mg) afforded **4i** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 8:2) as a white solid (178 mg, 63 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.35-7.32 (m, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.3; 1.4 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 9.6; 2.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.4; 2.1 Hz, 1H), 6.47 (dt, *J* = 12.9; 2.4 Hz, 1H), 6.40 (td, *J* = 8.2; 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 8.9; 2.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 14.7; 9.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 14.7; 6.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.00-2.93 (m, 1H) ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz):** δ -112.35 ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 165.2, 163.2, 151.2 (d, *J*=42.1 Hz, 1C), 136.3, 130.1 (d, *J* = 42.1 Hz, 1C), 128.8, 128.1 (d, *J* = 61.9 Hz, 1C), 127.9, 127.7, 126.8, 108.1 (d, *J* = 85.9 Hz, 1C), 103.0 (d, *J*=85.9 Hz, 1C), 99.5 (d, *J* = 103.4 Hz, 1C), 69.2, 52.8, 39.4, 39.1 ppm. **IR (neat):** ν 3369, 2972, 2901, 1618, 1572, 1501, 1452, 1426, 1377, 1356, 1317, 1230, 1180, 1155, 1119, 1076, 1047, 1017, 1001, 976, 929, 882, 820, 791, 752, 714, 695, 682, 656, 633, 554, 513, 496 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FNO 284.1451; found: 284.1451.



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O

- **4-(((1-hydroxy-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)(methyl)amino)benzotrile (4j)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (144 mg) and 4-(dimethylamino)benzotrile (439 mg) and [Ir(dF-CF<sub>3</sub>ppy)<sub>2</sub>bpy]PF<sub>6</sub> instead of 4CzIPN (10.1 mg, 0.01 mol) for 48 h afforded **4j** after column chromatography on deactivated silica gel (pentane/ether 7:3) as a yellowish oil (232 mg, 80 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.37-7.25 (m, 4H), 7.18 (app. d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J*=14.8; 9.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 14.8; 6.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 149.4, 136.1, 132.5, 129.9, 128.9, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 126.9, 119.8, 119.6, 116.4, 114.9, 112.9, 68.8, 52.4, 39.1, 39.1 ppm. **IR (neat):** 3467, 2921, 2227, 1596, 1571, 1498, 1453, 1425, 1378, 1356, 1306, 1237, 1218, 1160, 1120, 1094, 1016, 997, 972, 930, 843, 790, 773, 682, 620, 552, 515, 478 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O 291.1497; found: 291.1501.



## **References:**

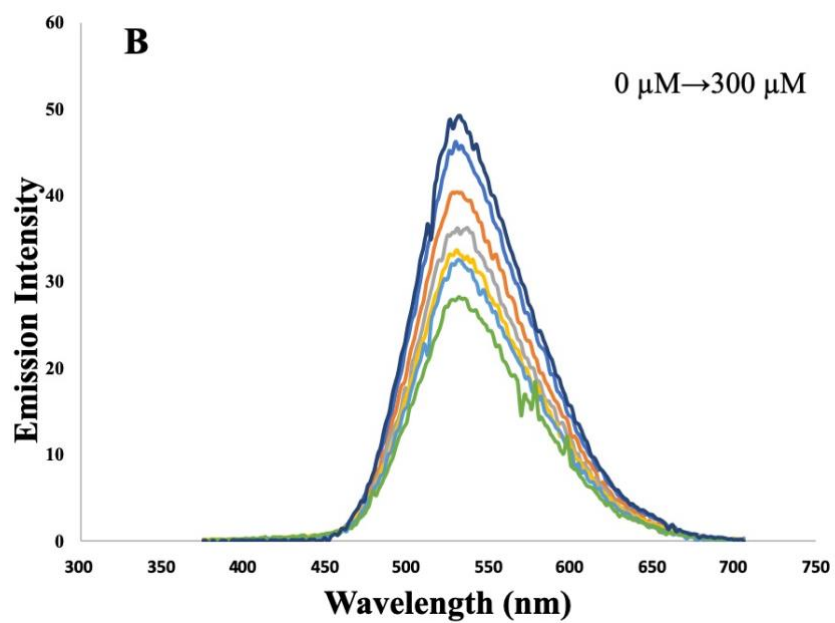
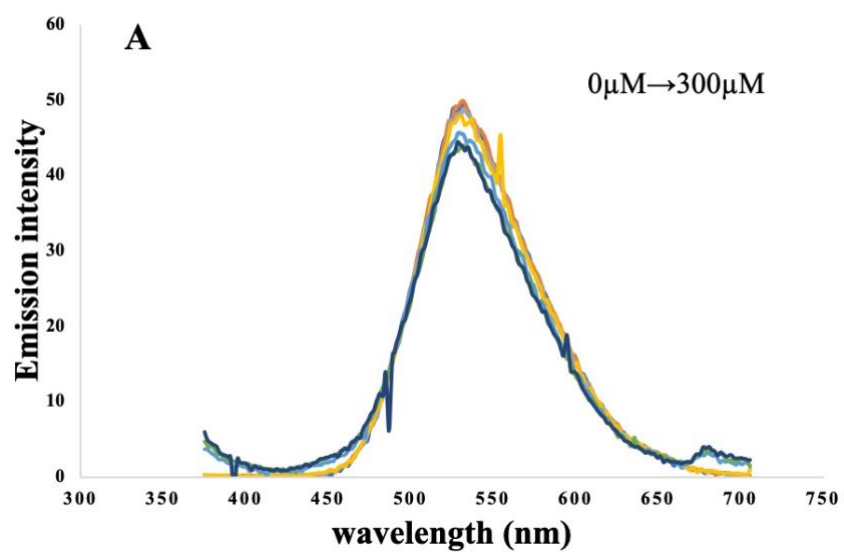
(1) (a) Yang W.; Luo R.-S.; Yang D.-Q. *Molecule*, **2015**, *20*, 21103; (b) Davoust M.; Kitching J. A.; Fleming M. J.; Lautens M. *Chem. – Eur. J.*, **2010**, *16*, 50; (c) Lautens M.; Schmid G. A.; Chau A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8043-8053.



## **ANNEXES**



## Stern-Volmer quenching studies



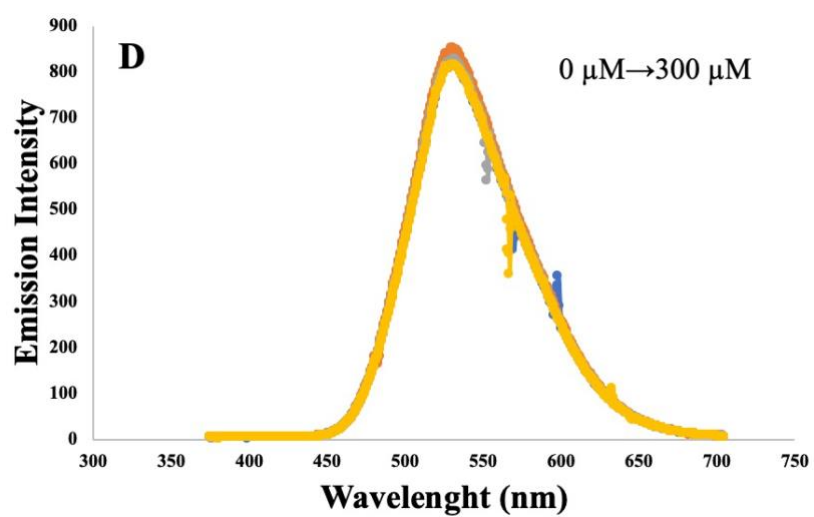
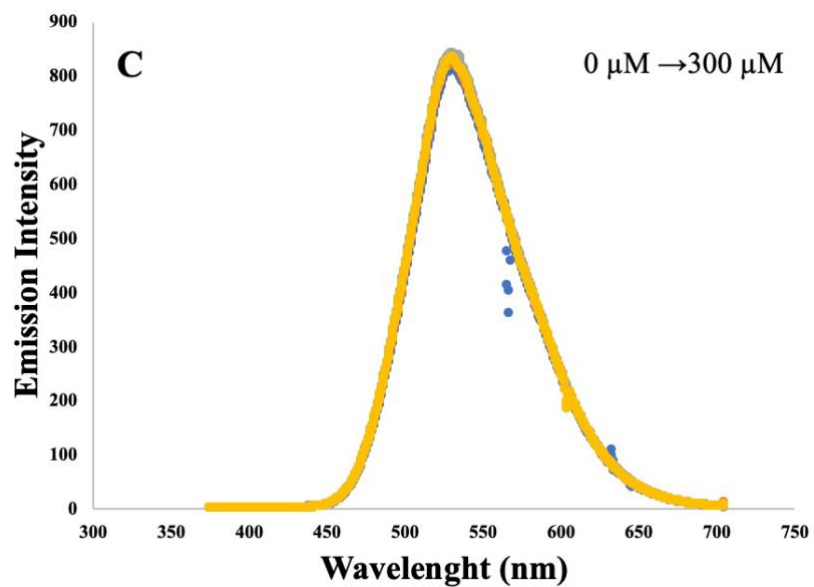


Figure 1: The emission intensity change of 4CzIPN ( $40 \mu\text{M}$  in MeCN) in the presence of different concentrations of DBU (A), aniline (B),  $\text{NiCl}_2(\text{bpy})$  (C) and 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (D).

## **CHAPITRE III : RÉACTION D'ALLYLATION DE DÉRIVES OXA- ET AZABICYCLIQUES**

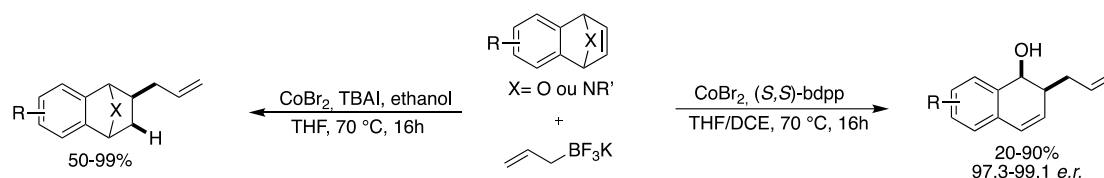




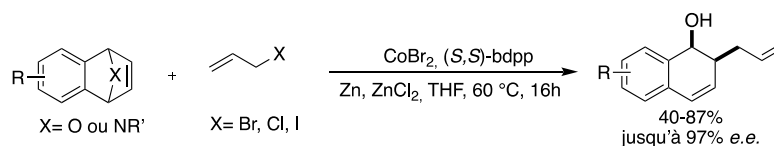
## I- Introduction

Ayant démontré l'addition de nouveaux pronucléophiles sur les dérivés oxabicycliques, nous avons souhaité étendre cette méthodologie de catalyse duale à des nouveaux composés. Une réaction d'ouverture de dérivés oxabicycliques qui a été très peu étudiée dans la littérature est la réaction d'allylation, seuls deux études ont été décrites à ce jour.

Le groupe de Zhao a décrit en 2015 la première réaction d'allylation d'oxa- et azabenzonorbornadiènes.<sup>128</sup> En présence d'un complexe de cobalt à ligand diphosphine chiral et d'un sel de trifluoroborate de potassium, les composés 1,2-dihydronaphthol allylés ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 90% et un ratio énantiomérique compris entre 97:3 et 99:1. Il est à noter la formation exclusive du composé *syn*. Les auteurs ont également montré qu'en absence de ligand et en présence d'éthanol, une réaction d'hydroallylation sans ouverture avait lieu (Schéma 118).



En 2018 le groupe de Fan a décrit la deuxième réaction d'allylation d'oxabenzonorbornadiènes,<sup>129</sup> en présence de 5 équivalents d'halogénure d'allyle, de zinc (0) (5 équivalents), de dichlorure de zinc et d'un complexe de cobalt à ligand diphosphine chiral dans le THF à 60 °C. Dans ces conditions, les 1,2-dihydronaphthol allylés ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 87% et 97% d'excès énantiomériques (Schéma 119). L'utilisation de poudre de zinc est nécessaire pour la formation du produit souhaité et permettra la formation de *in-situ* de dérivés organozinciques.



Cependant, ces approches soulèvent plusieurs problèmes notamment la synthèse des dérivés allyliques. La synthèse des sels de trifluoroborate de potassium nécessite, malgré leur disponibilité commerciale, l'utilisation de dérivés lithiés et donc limite la nature des substituants présents sur le fragment allylique. Dans le procédé décrit par le groupe de Fan, l'utilisation de 5 équivalents de poudre de zinc est nécessaire pour le fonctionnement de la réaction, ce qui donne lieu à la génération de sels de zinc potentiellement toxiques dont il faudra disposer. Un autre problème potentiel vient du dérivé

<sup>128</sup> Huang, Y.; Ma, C.; Lee, Y. X.; Huang, R.-Z.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13696–13700.

<sup>129</sup> LI, Y.; Chen, J.; He, Z.; Qin, H.; Zhou, Y.; Khan, R.; Fan B. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1108-1112.

organométallique généré à partir de ces halogénures d'allyle. Ce dernier pourrait être trop réactif vis-vis des fonctions de type esters, cétones, et donc limite la nature des substituants présents sur le fragment allylique et sur le dérivé oxabenzonorbornadiène. Enfin, jusqu'à maintenant dans la littérature, le fragment allylique le plus simple a été utilisé comme nucléophile. Ces systèmes catalytiques restent donc limités et non généralisables à une grande variété de substrats allyliques.

Sachant que les alcools peuvent être issus de la biomasse et sont les précurseurs des dérivés halogénés, il serait alors plus pertinent de développer une nouvelle méthodologie à partir d'alcools activés. Récemment plusieurs réactions d'allylation d'aldéhydes par des acétates ou carbonates allyliques par la catalyse duale ont été décrits dans la littérature.

## II- Réactions d'allylation d'aldéhydes par catalyse photorédox duale

La réaction d'allylation d'aldéhydes est une réaction très étudiée dans la littérature car celle-ci permet la synthèse d'alcools homoallyliques intermédiaires importants en synthèse de produit naturels ou biologiquement actifs.<sup>130</sup> Cependant, les protocoles utilisés emploient souvent des métaux comme réducteurs ce qui conduit à la production de déchets toxiques.<sup>131</sup>

La catalyse photorédox (impliquant soit un photosensibilisateur organométallique, organique, ou semiconducteur ...) permet de développer de nouvelles approches en chimie organique. L'association de la catalyse photorédox avec un autre cycle catalytique ouvre ainsi de nouvelles perspectives et permet, dans les cas de transferts électroniques, de s'affranchir de l'utilisation de réducteurs parfois toxiques. Le groupe de Glorius a décrit en 2018 une réaction d'allylation diastéréosélective d'aldéhydes en combinant la catalyse photorédox avec la catalyse par un sel de chrome.<sup>132</sup> En présence de 1 mol% de  $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ , différents alcools homoallyliques ont pu être isolés avec des rendements compris entre 27 et 95% et une diastéréosélectivité supérieure à 19:1 dans la plupart des cas en faveur du composé *anti*. Un état de transition de type Zimmerman-Traxler (Z-T) permettrait d'expliquer cette diastéréosélectivité (Schéma 120). L'atome d'oxygène de la fonction carbonyle se coordinerait au sel de chrome, les substituants de l'aldéhyde et du dérivé allylique se placeraient en position équatoriale pour minimiser les interactions défavorables et conduire à la formation de l'isomère *trans* majoritairement.

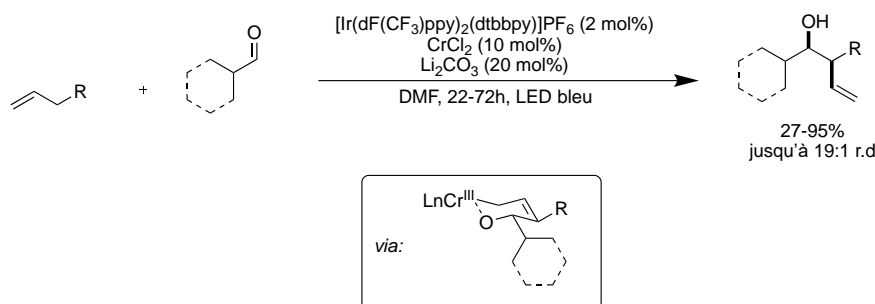


Schéma 120 : Réaction d'allylation d'aldéhydes photocatalysée proposée par Glorius et coll.

<sup>130</sup> Kawamura, S.; Chu, H.; Felding, J.; Baran, P. S. *Nature*. **2016**, *532*, 90-93. (b) Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230-6231. (c) Gao, X.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1628-1629. (d) Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Kim, C. M.; Choi, H.-w.; Jun, H.-S.; Lee, B. M.; Park, C. M.; Jeong, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4779-4782. (e) Wang, Y.; Ju, W.; Tian, H.; Tian, W.; Gui, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9413-9416.

<sup>131</sup> Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357. (b) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umami-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357-3359. (c) Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140-1141. (d) Xiong, Y.; Zhang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2735-2738.

<sup>132</sup> Schwarz, J. L.; Schäfers, F.; Tlahuext-Aca, A.; Lückemeier, L.; Glorius F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12705-12709.

D'un point de vue mécanistique, le passage par un radical  $\pi$ -allyl serait privilégié. Après excitation, le photocatalyseur oxyderait l'allyl-aryle (ou hétéroaryle) **1** pour conduire après déprotonation à l'intermédiaire **2**. Ce dernier serait intercepté par un complexe de chrome(II) pour conduire à la formation de l'intermédiaire **3**, et de son isomère branché **3'**. Après réaction sur l'aldéhyde *via* un intermédiaire de type Z-T puis hydrolyse, l'alcool homoallylique et le complexe de chrome(III) seraient libérés. Ce dernier serait réduit en Cr(II) par le complexe d'iridium(II) pour finaliser le cycle catalytique (Schéma 121).

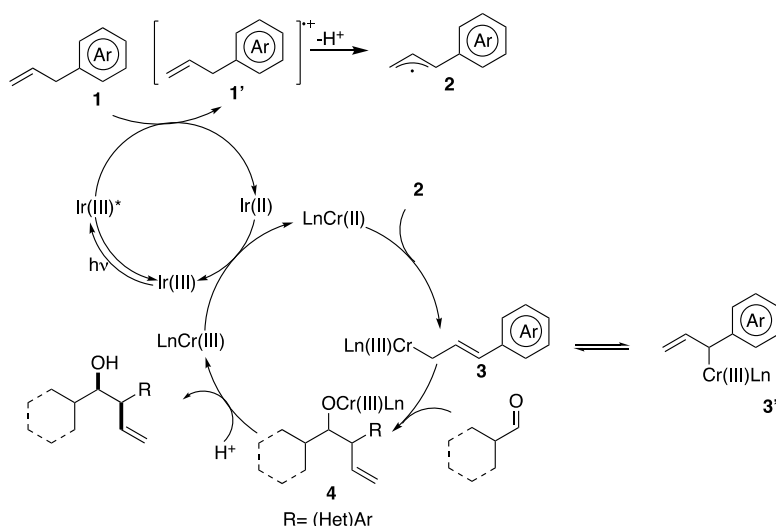


Schéma 121 : Mécanisme proposé par Glorius et coll.

La limite de cette méthode est qu'elle ne s'applique qu'à des dérivés allyliques présentant un motif aromatique ou hétéroaromatique. Pour remédier à ce problème, le groupe de Kanai a décrit en 2019 une réaction d'allylation d'aldéhydes avec des dérivés allyliques aliphatiques,<sup>133</sup> en présence d'un sel d'acridinium comme photocatalyseur. En effet, ce dernier possède un potentiel d'oxydation de 2,24 V susceptible d'oxyder des alcènes aliphatiques.<sup>134</sup> Après déprotonation, les intermédiaires de type **I** et **III** (Schéma 122) pourraient être générés et s'additionner sur les aldéhydes. Les alcools fonctionnalisés obtenus ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 97% et l'utilisation d'un ligand chiral sur le complexe de chrome a permis d'obtenir jusqu'à 99% d'excès énantiomériques (Schéma 122).

<sup>133</sup> Mitsuma, H.; Tanabe, S.; Fuse, H.; Ohkubo, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 3459-3465.

<sup>134</sup> Zhou, R.; Liu, H.; Tao, H.; Yu, X.; Wu, J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4654-4659.

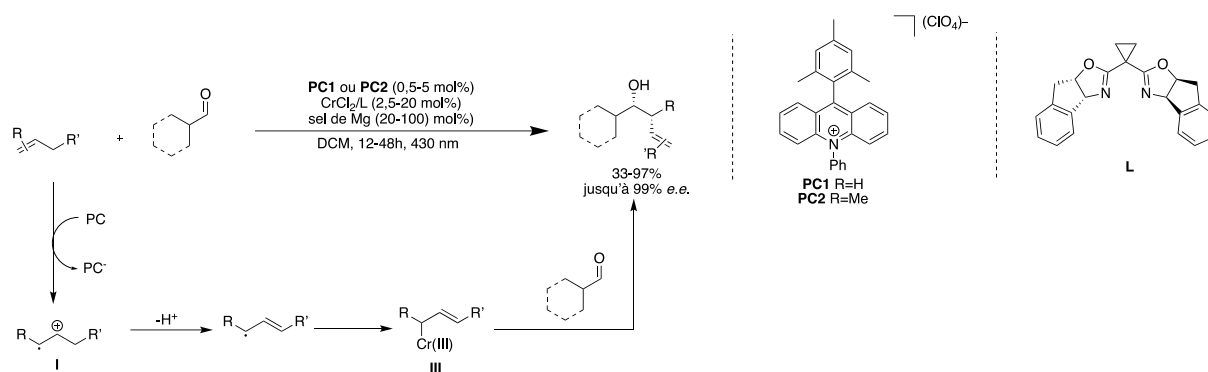


Schéma 122 : Réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes proposée par Kanai et coll.

Malgré l'efficacité de ce procédé celui-ci ne peut être appliqué à des alcènes ayant de plus hauts potentiels d'oxydation tel que le propène par exemple.<sup>135</sup> Pour remédier à ce problème le groupe de Cozzi a décrit une réaction d'allylation d'aldéhydes par catalyse duale mettant en jeu un complexe de nickel.<sup>136</sup> Une addition oxydante d'un complexe de nickel(I) sur l'acétate d'allyle suivie d'une réduction par le photocatalyseur pourrait permettre la formation d'un  $\pi$ -allylnickel, l'intermédiaire réactif. Différents aldéhydes aromatiques et aliphatiques ont pu être fonctionnalisés avec des rendements compris entre 27 et 97% (Schéma 123).

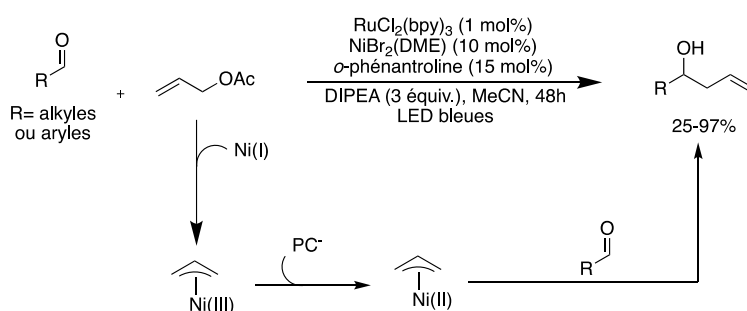


Schéma 123 : Réaction d'allylation d'aldéhydes décrite par Cozzi et coll.

Plus tard, les groupes de Cozzi<sup>137</sup> et Shi<sup>138</sup> ont indépendamment proposé une réaction d'allylation d'aldéhydes catalysée par un complexe de cobalt. Les alcools homoallyliques obtenus ont été isolés avec des rendements compris entre 30 et 85% lors des études de Cozzi et coll. (Schéma 124A) et entre 31 et 90% lors des études de Shi et coll (Schéma 124B). Ces deux systèmes catalytiques très proches conduisent à des résultats similaires et comparables aux résultats obtenus dans le système catalytique impliquant un complexe de nickel en termes de substrats utilisés et de rendements. L'ajout

<sup>135</sup> Nicewicz, D. A.; Hamilton, D. S. *Synlett*. **2014**, 25, 1191-1196.

<sup>136</sup> Gualandi, A.; Rodeghiero, G.; Faraone, A.; Paruzzo, F.; Marchini, M.; Calogero, F.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Ceroni, P.; Cozzi, P. G. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 6838-6841.

<sup>137</sup> Gualandi, A.; Rodeghiero, G.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Moreno-Cabrerizo, C.; Foucher, C.; Marchini, M.; Ceroni, P.; Cozzi, P. G. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1105-1111.

<sup>138</sup> Shi, C.; Li, F.; Chen, Y.; Lin, S.; Hao, E.; Guo, Z.; Wosqa, U. T.; Zhang, D.; Shi, L. *ACS Catal.* **2021**, 11, 2992-2998.

de fonctionnalité se fait uniquement sur l'aldéhyde et aucune utilisation d'acétates d'allyles fonctionnalisés n'a été effectué dans tous ces systèmes catalytiques.

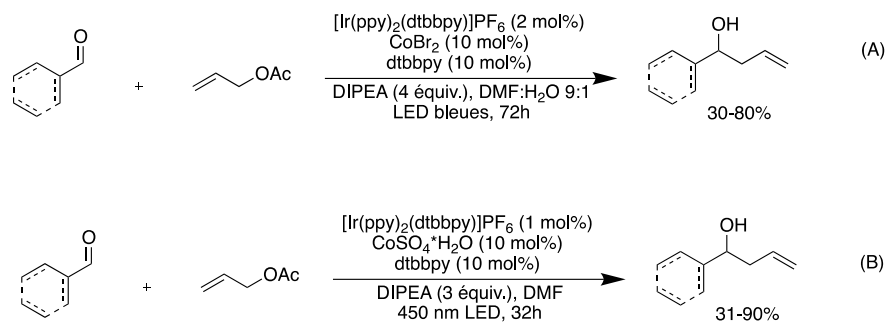


Schéma 124 : Réactions d'allylation d'aldéhydes catalysées par un complexe de cobalt.

Les études mécanistiques menées par le groupe de Shi ont mis en évidence le passage par des intermédiaires de complexes de cobalt(I) et (III). En effet des mesures de l'absorption du mélange réactionnel à différents moments de la réaction ont permis de confirmer cette hypothèse. Ainsi le mécanisme proposé est le suivant : après absorption de la lumière, le complexe d'iridium(III) à l'état excité oxyderait l'amine tertiaire présente dans le milieu et serait réduit en Ir (II). Après réduction du complexe de cobalt(II) en cobalt(I), une addition oxydante sur l'acétate d'allyle conduira à la formation de l'intermédiaire **A**. Une nouvelle étape de réduction du Co<sup>III</sup>(allyl) en Co<sup>II</sup>(allyl) suivie de la coordination de l'aldéhyde pourrait conduire à l'intermédiaire **C**. Après réduction, l'alcool *syn* ou *anti* serait libéré, ainsi que le complexe de cobalt(II).

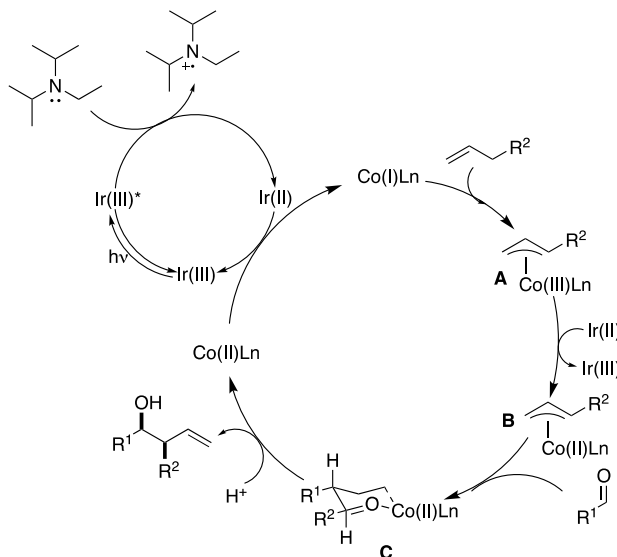


Schéma 125 : Mécanisme proposée pour la réaction d'allylation d'aldéhydes catalysée par un complexe de cobalt.

Le groupe de Kleij a développé une réaction d'allylation d'aldéhydes catalysée par un complexe de cobalt à ligand DPEPhos.<sup>139</sup> Le procédé repose sur l'utilisation de carbonates vinyliques cycliques comme agent d'allylation et permet la création d'un centre quaternaire en position allylique. Les diols homoallyliques ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 97% avec la formation exclusive du

<sup>139</sup> Cristofol, A.; Limburg, B.; Kleij, A. W. *Angew. Chem Int. Ed.* **2021**, *133*, 15394-15398.

produit branché et des diastéréosélectivités allant jusqu'à 98:2 en faveur du produit *syn*, contrairement à ce qui avait été observé dans les études précédentes (Schéma 126).

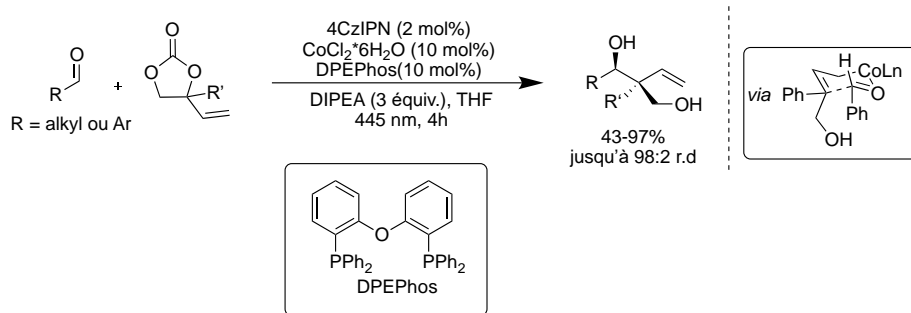


Schéma 126 : Réaction d'allylation d'aldéhydes par des carbonates vinyliques cycliques.

La toxicité des complexes organométalliques à base de nickel étant très souvent mise en avant, Cozzi et coll. ont proposé une variante de la réaction d'allylation d'aldéhydes.<sup>140</sup> Cette variante utilise des bromures d'allyle et un complexe à base de titane, considéré comme plus écologique et plus abondant. En présence de 10 mol% du complexe  $\text{Cp}_2\text{Ti(III)Cl}$  et de 5 mol% de 3DPAFIPN, un organophotocatalyseur au fort pouvoir d'oxydation ( $E^*_{\text{ox}} = +1,30 \text{ V vs. SCE}$ ), différents alcools homoallyliques ont été synthétisés avec des rendements allant jusqu'à 90% (Schéma 127). Contrairement aux complexes de nickel qui forment un intermédiaire de type  $\pi$ -allyl, la formation d'un intermédiaire de type  $\sigma$ -allyl serait plus probable. De bonnes sélectivités ont été obtenues lors de l'utilisation d'alcènes substitués avec la formation majoritaire du produit branché (jusqu'à 99 :1 dans certains cas). Un intermédiaire de type Z-T est de nouveau proposé pour expliquer la diastéréosélectivité observée.

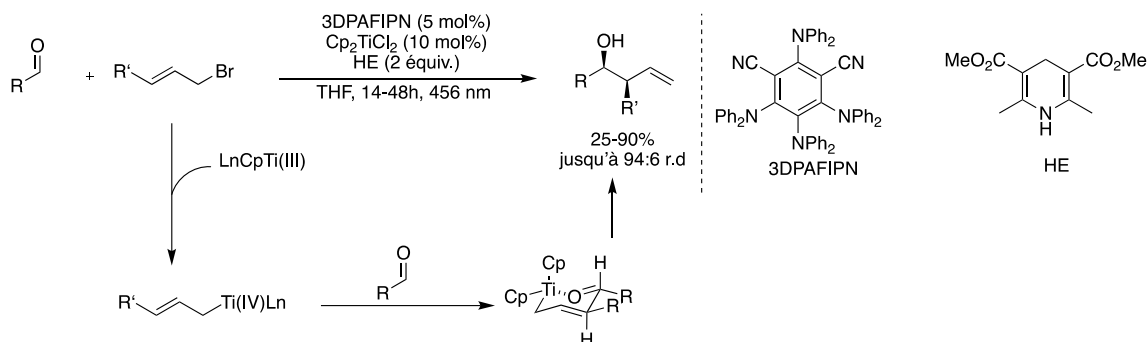


Schéma 127 : Réaction d'allylation d'aldéhydes catalysée par un complexe de titane.

Le groupe de Xia a proposé une réaction de couplage entre des aldéhydes et des 1,3-diènes catalysée par un complexe de nickel.<sup>141</sup> D'un point de vue mécanistique, une première étape de réduction avec l'ester de Hantzsch comme source de proton entrainerait la formation de l'intermédiaire de type

<sup>140</sup> Gualandi, A.; Calogero, F.; Mazzarini, M.; Guazzi, S.; Fermi, A.; Bergamini, G.; Cozzi, P. G. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3857–3863.

<sup>141</sup> Li, Y-L.; Li, W-D.; Gu, Z-Y.; Chen, J.; Xia, J-B. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1528-1534.

$\pi$ -allylnickel. Ce dernier réagirait par la suite avec l'aldéhyde pour donner l'alcool homoallylique branché correspondant avec des rendements allant jusqu'à 99 % (Schéma 128).

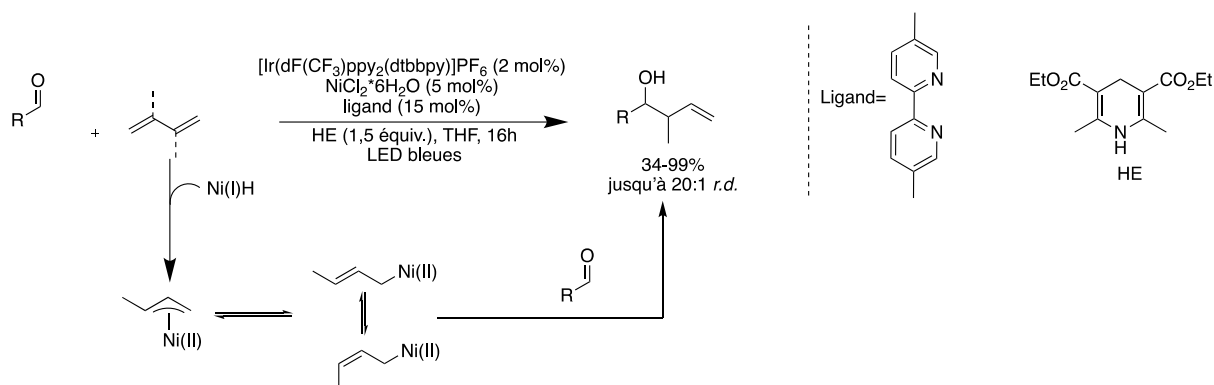


Schéma 128 : Réaction d'allylation d'aldéhydes par des 1,3-diènes.

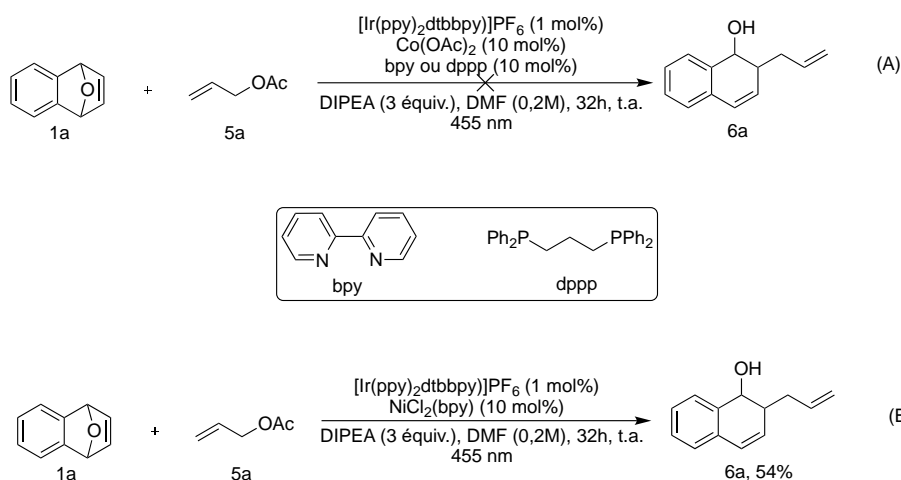
Inspiré par ces différents travaux, la mise au point de conditions réactionnelles pour une réaction d'ouverture d'oxabenzonorbornadiènes et leurs dérivés par allylation a été initiée.

### III- Résultats et discussions

#### III.1 Optimisation de la réaction

Les premiers essais ont été réalisés en reprenant les conditions générales de la réaction d'allylation de Shi.<sup>138</sup> L'oxabenzonorbornadiène et l'acétate d'allyle dans le DMF sont mis en présence du complexe  $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  comme photocatalyseur, de la DIPEA comme donneur d'électrons et d'un complexe de cobalt. Différents ligands pour le complexe de cobalt tels que la bpy et la dppp ont été testés. Les deux réactions ont été placées sous une lampe LED de 34 W à 450 nm durant 32 h. Quel que soit le complexe de cobalt généré *in-situ*, aucun produit d'ouverture a été observé et seule une dégradation des produits de départ a été notée (Schéma 129A). Étant donné ces résultats préliminaires, le complexe de cobalt a été remplacé par un complexe de nickel pour catalyser l'ouverture du dérivé bicyclique.<sup>136</sup> Dans ces conditions, le produit d'ouverture a été isolé avec 54% de rendement et un contrôle total de la diastéréosélectivité en faveur du produit *syn* (Schéma 129B).





Sch\u00e9ma 129 : Essais pr\u00e9liminaires pour la r\u00e9action d'allylation du compos\u00e9 **1a**.

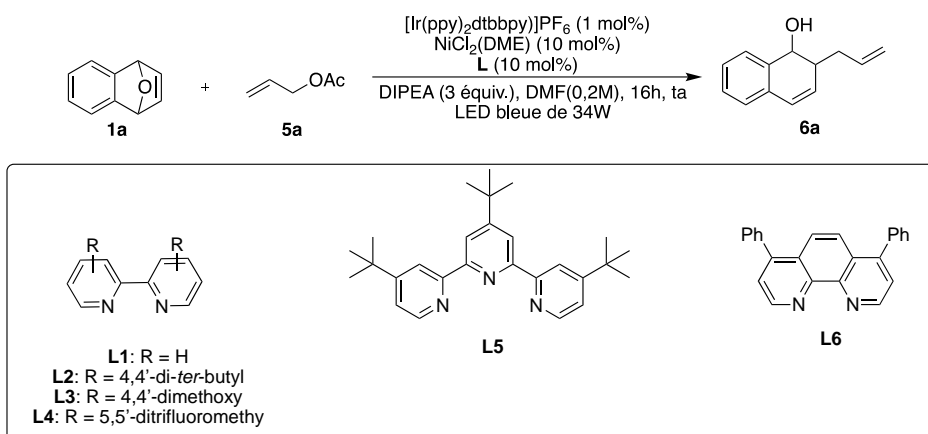
\u00c9tant donn\u00e9 les r\u00e9sultats obtenus lors de ces diff\u00e9rents essais, le travail d'optimisation a \u00e9t\u00e9 concentr\u00e9 sur les complexes de nickel car seuls ces derniers conduisent \u00e0 la formation du produit d'ouverture. Les travaux d'optimisation ont alors \u00e9t\u00e9 entrepris. Diff\u00e9rents param\u00e8tres tels que le temps, le complexe de nickel, le photosensibilisateur, le solvant, le donneur d'\u00e9lectrons, ont \u00e9t\u00e9 modifi\u00e9s afin de d\u00e9terminer les conditions optimales.

Les premiers tests ont concern\u00e9 le temps de r\u00e9action. Apr\u00e8s 16 h, une conversion de 100% est obtenue. Avec un temps de r\u00e9action plus court, \u00e0 savoir 6 h de r\u00e9action, seulement 86% de conversion ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s.

Par la suite, l'importance du ligand a \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9e. Le Ni(DME)Cl<sub>2</sub> a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 pour g\u00e9n\u00e9rer *in situ* les diff\u00e9rents complexes. Les r\u00e9sultats sont d\u00e9crits dans le Tableau 3. Les rendements donn\u00e9s sont des rendements RMN calcul\u00e9s \u00e0 partir du brut r\u00e9actionnel en utilisant le 1,3,5-trimethoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne. Rapidement il est possible d'observer que la terpyridine ne conduit qu'\u00e0 une faible conversion. En effet, la coordination de la terpyridine donne acc\u00e8s directement au complexe de nickel \u00e0 18 \u00e9lectrons d\u00fb \u00e0 la pr\u00e9sence des trois atomes d'azote. Avec un complexe \u00e0 18 \u00e9lectrons, aucun site vacant n'est disponible pour permettre l'\u00e9tape de coordination sur la double liaison de l'oxabenzonorbornadi\u00e8ne pour ainsi conduire \u00e0 une insertion de l'allyle. Pour cr\u00e9er un site vacant, une \u00e9tape d'ionisation est n\u00e9cessaire et celle-ci n'\u00e9tant pas favorable dans le DMF, 18% de conversion ont \u00e9t\u00e9 obtenus. Concernant les autres ligands test\u00e9s, tous les syst\u00e8mes catalytiques g\u00e9n\u00e9r\u00e9s *in situ* ont conduit \u00e0 de tr\u00e8s bonnes conversions quelque soit la nature du substituant (donneur ou attracteur d'\u00e9lectrons) pr\u00e9sents sur le motif bipyridine. Ainsi, la bipyridine **L1** non substitu\u00e9e et la bipyridine **L4** portant des substituants \u00e9lectron attracteurs conduisent \u00e0 des conversions respectives de 96% et 90% (entr\u00e9e 1 et 4) et les bipyridines substitu\u00e9es par des groupements donneurs d'\u00e9lectrons tels que le di-ter-butyle et le dim\u00e9thoxy (**L2** et **L3** respectivement) conduisent \u00e0 des conversions de 89% \u00e0 70% (entr\u00e9e 2-3). La source de nickel a aussi \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e. Une conversion totale ou quasi-totale a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e lors de l'utilisation du NiBr<sub>2</sub> et du NiBr<sub>2</sub>(DME). Le Ni(acac)<sub>2</sub>, le Ni(OAc)<sub>2</sub> ont donn\u00e9 lieu \u00e0 de plus faibles conversions (entr\u00e9e 8-11). Le NiCl<sub>2</sub>(bpy) pr\u00e9alablement pr\u00e9par\u00e9 a aussi \u00e9t\u00e9 test\u00e9 et conduit \u00e0 une

conversion quantitative (entrée 11). Ce catalyseur bien défini a alors été choisi pour la suite de l'optimisation.

Tableau 3 : Optimisation du ligand et de la source de nickel.

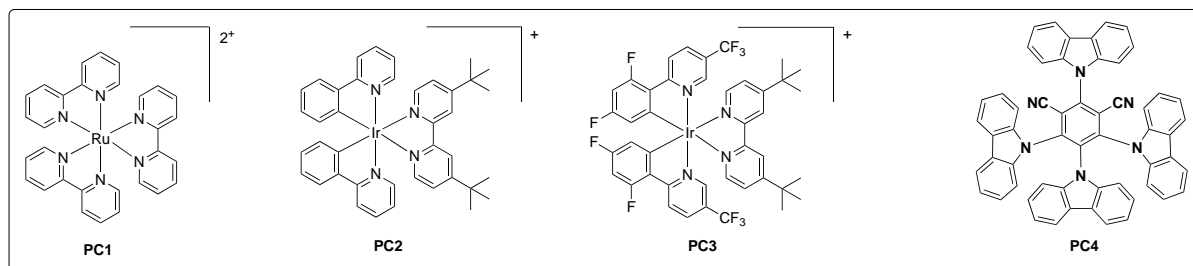
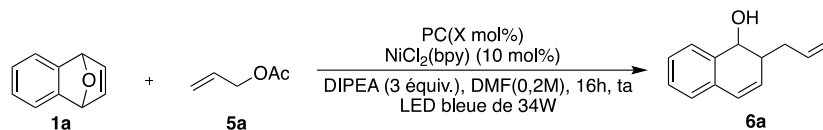


Entrée	Source de Ni	Ligand	Conversion (%)
1	NiCl <sub>2</sub> (DME)	L1	96
2	NiCl <sub>2</sub> (DME)	L2	89
3	NiCl <sub>2</sub> (DME)	L3	70
4	NiCl <sub>2</sub> (DME)	L4	90
5	NiCl <sub>2</sub> (DME)	L5	18
6	NiCl <sub>2</sub> (DME)	L6	52
7	NiBr <sub>2</sub> (DME)	L1	97
8	NiBr <sub>2</sub>	L1	>99
9	Ni(acac) <sub>2</sub>	L1	84
10	Ni(OAc) <sub>2</sub>	L1	89
11	NiCl <sub>2</sub> (bpy)	-	>99

Conditions générales : La réaction a été effectuée sur 0,2 mmol avec 3 équiv. d'acétate d'allyle, 5 mol% de 4CzIPN, 10 mol% de NiCl<sub>2</sub>(DME), 10 mol% de ligand, 3 équiv. de DIPEA, dans le DMF (0,2M), sous irradiation d'une lampe bleue de 455 nm pendant 16h. Les conversions ont été calculées par RMN du proton avec la 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Dans une troisième étape, différents photosensibilisateurs tels que le  $\text{RuCl}_2(\text{bpy})_3$ ,  $[\text{Ir}(\text{dCF}_3\text{dF})(\text{ppy})_2\text{dtbtpy}]\text{PF}_6$  ou encore le 4CzIPN ont été évalués (Tableau 4). Les complexes d'iridium montrent une réelle efficacité dans cette réaction d'ouverture de cycle (entrée 1-2) mais étant donné leurs coûts élevés, d'autres solutions ont été envisagées. Un photocatalyseur de ruthénium a été testé et 56% de conversion ont pu être obtenus (entrée 3). Enfin, le 4CzIPN a été introduit dans la réaction, et 28% de conversion ont été obtenus (entrée 4). Étant donné son faible coût et son temps de vie plus court, la même réaction a été testée avec 5 mol% de photocatalyseur. La conversion est alors complète. Pour la suite de l'étude, 5 mol% de 4CzIPN seront donc utilisés comme photocatalyseur (entrée 5).

Tableau 4 : Optimisation du photocatalyseur.

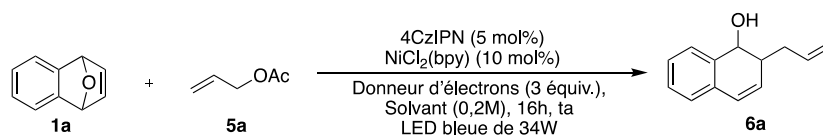


Entry	PC (X mol%)	Yield (%)
1	PC2 (1 mol%)	>99
2	PC3 (1 mol%)	90
3	PC1 (1 mol%)	56
4	PC4 (1 mol%)	28
5	PC4 (5 mol%)	>99

Conditions g\u00e9n\u00e9rales : La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e sur 0,2 mmol avec 3 \u00e9quiv. d'ac\u00e9tate d'allyle, X mol% de PC, 10 mol% de NiCl<sub>2</sub>(bpy), dans le DMF (0,2M), sous irradiation d'une lampe bleue de 455 nm pendant 16h. Les conversions ont \u00e9t\u00e9 calcul\u00e9es par RMN du proton avec la 1,3,5-trimethoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

Apr\u00e8s avoir optimis\u00e9 le ligand, la source de nickel, le photosensibilisateur, la derni\u00e8re \u00e9tape de cette \u00e9tude pr\u00e9liminaire concernait la nature du solvant et la source du donneur d'\u00e9lectrons (Tableau 5).

Tableau 5 : Autres r\u00e9actions d'optimisation



Entr\u00e9e	Charge catalytique de Ni	Solvant	Ac\u00e9tate d'allyle	Donneur d'\u00e9lectrons	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	10 mol%	DMF	3 \u00e9quiv.	DIPEA	>99
2	10 mol%	MeCN	3 \u00e9quiv.	DIPEA	>99
3	10 mol%	DMSO	3 \u00e9quiv.	DIPEA	94
4	10 mol%	DMA	3 \u00e9quiv.	DIPEA	88
5	10 mol%	THF	3 \u00e9quiv.	DIPEA	14
6	5 mol%	MeCN	3 \u00e9quiv.	DIPEA	72
7	10 mol%	MeCN	1,5 \u00e9quiv.	DIPEA	68
8	10 mol%	MeCN	2 \u00e9quiv.	DIPEA	71

9	10 mol%	MeCN	3 équiv.	Et <sub>3</sub> N	>99 (82 <sup>b</sup> )
---	---------	------	----------	-------------------	------------------------

[a] La réaction a été effectuée sur 0,2 mmol dans les conditions indiquées, sous irradiation d'une lampe bleue de 455 nm pendant 16h. Les conversions ont été calculées par RMN du proton avec la 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. [b] Rendement isolé après purification sur gel de silice.

Concernant les solvants, le DMF et l'acétonitrile sont ceux permettant une conversion totale (entrée 1-5). Ce dernier sera retenu pour la suite de ce travail car moins toxique et plus facile d'utilisation. La charge catalytique de nickel a également été évaluée et une diminution de celle-ci à 5% a conduit à 72% de conversion (entrée 6). L'étude sur la variation du nombre d'équivalents d'acétate d'allyle a montré que 3 équivalents étaient nécessaires pour atteindre une conversion totale (entrée 7-8). Dans un dernier temps, la triéthylamine, amine moins chère que la DIPEA a été testée comme donneur d'électrons dans ce processus. Le produit d'ouverture **6a** a été obtenu avec une conversion complète et un rendement isolé de 82% (entrée 9). Les conditions optimisées sont résumées dans le Schéma 130.

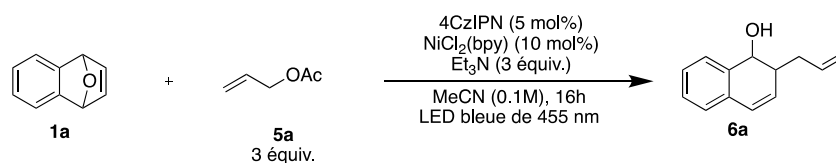


Schéma 130 : Conditions optimales pour la réaction d'allylation d'oxabenzonorbornadiènes.

### III.2 Étendue de la réaction

Les conditions optimales définies, plusieurs oxabenzonorbornadiènes ont été synthétisés (voire chapitre 2) et testés afin de déterminer l'étendue et les limitations de la réaction.

Dans un premier temps, les oxabenzonorbornadiènes symétriquement différemment substitués ont été engagés dans cette nouvelle réaction. Les produits d'ouvertures ont été isolés avec des rendements de 53 à 82% et un contrôle total de la diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *syn* (Schéma 131). De manière générale, les oxabenzonorbornadiènes substitués par des groupements donneurs d'électrons conduisent aux alcools correspondants avec de meilleurs rendements (**6b** et **6c**) que ceux possédant des groupements électro-attracteurs. Le produit d'ouverture **6d** portant des substituants électro-attracteurs a été isolé avec un rendement de 50%. Le produit di-substitué sur les têtes de pont du dérivé oxygéné **6e** a été isolé avec un rendement de 53%. L'azabenzonorbornadiène **1f** a également été engagé dans la réaction et l'amine correspondante **6f** a été isolé avec 70% de rendement.

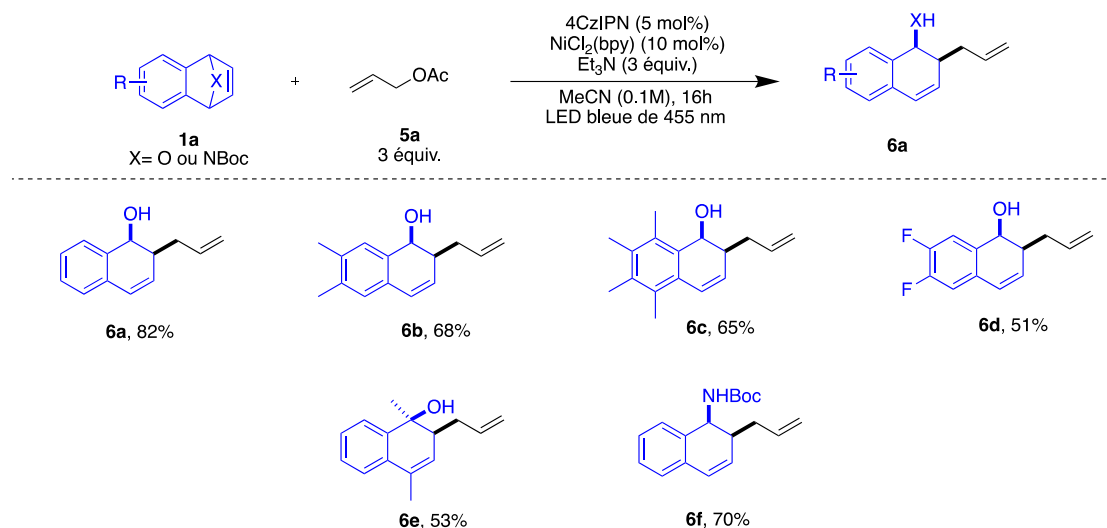


Schéma 131 : Évaluation des dérivés oxabenzonorbornadiènes symétriques.

Des oxabenzonorbornadiènes non symétriques ont aussi été évalués dans les conditions optimisées. Quelque soit la nature du groupe fonctionnel lors de la réaction d'ouverture, le contrôle de la diastéréosélectivité est total (Schéma 132). Par contre, aucun contrôle de la régiosélectivité a été noté comme lors de la réaction d'aminométhylation (chapitre II). De très bon rendements (61-86%) ont été obtenus avec les dérivés portant des substituants électron donneurs sur le noyaux aromatiques (**6g**, **6h**, **6i**). Il est important de noter que pour les composés **6i**, seul le régioisomère **6i'** a été isolé après purification. Ceci est dû à une possible dégradation du composé **6i** dans la colonne chromatographique. L'effet de la position du substituant sur le noyau aromatique n'a eu aucune incidence sur la réactivité et la régiosélectivité (**6g**, **6h**). Les oxabenzonorbornadiènes non symétriques portant des substituants électron attracteurs ont aussi donné de bons rendements (**6j**). L'ouverture de l'oxabenzonorbornadiène substitué par un groupement méthyle sur le pont oxygéné n'est pas régiosélective, contrairement à l'aminométhylation (chapitre II). Les alcools **6k** et **6k'** sont isolés avec un rendement global de 70%. Ces résultats semblent suggérer que le mécanisme de cette ouverture est différent de celui proposé pour l'aminométhylation.

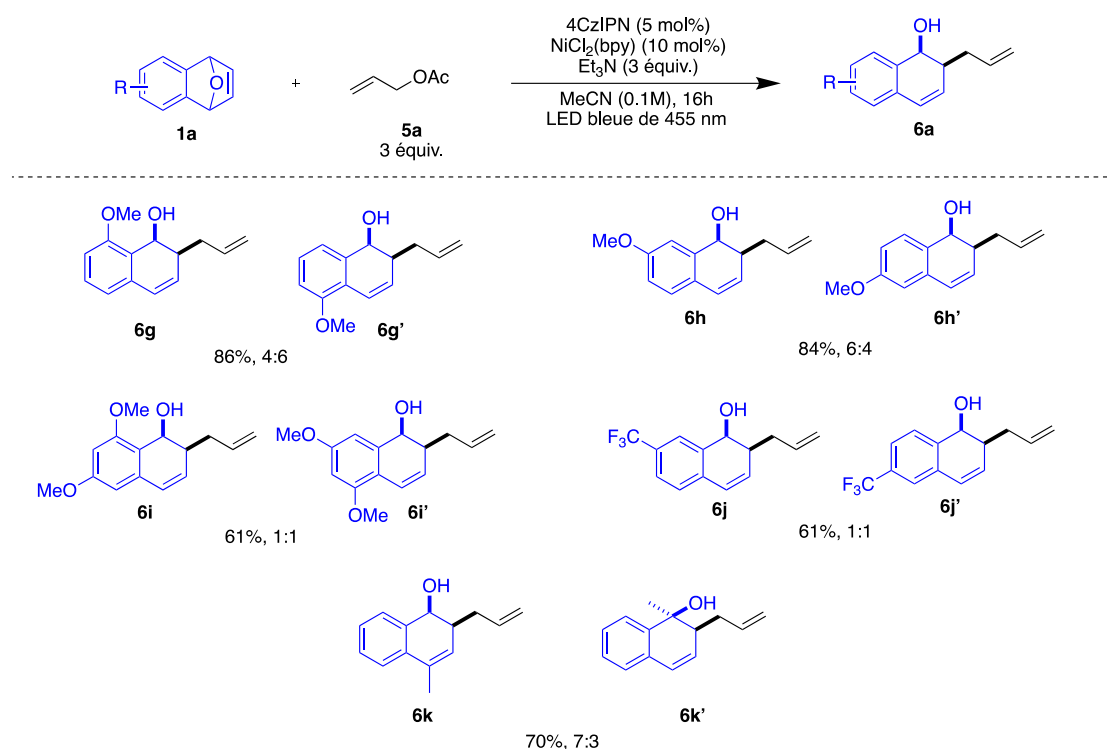


Schéma 132 : Évaluation des dérivés oxabenzonorbornadiènes non symétriques.

Après avoir démontré que différents substituants (éthers, trifluorométhyle) pouvaient être présents sur le dérivé oxabicyclique, l'étude a été poursuivie en modifiant l'acétate d'allyle. Ces dérivés ont été synthétisés en utilisant la procédure décrite par Cossy et coll.<sup>142</sup> Après addition du vinyl Grignard, l'alcool obtenu est estérifié en présence du chlorure d'acétyle et de pyridine. Les acétates d'allyle ont été isolés après chromatographie sur gel de silice avec des rendements allant jusqu'à 90% (Schéma 133). Pour les composés **5b**, **5c**, **5h**, **5i**, **5j**, **5l**, une simple étape d'estérification à partir de l'alcool commercial est réalisée.

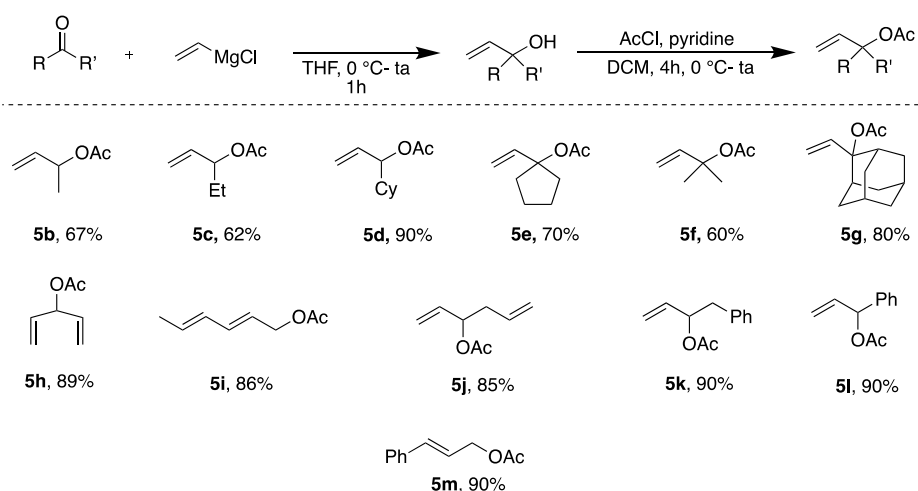


Schéma 133 : Synthèse d'acétates d'allyle.

<sup>142</sup> Brandt, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5594-5597.

Dans les conditions optimisées définies précédemment, les alcools issus de l'ouverture des oxabicycliques correspondants ont été isolés après purification sur gel de silice avec des rendements compris entre 27 et 94% (Schéma 134). Cette ouverture est complètement diastéréosélective et seuls les dérivés allyliques linéaires sont obtenus. De très bon rendements ont été observés avec des acétates d'allyle présentant des substituants aliphatiques et cycliques (**7b-7g**). La réaction n'est pas sensible à l'encombrement stérique puisque le composé **7g** présentant un groupement adamantyl a été isolé avec 52% de rendement. De faibles rendements ont été obtenus lors de l'utilisation d'acétates d'allyles ayant une double liaison conjuguée (composés **7h, 7i**). En revanche lorsque cette double liaison n'est pas conjuguée, un rendement de 88% a été obtenu (composé **7j**). Cette différence de réactivité pourrait être liée à la nature des deux  $\pi$ -allyles. Ceux provenant de **5h** et **5i** sont plus stables que celui issu de **5j**. Aucune conversion n'a été observée lors de l'utilisation de l'acétate d'allyle **5l**. Par contre, le composé **5m** dérivé de l'alcool cinnamique conduit au produit d'ouverture avec 63% de rendement.

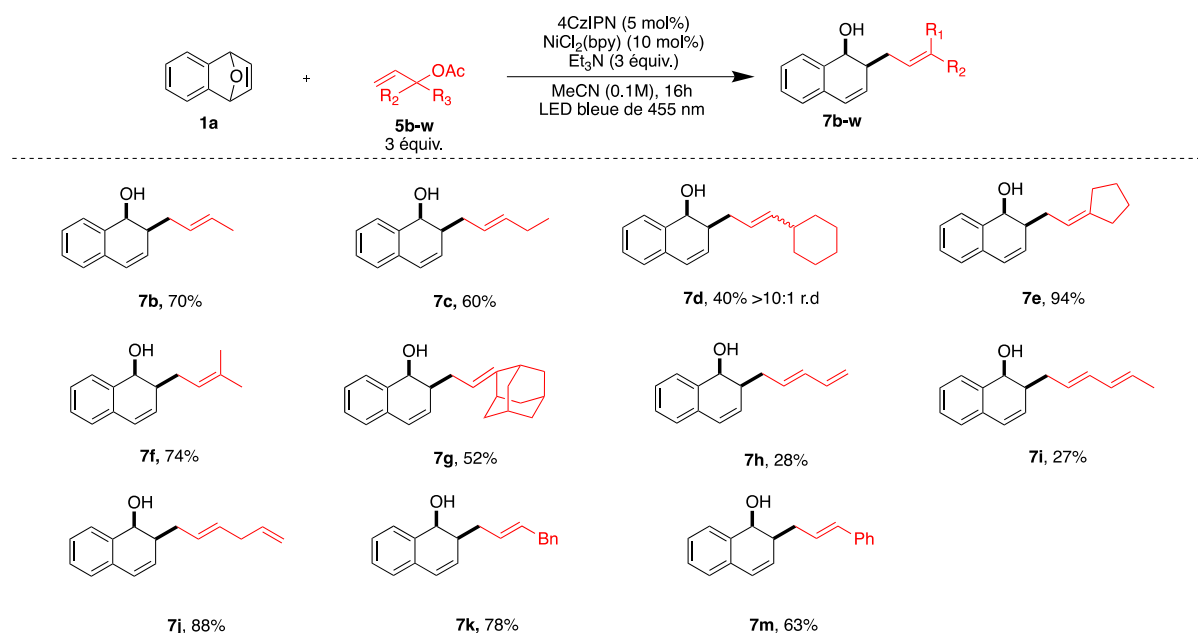


Schéma 134 : Évaluation des acétates d'allyle.

Dans un second temps, divers acétates d'alcools cinnamiques ont été synthétisés. Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons suivi d'une étape de réduction au DIBAL-H et d'une étape d'acétylation ont donné après purification sur gel de silice, les acétates d'allyle correspondants avec des rendements compris entre 45 et 64% (Schéma 135).



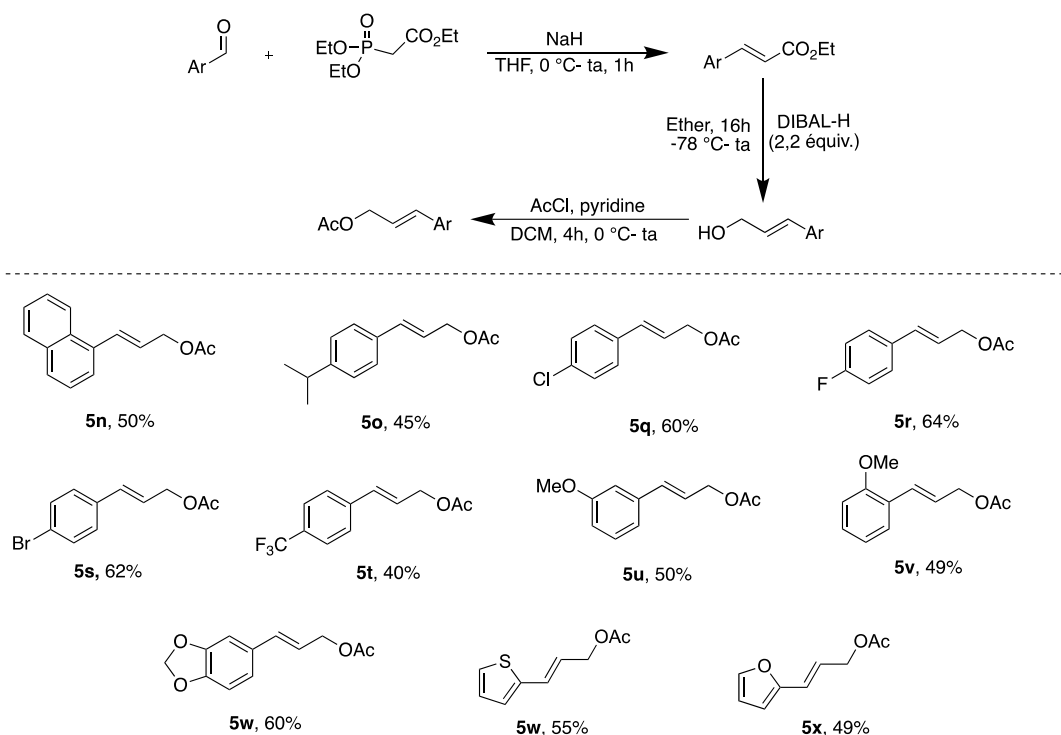


Schéma 135 : Synthèse d'acétates allyle présentant un groupement aromatique.

Ces composés ont ensuite été évalués dans la réaction d'allylation d'oxabenzonorbornadiènes (Schéma 136). De très bons rendements ont été obtenus avec les dérivés *para*-substitués par des atomes d'halogène à l'exception du dérivé bromé obtenu avec 31% de rendement (**7p**, **7q**, **7r**). Ce résultat pourrait s'expliquer par une addition oxydante du complexe de nickel (0) généré *in situ* sur la liaison carbone-brome empêchant la formation de l'intermédiaire actif conduisant au composé **7r**. De bons rendements ont été obtenus pour les produits **7o**, **7t**, **7u-v** portant des substituants électron donneurs. Une faible influence de la position du substituant sur le noyau aromatique sur la réactivité a été remarquée. En revanche un rendement modéré a été obtenu pour le composé **7s** *para*-substitué par un groupement électron attracteur. Des hétéroaryles ont également été introduits par cette méthode. Un bon rendement a été obtenu pour le dérivé soufré tandis que le dérivé oxygéné a donné un faible rendement (**7w**, **7x**).

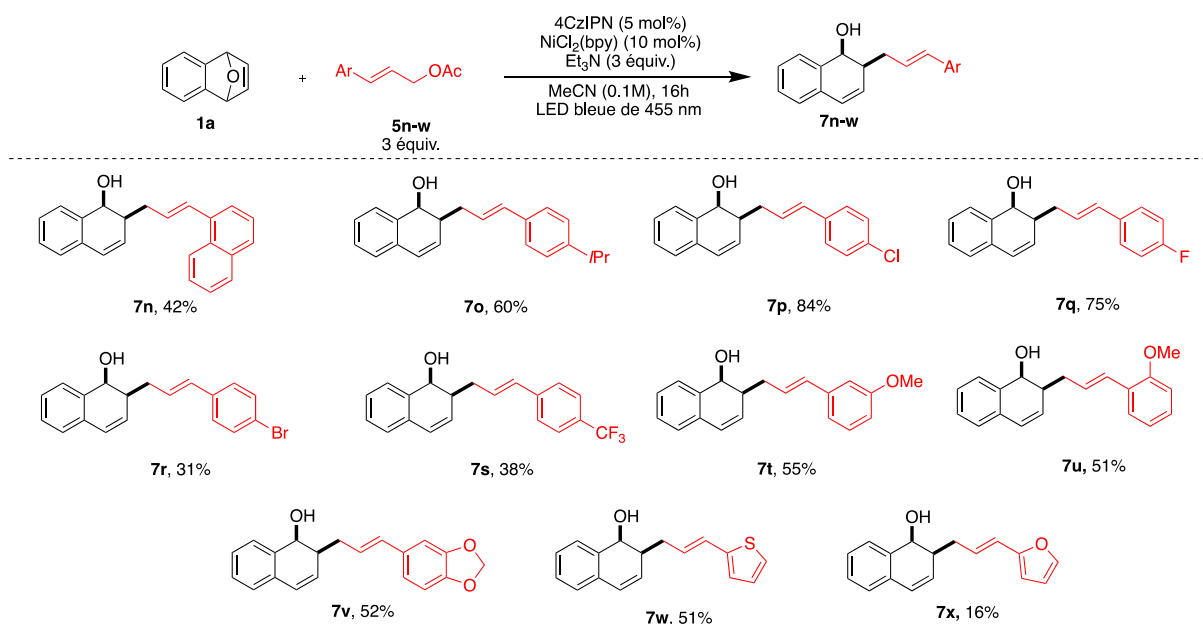


Schéma 136 : Évaluation des acétates d'allyle dérivés d'alcools cinnamylques.

Le carbonate vinylique cyclique **8** utilisé par Kleij et coll. dans la réaction d'allylation d'aldéhyde<sup>139</sup> a lui aussi été engagé comme agent d'allylation à la place de l'acétate d'allyle. L'alcool allylique linéaire correspondant a été isolé avec un rendement de 69% (Schéma 137). Ce résultat est particulièrement remarquable car il conduit à un diol, composé inaccessible par la chimie organométallique décrite précédemment par Zhao<sup>128</sup> et Fan<sup>129</sup>.

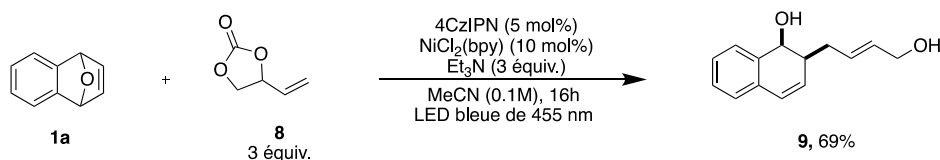


Schéma 137 : Réaction d'allylation d'oxabenzonorbornadiène à partir de carbonate vinylique cyclique.

L'ensemble de ces résultats montre aussi tout le potentiel de cette catalyse duale et sa complémentarité avec les approches plus classiques.

### III.3 Études mécanistiques

Après avoir évalué l'étendue de la réaction, différentes études ont été menées afin de proposer un mécanisme. Des études de désactivation photochimiques utilisant la méthode de Stern-Volmer ont montré que seul la triéthylamine désactivait le photocatalyseur à son état excité suggérant un transfert monoélectronique entre ces deux espèces. Aucune interaction entre le photocatalyseur à l'état excité et le complexe de nickel n'a été observée (Figure 1).

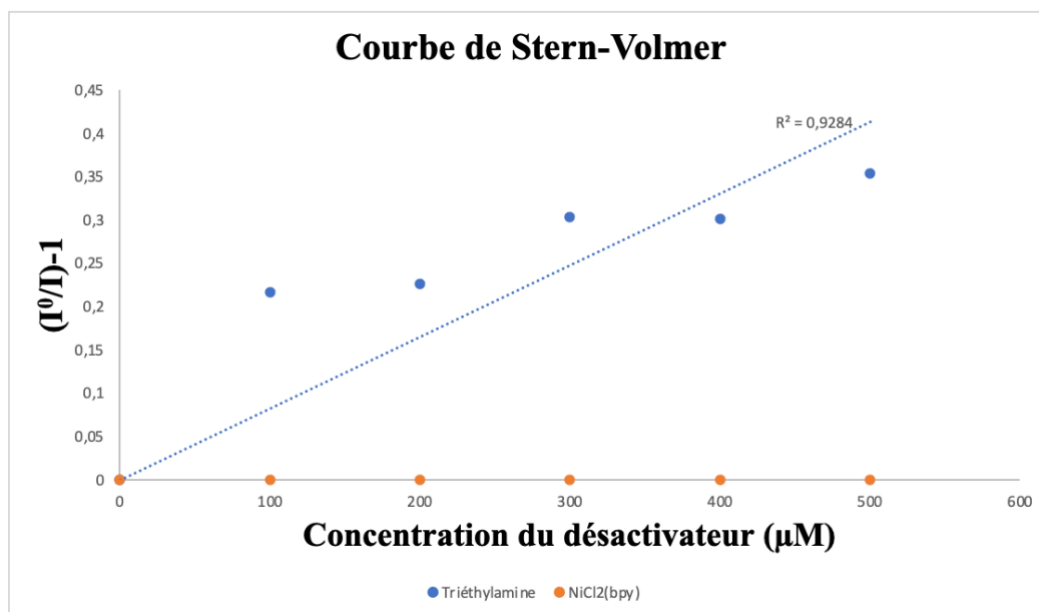


Figure 1 : Courbe de Stern-Volmer

Ensuite des études RMN ont aussi été effectuées sur le composé **7d** pour confirmer la stéréochimie de celui-ci. Ces études ont été menées sur un spectromètre Bruker de 600 MHz et ont consisté dans un premier temps à déterminer la stéréochimie de la double liaison. Avec les constantes de couplage, il est possible en effet de vérifier la configuration *cis* ou *trans* de la double liaison. Or sur le spectre RMN du proton, le couplage entre les protons **H<sub>1</sub>** et **H<sub>2</sub>** n'était pas vraiment facile à déterminer dû au couplage entre les protons **2** et **3** (figure 2 gauche). Une expérience de découplage sélectif mononucléaire a été effectuée afin de supprimer le couplage entre les protons **2** et **3** (Figure 3 droite). Sur le spectre obtenu, une constante de 15.4 Hz a pu être calculée. Cette valeur est caractéristique des valeurs attendues pour une double liaison de configuration *trans*.

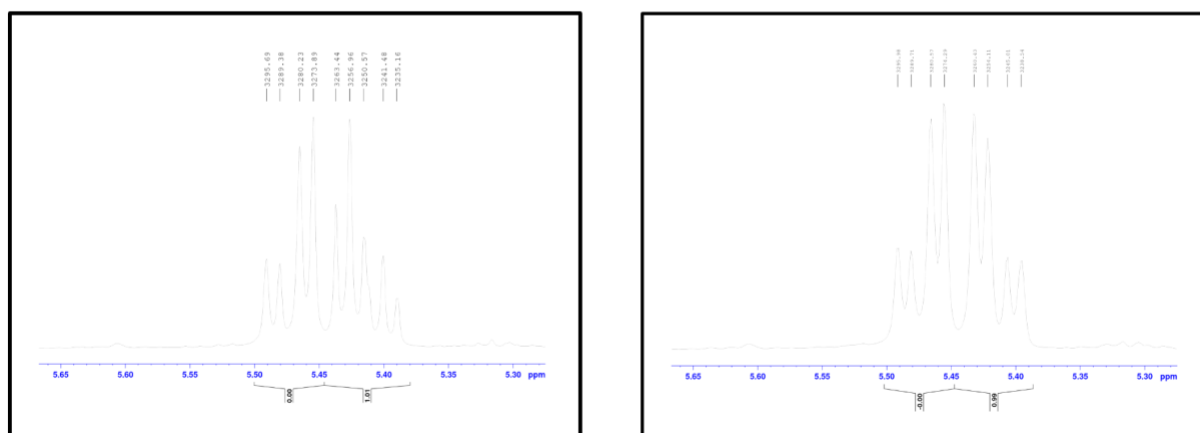
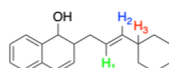


Figure 6 : Études RMN de découplage sélectif homonucléaire.

Pour compléter cette étude RMN, une expérience de NOESY sélective a été effectuée afin de confirmer la configuration *trans* de la double liaison (Figure 7). Après excitation d'un des protons

allyliques (**H**<sub>4</sub> et **H**<sub>5</sub>), aucune réponse n'a pas été observée au niveau de l'atome d'hydrogène **H**<sub>3</sub>. Ces résultats confirment la configuration *trans*. Si la double liaison avait été *cis*, une réponse aurait été observé au niveau de ce proton **H**<sub>3</sub> étant donné la proximité spatiale des atomes d'hydrogène **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub> et **H**<sub>5</sub>.

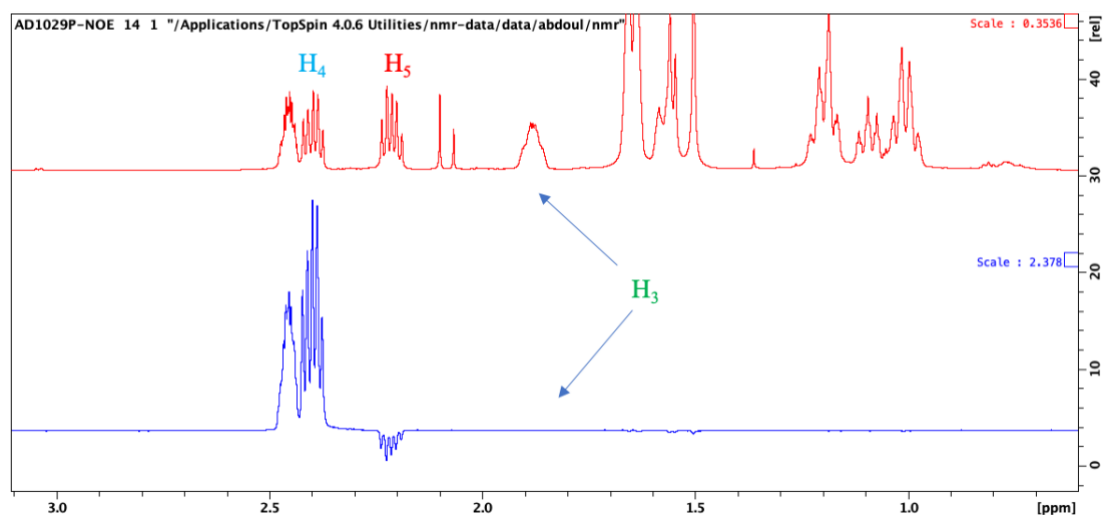
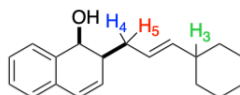


Figure 7 : Études RMN de NOESY sélective.

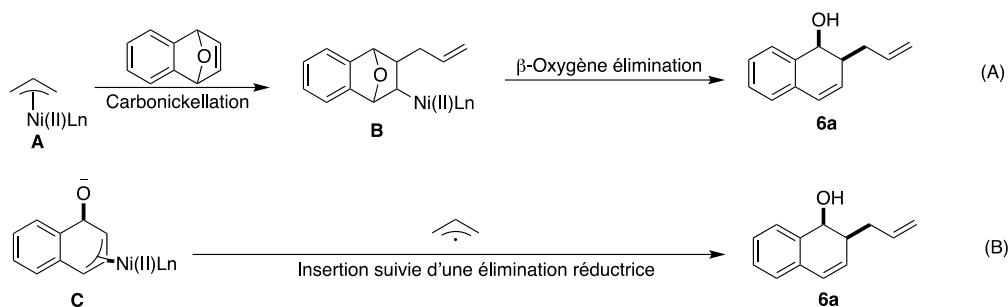
La suite de l'étude mécanistique concernait le complexe de nickel et son rôle dans l'ouverture de l'oxabenzonorbornadiène. Ainsi, comme la stéréochimie observée lors de l'exemplification est *syn*, deux mécanismes pouvaient être proposés (Schéma 138). Le premier mécanisme fait intervenir l'intermédiaire de type  $\pi$ -allyle **A** formé après addition oxydante d'un complexe de nickel(0) sur l'acétate d'allyle suivie d'une carbonickellation et d'une  $\beta$ -oxygène élimination, mécanisme similaire à celui proposé pour des réactions d'ouverture de dérivé oxabicycliques catalysées par des complexes de palladium (voie A).<sup>143</sup> Le deuxième mécanisme fait intervenir une insertion du complexe de nickel(0) sur le pont oxygéné pour conduire à la formation d'un intermédiaire  $\pi$ -allylique **C**. L'insertion d'un radical allylique, qui se formerait après addition oxydante du nickel(0) sur l'acétate d'allyle et réduction par le photocatalyseur, suivi d'une élimination réductrice conduirait à la formation du produit **6a** (voie B).<sup>144</sup> Ce mécanisme serait proche de celui proposé par Molander lors de l'ouverture de dérivés oxabicycliques par catalyse duale en présence de dihydropyridines substituées en position 4,<sup>145</sup> ou celui proposé par notre groupe pour la catalyse duale en présence de *N,N*-diméthylanilines.<sup>146</sup>

<sup>143</sup> Lautens, M.; Renaud, J-L.; Hibert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804-1805

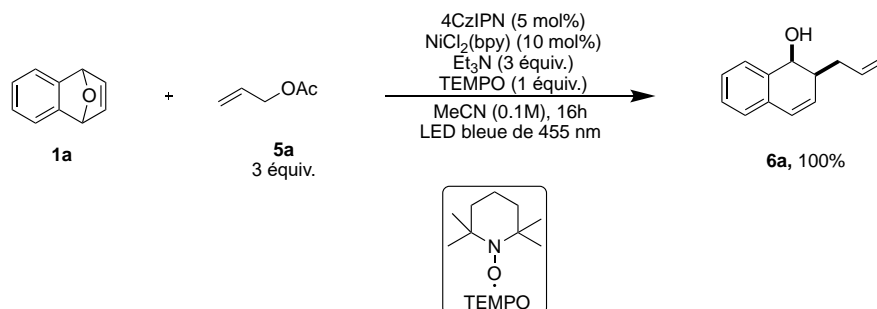
<sup>144</sup> Xuan, J.; Zeng, T-T.; Feng, Z-J.; Deng, Q-H.; Chen, J-R.; Lu, L-Q.; Xiao, W-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1625–1628.

<sup>145</sup> Luo Y., Guitierrez-Bonet A., Matsui J. K., Rotella M. E., Dykstra R., Gutierrez O., Molander G. A., *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 8835-8842.

<sup>146</sup> Diallo, A. G.; Roy, D.; Gaillard, S.; Lautens, M.; Renaud, J-L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2442-2447.



Pour vérifier la présence ou non d'intermédiaires radicalaires, la réaction a été effectuée dans les conditions standards en présence d'un piège à radicaux, le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl (TEMPO). Une conversion totale a été observée réfutant ainsi le passage par un mécanisme radicalaire (Schéma 139). Lors de l'étude sur la généralisation de la réaction notamment lors de l'utilisation des oxabenzonorbornadiènes non symétriques, il a été remarqué que le composé **1k** ouvrait un accès à **6k** sous forme d'un mélange de deux régioisomères. Cette absence de sélectivité n'avait pas été notée précédemment dans la réaction d'aminométhylation (Chapitre 2). Ces résultats semblent donc indiquer que le passage par l'intermédiaire **C** serait peu probable car un seul régioisomère aurait été obtenu.



Pour déterminer l'intermédiaire de nickel actif permettant la réaction d'ouverture d'oxabenzonorbornadiène, un équivalent d'un complexe de nickel(0) en présence de bipyridine a été mis en réaction avec 1,2 équivalents d'acétate d'allyle **5a** dans l'acétonitrile. Après 30 mn d'agitation, une solution d'oxabenzonorbornadiène **1a** a été ajoutée dans le mélange. Après agitation pendant 24 h, 69% de rendement RMN en produit **6a** ont été obtenu. Un complexe de nickel(II) pourrait être ainsi l'espèce active permettant l'ouverture de cycle dans cette réaction (Schéma 140). Pour confirmer cette hypothèse une réaction entre l'allyle Grignard et l'oxabenzonorbornadiène en présence d'une quantité catalytique du complexe de nickel NiCl<sub>2</sub>(bpy) a été effectuée. Après une nuit d'agitation à température ambiante, 63% de conversion en **6a** ont été obtenus (Schéma 140). Ces résultats semblent donc indiquer qu'un complexe  $\pi$ -allyl de nickel(II) pourrait être l'intermédiaire actif de cette réaction d'ouverture. Ces résultats infirmeraient aussi le passage par un intermédiaire de type  $\pi$ -allyle sur l'oxabenzonorbornadiène.

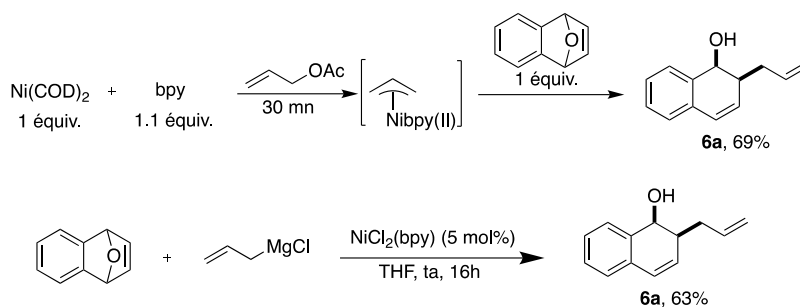


Schéma 140 : Investigation sur l'espèce de nickel active.

De plus, lors de la généralisation de cette réaction d'ouverture, nous avons montré que, quelque soit l'acétate d'allyle de départ (isomère linéaire ou ramifié), seul l'allyle linéaire réagissait dans la réaction d'ouverture (Schéma 141). Ces résultats démontrent de nouveau un passage par un intermédiaire  $\pi$ -allylnickel **A** (Schéma 138). La formation du produit linéaire serait dépendante du substrat et dans ce cas-ci l'oxabenzonorbornadiène **1a** serait assez volumineux pour discriminer la formation du produit **7b'**. Quant à la différence de réactivité entre les dérivés **5b** et **5x** à ce stade d'étude, aucune explication ne peut être fournie. La même réactivité a été observée par Zhao et *coll.* lors de la réaction d'allylation d'oxabenzonorbornadiènes catalysée par un complexe de cobalt.<sup>1</sup>

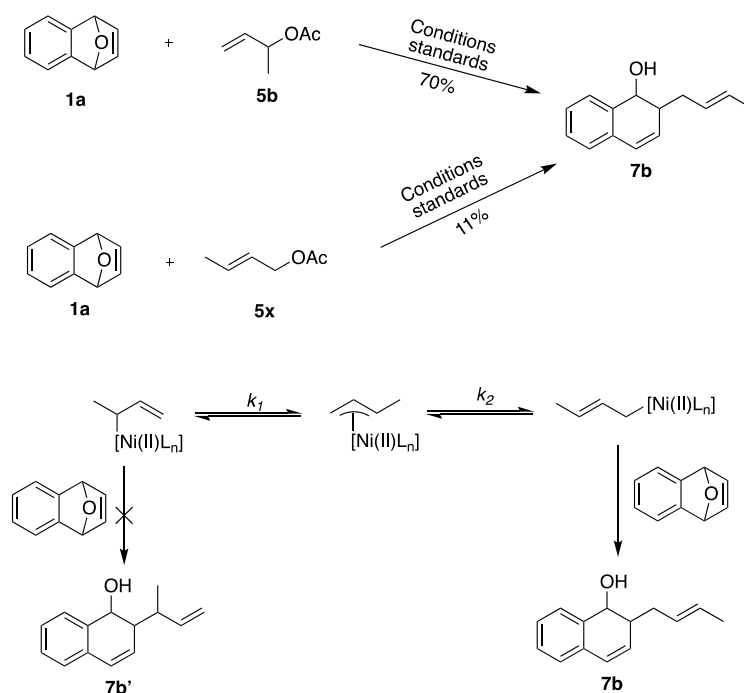


Schéma 141 : Mise en évidence de l'intermédiaire  $\pi$ -allylique.

A l'issue de ces études, deux mécanismes peuvent être proposés. Le premier serait à l'image de ce qui a été proposé par Cozzi et *coll.* dans la réaction d'allylation d'aldéhyde catalysée par un complexe de nickel qui propose le passage un complexe de nickel(I) (Figure 8).<sup>136</sup> Initialement le PC produirait par photo-excitation l'espèce PC\* qui serait alors réduite par la triéthylamine *via* un processus de transfert monoélectronique. Par la suite, le Ni(II) présent serait réduit par le PC<sup>-</sup> pour donner l'espèce Ni(I). Cette dernière réagirait avec l'acétate d'allyle par addition oxydante et générerait un  $\pi$ -

allylnickel(III) électrophile, qui serait de nouveau réduit pour donner un  $\pi$ -allylnickel(II) **II** nucléophile clé. Une étape de carbonickellation suivie d'une  $\beta$ -oxygène élimination conduirait à l'intermédiaire **V**. Enfin, une étape d'hydrolyse conduirait au produit d'ouverture souhaité tout en libérant le complexe de Ni(II).

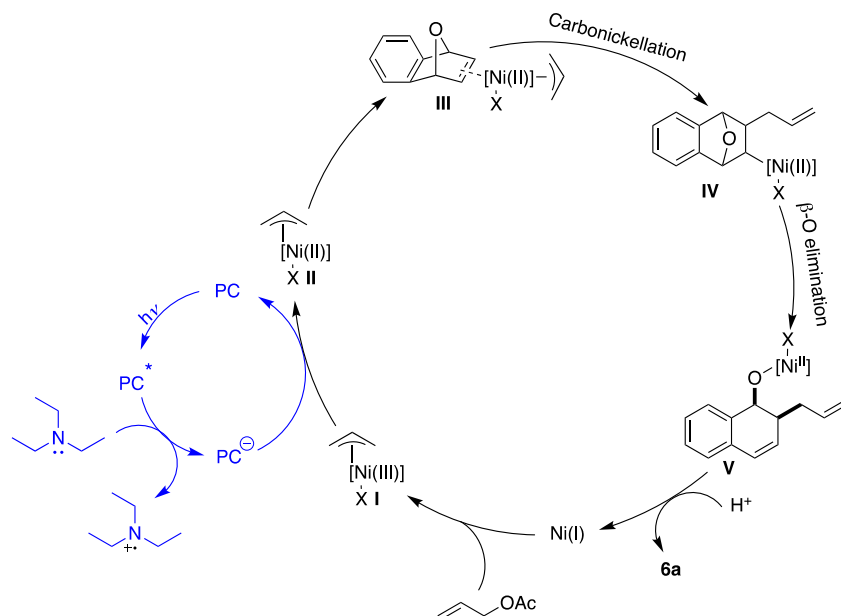


Figure 8 : Premier mécanisme possible pour la réaction d'allylation d'oxabenzonorbornadiènes.

Un second mécanisme est aussi envisageable (Figure 9). Il ferait toujours intervenir une carbonickellation mais dans ce cas le complexe de nickel(II) serait réduit en Ni(0). En effet, le Ni(II) présent au début de la réaction pourrait être réduit en nickel(0) par le photocatalyseur préalablement réduit. L'addition oxydante de l'acétate d'allyle permettrait l'obtention du Ni(II) et comme précédemment une carbonickellation suivie d'une  $\beta$ -oxygène élimination et d'une hydrolyse conduirait au produit d'ouverture (Figure 9).

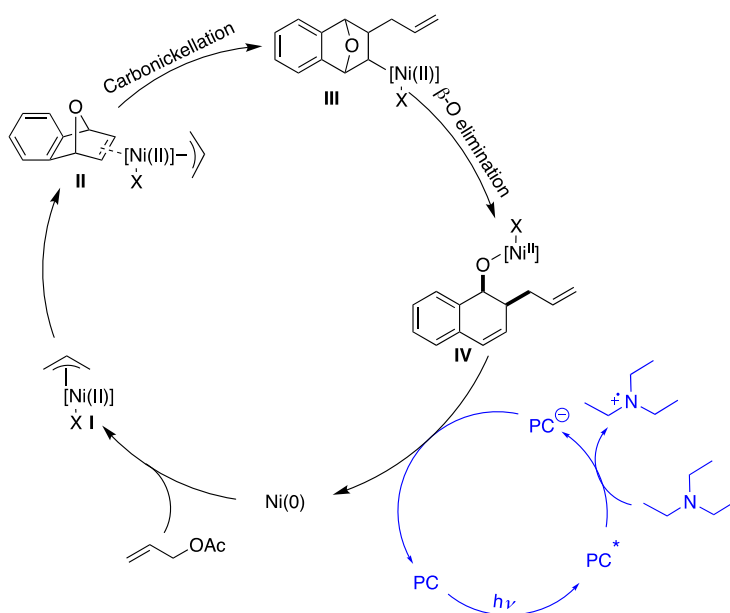


Figure 9 : Deuxième mécanisme possible pour la réaction d'allylation d'oxabenzonorbornadiènes.

### III.4 Études préliminaires pour une réaction d'allylation énantiosélective

Dans la première partie de ce travail, les efforts se sont concentrés sur la mise au point de conditions pour une réaction d'allylation racémique de dérivés oxabicycliques par photocatalyse duale. Dans un second temps, des études ont été entreprises pour la mise au point de conditions d'allylation énantiosélective. Étant donné ces premiers résultats et le contrôle de la diastéréosélectivité, comme les ligands azotés ont été efficaces lors des études d'optimisation et que dans la littérature la plupart des réactions duales photorédox/catalyse organométalliques énantiosélectives décrites utilisent des ligands azotés,<sup>147</sup> ils ont été évalués dans un premier temps. En présence de 5 mol% de 4CzIPN, 10 mol% de Ni(DME)Cl<sub>2</sub>, dans l'acétonitrile et sous irradiation d'une lampe bleue de 455 nm, différents ligands azotés ont été testés (Schéma 142). Les ligands de type bisoxazolidine et les pyridine-oxazolidines n'ont donné lieu à aucun contrôle de la stéréosélectivité. Dans le cas du ligand pyridine-bisoxazolidine, un rendement de 40% et des excès énantiomériques de 4% ont été obtenus.

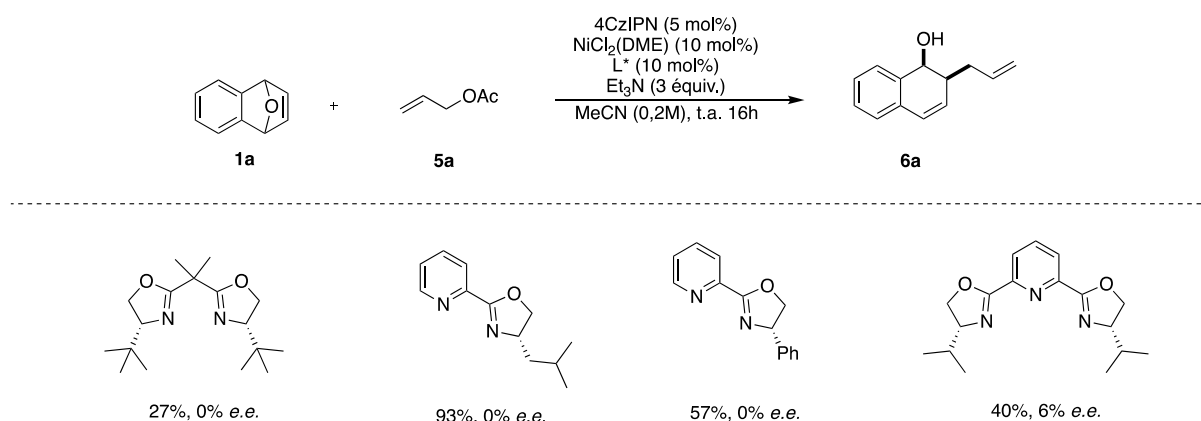


Schéma 142 : Différents ligands azotés testés.

Toutes fois, lors des études mécanistiques, un intermédiaire issu d'une étape de type carbonickellation a été proposé. Or dans la littérature, à notre connaissance, toutes les réactions d'ouverture de dérivés oxabicycliques impliquant une étape de carbométallation faisaient intervenir des ligands phosphorés. Nous avons alors repris cette réaction d'ouverture avec un complexe de nickel à ligands phosphorés. Un premier essai avec le complexe NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> a conduit au produit d'ouverture avec 60% de conversion (Schéma 143).

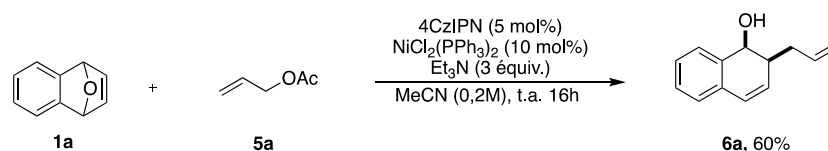


Schéma 143. Premier essai utilisant un ligand phosphoré.

<sup>147</sup> Lipp, A.; Badir, S. O.; Molander, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2-15.



Encouragés par ces résultats, une évaluation de ligands phosphorés chiraux dans cette réaction a été envisagée. Étant donné le nombre de phosphines chirales commerciales et décrites dans la littérature, nous avons souhaité minimiser le nombre de ligands à évaluer.

En collaboration avec le groupe d'Albert Poater à l'Université de Gérone, nous avons essayé de définir la carte d'encombrement stérique des complexes de nickel(II). Les géométries des complexes ont été optimisées par calcul DFT au niveau de théorie suivant : BP86-D3/Def2-SVP.<sup>148</sup> Ce calcul permet de définir l'encombrement stérique autour du centre métallique. Ainsi, avec le complexe de nickel(II) à ligand bipyridine (Figure 10), sur le cliché obtenu après une coupe verticale du complexe, les colorations bleue et verte indiquent la surface occupée derrière le centre métallique et la coloration jaune/orange/rouge indique la surface occupée vers l'avant du centre métallique (zone qui pourrait indiquer l'insertion du dérivé oxabicyclique). Sur la carte présentée en Figure 10, aucune coloration jaune-rouge n'apparaît (pas de chiralité sur le ligand). L'encombrement autour du métal semble faible et est estimée à 36%.

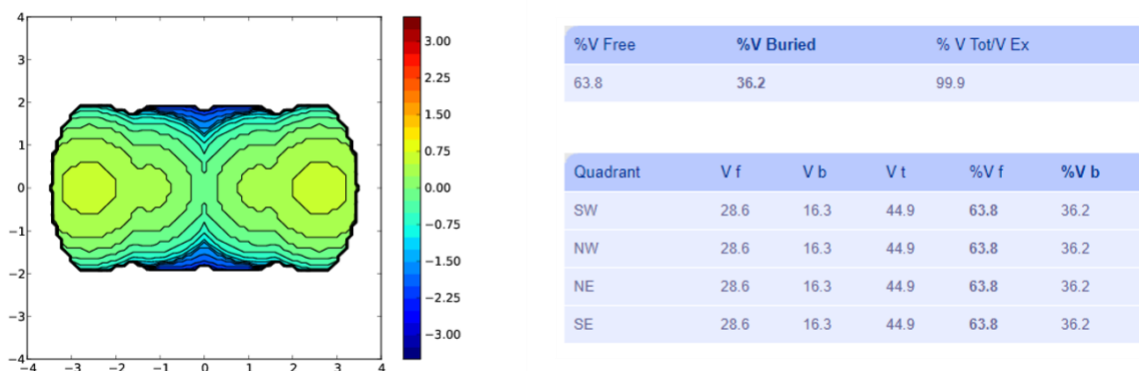


Figure 10 : Carte d'encombrement stérique pour le NiCl<sub>2</sub>(bpy) calculée en utilisant la théorie de densité fonctionnelle.

Dans un deuxième temps, ce calcul a été réalisé avec différents complexes à ligands phosphines, en particulier la chiraphos **L1**, la Me-Duphos, **L2**, le ferrocélane **L3** et le ferrocétane **L4** (Figure 11). Sur les clichés obtenus, il est possible de constater un faible encombrement autour du centre métallique pour la chiraphos et la DuPhos. Un encombrement stérique plus important est noté pour les ligands **L3** et **L4**. La différence entre le ligand **L3** et **L4** pourrait venir du fait d'une plus grande rigidité conféré par le cycle à 4 chaînons.

<sup>148</sup> Falivene, L.; Cao, Z.; Petta, A.; Serra, L.; Poater, A.; Olivia, R.; Scarano, Cavallo, L. *Nature Chem.* **2019**, *11*, 872-879.

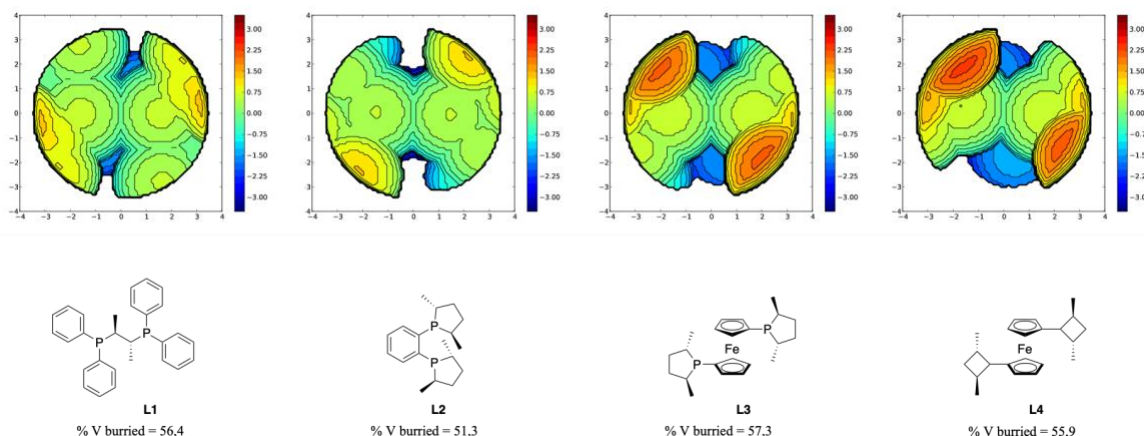


Figure 11 : Encombrement stérique calculé en utilisant la théorie de densité fonctionnelle.

Expérimentalement, peu ou pas de sélectivité est observée par analyse HPLC avec les ligands **L1** et **L2**, alors que les ligands **L3** et **L4** conduisent à 42 et 26% d'excès énantiomériques, respectivement (Schéma 144). Il semble donc qu'il pourrait y avoir une corrélation entre les résultats expérimentaux et les calculs d'encombrement stérique.

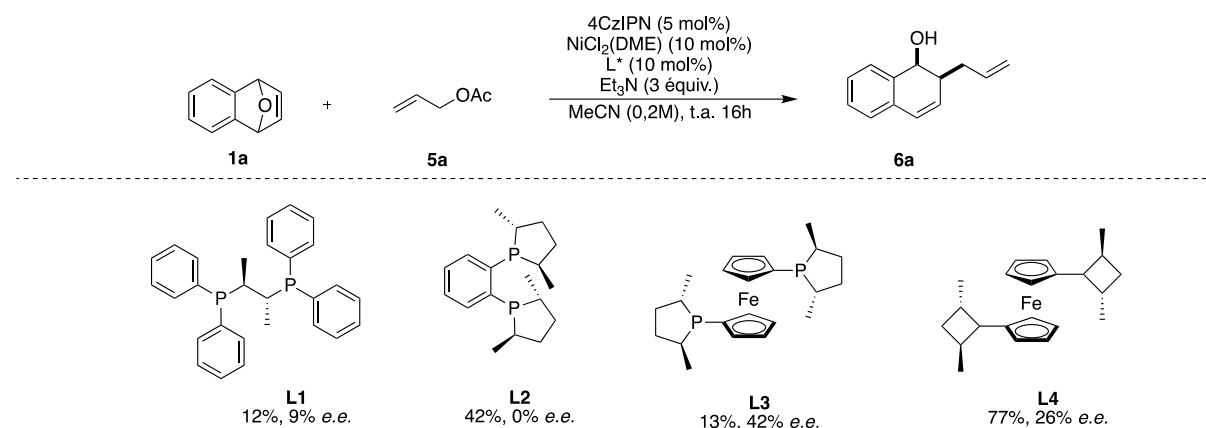
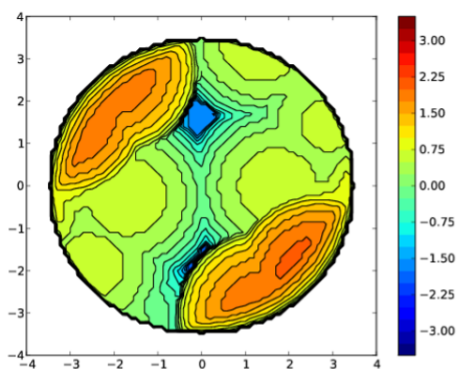


Schéma 144 : Ligands phosphorés chiraux testés après calcul par densité théorique fonctionnelle.

Le ligand **L3** ayant conduit à la meilleure sélectivité, l'analogue possédant des substituants isopropyls plus encombrant a été envisagé. Le pourcentage d'encombrement est bien supérieur à celui obtenu avec le ligand **L3** comme supposé (Figure 12). Toutefois, expérimentalement, l'association NiCl<sub>2</sub>(DME)/**L5** conduit au produit d'ouverture avec un faible rendement et une faible sélectivité. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'encombrement stérique important du complexe de nickel empêche toute approche du dérivé oxabicyclique ce qui conduit à une forte diminution de la réactivité. Ces résultats semblent indiquer qu'un encombrement trop important autour du centre métallique modifierait fortement la réactivité. Ces premiers résultats montrent aussi qu'il doit exister une valeur de pourcentage d'encombrement optimale comprise entre celle obtenue pour le ligand **L4** et celle obtenue avec le ligand **L5** (% V<sub>L4</sub> = 55,9 et % V<sub>L5</sub> = 65,4).



%V Free	%V Buried	% V TotV Ex
34.6	65.4	99.9

Quadrant	V f	V b	V t	%V f	%V b
SW	18.7	26.1	44.9	41.7	58.3
NW	13.0	31.9	44.9	28.9	71.1
NE	18.9	25.9	44.9	42.2	57.8
SE	11.4	33.4	44.9	25.5	74.5



**L5**  
12%, 4% e.e.

Figure 12 : Encombrement stérique calculé en utilisant la théorie de densité fonctionnelle pour le complexe Ni/L5.

D'autres types de ligands phosphorés ont également été évalués. Les phosphines-oxazolidines étudiées ont donné lieu à une bonne réactivité mais avec de faibles sélectivités. Parmi les ligands testés, les phosphoramidites **L12** et **L13** ont conduit à de meilleures sélectivités (36% et 33% respectivement). Étant donné leur synthèse simple, d'autres phosphoramidite sont à l'étude actuellement au laboratoire, ainsi que des ligands phosphine-oxazolidines incorporant un motif ferrocène. Aucune réactivité n'a été observé dans le cas de la SEGPhos (Schéma 145).

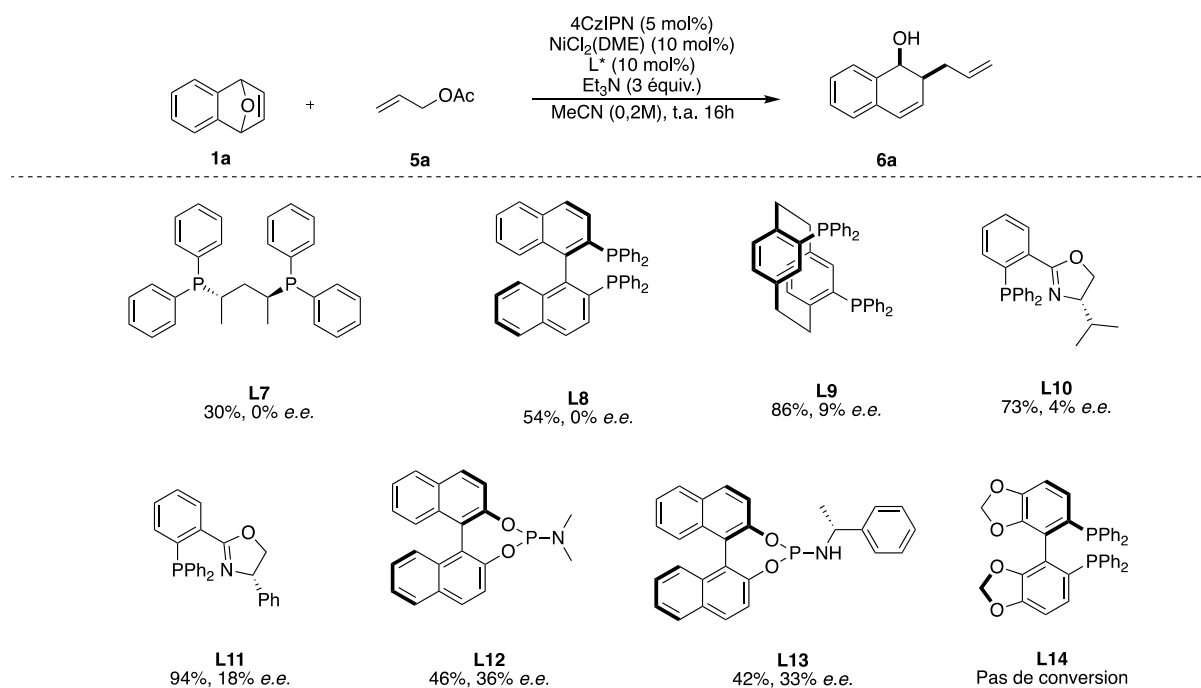


Schéma 145 : Autres ligands phosphorés chiraux testés.

## **IV- Conclusion et perspectives**

Dans ce chapitre, des conditions pour une réaction d'allylation de dérivés oxabicycliques par la catalyse duale ont été définies. Ces conditions ont été appliquées à différents composés oxabicycliques symétriques et non symétriques et de très bons rendements ont été obtenus. Différents dérivés allyliques aliphatiques, aromatiques et hétéoaromatiques présentant des substituants avec des propriétés électroniques différentes ont également été introduits avec cette méthodologie. De bons rendements ont été obtenus avec une grande tolérance de groupes fonctionnels. L'utilisation d'un carbonate vinylique cyclique a permis d'introduire un alcool allylique, ce qui n'était pas possible avec les méthodes décrites précédemment.

Des études mécanistiques ont montré qu'un intermédiaire de nickel(II) provenant d'une étape d'addition oxydante sur le dérivé allylique pourrait être un intermédiaire clef lors de l'ouverture de cycle. La formation d'un intermédiaire de type  $\pi$ -allyl par réaction entre un complexe de nickel(0) et l'acétate allylique a également été mise en évidence lors de ce travail.

Le développement pour une ouverture énantiosélective a été entreprise dans un second temps. Les résultats préliminaires ont révélé que les ligands phosphorés chiraux conduisaient à de meilleures sélectivités que les ligands azotés. Parmi les phosphines chirales, les ligands de type phosphoramidites ont donné des résultats prometteurs. Étant donné la synthèse plus simple de ces dérivés, la préparation et l'application de phosphoramidites diversement substituées est en cours au laboratoire.



## **CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE**



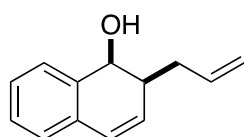
## **General considerations**

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. The photocatalysed reactions were run in an Hepatochem HCK1006-01-025 PhotoredoxBox or PhotoredoxBox Duo irradiated with a 40- or 34-watts A 160WE Tuna Blue Kessil lamp (455 nm). Solvents were degazed prior to use by bubbling argon gas directly in the solvent. Silica was purchased from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Eurisotope and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz or 600 MHz Brücker spectrometer. Proton ( $^1\text{H}$ ) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet), coupling constant(s) ( $J$ ) in Hertz (Hz), number of protons, type. Carbon ( $^{13}\text{C}$ ) NMR spectra are reported in ppm ( $\delta$ ) relative to  $\text{CDCl}_3$  unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities. Emission spectra were measured at room temperature in liquid state on a Perkin Elmer LS 55 spectrofluorometer.



## General procedure for the ring opening reaction

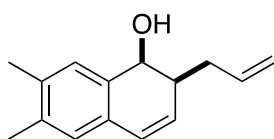
In a 5 mL two drawn vial equipped with a magnetic stirring bar, 4CzIPN (0.025 mmol, 5 mol%), NiCl<sub>2</sub>(bpy) (0.05 mmol, 10 mol%) and the corresponding oxabenzonorbornadiene (0.5 mmol, 1 equiv) were added. The vial was sealed and purged three times with argon. The solids were dissolved in MeCN (0.2 M) before adding the corresponding allyl acetate (1.5 mmol, 3 equiv) and Et<sub>3</sub>N (1.5 mmol, 3 equiv). The vial was then placed in an Hepathochem® Photoredox box under irradiation of a 18 nm 425 nm HepatoChem blue LED or 34W 450 nm Kessil blue LED lamp for 16h. After 16 hours the mixture was filtered through a sintered glass over celite and the filtrate was concentrated under vacuo affording the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel.



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O

- **2-allyl-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6a)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and allyl acetate (162 μL) afforded **6a** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (76,4 mg, 82 % yield). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.34 (app. dd, *J* = 7.4; 0.6 Hz, 1H), 7.29 (app. td, *J* = 7.4; 1.5 Hz, 1H), 7.24 (app. td, *J* = 7.4; 1.5 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.56 (dd, *J* = 9.6; 2.2 Hz, 1H), 5.99-5.91 (m, 1H), 5.85-5.83 (m, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H) 1.62 (br. s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 136.7, 136.6, 132.6, 130.3, 128.6, 127.7, 127.6, 127.0, 126.6, 116.9, 70.3, 40.3, 33.6 ppm. IR (neat): ν 3399, 3070, 2975, 2901, 1640, 1602, 1486, 1453, 1381, 1227, 1161, 1079, 1049, 997, 911, 807, 790, 761, 713, 696, 658, 625, 515, 450 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M - H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O

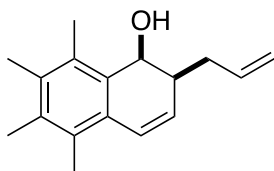


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O

- **2-allyl-6,7-dimethyl-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6b)**

According to the general procedure using 6,7-dimethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (86 mg) and allyl acetate (162 μL) afforded **6b** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow solid (73 mg, 68 % yield). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.11 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 9.6; 2.2 Hz, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.53 (dd, *J* = 7.6; 3.4 Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ 136.9, 136.8, 136.1, 134.2, 130.3, 129.2, 129.1,

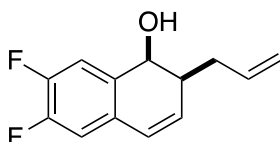
127.9, 126.9, 116.8, 70.0, 40.5, 33.9, 19.6, 19.5 ppm. **IR (neat)**:  $\nu$  3372, 3077, 2973, 2940, 2918, 1641, 1496, 1451, 1415, 1374, 1328, 1306, 1288, 1264, 1240, 1186, 1159, 1069, 1025, 995, 957, 909, 886, 853, 832, 794, 769, 742, 728, 704, 670, 646, 593, 505, 438  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M - H]** Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$  214.1358; found: 214.1352.



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}$

- **2-allyl-5,6,7,8-tetramethyl-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6c)**

According to the general procedure using 5,6,7,8-Tetramethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (100 mg) and allyl acetate (162  $\mu\text{L}$ ) afforded **6c** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (79 mg, 65 % yield).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**:  $\delta$  6.87 (dd,  $J = 9.9$ ; 2.8 Hz, 1H), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.78 (dd,  $J = 8.5$ ; 1.4 Hz, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (s, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)**:  $\delta$  136.8, 135.4, 135.2, 132.5, 131.7, 130.1, 128.3, 128.2, 125.2, 116.7, 66.8, 40.9, 34.4, 16.9, 16.8, 15.5, 15.1 ppm. **IR (neat)**:  $\nu$  3520, 3079, 2919, 1820, 1640, 1443, 1405, 1387, 1346, 1326, 1303, 1260, 1218, 1206, 1184, 1152, 1109, 1058, 1013, 996, 980, 951, 908, 889, 853, 810, 782, 717, 671, 630, 582, 564, 547, 504, 434  $\text{cm}^{-1}$ .

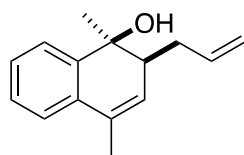


Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$

- **2-allyl-6,7-difluoro-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6d)**

According to the general procedure using 6,7-Difluoro-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (90 mg) and allyl acetate (162  $\mu\text{L}$ ) afforded **6d** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish oil (50 mg, 51 % yield).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)**:  $\delta$  7.18 (dd,  $J = 10.3$ ; 7.9 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 10.6$ ; 7.7 Hz, 1H), 6.46 (dd,  $J = 9.7$ ; 2.2 Hz, 1H), 5.96-5.88 (m, 2H), 5.20-5.15 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.60 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.68 (br. s, 1H) ppm.  **$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 564 MHz)**:  $\delta$  -138.6-138.7 (m, 1F), -139.9-139.0 (m, 1F).  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)**:  $\delta$  149.6, (ddd,  $J = 245.6$ ; 124.4; 12.1 Hz, 1C), 143.1, 136.3, 133.3 (dd,  $J = 4.9$ ; 3.8 Hz, 1C), 131.0 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1C), 129.5 (dd,  $J = 6.5$ ; 3.9 Hz, 1C), 125.4 (t, 1.9 Hz, 1C), 117.2, 116.6 (dd,  $J = 17.7$ ; 0.9 Hz, 1C), 115.2 (d, 17.8 Hz, 1C), 69.5 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1C), 39.9, 33.2 ppm. **IR (neat)**:  $\nu$  3370, 2976, 2901, 1640, 1595, 1508, 1467, 1431, 1394, 1381, 1307, 1254, 1215, 1171, 1077,

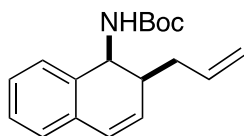
1046, 996, 914, 853, 802, 778, 749, 722, 698, 673, 636, 603, 532, 502, 449 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  [M - H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>O 221.0778; found: 221.0781.



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O

- **2-allyl-1,4-dimethyl-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6e)**

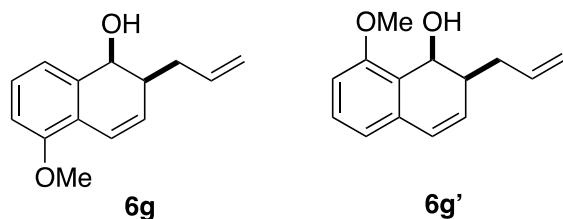
According to the general procedure using 1,4-dimethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene (86 mg) and allyl acetate (162 μL) afforded **6e** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish oil (57 mg, 53 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.51 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.80-5.70 (m, 2H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.40-4.87 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.42 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 141.9, 137.6, 133.7, 130.7, 128.4, 127.8, 127.2, 123.4, 123.2, 116.0, 74.4, 45.7, 33.7, 29.1, 19.2 ppm. **IR (neat):** ν 3451, 3069, 2973, 2920, 1639, 1485, 1440, 1378, 1363, 1257, 1232, 1206, 1155, 1114, 1077, 1067, 1036, 996, 943, 909, 852, 828, 755, 696, 646, 578, 557, 523, 459 cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

- **tert-butyl (2-allyl-1,2-dihydronaphthalen-1-yl)carbamate (6f)**

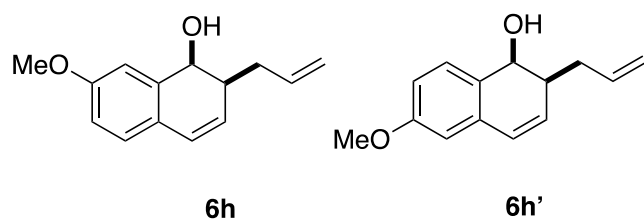
According to the general procedure using *N*-Boc-azabenzonorbornadiene (121 mg) and allyl acetate (162 μL) afforded **6f** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 98:2) as a yellowish oil (100 mg, 70 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.38-7.35 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.53 (dd, *J* = 9.6; 2.8 Hz, 1H), 5.95-5.86 (m, 1H), 5.84 (dd, *J* = 9.6; 2.8 Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.99-4.84 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 155.3, 136.2, 136.1, 132.7, 130.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.4, 126.4, 117.0, 79.3, 50.7, 38.6, 34.0, 28.4 (3C) ppm. **IR (neat):** ν 3675, 3336, 2976, 2928, 1698, 1640, 1486, 1453, 1391, 1365, 1341, 1307, 1243, 1161, 1066, 1051, 1012, 912, 902, 886, 860, 787, 772, 758, 710, 622, 561, 528, 474, 443 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na 308.1626; found: 308.1627.



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

- **Major isomer: 2-allyl-5-methoxy-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6g)**
- **Minor isomer: 2-allyl-8-methoxy-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6g')**

According to the general procedure using 5-Methoxy-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (87 mg) and allyl acetate (162 μL) afforded **6g** as two regioisomers (6:4) after column chromatography on silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellow oil (93 mg, 86 % yield). **Major isomer** : <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.28-7.24 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 9.6; 2.9 Hz, 1H), 6.06-5.90 (m, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 1H), 1.57 (br. s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ 155.0, 137.9, 136.7, 129.1, 128.4, 121.4, 121.0, 120.0, 116.8, 110.8, 70.4, 55.7, 40.0, 33.6 ppm. **Minor isomer** : <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 10.0; 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.4; 0.7 Hz, 1H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 9.8; 2.3; 1.0 Hz, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.55 (dd, *J* = 7.8; 3.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 8 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ 155.0, 137.9, 136.7, 129.1, 128.4, 121.4, 121.0, 120.0, 116.8, 110.8, 70.4, 55.7, 40.0, 33.6 ppm. **IR (neat)**: ν 3427, 3072, 3031, 2932, 2836, 1639, 1597, 1572, 1471, 1458, 1439, 1384, 1336, 1261, 1184, 1166, 1076, 983, 963, 909, 836, 809, 791, 769, 747, 722, 705, 658, 625, 597, 573, 509, 444 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M - H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> 217.1229; found: 217.1228.

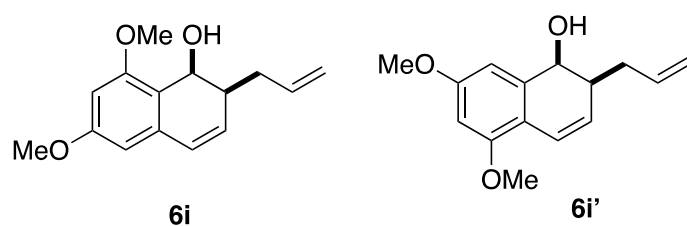


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

- **Major isomer: 2-allyl-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6h)**
- **Minor isomer: 2-allyl-6-methoxy-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6h')**

According to the general procedure using 6-Methoxy-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (87 mg) and allyl acetate (162 μL) afforded **6h** as a mixture of two inseparable regioisomers (6:4) after column chromatography on silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellow oil (91 mg, 84 % yield). **Major isomer**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 6.99 (d, 8.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.2; 2.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.93-5.82 (m, 1H), 5.78-5.76 (m, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), 4.52-4.44

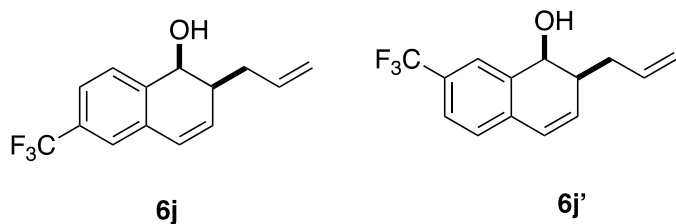
(m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.35-2;22 (m, 1H), 1.57 (dd,  $J = 8.0; 0.8$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.2, 138.3, 136.7, 127.8, 127.6, 126.5, 125.7, 116.8, 113.5, 113.2, 70.8, 55.4, 40.1, 33.6 ppm. **Minor isomer:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.27-7.17 (m, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.3; 2.6$  Hz, 1H), 6.44 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.93-5.82 (m, 1H), 5.63 (dd,  $J = 9.6; 1.8$  Hz, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.35-2;22 (m, 1H), 1.57 (dd,  $J = 8.0; 0.8$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.9, 136.7, 133.9, 131.0, 129.2, 129.0, 127.0, 116.9, 112.6, 112.2, 69.6, 55.4, 40.7, 33.9 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3412, 3074, 3029, 2909, 2834, 1639, 1606, 1570, 1496, 1464, 1430, 1380, 1310, 1260, 1191, 1171, 1152, 1130, 1082, 1034, 996, 910, 874, 823, 783, 750, 735, 722, 702, 653, 631, 580, 508, 438  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^+$**  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$  217.1229; found: 217.1224.



Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$

- **Isomer 1: 2-allyl-6,8-dimethoxy-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6i)**
- **Isomer 2: 2-allyl-5,7-dimethoxy-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6i')**

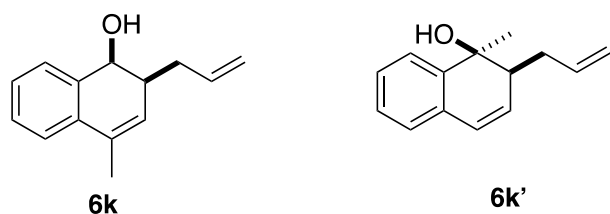
According to the general procedure using 6-trifluoromethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (102 mg) and allyl acetate (162  $\mu\text{L}$ ) afforded **6i** in only isomer **6i'** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellow oil (75 mg, 61 % yield). In the crude mixture isomer **6i** was detected on NMR but could not be isolated because of a possible degradation during the purification step. A 1:1 ratio of isomer **6i** and **6i'** was observed on NMR. **Isomer 6i':**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  6.83 (dd,  $J = 9.8; 2.1$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.68 (ddd,  $J = 9.9; 2.7; 1.0$  Hz, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.1, 156.3, 139.0, 136.8, 126.3, 120.9, 116.7, 114.8, 104.1, 98.3, 71.0, 55.6, 55.5, 40.1, 33.6 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3399, 3074, 2936, 2837, 1603, 1574, 1489, 1462, 1427, 1383, 1318, 1203, 1144, 1122, 1081, 1047, 992, 970, 910, 893, 877, 835, 787, 749, 713, 685, 672, 624, 527, 499, 479  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^+$**  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$  246.1256; found: 246.1255.



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O

- **Isomer 1: 2-allyl-7-(trifluoromethyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6j)**
- **Isomer 2: 2-allyl-6-(trifluoromethyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6j')**

According to the general procedure using 6-trifluoromethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (106.1 mg) and allyl acetate (162  $\mu$ L) afforded **6j** as two regioisomers (1:1) after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellow oil (78 mg, 61 % yield). **Isomer 6j**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  7.52-7.46 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.58 (dd,  $J = 9.7$ ; 2.3 Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J = 9.6$ ; 2.9 Hz, 1H), 5.96-5.88 (m, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.73 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  -62.7 ppm (s, 3F). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  140.0, 136.3, 133.3, 132.2, 130.9, 130.6, 127.5, 126.2, 124.4 (q,  $J = 7.7$ ; 3.8 Hz, 1C), 123.1 (q,  $J = 7.7$ ; 3.8 Hz, 1C), 117.2, 69.9, 40.1, 33.1 ppm. IR (neat):  $\nu$  3400, 2925, 1641, 1434, 1326, 1204, 1162, 1123, 1071, 996, 918, 900, 840, 801, 746, 726, 676, 527 cm<sup>-1</sup>. **Isomer 6j'**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.54 (app. d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.22 (app. d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 9.7$ ; 2.3 Hz, 1H), 5.98 (dd,  $J = 9.6$ ; 2.9 Hz, 1H), 5.97-5.88 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.72 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  -62.4 ppm (s, 3F). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  137.1, 136.2, 135.9, 133.2, 129.6, 126.6, 126.1, 125.4 (q,  $J = 7.7$ ; 3.8 Hz, 1C), 124.2 (q,  $J = 7.7$ ; 3.8 Hz, 1C), 123.0, 117.2, 69.9, 40.1, 33.1 ppm. IR (neat):  $\nu$  3374, 2913, 1641, 1619, 1428, 1383, 1327, 1295, 1191, 1159, 1117, 1070, 995, 913, 867, 842, 792, 758, 739, 731, 715, 670, 615, 575, 513, 474, 434 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M - H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O 254.0918; found: 254.0907.

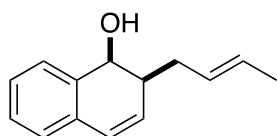


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O

- **Major isomer: 2-allyl-4-methyl-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6k)**
- **Minor isomer: 2-allyl-1-methyl-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (6k')**

According to the general procedure using 6-trifluoromethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxidonaphthalene (106.1 mg) and allyl acetate (162  $\mu$ L) afforded **6k** as a mixture of two regioisomers (7:3) after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellow oil (78 mg, 61 % yield). **Major isomer:**

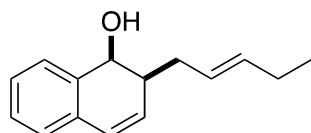
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.30-7.23 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 1H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.57-5.53 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* = 7.8; 3.5 Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 137.3, 136.8, 134.2, 131.8, 128.6, 127.6 (2C), 126.8, 123.5, 116.7, 70.7, 40.2, 33.9, 19.0 ppm. **Minor isomer:** **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.14 (dt, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.3; 1.3 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.79-6.69 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 141.6, 137.2, 132.6, 131.8, 128.1, 127.3, 126.4, 126.3, 123.5, 116.2, 74.4, 45.9, 33.5, 29.2 ppm. **IR (neat):** ν 3412, 3070, 3030, 2973, 2919, 1724, 1639, 1602, 1486, 1451, 1439, 1414, 1379, 1276, 1205, 1124, 1088, 1036, 994, 910, 823, 790, 757, 706, 690, 638, 624, 589, 557, 519 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O 200.1201; found: 200.1198.



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O

- **2-((E)-but-2-en-1-yl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7b)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and but-3-en-2-yl acetate (114 mg) afforded **7b** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (70 mg, 70 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.33 (dd, *J* = 7.4; 0.6 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.11 (app. dd, *J* = 7.4; 0.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 9.6; 2.5 Hz, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 2H), 4.58 (*J* = 7.2; 4.3 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 1H), 1.71 (app. dd, *J* = 5.7; 0.6 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 136.6, 132.7, 130.6, 129.0, 128.6, 127.7, 127.6, 127.5, 126.9, 126.6, 70.3, 40.7, 32.4, 18.1 ppm. **IR (neat):** ν 3383, 2915, 1682, 1599, 1488, 1452, 1377, 1265, 1227, 1046, 967, 934, 891, 788, 735, 701, 629, 527, 424 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M - H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O 199.1123; found: 199.1117.

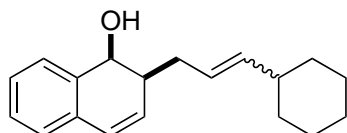


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O

- **2-((E)-pent-2-en-1-yl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7c)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and pent-1-en-3-yl acetate (128 mg) afforded **7c** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (64 mg, 60 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.35 (dd, *J* = 7.4; 0.7 Hz, 1H), 7.29 (td,

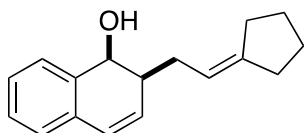
$J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.24 (td,  $J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.3$ ; 0.9 Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 9.6$ ; 2.6 Hz, 1H), 5.85 (ddd,  $J = 9.6$ ; 2.6; 1.0 Hz, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 4.61 (dd,  $J = 7.2$ ; 4.4 Hz, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 1.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  136.7, 134.7, 132.7, 130.6, 128.6, 127.6, 127.6, 126.9, 126.7, 126.5, 70.4, 40.7, 32.4, 25.7, 13.9 ppm. **IR (neat)**:  $\nu$  3401, 2960, 2920, 1602, 1486, 1453, 1438, 1378, 1200, 1157, 1079, 1048, 1015, 967, 942, 923, 885, 817, 788, 763, 695, 663, 629, 555, 512, 458  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M} - \text{H}]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}$  213.1279; found: 213.1281.



Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$

- **2-(3-cyclohexylallyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7d)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and 1-cyclohexylallyl acetate (183 mg) afforded **7d** as a mixture of 2 diastereoisomers ( $> 10:1$  *d.r.*) after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (54 mg, 40 % yield).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  7.34 (dd,  $J = 7.4$ ; 0.7 Hz, 1H), 7.28 (td,  $J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.23 (td,  $J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.54 (dd,  $J = 9.6$ ; 2.5 Hz, 1H), 5.83 (ddd,  $J = 9.6$ ; 2.8; 0.9 Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 15.5$ ; 6.4 Hz, 1H), 5.51-5.45 (m, 1H), 4.59 (dd,  $J = 7.2$ ; 4.6 Hz, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.67-1.62 (m, 1H) 1.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  139.2, 136.7, 132.7, 130.6, 128.5, 127.6, 127.6, 126.9, 126.5, 125.1, 70.5, 40.8, 40.7, 33.2, 33.1, 32.4, 26.2, 26.1, 26.1 ppm. **IR (neat)**:  $\nu$  3363, 2971, 2922, 2851, 1682, 1599, 1448, 1394, 1259, 1080, 1046, 969, 879, 750, 526, 431  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M} - \text{H}]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}$  267.1749; found: 267.1763.



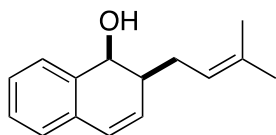
Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}$

- **(1S,2S)-2-(2-cyclopentylideneethyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7e)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and 1-vinylcyclopentyl acetate (154 mg) afforded **7e** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish oil (114 mg, 94 % yield).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  7.37 (dd,  $J = 7.3$ ; 0.7 Hz, 1H), 7.31 (td,  $J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.26 (td,  $J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, 7.4; 0.9 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 9.5$ ; 2.5 Hz, 1H), 5.86 (ddd,  $J = 9.5$ ; 2.8; 0.9 Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.63 (dd,  $J = 7.1$ ; 4.7 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 5H), 1.74-1.62 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$



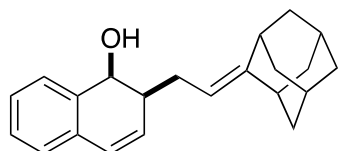
(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  145.7, 136.8, 132.7, 131.0, 128.5, 127.6, 127.5, 126.9, 126.5, 117.6, 70.7, 40.9, 33.8, 29.4, 28.9, 26.4, 26.4 ppm. IR (neat):  $\nu$  3409, 2951, 2866, 2835, 1602, 1485, 1451, 1432, 1379, 1265, 1204, 1155, 1087, 1066, 990, 943, 919, 790, 762, 737, 695, 662, 627, 554, 513, 420 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-TOF) m/z [M - H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O 239.1436; found: 239.1433.



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O

• **2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7f)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and 2-methylbut-3-en-2-yl acetate (128 mg) afforded **7f** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (85 mg, 74 % yield). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  7.35 (m, 1H), 7.28 (td,  $J$  = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.26 (td,  $J$  = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 7.4; 0.8 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 9.6; 2.6 Hz, 1H), 5.85 (ddd,  $J$  = 9.6; 2.7; 1.0 Hz, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.2-4.60 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  136.8, 133.8, 132.7, 130.9, 128.5, 127.6, 127.6, 126.9, 126.5, 122.2, 70.5, 41.1, 27.8, 25.9, 17.9 ppm. IR (neat):  $\nu$  3401, 3030, 2964, 2913, 2854, 1602, 1485, 1452, 1376, 1323, 1276, 1199, 1154, 1085, 1050, 1034, 983, 942, 918, 884, 835, 795, 782, 768, 751, 695, 662, 628, 557, 532, 513, 477, 434, 413 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-TOF) m/z [M - H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O 213.1279; found: 213.1281.

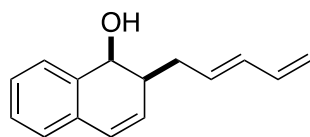


Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O

• **2-((Z)-2-adamantan-2-ylidene)ethyl-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7g)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and 2-vinyladamantan-2-yl acetate (220 mg) afforded **7g** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish solid (80 mg, 52 % yield). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  7.38-7.36 (m, 1H), 7.30 (td,  $J$  = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.26 (td,  $J$  = 7.4; 1.3 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 9.5; 2.5 Hz, 1H), 5.89 (dd,  $J$  = 9.5; 2.6; 0.9 Hz, 1H), 5.21 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.66 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.94-1.71 (m, 11H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  149.9, 136.8, 136.8, 132.8, 131.1, 128.4, 127.6, 127.5, 126.8, 126.5, 113.8, 70.7, 41.3, 40.8, 39.9, 39.9, 39.0, 38.9, 37.3, 32.2, 28.6, 26.3 ppm. IR (neat):  $\nu$  3316, 3033, 2901, 2847, 1733, 1662, 1600, 1485, 1447, 1335, 1319, 1264, 1239, 1228, 1197, 1177, 1152, 1117, 1091, 1048, 1031, 990, 938, 918, 898, 879, 863, 829, 801, 791, 779, 761, 749, 735, 714,

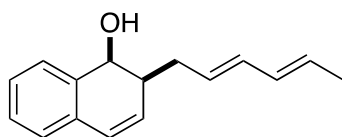
705, 695, 667, 637, 582, 560, 525, 496, 455, 408  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M - H]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}$  305.1905; found: 305.1910.



Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$

- **2-((E)-penta-2,4-dien-1-yl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7h)**

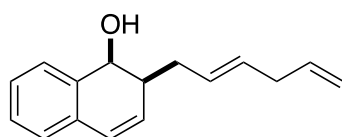
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and penta-1,4-dien-3-yl acetate (189 mg) afforded **7h** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (30 mg, 28 % yield).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):**  $\delta$  7.35-7.32 (m, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.24 (td,  $J = 7.4$ ; 1.4 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 6.56 (dd,  $J = 9.6$ ; 2.1 Hz, 1H), 6.33-6.40 (m, 1H), 6.18-6.24 (m, 1H), 5.80-5.86 (m, 2H), 5.14 (app. d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):**  $\delta$  136.9, 136.5, 133.2, 132.6, 132.6, 130.2, 128.7, 127.7, 127.6, 127.1, 126.6, 115.7, 70.2, 40.7, 32.4 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3383, 2988, 2923, 1688, 1599, 1470, 1453, 1400, 1394, 1388, 1255, 1066, 1048, 999, 901, 770, 764, 527  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$

- **2-((2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-yl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7i)**

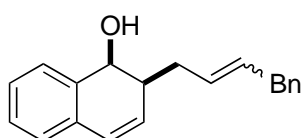
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-yl acetate (210 mg) afforded **7i** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (30 mg, 27 % yield).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  7.35-7.32 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.56 (dd,  $J = 9.6$ ; 2.3 Hz, 1H), 6.20-6.03 (m, 2H), 5.86-5.81 (m, 1H), 5.74-5.61 (m, 2H), 4.61-4.58 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 3H), 1.58 (app. s, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):**  $\delta$  136.6, 132.7, 131.4, 130.5, 129.2, 128.6, 127.9, 127.6, 127.1, 127.0, 126.6, 120.3, 70.2, 40.8, 32.4, 18.1 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3368, 2971, 2901, 1686, 1601, 1485, 1452, 1378, 1254, 1081, 1046, 988, 946, 914, 879, 788, 759, 696, 630, 555, 514, 439  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M - H]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$  225.1279; found: 225.1279.



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$

- **2-((E)-hexa-2,5-dien-1-yl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7j)**

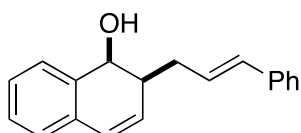
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and hexa-1,5-dien-3-yl acetate (210 mg) afforded **7j** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellow oil (100 mg, 88 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.34 (dd, *J* = 7.4; 0.7 Hz, 1H) 7.29 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 6.55 (dd, *J* = 9.6; 2.2 Hz, 1H), 5.89-5.81 (m, 2H), 5.65-5.55 (m, 2H), 5.05 (dq, *J* = 18.0; 1.7 Hz, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 137.1, 136.6, 132.7, 130.5, 130.3, 129.1, 128.6, 127.7, 127.6, 126.9, 126.6, 115.1, 70.3, 40.7, 36.8, 32.4 ppm. **IR (neat):** ν 3407, 2976, 2901, 1637, 1602, 1485, 1453, 1431, 1380, 1265, 1227, 1204, 1153, 1067, 993, 970, 942, 911, 788, 767, 747, 696, 632, 555, 513, 453 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M - H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O 225.1279; found: 225.1286.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O

- **2-((E)-4-phenylbut-2-en-1-yl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7k)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and 1-phenylbut-3-en-2-yl acetate (285 mg) afforded **7k** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellow oil in a mixture of 2 diastereoisomers 95:5 (108 mg, 78 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.37-7.35 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.27 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.58 (dd, *J* = 9.6; 2.2 Hz, 1H), 5.88-5.86 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.63 (dd, *J* = 7.3; 3.8 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.41-2.34 (1H), 1.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 140.7, 136.6, 132.7, 131.5, 130.4, 129.5, 128.6, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.7, 127.6, 127.0, 126.6, 126.0, 70.3, 40.7, 39.1, 32.3 ppm. **IR (neat):** ν 3355, 3026, 2971, 2920, 1683, 1599, 1493, 1453, 1263, 1044, 970, 879, 749, 698, 527, 478 431 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M - H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O 275.1436; found: 275.1436.

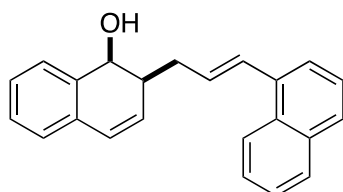


Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O

- **2-cinnamyl-1,2-dihydronaphthalen-1-ol**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and cinnamyl acetate (264 mg) afforded **7m** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellowish solid (83 mg, 63 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.26-7.19 (m,

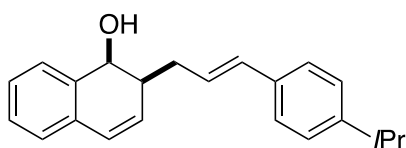
4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.51-6.44 (m, 2H), 6.26 (dt,  $J = 13.2; 6.0$  Hz, 1H), 5.80 (ddd,  $J = 8.0; 2.3; 0.8$  Hz, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.56 (br. s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  137.5, 136.6, 132.6, 132.1, 130.3, 128.6, 128.6 (2C), 128.4, 127.8, 127.6, 127.2, 127.2, 126.6, 126.1 (2C), 70.2, 48.8, 32.9 ppm. **IR** (neat):  $\nu$  3353, 2972, 2901, 1653, 1599, 1486, 1451, 1381, 1272, 1157, 1080, 1046, 966, 920, 879, 789, 745, 692, 630, 503, 428  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$  [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}$  261.1279; found: 261.1274.



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}$

- **2-((E)-3-(naphthalen-1-yl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7m)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(naphthalen-1-yl)allyl acetate (136 mg) afforded **7n** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 85:15) as a yellowish solid (66 mg, 42 % yield).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.19 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 9.5; 2.5$  Hz, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.99 (dd,  $J = 9.5; 2.6$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.72 (br. s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  136.6, 135.3, 133.6, 132.7, 131.6, 131.1, 130.2, 129.4, 128.7, 128.5, 127.8, 127.5, 127.5, 127.3, 126.7, 125.9, 125.7, 125.7, 123.9, 123.7, 70.3, 40.9, 33.6 ppm. **IR** (neat):  $\nu$  3383, 3053, 2924, 1689, 1597, 1509, 1453, 1394, 1259, 1046, 969, 880, 778, 550  $\text{cm}^{-1}$ .

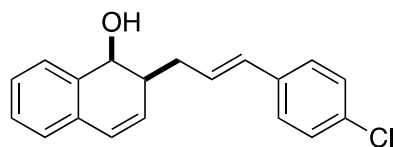


Chemical Formula:  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{IO}$

- **2-((E)-3-(4-(propyl- $\lambda^2$ -iodanyl)phenyl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7o)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(4-isopropylphenyl)allyl acetate (329 mg) afforded **7o** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish oil (92 mg, 60 % yield).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  7.35-7.27 (m, 4H), 7.25 (td,  $J = 7.4; 1.4$  Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.57 (dd,  $J = 9.5; 2.5$  Hz, 1H), 6.60-6.52 (m, 1H), 6.31 (dt,  $J = 15.7; 7.1$  Hz, 1H), 5.88 (ddd,  $J = 9.5; 2.8; 0.9$  Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.69-62 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 1.61 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  148.0, 136.6, 135.2, 132.7, 131.9,

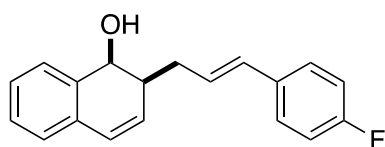
130.4, 128.6, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 126.6 (3C), 126.1 (2C), 70.2, 40.9, 33.9, 32.9, 24.0 (2C) ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3392, 3024, 2961, 2924, 1652, 1609, 1511, 1485, 1452, 1417, 1382, 1361, 1331, 1289, 1263, 1231, 1212, 1193, 1155, 1116, 1089, 1070, 1045, 1015, 959, 869, 854, 828, 811, 803, 786, 772, 760, 726, 693, 661, 569, 542, 446  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M - H]^+$**  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}$  303.1749; found: 303.1746.



Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClO}$

- **2-((E)-3-(4-chlorophenyl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7p)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(4-chlorophenyl)allyl acetate (316 mg) afforded **7p** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish oil (124 mg, 84 % yield).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):**  $\delta$  7.37-7.35 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 6H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.61 (dd,  $J = 9.5; 2.5$  Hz, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.34 (dt,  $J = 15.8; 7.0$  Hz, 1H), 5.89 (ddd,  $J = 9.5; 2.8; 0.9$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.68 (s, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):**  $\delta$  136.6, 136.0, 132.7, 132.7, 132.6, 130.9, 130.1, 129.1, 128.7 (3C), 127.8, 127.5, 127.3, 127.3, 126.7, 70.2, 40.8, 32.8 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3382, 3027, 2900, 1898, 1650, 1593, 1489, 1453, 1403, 1199, 1157, 1090, 1045, 1012, 967, 943, 919, 882, 840, 788, 764, 748, 696, 680, 659, 632, 555, 510, 454  $\text{cm}^{-1}$ .

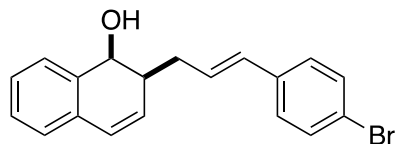


Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}$

- **2-((E)-3-(4-fluorophenyl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7q)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(4-fluorophenyl)allyl acetate (291 mg) afforded **7q** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish oil (105 mg, 75 % yield).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):**  $\delta$  7.37-7.29 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.59 (dd,  $J = 9.5; 2.5$  Hz, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.34 (dt,  $J = 15.7; 7.1$  Hz, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 1.62 (d,  $J = 5.82$  Hz, 1H) ppm.  **$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 564 MHz):**  $\delta$  -115.3 (s, 1F) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):**  $\delta$  162 (d,  $J = 244.5$  Hz, 1C), 136.6, 133.7 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1C), 132.6, 130.9, 130.2, 128.7, 128.1 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1C), 127.8, 127.6, 127.6, 127.5, 127.2, 126.7, 115.5, 115.3, 70.2, 40.8, 32.8 ppm. **IR (neat):**  $\nu$  3400, 2988, 2901, 1600, 1507, 1486, 1453, 1411, 1380,

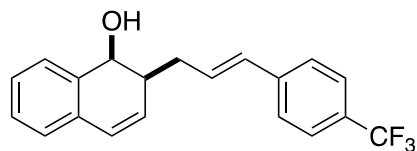
1224, 1157, 1090, 1013, 966, 919, 883, 838, 809, 790, 767, 750, 695, 664, 628, 565, 513, 476, 421 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M - H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FO 279.1185; found: 279.1180.



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrO

- **2-((E)-3-(4-bromophenyl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7r)**

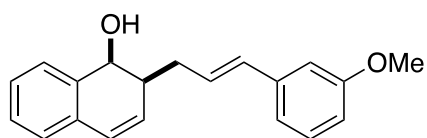
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(4-bromophenyl)allyl acetate (383 mg) afforded **7r** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish oil (53 mg, 31 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.45-7.42 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5; 1.4 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.59 (dd, *J* = 9.6; 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.34 (dt, *J* = 15.7; 7.0 Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 1.61 (br. s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 136.5, 136.5, 132.6, 131.6 (2C), 130.9, 130.1, 129.3, 128.7, 127.8, 127.6 (2C), 127.5, 127.3, 126.7, 120.8, 70.2, 40.7, 32.9 ppm. **IR (neat):** ν 3395, 2922, 1663, 1587, 1486, 1453, 1400, 1229, 1071, 1008, 967, 919, 883, 866, 838, 788, 766, 695, 630, 506 cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O

- **2-((E)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7s)**

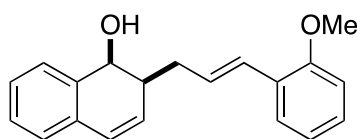
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)allyl acetate (366 mg) afforded **7s** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 90:10) as a yellowish solid (62 mg, 38 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.3; 0.6 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.4; 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 2H), 6.45 (dt, *J* = 15.7; 7.1 Hz, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 9.5; 2.8; 0.8 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.78-7.72 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.62 (br. s, 1H) ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ -62.4 (s, 3F) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 140.1, 140.1, 136.5, 132.5, 131.3, 130.9, 129.9, 128.7, 127.8, 127.5, 127.4, 126.7, 126.2 (4C), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz, 1C), 70.2, 40.7, 32.9 ppm. **IR (neat):** ν 3375, 2973, 2901, 1651, 1615, 1486, 1453, 1413, 1322, 1163, 1117, 1066, 1047, 1016, 969, 952, 920, 870, 856, 812, 789, 762, 696, 634, 596, 510, 451 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M - H]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O 329.1153; found: 329.1162.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

- **2-((E)-3-(3-methoxyphenyl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7t)**

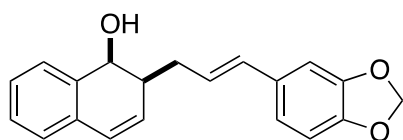
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(3-methoxyphenyl)allyl acetate (309 mg) afforded **7t** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 80:20) as a mixture of two diastereoisomers (95:5) as a yellowish oil (80 mg, 55 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.38-7.35 (m, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.4; 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.61 (dd, *J* = 9.6; 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.37 (dt, *J* = 15.7; 7.2 Hz, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 159.8, 139.0, 136.6, 132.6, 130.3, 129.5, 128.8, 128.6, 127.8, 127.6, 127.2, 126.7, 126.6, 118.8, 112.8, 111.4, 70.2, 55.3, 40.8, 32.8 ppm. **IR (neat):** ν 3368, 2972, 2901, 1598, 1578, 1488, 1453, 1432, 1317, 1256, 1155, 1082, 1044, 969, 879, 787, 764, 688, 554, 523, 427 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na 315.1361; found: 315.1364.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

- **2-((E)-3-(2-methoxyphenyl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7u)**

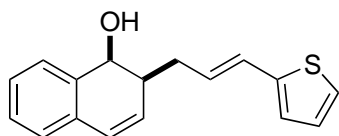
According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(2-methoxyphenyl)allyl acetate (309 mg) afforded **7u** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellowish oil (75 mg, 51 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.44 (dd, *J* = 7.6; 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.58 (dd, *J* = 9.5; 2.5 Hz, 1H), 6.36 (dt, *J* = 15.9; 7.0 Hz, 1H), 5.93-5.90 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 1.69 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 156.4, 136.7, 132.7, 130.4, 129.0, 128.6, 128.2, 127.7, 127.6, 127.1, 126.7, 126.6, 126.6, 126.6, 120.6, 110.9, 70.3, 55.5, 40.9, 33.3 ppm. **IR (neat):** ν 3383, 2970, 2921, 1687, 1598, 1488, 1463, 1437, 1394, 1289, 1242, 1161, 1108, 1049, 1027, 975, 880, 752, 696, 580, 513 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na 315.1361; found: 315.1362.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

• **2-((*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7v)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)allyl acetate (330 mg) afforded **7v** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellowish oil (80 mg, 52 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.37-7.34 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5; 1.3 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.5; 1.3 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.9; 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 9.5; 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.19 (dt, *J* = 15.7; 7.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.91-5.88 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 1.57 (br. s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 148.0, 146.8, 136.6, 132.6, 132.1, 131.6, 130.3, 128.6, 127.8, 127.6, 127.2, 126.6, 126.6, 120.5, 108.3, 105.5, 101.0, 70.2, 40.9, 32.8 ppm. **IR (neat):** ν 3394, 2988, 2900, 1604, 1501, 1488, 1444, 1381, 1247, 1192, 1157, 1090, 1037, 965, 831, 867, 791, 770, 718, 696, 609, 565, 522, 421 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na 329.1154; found: 329.1157.

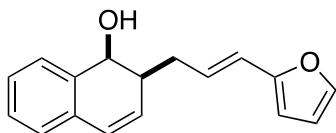


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>OS

• **2-((*E*)-3-(thiophen-2-yl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7w)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(thiophen-2-yl)allyl acetate (273 mg) afforded **7w** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellowish oil (68 mg, 51 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.37 (app. d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.4; 1.1 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.4; 1.2 Hz, 1H), 7.2 (app. d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (app. d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 4.9; 3.5 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.71 (app. d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 9.5; 2.5 Hz, 1H), 6.24-6.18 (m, 1H), 5.91-5.87 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 1.71 (br. s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 142.7, 136.5, 132.6, 130.2, 128.7, 128.3, 127.8, 127.6, 127.3, 127.2, 126.7, 125.4, 124.8, 123.5, 70.1, 40.8, 32.7 ppm. **IR (neat):** ν 3412, 3028, 2902, 1659, 1601, 1485, 1452, 1436, 1379, 1264, 1240, 1203, 1088, 1040, 955, 911, 852, 789, 770, 733, 694, 629, 553, 512, 500, 458, 429 cm<sup>-1</sup>.

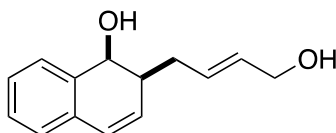




Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

- **2-((E)-3-(furan-2-yl)allyl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol (7x)**

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and (*E*)-3-(furan-2-yl)allyl acetate (249 mg) afforded **7x** after column chromatography on silica gel (pentane/ether 80:20) as a yellowish oil (20 mg, 16 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.27-7.25 (m, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.4; 1.2 Hz, 1H), 7.01 (app. d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 9.6; 2.6 Hz, 1H), 6.31-6.29 (m, 1H), 6.23-6.18 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 9.7; 2.6; 1.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 152.9, 141.5, 136.5, 132.6, 130.2, 128.7, 127.8, 127.7, 127.3, 127.2, 126.6, 120.7, 111.2, 106.6, 70.1, 40.7, 32.7 ppm. **IR (neat):** ν 3327, 2973, 2900, 1670, 1610, 1456, 1409, 1380, 1273, 1250, 1087, 1045, 970, 911, 880, 801, 730, 720, 622, 530, 520, 458, 431 cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

According to the general procedure using 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene (72 mg) and 4-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (144 μL) afforded **9** after column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 98:2) as a yellowish oil (105 mg, 75 % yield). **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 7.34 (dd, *J* = 7.3; 0.7 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.4; 1.4 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.56 (dd, *J* = 9.6; 2.0 Hz, 1H), 5.84-5.80 (m, 3H), 4.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.15-4.13 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 136.5, 132.6, 131.4, 130.5, 130.2, 128.6, 127.7, 127.5, 127.1, 126.6, 70.1, 63.6, 40.4, 32.0 ppm. **IR (neat):** ν 3325, 2901, 1669, 1485, 1453, 1394, 1275, 1199, 1158, 1077, 1048, 992, 970, 941, 914, 788, 769, 696, 663, 631, 555, 513, 453 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]<sup>+</sup>** Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na 239.1048; found: 239.1048.

## **References:**

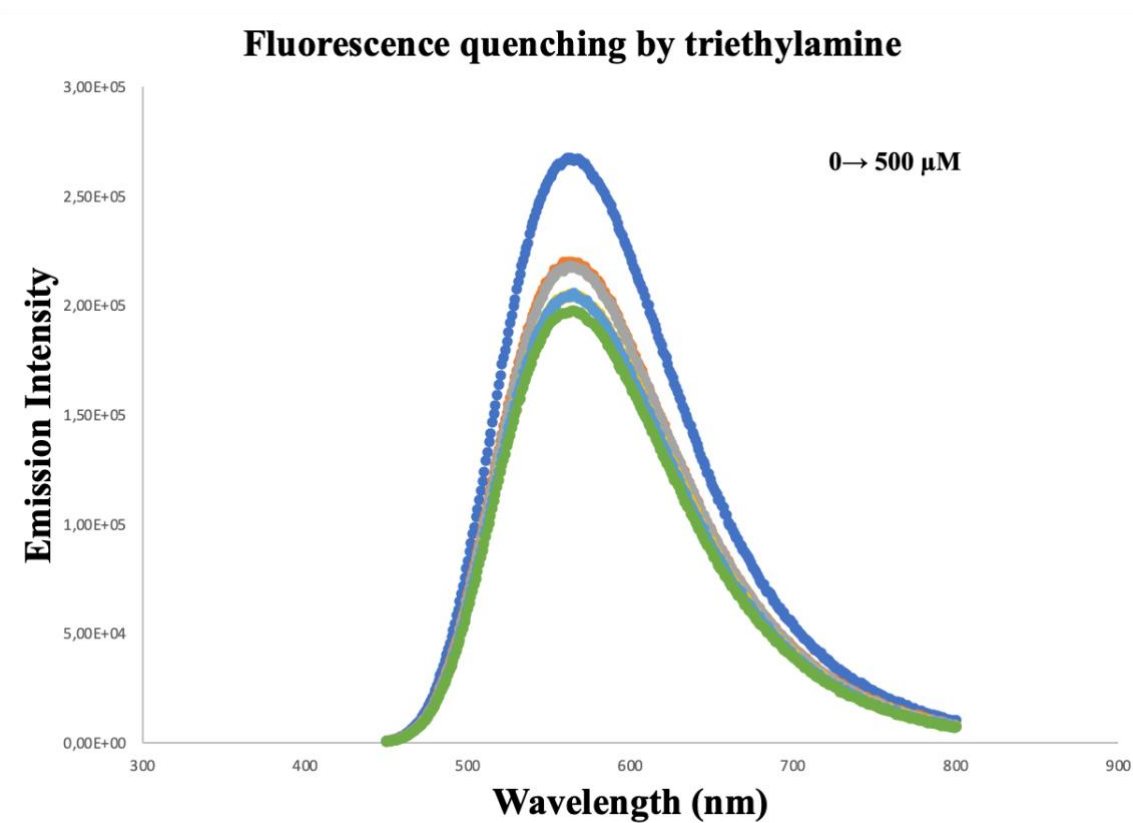
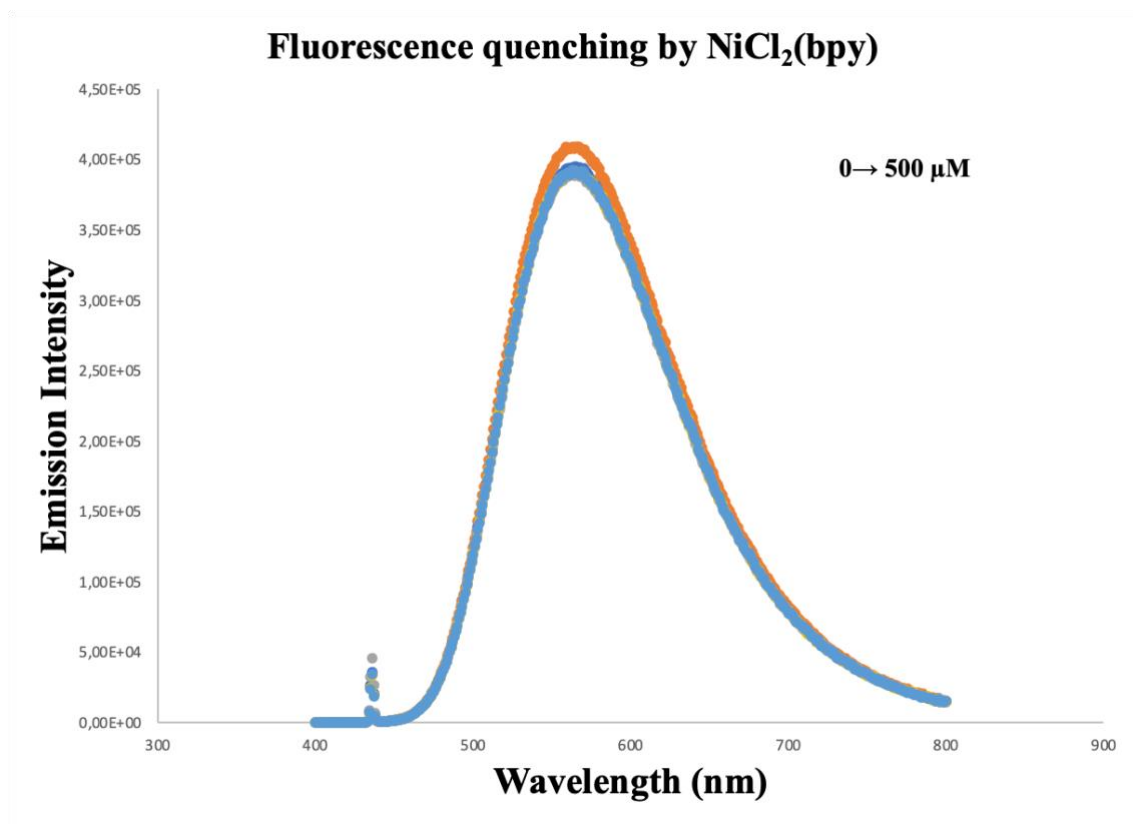
- (1) (a) Yang W.; Luo R.-S.; Yang D.-Q. *Molecule*, **2015**, *20*, 21103; (b) Davoust M.; Kitching J. A.; Fleming M. J.; Lautens M. *Chem. – Eur. J.*, **2010**, *16*, 50; (c) Lautens M.; Schmid G. A.; Chau A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8043-8053.
- (2) (b) Brandt, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5594-5597; (b) Kim, S. W.; Wurm, T.; Brito, G. A.; Jung, W.-O.; Zbieg, J. R.; Stivala, C. E.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9087-9090; (c) Song, T.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8076-8080.



## **ANNEXES**



## Stern-Volmer quenching Studies





## **CONCLUSION GENERALE**





Lors de ces travaux de thèse, l'association de la photocatalyse avec la catalyse organométallique a été utilisée afin de développer de nouveaux systèmes catalytiques pour des réactions d'ouvertures de dérivés oxa- et azabicycliques et d'introduire de nouveaux types de pronucléophiles.

Dans un premier temps, les efforts se sont concentrés sur la mise au point de conditions pour la réaction d'ouverture d'oxa et azabenzonorbornadiènes permettant l'introduction de carbonucléophiles portant un atome d'azote sur la position  $\alpha$ . Cette réaction d'ouverture met en jeu deux systèmes catalytiques associant la photocatalyse (en présence de 4CzIPN) et la catalyse organométallique (en présence d'un complexe de nickel(II)). Après avoir défini les conditions optimales, différents oxa- et azabenzonorbornadiènes ont été engagés dans cette réaction d'ouverture en présence d'anilines, comme pro-nucléophiles et les alcools benzyliques correspondants ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 80%. Différents groupes fonctionnels tels que des nitriles, des atomes d'halogène, ou encore des groupements acyles sont tolérés dans ces conditions. Des études préliminaires pour une ouverture énantiosélective ont été menées, toutefois, quelques soient les ligands azotés chiraux, aucune énantiosélectivité n'a été observée. Cependant, avec ces premiers résultats, il a été noté que la réactivité était liée à la présence sur le ligand d'un motif pyridine. Dans la continuité de ce projet, il serait donc intéressant de synthétiser des ligands bipyridines chiraux et de les évaluer dans la cette ouverture d'oxabenzonorbornadiène. Des études mécanistiques ont par ailleurs été menées et ont permis de mettre en lumière la présence d'un intermédiaire de type  $\pi$ -allyle. Des études RMN et de diffraction par rayons X ont permis également de déterminer la stéréochimie *syn* des produits d'ouverture.

Toutefois, les conditions mises au point pour la réaction d'aminométhylation ne permettent d'introduire que des amines tertiaires. Comme perspective à ce travail, il serait intéressant de mettre au point des conditions permettant d'introduire des amines secondaires ou primaires. Récemment, le groupe de Cresswell a ainsi développé un système catalytique permettant de former des radicaux en  $\alpha$  d'amines primaires non protégées.<sup>149</sup> Ce système catalytique utilise l'azoture de tétrabutylammonium comme agent de transfert d'hydrogène. Cette méthode pourrait être utilisée pour générer un radical très réactif sur la position  $\alpha$  d'une amine primaire. Ce radical pourrait par la suite être intercepté par un complexe de nickel et permettre l'étape d'ouverture de cycle comme décrit dans le deuxième chapitre de cette thèse (Schéma 146).



Schéma 146 : Proposition d'une réaction d'ouverture d'oxa- et d'azabenzonorbornadiènes par des radicaux en  $\alpha$  d'amines primaires.

<sup>149</sup> Askey, H.; Grayson, J. D.; Tibbetts, J. D.; Turner-Dore, J. C.; Holmes, J. M.; Kociok-Kohn, G.; Wrigley, G. L.; Cresswell, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15936-15945.

La photocatalyse duale a été de nouveau utilisée dans une réaction d'allylation de dérivés oxabicycliques. Cette réaction avait été précédemment décrite dans la littérature.<sup>128,129</sup> Cependant, ces procédés utilisaient des quantités stœchiométriques de métaux (zinc(0), bore), et des dérivés allyliques préfonctionnalisés (allyl boranes, halogénures allyliques) qui limitaient la généralisation du procédé. De nouvelles conditions ont donc été développées et, contrairement aux méthodes décrites précédemment, une plus grande variété de dérivés allyliques et de composés oxa et azabicycliques ont pu être engagés. Les alcools et amines fonctionnalisés correspondants sont préparés avec des rendements allant jusqu'à 94%. L'utilisation d'un carbonate vinylique cyclique a permis d'introduire un alcool allylique avec cette procédure, ce qui n'était pas possible avec les méthodes décrites précédemment. Des études mécanistiques ont révélé qu'un mécanisme de type carbonickellation était le plus probable. Comme lors de l'aminométhylation des dérivés oxabenzonorbornadiènes, une étude préliminaire d'ouverture énantiosélective a été initiée et des résultats encourageants ont déjà été obtenus (jusqu'à 42% d'excès énantiomériques) en présence d'un complexe de nickel(II) portant un ligand phosphoré chiral. Cette étude est actuellement poursuivie dans le groupe et différentes phosphines chirales sont actuellement évaluées.

Les produits d'ouverture de cycle étant des intermédiaires clés en chimie médicinale, il serait intéressant de mettre au point un système catalytique général permettant d'introduire différents types de nucléophiles sans préfonctionnalisation. Une des approches décrites dans la littérature pour former des nucléophiles sans préfonctionnalisation est la fonctionnalisation C-H. Cette méthode permet non seulement de diminuer le nombre d'étapes lors d'une synthèse mais également une économie d'atomes, par conséquent elle diminue ainsi le risque d'utiliser ou de produire des produits toxiques, des déchets.<sup>150</sup> Récemment, cette méthode a été intensivement utilisée en photocatalyse à travers l'utilisation de photosensibilisateurs, tels que le decatungstate de tétratbutylammonium (TBADT), la benzophénone et ses dérivés, pouvant après absorption de la lumière arracher un atome d'hydrogène sur des molécules présentes dans le milieu réactionnel. Ces photosensibilisateurs ont été utilisés pour générer des radicaux très réactifs<sup>151</sup> en  $\beta$  d'une cétone, sur le cyclohexane ou des alcanes plus généralement, en  $\alpha$  d'un hétéroatome (azote ou oxygène). Il a également été démontré que ce type d'activation pouvait être associé à la catalyse organométallique dans un procédé de catalyse duale.<sup>152</sup> Un objectif pertinent serait donc de mettre au point un système catalytique dual combinant la fonctionnalisation C-H photocatalysée et la catalyse organométallique pour une réaction d'ouverture de dérivés oxa- et azabicycliques. Ce système catalytique permettrait d'introduire une large gamme de pronucléophiles originaux sans préfonctionnalisation (Schéma 147).

---

<sup>150</sup> Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245-261.

<sup>151</sup> Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2021**.

<sup>152</sup> (a) Campbell, M. W.; Yuan, M.; Polites, V. C.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3901-3910. (b) Wang, L.; Wang, T.; Cheng, G.-J.; Li, X.; Wei, J.-J.; Guo, B.; Zheng, C.; Chen, G.; Ran, C.; Zeng, C. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7543-7551. (c) Sarver, P. J.; Bacauanu, V.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; Lam, Y.-H.; Sherer, E. C.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 459-467.

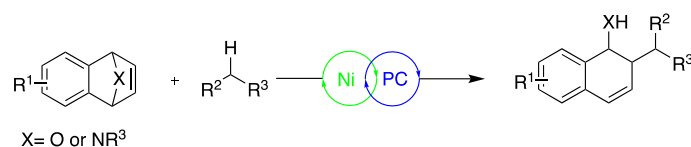


Schéma 147 : Proposition d'une réaction d'ouverture de cycle par des radicaux générés par abstraction d'atome d'hydrogène.

Dans la continuité des travaux de cette thèse et de la thématique sur les réactions en cascade développées dans le groupe de Mark Lautens, il serait intéressant d'associer la réaction d'ouverture de dérivés oxa- et azabicycliques à la réaction d'ouverture d'époxydes (Schéma 148). En effet, la réaction d'ouverture d'époxyde par voie radicalaire en présence d'un complexe de titane a été démontrée dans la littérature. Récemment, le groupe de Doyle a mis au point une réaction d'ouverture d'époxydes par photocatalyse duale.<sup>153</sup> Le radical généré après ouverture de l'époxyde par le complexe de titane pourrait être intercepté par un complexe de nickel et conduire à la formation d'alcools fonctionnalisés et la création de 3 centres stéréogènes créer en une seule étape. Toutefois, cette réaction en cascade représente un réel challenge car elle nécessiterait non seulement le contrôle de la diastéréosélectivité, mais aussi de la chimiosélectivité (ouverture de l'époxyde vs. ouverture de l'oxabenzonorbornadiène).

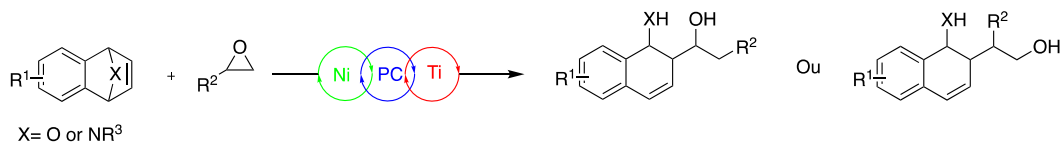


Schéma 148 : Réaction d'ouverture de dérivés cycliques proposée comme perspective de projet.

<sup>153</sup> Shields, B. J.; Ahmad, O.; Knauber, T.; Doyle, A. G. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5821-5827.



La désymétrisation de composés *més*o est une stratégie très connue et efficace pour la synthèse de composé présentant de nombreux centres stéréogènes en une seule étape. Les oxa- et azabenzonorbornadiènes peuvent être cités comme exemples pertinents de composés *més*o. Plusieurs réactions d'ouverture de cycle catalysées par des métaux pour de tels substrats ont été développées avec des rendements élevés et des excès énantiomériques importants en utilisant divers nucléophiles comme les amines, alcools, acides boroniques ou encore les réactifs organométalliques. L'application de la catalyse photoredox induite par la lumière visible à la conception et au développement d'une variété de transformations chimiques a suscité une attention croissante au cours des dernières décennies. Plus important encore, la combinaison de la catalyse photoredox et organométallique permet de concevoir de nombreuses transformations qui étaient impossibles ou difficilement accessibles par voie les voies classiques dans des conditions remarquablement douces. Comme les produits d'ouverture de dérivés oxa- et azabicycliques sont également des intermédiaires importants dans la synthèse de plusieurs composés biologiquement actifs, le but de ce projet était d'associer la catalyse photoredox et la catalyse au nickel afin de concevoir de nouvelles réactions d'ouverture de cycle avec de nouveaux nucléophiles et synthétiquement polyvalents pour étendre considérablement l'utilité de cette transformation.

Desymetrization reactions of *meso* compounds is well known and efficient strategy for the synthesis of compounds possessing multiple stereocenters in one step. Oxa- and azabenzonorbornadienes can be cited as a relevant example of *meso* compounds. Several metal-catalyzed ring-opening reactions of such substrates have been developed with high yields and high enantiomeric excesses using various nucleophiles, such as amines, alcohols, boronic acids or organometallic reagents. The application of visible-light-induced photoredox catalysis to the design and development of a variety of chemical transformations has gained an increasing attention over the past decades. More importantly, the combination of photoredox and organometallic catalysis helps designing numerous transformations which were impossible or not easily accessed thermally under remarkably mild conditions. As the ring opened products are also useful building blocks in the synthesis of several biologically active compounds, the goal of this project was to use the dual photoredox and nickel catalysis tool in order to design new ring opening reactions with new and synthetically versatile nucleophiles to greatly expand the utility of this transformation.

---

### **Mots clés**

Chimie Organique

Catalyse Photorédox

Catalyse organométallique

Catalyse duale

Chimie radicalaire

---