



HAL
open science

Développement d'une nouvelle séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation

Flavie Rambaud

► **To cite this version:**

Flavie Rambaud. Développement d'une nouvelle séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASF093 . tel-04420209

HAL Id: tel-04420209

<https://theses.hal.science/tel-04420209v1>

Submitted on 26 Jan 2024

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.

Développement d'une Nouvelle Séquence Réactionnelle de Cycloaddition- Fragmentation

Development of a New Cycloaddition-Fragmentation Sequence

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°571 Sciences chimiques : Molécules, Matériaux,
Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : Chimie
Graduate School : Chimie. Référent : Faculté des Sciences d'Orsay

Thèse préparée dans l'unité de recherche **Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (Université Paris-Saclay, CNRS)**, sous la direction du Pr. **Cyrille KOUKLOVSKY**, Professeur des universités

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 13 décembre 2023, par

Flavie RAMBAUD

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Pr. Sandrine FIGUEL Professeur des universités, Université Paris-Saclay (BIOCIS)	Présidente
Dr. Muriel DURANDETTI Maître de conférences (HDR), Université de Rouen (COBRA)	Rapporteur & Examinatrice
Pr. Jacques LEBRETON Professeur des universités, Université de Nantes (CEISAM)	Rapporteur & Examineur
Pr. Isabelle GILLAIZEAU Professeur des universités, Université d'Orléans (LCOA)	Examinatrice

Titre : Développement d'une nouvelle séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation

Mots clés : Synthèse organique, synthèse asymétrique, hétéro Diels-Alder, stéréosélectivité, fragmentation

Résumé :

Les cycloadditions de Diels-Alder sont encore aujourd'hui souvent utilisées par les chimistes organiciens pour la synthèse de systèmes cycliques très substitués. Les hétérocycloadditions comme la nitroso Diels-Alder ont également beaucoup été reportées pour former des 3,6-dihydro-2*H*-oxazines au sein desquelles la liaison N-O peut être fragmentée. En 2018, notre groupe a décrit une nouvelle méthode permettant d'accéder à des dérivés de cyclohexanes très fonctionnalisés. Cette séquence réactionnelle implique une première étape de nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène, suivie d'une fragmentation en milieu basique avec un contrôle total de la configuration relative de tous les centres stéréogènes. Ces résultats ont montré un potentiel synthétique intéressant, qui nous a incité à approfondir les études sur le champ d'application de cette séquence.

Nous avons tout d'abord choisi de nous orienter vers l'utilisation de l'oxyde de benzène en Diels-Alder pour lequel peu de réactions sont connues, afin d'exploiter sa réactivité en tant que diène. Nous avons étendu ces cycloadditions, non seulement à divers dérivés nitroso, mais également à d'autres hétérodiénophiles. Nous avons également étudié la fragmentation de ces cycloadduits en utilisant différentes bases afin de former une variété de cyclohexènes oxydés polyfonctionnalisés avec un contrôle total de la diastéréosélectivité. Pendant cette étude, une nouvelle fragmentation a été découverte, en exploitant une réactivité inattendue du *tert*-butyllithium. De plus, le rôle de l'insaturation des cycloadduits pendant la fragmentation a été étudié. Enfin, les produits de fragmentation ont été fonctionnalisés afin de rendre compte de leur potentiel synthétique et de conduire à une plus large diversité moléculaire.

Title: Development of a New Cycloaddition-Fragmentation Sequence

Keywords: Organic synthesis, asymmetric synthesis, hetero Diels-Alder, stereoselectivity, fragmentation

Abstract:

Diels-Alder cycloadditions have been commonly used by organic chemists to synthesize substituted cyclic systems. Hetero-cycloadditions such as nitroso Diels-Alder have also already been reported to form 3,6-dihydro-2*H*-oxazines in which the NO bond could be cleaved. In 2018, our group have reported a new entry into highly functionalized cyclohexane derivatives by a sequence involving a nitroso Diels-Alder cycloaddition with benzene oxide, followed by a base-mediated fragmentation, with complete control of relative configuration of every stereogenic centers. These results showed an interesting synthetic potential, which prompted us to undergo further studies on the scope and application of this sequence.

We first chose to focus on the use of benzene oxide for Diels-Alder cycloadditions in order to assess the synthetic potential of these reactions with this diene, for which few reactions are known. We have extended it, not only to different nitroso derivatives, but also to other hetero-dienophiles. We have also studied the fragmentation of these cycloadducts using a variety of bases to form a diversity of functionalized cyclohexene oxide derivatives with complete control of diastereoselectivity. During this study, a new type of fragmentation has been discovered showing an unexpected reactivity of *tert*-butyllithium. Moreover, the role of the cycloadduct insaturation during this fragmentation has been investigated. Finally, functionalization of the diverse fragmentation products has been studied to emphasize the synthetic potential of these compounds and to give access to a larger molecular diversity.

REMERCIEMENTS

Même si l'aboutissement d'une thèse est un objectif personnel, sa réalisation est le résultat de huit années d'étude tout au long desquelles j'ai eu la chance d'être encouragée et soutenue. Je profite donc de ces quelques lignes pour exprimer l'importance des personnes qui ont contribué de près ou de loin à cette expérience.

Dans un premier temps, je commence par remercier l'Université Paris-Saclay et l'école doctorale Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosynthèse (2MIB) qui m'ont offert la possibilité de mener à bien ces travaux en finançant ce projet de thèse.

Je remercie bien entendu mon directeur de thèse, Pr. Cyrille Kouklovsky, de m'avoir fait confiance dans la réalisation de ce projet et de m'avoir accueillie et intégrée dans son équipe. Merci pour ta disponibilité, tes conseils toujours bienveillants et pour ton soutien tout au long de ces trois années.

Je tiens vraiment à remercier Dr. Valérie Alezra, qui m'a également encadrée pendant toute ma thèse. Merci pour le temps que tu m'as accordé, pour toutes ces RMN résolues ensemble ou pour nos réflexions sur le projet. Merci également pour tous tes conseils et ta présence quotidienne qui m'ont aidée à surmonter les obstacles parfois rencontrés.

Je souhaiterais ensuite adresser mes remerciements aux différents membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ces travaux. Je remercie particulièrement Dr. Muriel Durandetti et Pr. Jacques Lebreton d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit. Merci également à Pr. Isabelle Gillaizeau, pour avoir suivi l'évolution de cette thèse depuis ses débuts et accepté d'examiner mes travaux. Et enfin, merci à Pr. Sandrine Piguel d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je tiens à remercier tous les membres permanents de l'équipe MSMT : Dr. Aurélien De La Torre, Dr. Christine Le Narvor, Pr. David Bonaffé, Dr. Guillaume Vincent, Jérôme Hénault. Je remercie tout particulièrement Dr. Nicolas Rabasso d'avoir été présent pendant ces trois années et pour toutes les discussions, scientifiques ou non, que nous avons eues.

Merci beaucoup aux équipes analytiques qui ont joué un rôle important dans l'aboutissement de ces travaux. Je pense notamment à Jean-Pierre Baltaze et Amandine Dos Santos pour la RMN, à Hélène Maisonneuve et Tanya Inceoglu pour la spectrométrie de masse, ainsi qu'à Régis Guillot pour la cristallographie.

Je remercie également tous les doctorants et postdoc actuels et passés de l'équipe MSMT avec qui j'ai partagé mon quotidien : Nicolas, Guillaume, Antoine, Camil, Guillaume, Wei, Bocheng, Jiacheng, Jibao, Rémi, Guanghao, Shanyu. Merci en particulier à Lucas et à Elisa ; votre arrivée a redonné un second souffle à cette expérience.

Je remercie aussi, évidemment, les doctorants des autres équipes de l'institut, en particulier le LCM avec qui nous avons partagé beaucoup de choses. Je ne les nomme pas tous mais ils se reconnaîtront j'en suis sûre.

Je tiens également à remercier Inès Mezghani, que j'ai eu la chance d'encadrer pendant deux mois et qui a contribué aux travaux sur la désymétrisation. J'ai été ravie de travailler avec toi et je te souhaite plein de réussite dans ta future carrière ! J'en profite pour remercier aussi Didier, ancien membre de l'équipe MSMT, qui nous a beaucoup aidés avec l'HPLC en visio depuis Marseille.

Une mention (très) spéciale pour Audrey Mauger (maintenant Dr. Audrey Mauger !), que j'ai retrouvée par hasard au début de ma thèse après le master à Nantes. Ton aide m'a été précieuse de la préparation du concours de l'ED à l'écriture de ce manuscrit en passant par beaucoup de présentations, de posters, d'entretiens etc. A titre plus personnel, je ne saurais trouver les mots pour exprimer à quel point ton soutien a été important pour moi durant ces trois années. Je suis arrivée en thèse avec une copine de master, j'en repars avec une amie pour la vie.

La thèse n'étant pas qu'une expérience professionnelle, je tiens à dire un grand merci à tous mes proches chimistes ou non qui n'avaient même pas idée de l'impact qu'ils avaient sur cette aventure. Merci à Chloé, Marilou, Agnès, Angèle, Fiona, Léa, Laura, Claire-Marie, Bastien, Camille, Youenn, Sébastien, Marine et tellement d'autres que je ne pourrais tous les citer.

Je remercie aussi toutes mes coéquipières et avant tout réelles amies du volley, qui m'ont soutenues sans même le savoir grâce à tous les entraînements, les matchs, les pots, etc. Ces moments sportifs et moins sportifs sont essentiels pour moi depuis tant d'années, alors merci d'y contribuer !

Je terminerai ces remerciements par le pilier à la base de tout cela : ma famille. Merci maman, merci papa de m'avoir fait confiance dans mes choix d'orientation et de continuer à me soutenir dans tous mes projets, qu'ils soient professionnels, sportifs ou autres. Merci ma sœur Yolène et merci mon frère Victor pour ce que vous m'apportez chaque jour depuis votre naissance. Et enfin, merci mon amour Etienne, merci d'avoir été là dans tous les bons comme les mauvais moments et surtout merci de n'avoir jamais cessé de croire en moi.

La fin de cette aventure marque le début d'une série de nouvelles expériences qui, je l'espère, seront toutes aussi riches.

TABLE DES ABREVIATIONS

A

AIBN – azobisisobutyronitrile
AL – acide de Lewis
APCI – *Atmospheric-Pressure Chemical Ionization*
aq. – aqueux
Ar – aromatique

B

BDPP – 2,4-bis(diphénylphosphino)pentane
BINAP – 2,2'-bis-1,1'-binaphtyle
BINOL – 1,1'-bi-2-naphtol
Boc – *tert*-butoxycarbonyle
BOX – bisoxazoline
BPDO – biphényle dioxygénase
BV – orbitale la plus basse vacante
Bz – benzoyle
BZDO – benzoate dioxygénase

C

CatBH – catécholborane
Cbz – benzyloxycarbonyle
COD – cycloocta-1,5-diène
Cp – cyclopentadiényle

D

DA – Diels-Alder
dba – dibenzylidèneacétone
DBAD – azodicarboxylate de di-*tert*-butyle
DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE – dichloroéthane
DCM – dichlorométhane
DEAD – azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL-H – hydrure de diisobutylaluminium

DIPEA – *N,N*-diisopropyléthylamine
DIPHOS – 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DMAP – 4-diméthylaminopyridine
DME – diméthoxyéthane
DMF – diméthylformamide
2,2-DMP – 2,2-diméthoxypropane
DMP – Périodinane de Dess Martin
DMS – diméthylsulfure
DMSO – diméthylsulfoxyde
dppe – 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
d.r. – *diastereomeric ratio*
DRX – diffraction rayons X

E

e.e. – excès énantiomérique
eq. – équivalent
ESI – *Electrospray Ionization*

F

Fmoc – fluorénylméthoxycarbonyle

G

GEA – groupe électroattracteur
GP – groupement protecteur

H

HBTU – Hexafluorophosphate Benzotriazole
Tetramethyl Uronium
HMDS – hexaméthylidisilazane
HO – orbitale la plus haute occupée
HRMS – *High Resolution Mass Spectra*

I

IBX – acide 2-iodoxybenzoïque
Imid. – imidazole

IP-NBSH – 2-nitro-*N'*-(propan-2-ylidene)benzenesulfonohydrazide

L

LDA – diisopropylamidure de lithium

LTMP/LiTMP – tétraméthylpipéridure de lithium

M

m-CPBA – acide *mé*ta-chloroperbenzoïque

MMPP.6H₂O – monopéroxyphthalate de magnésium hexahydraté

MTAD – 4-méthyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione

MW – *molecular weight* (g/mol)

N

NBS – *N*-bromosuccinimide

NCS – *N*-chlorosuccinimide

NDO – naphthalène dioxygénase

NIH – *National Institutes of Health*

NMO – *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine

NMR – *Nuclear Magnetic Resonance*

O

Ox. enz. – oxydation enzymatique

P

PE – *petroleum ether*

Phth – phthalimide

Piv – pivalate

Pyr. – pyridine

Q

Quant. – quantitatif

R

rac. – racémique

r.e. – ratio énantiomérique

R_f – rapport frontal

RMN – Résonance Magnétique Nucléaire

r.t. – *room temperature*

S

SDI – 1,1'-sulfonyldiimidazole

sp. – spartéine

T

T °C – température

t.a. – température ambiante

TBAF – fluorure de tétra-*N*-butylammonium

TBS – *tert*-butyldiméthylsilyle

TDO – toluène dioxygénase

Tf – trifluorométhanesulfonyle

TFA – acide trifluoroacétique

THF – tétrahydrofurane

TIPS – triisopropylsilyle

TLC – *Thin Layer Chromatography*

TMP – tétraméthylpipéridine

TMS – tétraméthylsilyle

TPP – thiamine pyrophosphate

Troc – 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle

Ts – tosyle

U

UV – ultra violet

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : Bibliographie.....	5
I. La réaction de Diels-Alder	7
1. Généralités	7
2. La réaction d'hétéro Diels-Alder	8
a. Diénophiles C-X	9
b. Diénophiles X-X.....	11
3. Catalyses énantiosélectives de la réaction d'hétéro Diels-Alder	16
a. Diénophiles N-N.....	16
b. Diénophiles N-O	18
II. La chimie de l'oxyde de benzène	23
1. Molécules apparentées à l'oxyde de benzène	23
a. Généralités sur les dérivés de <i>cis</i> -1,2-dihydrocatéchol 80	24
b. Applications des dérivés de <i>cis</i> -1,2-dihydrocatéchols en synthèse totale.....	26
2. L'oxyde de benzène.....	36
a. Généralités sur l'oxyde de benzène	36
b. Réactivité de l'oxyde de benzène et utilité en synthèse.....	37
III. Fragmentation de produits de cycloaddition.....	41
1. La rétro Diels-Alder.....	41
2. Les méthodes de coupure réductrice.....	42
a. Liaison N-O	42
b. Liaison N-N	44
3. Les méthodes d'élimination	44
a. Liaison N-O	45
b. Liaison N-N	47
IV. Développement d'une nouvelle méthodologie de cycloaddition/fragmentation.....	48
1. Etudes préliminaires.....	48
2. Objectifs des travaux de thèse	52
a. Etude de la cycloaddition d'hétéro Diels-Alder.....	52
b. Etude de la fragmentation des cycloadduits.....	53
Chapitre 2 : Etude des cycloadditions avec l'oxyde de benzène.....	55
I. Utilisation de l'oxyde de benzène en cycloaddition.....	57

II.	Les diénophiles nitroso.....	57
1.	Les diénophiles arylnitroso.....	57
a.	Choix des diénophiles et rappels bibliographiques.....	57
b.	Synthèse de diénophiles arylnitroso	58
c.	Tentatives de nitroso Diels-Alder avec les diénophiles arylnitroso	60
2.	Les diénophiles phosphinylnitroso.....	64
a.	Bibliographie.....	64
b.	Synthèse du précurseur du diénophile phosphinylnitroso 249	65
c.	Nitroso Diels-Alder avec le diénophile phosphinylnitroso 249	66
III.	Les diénophiles carbonés et carbonylés.....	67
1.	Les diénophiles carbonés	67
a.	Tentatives de Diels-Alder avec les diénophiles carbonés	67
b.	Tentatives de Diels-Alder activées avec les diénophiles carbonés	67
2.	Les diénophiles carbonylés.....	70
IV.	Les diénophiles azo.....	71
1.	Les diénophiles hétéroarylazo.....	71
a.	Synthèse de diénophiles hétéroarylazo	72
b.	Tentatives d'azo Diels-Alder avec les diénophiles hétéroarylazo	73
2.	Les diénophiles acylazo	73
a.	Choix des diénophiles acylazo et rappels bibliographiques	73
b.	Tentatives d'azo Diels-Alder avec les diénophiles acylazo.....	75
V.	Conclusion	76
Chapitre 3 : Etude de la fragmentation des cycloadduits et de la réactivité des produits de fragmentation .		79
I.	Fragmentation en présence de réactifs organométalliques	81
1.	Application des conditions développées au laboratoire et premières optimisations	81
2.	Extension de la méthode avec les bases organolithiées	83
3.	Tentatives de fragmentation en présence de réactifs de Grignard	89
II.	Fragmentation en présence de bases non nucléophiles.....	90
1.	Tentatives d'hydrolyse de l'imine intermédiaire	90
2.	Nouvelle fragmentation en présence de <i>tert</i> -butyllithium.....	92
a.	Découverte d'une nouvelle fragmentation de la liaison C-O	92
b.	Tentatives de fragmentation de liaison C-X	94
III.	Influence de l'insaturation des cycloadduits lors de la fragmentation N-X	98
1.	Fragmentation N-O du cycloadduit de nitroso Diels-Alder saturé 317	99

2.	Fragmentation N-N du cycloadduit d'azo Diels-Alder saturé 318	102
IV.	Bilan de l'étude de la fragmentation des produits de cycloaddition	104
V.	Exploitation de la réactivité des produits de fragmentation	106
1.	Premières tentatives de fonctionnalisation	107
a.	Tentatives de déprotection du ène-carbamate	108
b.	Tentatives de réduction du ène-carbamate.....	109
2.	Produits d'ouverture du vinyloxirane 230d	110
a.	Bibliographie.....	110
b.	Proposition de mécanisme et étude de la réactivité	112
3.	Tentatives d'introduction d'un nouveau substituant sur le ène-carbamate 352	117
4.	Bilan sur la réactivité des produits de fragmentation.....	119
VI.	Désymétrisation énantiosélective de cycloadduits <i>meso</i>	121
1.	Concept de désymétrisation appliqué à notre méthodologie	121
2.	Désymétrisation avant la fragmentation : fonctionnalisation du cycloadduit.....	122
a.	Bibliographie.....	122
b.	Tentatives d'hydroboration/oxydation réalisées.....	123
3.	Désymétrisation pendant la fragmentation : introduction d'une base chirale	124
a.	Bibliographie.....	124
b.	Tentatives de désymétrisation énantiosélective.....	127
	Conclusion et perspectives.....	133
	Experimental Part.....	145
I.	General Information.....	153
II.	Experimental Data of Products.....	155
1.	Benzene Oxide.....	155
2.	Cycloaddition Study.....	157
a.	Dienophiles.....	157
b.	Cycloadditions with Benzene Oxide	168
3.	Fragmentation Study.....	174
a.	Fragmentation of Cycloadducts with Nucleophilic Bases	174
b.	Fragmentation of Cycloadducts with Non Nucleophilic Bases.....	189
c.	Hydrogenation of Cycloadducts	192
d.	Fragmentation of Hydrogenated Cycloadducts	193
4.	Substrates Functionalisation	198
5.	X-Ray Analysis of Compound 301	209

INTRODUCTION GENERALE

Un des attraits majeurs des chimistes organiciens repose sur l'incorporation d'un maximum de complexité moléculaire par l'emploi de méthodes simples et efficaces de synthèse. Dans cette idée, des réactions telles que les cycloadditions sont particulièrement utilisées. En effet, les réactions de Diels-Alder ou d'hétéro Diels-Alder sont bien souvent intégrées dans les stratégies de synthèse de molécules naturelles. En général, elles peuvent également être combinées à des réactions de fragmentation permettant d'accéder à des molécules chirales avec une bonne sélectivité.

De telles stratégies sont toujours intéressantes à développer aujourd'hui afin de diversifier les possibilités synthétiques. En 2018, notre groupe a découvert une nouvelle séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation pouvant s'inscrire dans ce contexte (**Schéma 1**).¹ La particularité de cette séquence repose sur les cycloadditions [4+2] avec l'oxyde de benzène en tant que diène, réactions peu décrites dans la littérature. Le deuxième intérêt principal de cette séquence réactionnelle est la nouvelle méthode de fragmentation de ces cycloadduits en milieu basique, donnant accès à des 1,4-aminoalcools très fonctionnalisés. Les travaux de cette thèse se situent dans le développement et l'application de cette méthode de synthèse afin de faciliter l'accès à des dérivés de cyclohexanes chiraux polyfonctionnalisés avec une grande sélectivité.

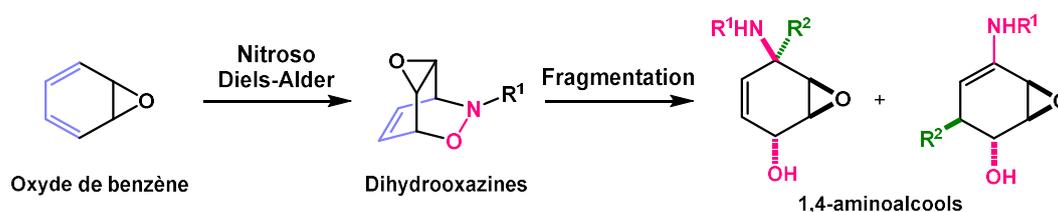


Schéma 1 : Nouvelle séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation développée par notre groupe¹

Le premier chapitre de ce manuscrit présentera tout d'abord les réactions de cycloaddition [4+2], et plus particulièrement les hétéro Diels-Alder. L'emploi de l'oxyde de benzène et de ses dérivés en tant que diènes pour ces réactions sera ensuite décrit. Enfin, la bibliographie des différentes méthodes de fragmentation des produits de cycloaddition sera relatée. Les travaux précédents de notre groupe concernant la découverte d'une nouvelle séquence réactionnelle seront également détaillés de manière à se placer dans le contexte de ce projet de thèse.

Après avoir exposé brièvement l'état de l'art à la base de notre stratégie, les travaux réalisés au cours de cette thèse seront présentés. Ainsi, le deuxième chapitre relatera de l'étude de la réactivité de l'oxyde de benzène en tant que diène dans les réactions de Diels-Alder. Les résultats concernant l'utilisation de divers diénophiles carbonés ou hétérodiénophiles seront décrits (**Schéma 2**).



Schéma 2 : Développement des cycloadditions [4+2] avec l'oxyde de benzène

Enfin, l'étude de la fragmentation des produits de cycloaddition sera reportée dans le troisième et dernier chapitre. L'extension de la méthode de fragmentation en milieu basique sera discutée, ainsi que la manière dont cette étude nous a mené à la découverte d'une nouvelle fragmentation en présence de *tert*-butyllithium. De plus, le rôle de l'insaturation des produits de cycloaddition lors de la fragmentation sera analysé. La réactivité des divers produits issus de la fragmentation sera ensuite étudiée et les résultats de quelques tentatives de fonctionnalisation seront exposés. Enfin, des études préliminaires de désymétrisation énantiosélective de nouveaux cycloadduits symétriques seront initiées (**Schéma 3**).

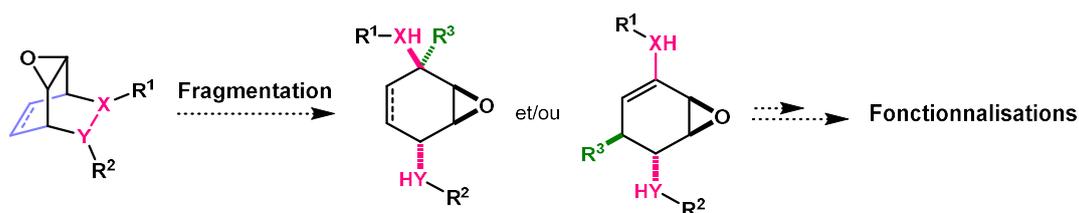


Schéma 3 : Etude de la fragmentation des produits de cycloaddition avec l'oxyde de benzène

CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE

I. LA REACTION DE DIELS-ALDER

1. Généralités

La réaction de Diels-Alder a été décrite pour la première fois en 1928 par les chimistes allemands du même nom, et elle appartient à la catégorie des cycloadditions [4+2]. Otto Diels et son collaborateur Kurt Alder ont pu identifier les produits issus de la réaction entre le cyclopentadiène **2**, qualifié de diène, et la 1,4-benzoquinone **1**, qualifiée de diénophile (**Schéma 4**).² Cette réaction conduit de manière générale à la formation d'un cycle carboné à six chaînons contenant une liaison π .

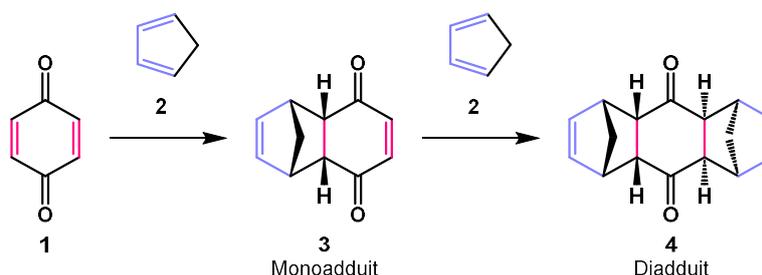


Schéma 4 : Première réaction de cycloaddition [4+2] décrite par Otto Diels et Kurt Alder²

Ces travaux ont eu des répercussions importantes dans le domaine de la chimie organique et ont notamment valu à Diels et Alder l'attribution du prix Nobel de chimie en 1950.

Les observations expérimentales de ces travaux ont révélé des propriétés singulières de stéréospécificité, régiosélectivité et stéréosélectivité, qui ont pu ensuite être rationalisées par l'établissement d'un mécanisme concerté pour cette réaction péricyclique. L'approche du diène et du diénophile qui maximise le recouvrement entre leurs orbitales frontières respectives est dite « supra-supra ». C'est cette approche de chaque réactif dans deux plans parallèles qui justifie la stéréospécificité de la réaction (**Schéma 5**).

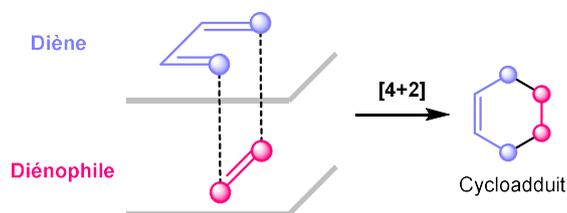


Schéma 5 : Approche supra-supra de la Diels-Alder

De manière générale, les liaisons sont créées entre les atomes qui permettent le meilleur recouvrement orbitaire. Ainsi, si les substrats sont dissymétriques, la Diels-Alder devient régiosélective puisque ce sont les coefficients orbitaux de tailles les plus proches qui vont intervenir

dans la formation de ces liaisons. De plus, deux stéréoisomères peuvent être formés pendant la cycloaddition : celui issu de l'approche *endo* ou celui issu de l'approche *exo*. Lorsque la réaction a lieu sous contrôle cinétique, l'approche majoritaire est l'approche *endo* car elle peut entraîner des interactions orbitales secondaires qui permettent l'abaissement de la barrière d'activation en stabilisant l'état de transition.

On distingue deux types de réactions de Diels-Alder, la réaction à demande électronique normale et celle à demande électronique inverse. Une cycloaddition de Diels-Alder à demande normale a lieu entre un diène riche en électrons et un diénophile pauvre en électrons. Dans ce cas, elle fait alors intervenir l'orbitale la plus haute occupée (HO) du diène et la plus basse vacante (BV) du diénophile. Une Diels-Alder à demande inverse, plus rare, a lieu quant à elle entre un diène appauvri et un diénophile enrichi en électrons.

Aujourd'hui, la cycloaddition de Diels-Alder est toujours beaucoup utilisée pour la synthèse de molécules complexes polyfonctionnalisées et a été amplement diversifiée.³ Ces travaux de thèse étant portés sur l'étude de nouvelles méthodologies d'hétéro Diels-Alder à demande normale, ce sont celles-ci qui seront donc principalement développées dans cette partie bibliographique.

2. La réaction d'hétéro Diels-Alder

Dérivée de la réaction de Diels-Alder, la réaction d'hétéro Diels-Alder est également largement répandue. Au même titre, cette cycloaddition a lieu entre un diène et un diénophile mais au sein desquels un ou plusieurs carbones ont été remplacés par un hétéroatome.

L'hétéro Diels-Alder, comme la Diels-Alder, est souvent une méthode de choix dans les voies synthétiques du fait des conditions douces, de l'économie d'atomes, ainsi que de la haute tolérance de groupements fonctionnels. De plus, elle permet l'accès à des molécules hétérocycliques complexes à partir de substrats simples, et avec bien souvent de bonnes régiosélectivités et diastéréosélectivités.⁴

Les hétéroatomes peuvent être portés par les diènes ou les diénophiles. Les diénophiles peuvent être adaptés suivant les types de liaisons σ qui souhaitent être formées. En effet, l'hétéroatome peut être lié à un atome de carbone (diénophile C-X) ou bien à un hétéroatome d'une nature identique ou différente (diénophile X-X). Un aperçu non exhaustif de ces différents diénophiles est mis en lumière dans cette partie (**Figure 1**).

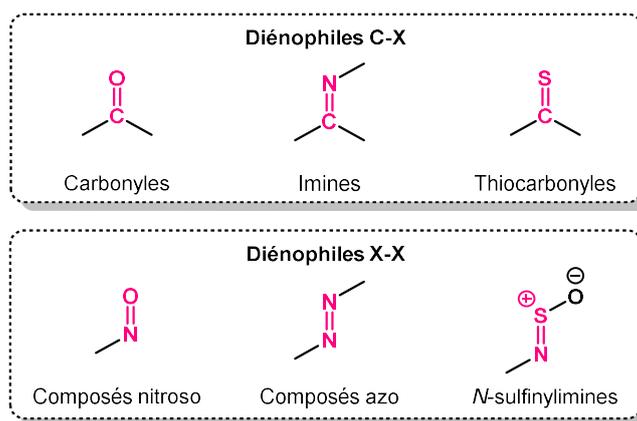


Figure 1 : Quelques exemples d'hétérodiénophiles connus⁴

Quelques exemples significatifs de chacun des cas seront développés, avec un intérêt particulier pour les diénophiles nitroso et azo, qui font l'objet de cette thèse.

a. Diénophiles C-X

❖ Diénophiles C-O

L'utilisation de diénophiles C-O dans les cycloadditions [4+2] est une méthode bien établie pour l'obtention de 5,6-dihydropyranes, substrats notamment employés pour la préparation de carbohydrates. Les diénophiles carbonyles les plus réactifs pour les cycloadditions [4+2] sont ceux dont l'électrophilie est très forte comme le formaldéhyde, le chloral, les cétomalonates, les glyoxylates ou encore les cétones fluorées.⁵ La première oxa Diels-Alder a été reportée en 1949, par Gresham et Steadman entre le 2,4-diméthyl-1,4-butadiène **5** et le formaldéhyde **6** (Schéma 6).⁶

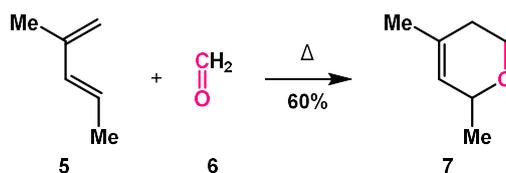


Schéma 6 : Première réaction d'oxa Diels-Alder reportée par Gresham et Steadman⁶

Cependant, l'étendue des applications de l'oxa Diels-Alder reste limitée si la réaction n'est pas catalysée car il est nécessaire d'employer des diénophiles très déficitaires en électrons, ainsi que des diènes quant à eux très enrichis.

❖ Diénophiles C-N

Les hétérocycles azotés étant largement représentés parmi les molécules d'intérêt pharmacologique, l'aza Diels-Alder constitue une méthode efficace pour la synthèse de motifs de type pipéridine. Ces cycloadditions sont caractérisées par l'utilisation d'1,3-diènes riches en électrons ainsi

que de diénophiles appauvris tels que les imines. Celles-ci n'étant pas toujours stables, elles peuvent être formées *in situ* par condensation d'un aldéhyde et d'une amine.^{5,7}

En 1982, l'équipe de Danishefsky a décrit l'une des premières azacycloadditions entre une acylimine **9** et un siloxydiène **8** permettant la formation de la dihydropyridinone **10** avec un rendement de 84% (**Schéma 7**).⁸

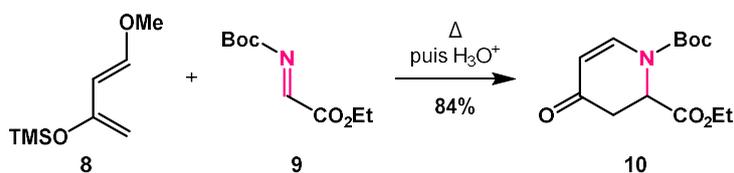


Schéma 7 : Exemple d'aza Diels-Alder entre le diène de Danishefsky et une acylimine⁸

Ce diène de Danishefsky **8** avait déjà été exploité en 1976 par la même équipe en le mettant en réaction avec des sels d'iminium tels que le sel d'Eschenmoser **11**. Après coupure en présence d'hydroxyde de sodium, le cycloadduit généré **12** a permis l'obtention d'une base de Mannich **13** intéressante (**Schéma 8**).⁹

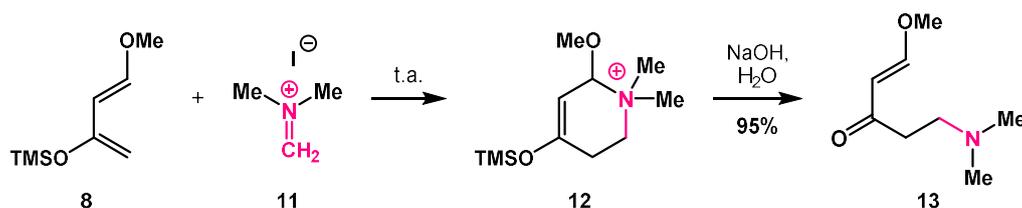


Schéma 8 : Exemple d'aza Diels-Alder entre le diène de Danishefsky **8** et le sel d'Eschenmoser **11**^{5,9}

En plus des acylimines ou sels d'iminium, d'autres diénophiles de ce type ont également été reportés dans la littérature en tant que partenaires de cycloaddition. Le groupe de Proctor a notamment publié en 1981 la formation d'adduits de Diels-Alder tels que le produit **16** par réaction catalysée d'une arylimine **14** et du 1,3-cyclohexadiène **15** (**Schéma 9**).¹⁰

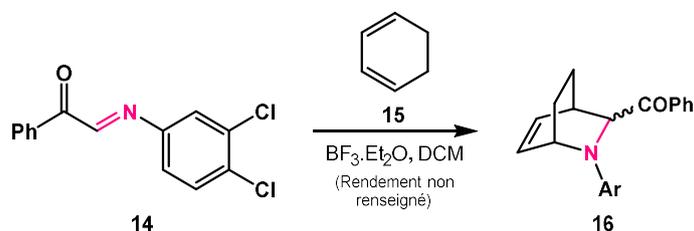


Schéma 9 : Exemple d'aza Diels-Alder avec une arylimine par le groupe de Proctor¹⁰

❖ Diénophiles C-S, et autres C-X

Malgré le fort attrait synthétique pour les atomes d'oxygène et d'azote, la volonté d'étendre ces hétérocycloadditions a poussé les chimistes à développer des méthodes incluant les diénophiles comportant d'autres hétéroatomes.

En effet, les diénophiles thiocarbonylés ont aussi fait l'objet de plusieurs publications,⁵ et se sont révélés plus réactifs que leurs homologues carbonylés. Ils permettent d'accéder à des adduits dihydrothiopyranes avec de bons rendements (**Schéma 10**).¹¹ L'inconvénient de l'utilisation de ces diénophiles thiocarbonylés réside dans leur instabilité.

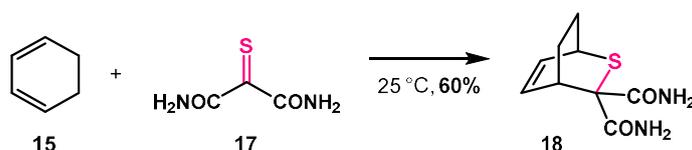


Schéma 10 : Exemple de thio Diels-Alder reporté dans les années 80¹¹

Enfin, les hétérocycloadditions avec un partenaire C-X pauvre en électrons peuvent aussi s'élargir à l'introduction d'hétéroatomes beaucoup moins usuels tels que le phosphore, le sélénium ou l'arsenic.⁵

Afin de diversifier d'autant plus les hétérocycles formés ainsi que les différentes stratégies de synthèse possibles, le champ d'application des hétéro Diels-Alder s'est étendu aux partenaires électrophiles de réaction comprenant deux hétéroatomes, en particulier les diénophiles azo ou nitroso qui nous intéressent plus spécifiquement.¹²

b. Diénophiles X-X

❖ Diénophiles N-N

Etant donné la grande diversité de molécules d'intérêt comprenant des atomes d'azote, les diaza Diels-Alder constituent des approches très souvent considérées pour la formation de 1,2,3,6-tétrahydropyridazines ou autres hétérocycles azotés.⁵ Ces cycloadduits peuvent également servir pour la synthèse de 1,4-diamines, éléments constitutifs de nombreux produits naturels d'intérêt pharmaceutique.¹² En plus de l'attrait des produits formés, les diénophiles N-N sont généralement plus réactifs dans les hétérocycloadditions à demande normale. En effet, les deux atomes d'azote peuvent être substitués par des groupements électro-attracteurs, qui rendent donc ces diénophiles très activés.⁴

Depuis de nombreuses années, les diénophiles N-N de type triazolinediones sont beaucoup utilisés en tant que partenaires de réaction dans ces cycloadditions.⁴ En 1995, Paquette *et al.* ont notamment reporté la réaction entre la 4-méthyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione **20** (MTAD) et un diène d'oxapropellane **19** pour la formation de l'adduit **21** (**Schéma 11**). Il est à noter que les observations expérimentales du groupe de Paquette confirment une meilleure réactivité de la MTAD **20** en comparaison à son homologue anhydride maléique.¹³ Une trentaine d'années plus tôt, Gillis et Hagarty avaient en effet démontré la réactivité en Diels-Alder de ce type de diénophile, formé *in situ* par oxydation de 4-méthylurazole en présence de tétraacétate de plomb.¹⁴

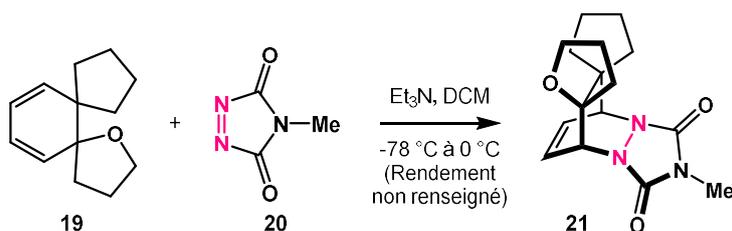


Schéma 11 : Synthèse du cycloadduit **21** à partir de la MTAD **20** et d'un diène d'oxapropellane **19**¹³

Les sels de diazonium, bien que moins employés, semblent être les meilleurs diénophiles N-N du fait de leur fort déficit en électrons.⁵ En 1973, le groupe de Shepperd a reporté la formation d'adduits dérivés de pyridazines **26** à partir de la réaction de diazodicyanoimidazole **24**. La condensation du chlorure de cyanogène avec le diaminomalonitrile **22** a conduit à l'aminodicyanoimidazole **23** avec 74% de rendement. Le diénophile azo **24** est ensuite obtenu quantitativement après réaction du composé **23** avec le nitrite de sodium dans l'eau et l'acide chlorhydrique. Enfin, la réaction d'hétéro Diels-Alder de **24** avec le diène **25** conduit à la dihydropyridazine **26** après reconjugaison de la double liaison (**Schéma 12**).¹⁵

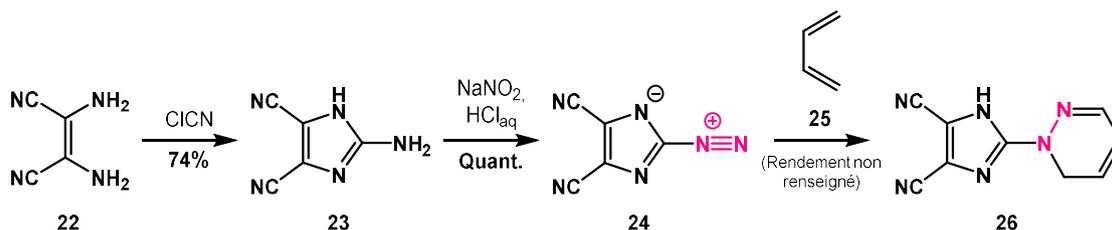


Schéma 12 : Hétéro Diels-Alder entre le diazodicyanoimidazole **24** et le 1,3-butadiène **25**¹⁵

Dans les années 80, Ahern et Gokel ont également découvert que les diazocyanures d'arènes pouvaient aussi être des diénophiles efficaces pour l'azo Diels-Alder. Ceux-ci se forment par addition de cyanure sur un sel de diazonium en présence d'un éther couronne. L'addition de ces partenaires d'hétéro Diels-Alder sur différents diènes a donné de bons rendements de cycloadduits (**Schéma 13**).^{16,17}

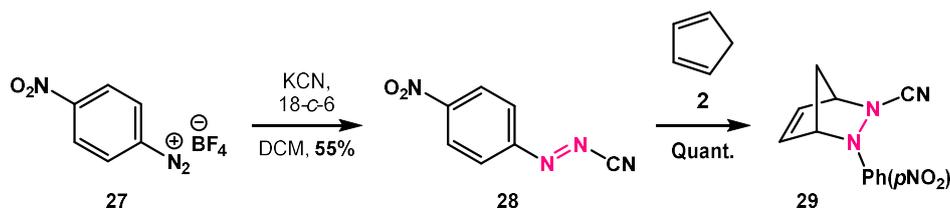


Schéma 13 : Exemple d'azo Diels-Alder entre le diazocyclohexadiène d'arène **28** et le cyclopentadiène **2**^{16,17}

Les groupes de Pirsch en 1932 puis Cohen en 1962 ont pu populariser l'utilisation des diénophiles acylazo acycliques.^{18,19} Renforcée plus tard par les études mécanistiques de Franzus, cette méthode a pu permettre la formation de dérivés tels que le 1,2,3,6-tétrahydropyridazine **31** par réaction entre le cyclopentadiène **2** et l'éthylazodicarboxylate **30** (Schéma 14).²⁰

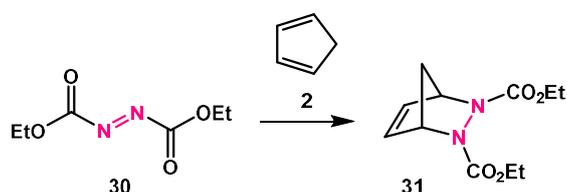


Schéma 14 : Première azo Diels-Alder employant l'éthylazodicarboxylate **30**¹⁸⁻²⁰

En définitive, la grande variété de diénophiles activés N-N a abouti à de multiples possibilités de stratégies encore utilisées aujourd'hui induisant la formation de tétrahydropyridazines ou autres hétérocycles azotés d'intérêt. En parallèle du développement de ce type de méthodologie, d'autres hétéro Diels-Alder permettant l'insertion simultanée de deux hétéroatomes ont été développées, telles que les nitroso cycloadditions.

❖ Diénophiles N-O

La nitroso Diels-Alder fait partie des hétérocycloadditions les plus fréquemment utilisées en synthèse organique. Les cycloadduits issus de la nitroso Diels-Alder constituent en effet des éléments de base pour la synthèse de produits biologiquement actifs.^{12,21} Les dérivés de 3,6-dihydro-1,2-oxazines résultants sont constitués d'une liaison N-O facilement clivable, et peuvent donc servir par exemple de précurseurs d'1,4-aminoalcools ou encore de protection de ces deux fonctions. C'est en 1947 que le premier exemple de nitroso Diels-Alder a été publié, par Wichterle et Arbuzov, en faisant réagir le butadiène **25** avec le nitrosobenzène **32** (Schéma 15).²²

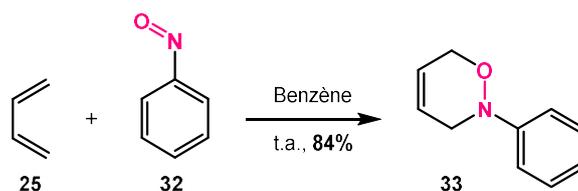


Schéma 15 : Première réaction de nitroso Diels-Alder reportée par Wichterle et Arbuzov²²

Plusieurs diénophiles nitroso sont décrits dans la littérature. Le plus souvent, la cycloaddition est à demande normale, c'est-à-dire avec des dérivés nitroso appauvris en électrons. Les alkylnitrosos sont très peu utilisés à cause de leur tendance à tautomériser en oxime correspondante. Les diénophiles nitroso les plus fréquents sont donc les arylnitroso, les α -chloronitroso, les α -acétoxyntroso ou encore les acylnitroso (**Figure 2**).²³

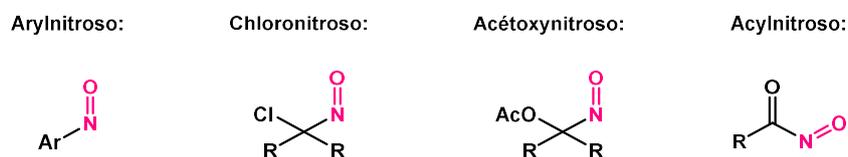


Figure 2 : Diénophiles nitroso utilisés pour la nitroso Diels-Alder

Les arylnitroso sont les diénophiles historiquement les plus utilisés pour ce type de réaction car ils peuvent être isolés. En revanche, la coupure ultérieure du groupement aromatique est difficile, et rend donc le champ d'application de ces réactifs limité.²³

L'emploi des dérivés α -chloronitroso, préparés par chloration de l'oxime correspondante, permet de contrer cet inconvénient car ils peuvent directement conduire à la dihydrooxazine libre si la réaction est réalisée dans un solvant nucléophile (**Schéma 16**).²⁴

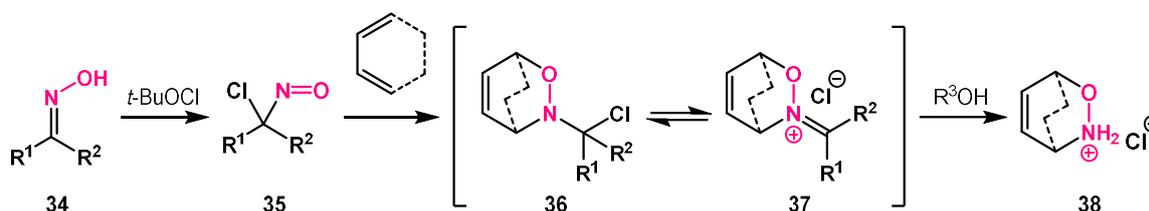


Schéma 16 : Réaction de nitroso Diels-Alder avec un diénophile α -chloronitroso²⁴

Dans la même idée, les composés α -acétoxyntroso tels que **40** ont été développés dans notre laboratoire et sont formés à partir de l'oxime correspondante par addition d'iode hypervalent.²⁵ La cycloaddition peut se réaliser dans l'eau, avec le 1,3-cyclohexadiène **15**, et génère également la dihydrooxazine qui peut être par la suite protégée par un groupement Boc pour donner le produit **41** (**Schéma 17**).²⁶

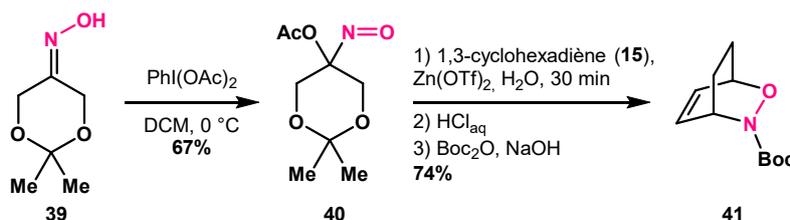


Schéma 17 : Utilisation d'un diénophile α -acétoxyntroso pour la formation de dihydrooxazine protégée²⁶

L'intermédiaire **42** issu de la cycloaddition étant instable, le milieu de la réaction a un impact sur la formation des produits. En effet, l'eau présente dans le milieu joue le rôle de nucléophile et s'additionne sur l'intermédiaire **42**, ce qui permet l'obtention de **43**, qui conduit lui-même à la dihydrooxazine **44** et au sous-produit **45**. Le produit **46** est finalement obtenu après traitement acide, mais est en général directement protégé du fait de son instabilité (**Schéma 18**).

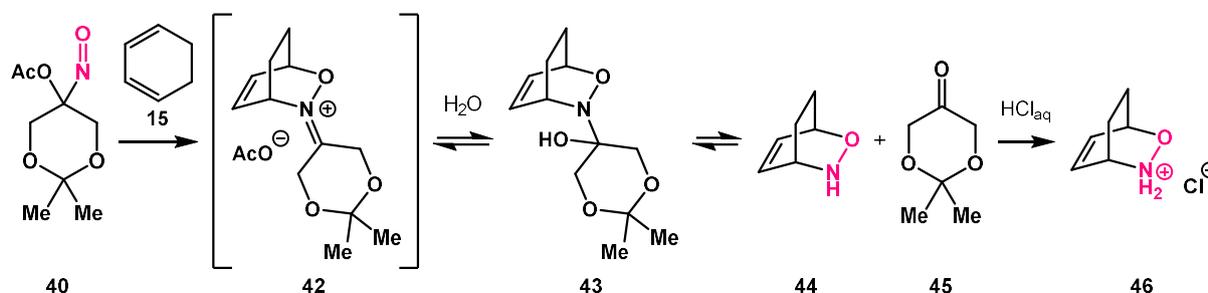


Schéma 18 : Mécanisme de formation de la dihydrooxazine libre **44** en milieu aqueux²⁶

Les diénophiles nitroso les plus utilisés pour la réaction de nitroso Diels-Alder sont les acylnitroso du fait de leur grande réactivité. En effet, ils ne peuvent pas être isolés et sont donc générés *in situ* par oxydation de l'acide hydroxamique en présence de périodate de sodium ou de tétrabutylammonium, d'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) ou encore de chlorure de cuivre (II).^{21,23} Les dérivés nitroso les plus usuels sont ceux où l'azote est substitué par ses groupements protecteurs classiques, comme par exemple le Boc (**Schéma 19**). La formation de ces dihydrooxazines protégées est un avantage car celles-ci facilitent les fonctionnalisations postérieures. En revanche, les conditions d'oxydation ne sont pas toujours compatibles avec les fonctions sensibles éventuellement portées par le diène.

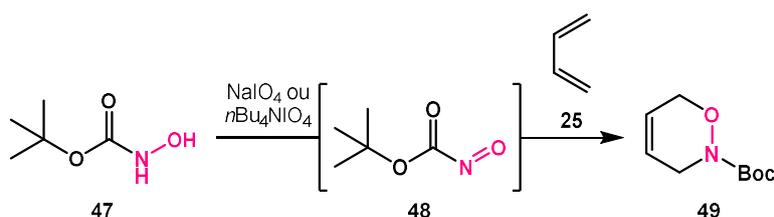


Schéma 19 : Préparation du Boc-nitroso et exemple de cycloaddition de nitroso Diels-Alder

Même si les régiosélectivité et diastéréosélectivité remarquables font de ces hétérocycloadditions des réactions très populaires dans les stratégies de synthèse de molécules complexes, un des enjeux principaux qui a intéressé et intéresse toujours les chercheurs est l'obtention d'une bonne énantiosélectivité lors de cette transformation.

3. Catalyses énantiosélectives de la réaction d'hétéro Diels-Alder

Le mécanisme concerté de l'hétéro Diels-Alder induit en principe la formation de quatre centres stéréogènes contigus. Cette caractéristique permet la considération de variantes asymétriques de ces cycloadditions. C'est dans cette optique que de nombreuses versions catalysées d'hétéro Diels-Alder ont été développées. Il existe plusieurs manières d'engendrer un contrôle absolu des centres stéréogènes lors de la réaction : soit en introduisant un auxiliaire chiral amovible sur l'un des partenaires de l'hétéro Diels-Alder, soit à l'aide d'un catalyseur chiral. Les catalyseurs peuvent être de différentes natures comme par exemple des acides de Lewis ou de Brønsted.²⁷⁻²⁹

De manière générale, l'objectif des hétérocycloadditions catalysées est non seulement d'apporter une énantiosélectivité lors de la réaction, mais aussi d'améliorer sa réactivité et sa régiosélectivité. Pendant une Diels-Alder à demande normale, le rôle du catalyseur nécessaire à l'amélioration de ces propriétés est de réduire l'écart énergétique entre la HO du diène et la BV du diénophile. En d'autres termes, pour activer le diénophile, il est nécessaire d'apporter un catalyseur permettant d'appauvrir ce dernier en électrons, d'où le choix d'acides de Lewis ou de Brønsted.²⁹

Au cours de ces dernières années, la rationalisation du rôle du catalyseur, le développement des hétéro-Diels Alder ainsi que le fort attrait pour l'induction énantiosélective ont poussé les chercheurs à développer de multiples stratégies ayant recours à des catalyseurs asymétriques. Considérant les travaux effectués lors de cette thèse, seuls des exemples de Diels-Alder asymétriques employant spécifiquement des diénophiles azo et nitroso seront développés dans cette partie.

a. Diénophiles N-N

Les hétérocycloadditions de diènes riches en électrons avec des dérivés azo électrophiles constituent une approche simple afin d'accéder à des tétrahydropyridazines énantiomériquement enrichies.^{30,31}

La première azo Diels-Alder énantiosélective a été reportée en 2006 par le groupe de Yamamoto et Kawasaki entre un silyloxydiène acyclique **50** et la 2-azopyridine **51**. Ils ont découvert que le complexe catalytique formé par du triflate d'argent et un ligand BINAP chiral permettait d'obtenir le cycloadduit correspondant avec de bons rendements, une régiosélectivité et *syn*-diastéréosélectivité totales ainsi que des excès énantiomériques supérieurs à 99% (**Schéma 20**).³²

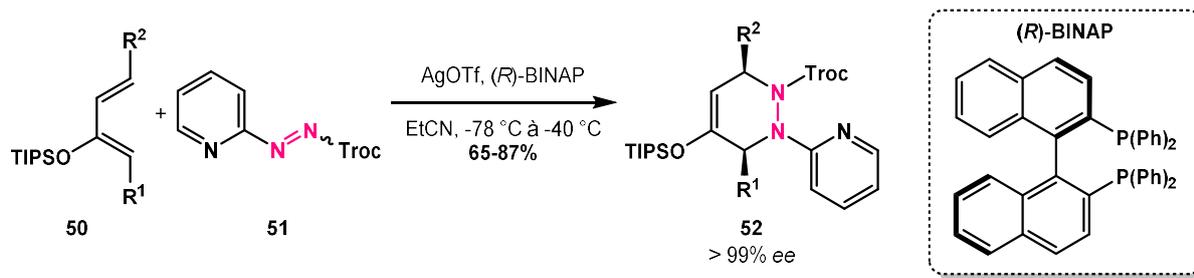


Schéma 20 : Première azo Diels-Alder énantiosélective reportée par Yamamoto et Kawasaki³²

En 2013, le groupe de Gong a étendu le champ d'application de ce type de cycloadditions énantiosélectives à l'utilisation de diénophiles acylazo dérivés d'urées comme le composé **54**. Leur méthode repose sur la présence d'un catalyseur d'or (I) complexé à un ligand phosphoramidate dérivé du BINOL. Les hétérocycles azotés ont été obtenus avec une très bonne régiosélectivité, et une énantiosélectivité supérieure à 99%. En diversifiant les diènes, ils ont pu observer une inversion de la régiosélectivité des adduits obtenus suivant le degré de substitution du diène. En effet, si le diène est dialkylé, l'adduit obtenu sera le composé **56**, alors que l'autre régioisomère **57** sera formé avec un diène trisubstitué. Cette inversion inattendue de la régiosélectivité de la réaction n'a pas pu être rationalisée (**Schéma 21**).³³ La méthode a été appliquée à une variété de diènes, ce qui a prouvé sa tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels (éther, ester, hydroxyle). Les auteurs ont également démontré le rôle important du NH du diénophile pour l'activation de la réaction car aucun adduit n'a été obtenu lorsqu'un méthyle est porté par l'azote.

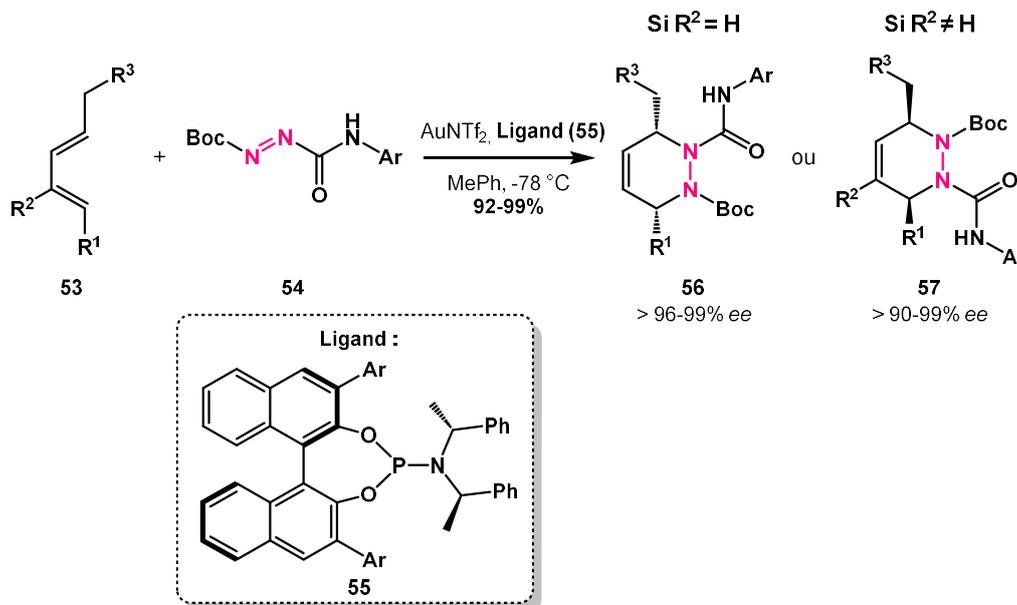


Schéma 21 : Travaux de Gong *et al.* sur des azo Diels-Alder asymétriques catalysées à l'or³³

Un an plus tard, le même groupe a étendu cette méthode énantiosélective à l'usage d'un catalyseur d'argent complexé à un acide phosphorique chiral dérivé du BINOL. Ils ont pu montrer que

cette aza Diels-Alder asymétrique était applicable à de multiples diènes mono-, di-, tri- et tétrasubstitués. Cependant, comme leur stratégie précédente, la régiosélectivité de la réaction dépend de la nature des solvants ainsi que des groupements fonctionnels présents sur les substrats.³⁴

En 2016, le groupe de Momiyama et Terada a proposé quant à lui une hétérocycloaddition asymétrique entre un aminodiène **58** et le 6-trifluorométhyl-2-azopyridinecarboxylate **59**. Cette réaction a lieu sans métal et est catalysée par l'acide de Brønsted chiral **60** composé de deux sites acides (acide carboxylique et monophosphorique). L'adduit **61** est alors formé avec de bons rendements et d'excellentes régiosélectivité et énantiosélectivité (**Schéma 22**). Le groupement triarylsilyle du ligand et l'énamine du diène ont été prouvés comme nécessaires à l'efficacité de la réaction.³⁵ Il est à noter que la présence d'un atome coordinant tel que l'azote de la pyridine est indispensable à la réactivité ainsi qu'à la sélectivité.

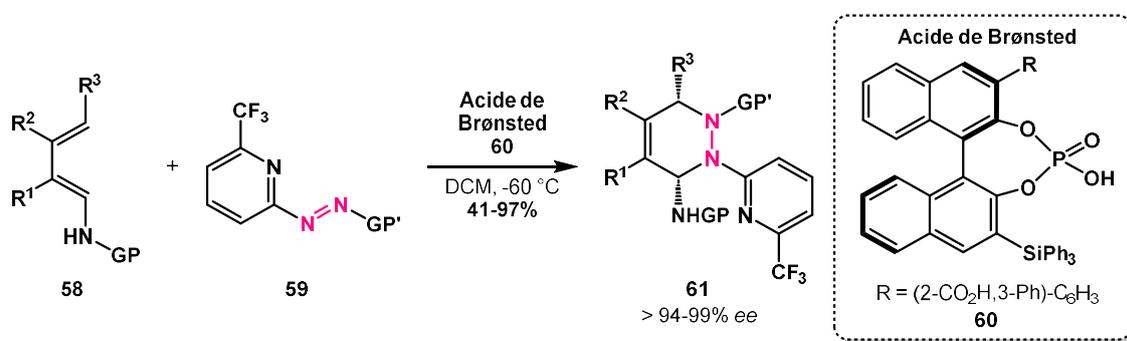


Schéma 22 : Azo Diels-Alder sans métal catalysée par l'acide de Brønsted **60**³⁵

Même si ces azo Diels-Alder énantiosélectives sont de plus en plus étudiées, le manque de réactivité de ces diénophiles diazotés sont probablement la cause du plus lent développement de ce type de méthode. A l'inverse, l'utilisation des diénophiles nitroso pour les hétérocycloadditions asymétriques est une approche très fréquente pour la synthèse d'adduits chiraux, bien souvent précurseurs de molécules d'intérêt pharmacologique.

b. Diénophiles N-O

Pendant longtemps, les nitroso Diels-Alder énantiosélectives ont été considérées comme un processus difficile, malgré la popularité des versions racémiques, à cause de la très grande réactivité des diénophiles nitroso. En effet, ces derniers peuvent rapidement subir des cycloadditions avec des diènes sans impliquer une activation, ce qui constitue un inconvénient considérable pour induire une énantiosélectivité.

Les premiers dérivés nitroso à avoir été utilisés en version énantiosélective sont les diénophiles α -chloronitroso.²⁷ Le concept proposé par Kresze et Vasella en 1984 était d'ajouter un auxiliaire chiral

dérivé d'un carbohydrate sur le partenaire nitroso.³⁶ Ainsi, le composé α -chloronitroso chiral **63** a été synthétisé par chloration de l'oxime **62** comprenant le groupement D-mannofuranose avec de l'hypochlorite de *tert*-butyle. Le rendement obtenu après réaction avec le 1,3-cyclohexadiène **15** était de 69% avec un excès énantiomérique supérieur à 96%. L'adduit obtenu **46** est un dérivé d'oxazine bicyclique où l'auxiliaire chiral a été directement clivé par solvolysé pendant la réaction (**Schéma 23**).³⁷

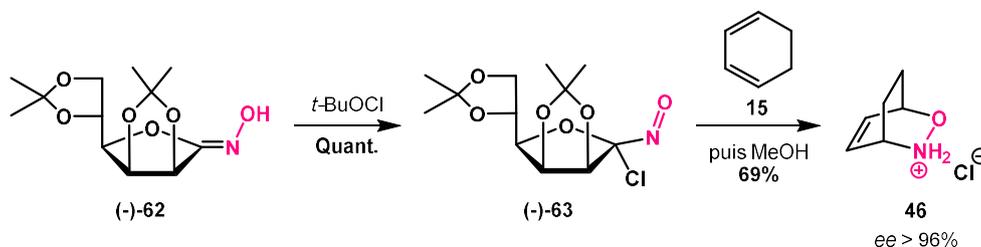


Schéma 23 : Nitroso Diels-Alder asymétrique avec un auxiliaire chiral dérivé du mannose^{36,37}

Ces travaux sur les diénophiles α -chloronitroso ont poussé les chimistes à développer de nouvelles méthodes chirales de cycloaddition employant d'autres partenaires nitroso de réaction avec notamment la volonté d'activer la nitroso Diels-Alder par catalyse avec un acide de Lewis. Parmi ces diénophiles, les acylnitroso sont bien souvent très réactifs et nécessitent d'être préparés *in situ* par oxydation. En 2002, le groupe de Whiting a décrit l'utilisation d'un complexe de ruthénium catalysant l'oxydation de l'acide hydroxamique **47** en acylnitroso **48** correspondant pendant la réaction d'hétéro Diels-Alder avec le 1,3-cyclohexadiène **15** (**Schéma 24**).³⁸

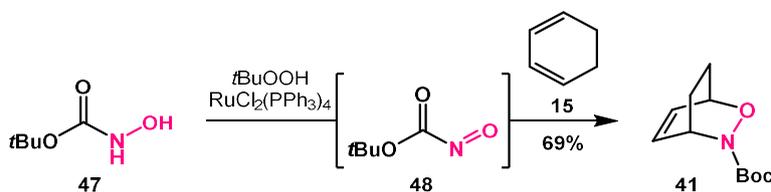


Schéma 24 : Nitroso Diels-Alder racémique catalysée au ruthénium³⁸

Sur la base de ce travail, ils ont souhaité induire l'énantiosélectivité à partir de ce catalyseur en supposant que le composé acylnitroso resterait dans la sphère de coordination du catalyseur pendant la cycloaddition. Cependant, leurs résultats n'ont pas abouti car les acylnitroso formés se dissocient très rapidement du catalyseur chiral et réagissent directement avec le diène, ce qui n'engendre donc aucune induction énantiomérique.³⁸

Du fait de la difficulté de contrôler la réactivité des acylnitroso, plusieurs groupes se sont intéressés à l'utilisation des diénophiles arylnitroso, plus stables. Là encore, les premiers travaux de Whiting reportant leurs essais d'activation du nitrosobenzène avec un acide de Lewis n'ont conduit à aucune induction chirale.³⁹ Ils ont pu expliquer ces résultats par la présence d'un équilibre entre

l'espèce monomérique et dimérique caractéristique des composés arylnitroso. Le dimère arylnitroso agit alors comme un ligand bidenté du métal, ce qui conduit à un complexe ne favorisant ni la réaction, ni l'induction d'énantiosélectivité (**Schéma 25**). Les auteurs ont alors suggéré qu'il était nécessaire d'utiliser des acides de Lewis doux ou alors uniquement capables de coordination monodentée.^{39,40}

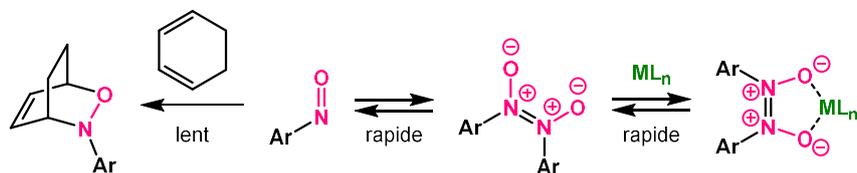


Schéma 25 : Équilibre monomère-dimère d'un arylnitroso⁴⁰

Entre autres, le groupe de Yamamoto s'est intéressé à un autre mode de liaison avec le métal, différents des modes de liaisons classiques avec l'oxygène ou l'azote. Ayant pour objectif d'avoir un complexe métallique plus rigide, ils se sont alors penchés sur la double coordination en ajoutant un groupement chélatant sur le groupement aryle tel qu'un azote (**Figure 3**).⁴⁰

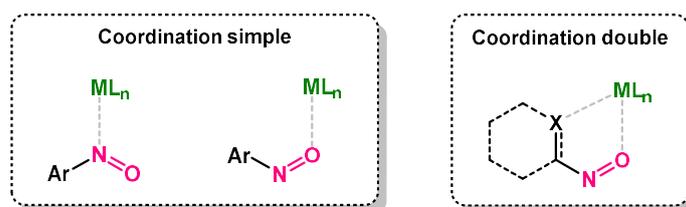


Figure 3 : Exemples de modes de coordination d'un diénophile nitroso⁴⁰

Dans la même idée, le groupe de Yamamoto Y. et Yamamoto H. a développé en 2004 la première nitroso Diels-Alder énantiosélective employant la 6-méthyl-2-nitrosopyridine **64** et le 1,3-cyclohexadiène en présence d'un catalyseur au cuivre chiral. L'adduit résultant **65** est obtenu avec plus de 95% de rendement et 92% d'excès énantiomérique (**Schéma 26**).⁴¹

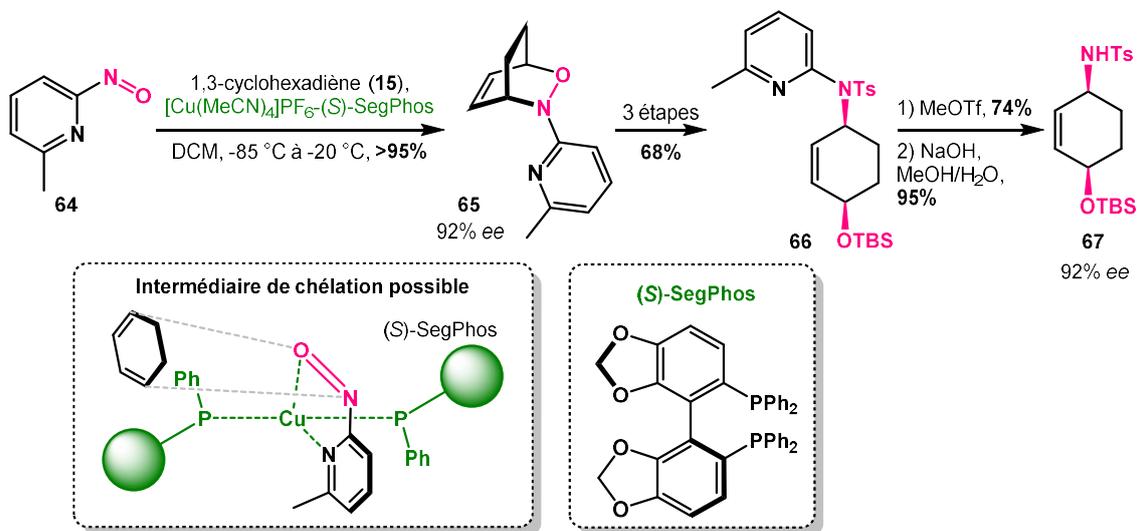


Schéma 26 : Nitroso Diels-Alder énantiosélective et transformation de l'adduit **65** en 1,4-aminoalcool **67**⁴¹

Le potentiel de cette méthode a par la suite été démontré en fragmentant le dérivé d'oxazine **65** pour former le composé **66** après double protection des groupements amine et hydroxyle. Enfin, la quaternarisation du groupement pyridine suivie par le traitement avec de l'hydroxyde de sodium a conduit à l'aminoalcool **67** protégé sans perte d'énantiosélectivité (**Schéma 26**).⁴¹

Des travaux concernant les nitrosopyridines activées par un complexe de cuivre/ligand phosphine chiral ont été également publiés en 2007 et 2009 par le groupe de Studer en l'étendant à d'autres diènes, notamment des cyclohexa-1,3-diènes disubstitués tels que **68**, et d'autres ligands, ce qui a prouvé l'efficacité de cette méthode (**Schéma 27**).^{42,43}

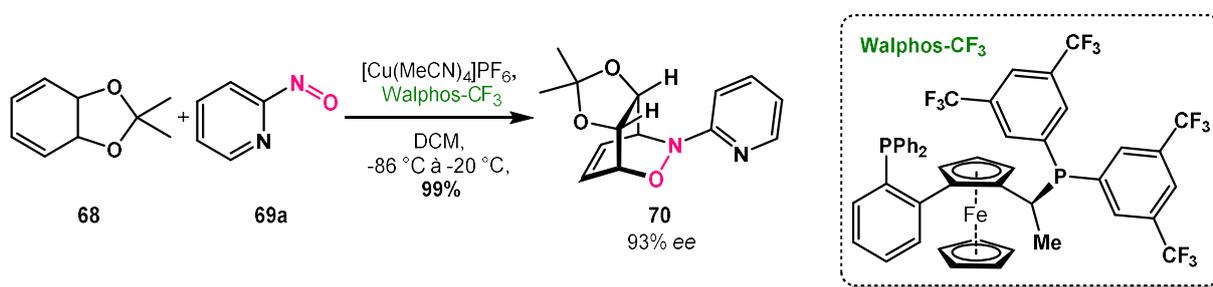


Schéma 27 : Nitroso Diels-Alder asymétrique développée par le groupe de Studer⁴³

En 2017, un autre complexe de cuivre (I) a été reporté pour une méthode nitroso Diels-Alder asymétrique par le groupe de Wang, avec le ligand (*S*)-TF-BiphamPhos (**Figure 4**). Les composés hétéroarylnitroso sont là encore utilisés, et les substituants hétérocycliques permettent la complexation au catalyseur de cuivre.⁴⁴ Différents diènes cycliques ont été utilisés pour cette réaction, et ont permis l'obtention de dihydrooxazines variées avec des rendements allant de 80 à 98% et des excès énantiomériques compris entre 71 et 97%.

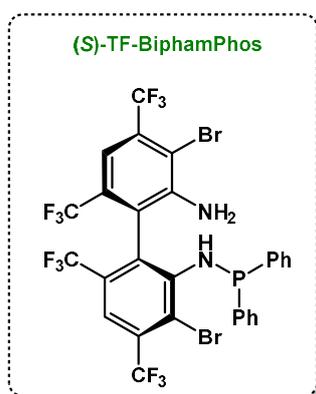


Figure 4 : Ligand utilisé par le groupe de Wang pour la nitroso Diels-Alder asymétrique⁴⁴

Le groupe de Feng et Lin ont également décrit en 2018 un nouveau complexe catalytique pour les nitroso Diels-Alder asymétriques avec des diénophiles arylnitroso (**Schéma 28**).⁴⁵ Dans cette

méthode, l'azote de la pyridine et l'oxygène du groupement nitroso sur le composé **72** ne sont pas les seuls groupements impliqués dans l'induction chirale. Les auteurs ont également démontré le rôle du NH du ène-carbamate présent sur le diène **71**. En effet, ce dernier interagit avec l'amide du ligand chiral **73** par liaison hydrogène, ce qui influe sur le contrôle énantiosélectif de la réaction.

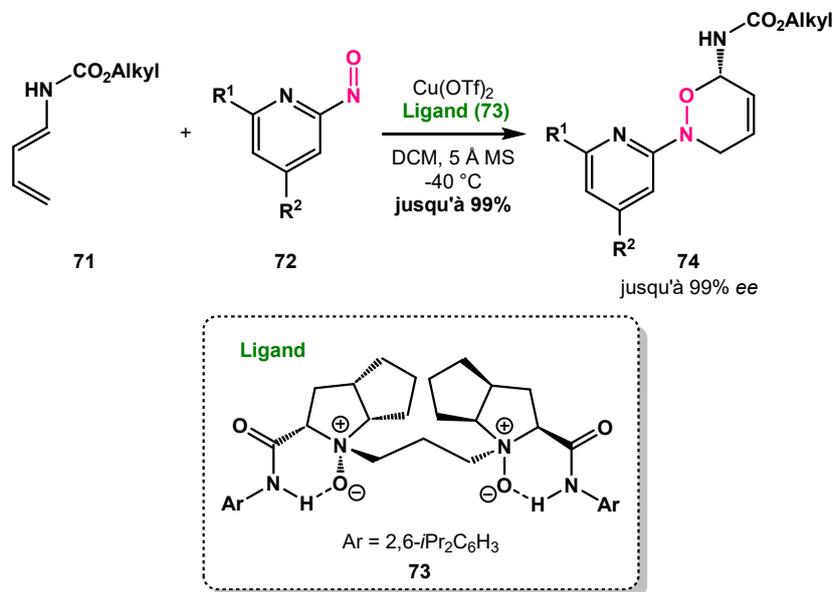


Schéma 28 : Nitroso Diels-Alder asymétrique développée par le groupe de Feng et Lin⁴⁵

Enfin, une méthode différente de catalyse a été reportée en 2015 par le groupe de Masson pour la même réaction, utilisant des acides phosphoriques chiraux tels que **77** (**Schéma 29**).^{46,47} Les mêmes types de diènes que le groupe de Feng et Lin ont été utilisés pour cette méthode, en s'appuyant également sur les liaisons hydrogènes possibles grâce au NH du ène-carbamate présent sur le diène **75**. En revanche, dans ce cas, la présence d'une pyridine sur le diénophile **76** n'est pas nécessaire à l'induction chirale.

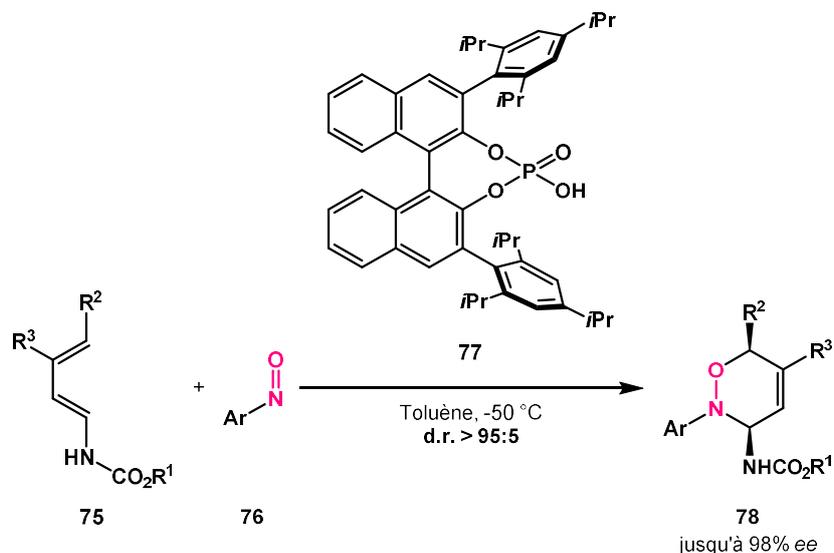


Schéma 29 : Nitroso Diels-Alder asymétrique développée par le groupe de Masson^{46,47}

L'objectif de ces stratégies repose sur l'enjeu principal de tout chimiste, c'est-à-dire la volonté d'apporter de la complexité moléculaire à partir de substrats simples et de méthodes efficaces. Les hétéro Diels-Alder constituent pour cela une approche de choix dans la réalisation de cet objectif du fait de la grande variété de diénophiles ainsi que de leurs méthodes d'activation. Afin d'accroître les possibilités de stratégies, il est toujours intéressant de développer de nouveaux moyens permettant l'incorporation de complexité au sein des molécules. A titre d'exemple, notre laboratoire s'intéresse plus particulièrement à l'utilisation de cyclohexadiènes 1,2-disubstitués en tant que partenaires nucléophiles d'hétéro Diels-Alder. Ces diènes ont été largement employés au cours de ces dernières années pour la synthèse de dérivés de cyclohexanes chiraux très substitués, squelettes omniprésents dans de nombreuses branches de la chimie organique.

II. LA CHIMIE DE L'OXYDE DE BENZENE

Les réactions d'hétéro Diels-Alder étant en général très sélectives, l'emploi de ces cyclohexadiènes 1,2-disubstitués est intéressant car il peut permettre la formation de molécules chirales polyfonctionnalisées en une seule étape. Parmi ces diènes particuliers, notre laboratoire s'est intéressé plus spécifiquement à l'oxyde de benzène **79**, un oxyde d'arène singulier faisant partie des cyclohexadiènes 1,2-disubstitués oxygénés (**Figure 5**).

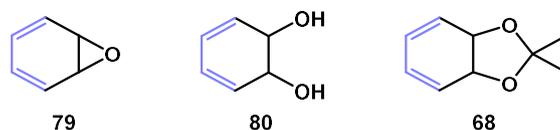


Figure 5 : Exemples de cyclohexadiènes 1,2-disubstitués

1. Molécules apparentées à l'oxyde de benzène

Contrairement à l'oxyde de benzène, substrat peu employé, les cyclohexadiènes 1,2-diols dérivés du composé **80** et leurs homologues acétonides représentés par le composé **68** sont les diènes de ce type les plus exploités pour la synthèse de molécules naturelles. Ils sont notamment utilisés lors d'étapes clés incluant une cycloaddition d'hétéro Diels-Alder souvent suivie d'une fragmentation de liaison. Afin de rendre plus efficace ce type de méthodologie, l'accessibilité des substrats diéniques est importante et leur formation a été largement étudiée depuis de nombreuses années.

a. Généralités sur les dérivés de *cis*-1,2-dihydrocatéchol **80**

❖ Découverte et formation

En 1968, David Gibson et ses collaborateurs ont rendu possible l'oxydation de composés aromatiques permettant d'accéder au *cis*-1,2-dihydrocatéchol **80** à l'aide d'une souche mutante développée dans leur groupe, appelée *Pseudomonas putida*.⁴⁸ Les dioxygénases les plus fréquentes exprimées par cette bactérie et autorisant cette transformation sont les toluène dioxygénases (TDO), les naphthalène dioxygénases (NDO), ou les biphenyl dioxygénases (BPDO). Lorsque l'arène est substitué, plusieurs isomères peuvent être obtenus lors de la bio-oxydation. En 1993, le groupe de Boyd a proposé un modèle permettant d'expliquer la bonne régiosélectivité de la réaction, basé sur les observations expérimentales de l'influence de la taille des substituants. De plus, le diol **82** obtenu est dans la plupart des cas sous la forme d'un unique énantiomère (**Schéma 30**).^{49,50}

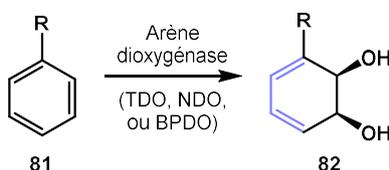


Schéma 30 : Régiosélectivité et énantiosélectivité de la formation des *ortho,meta*-dihydrodiols⁵¹

Même si ces *ortho,meta*-dihydrodiols sont les plus exploités aujourd'hui, le groupe de Lewis a publié en 2014 une revue des multiples transformations réalisées en employant les *ipso,ortho*-dihydrodiols.⁵¹ Dans ce cas, ce sont les enzymes de type benzoate dioxygénases (BZDO) qui réalisent la dihydroxylation à partir de l'acide benzoïque, là encore bien souvent sous la forme d'un unique énantiomère (**Schéma 31**).⁵¹

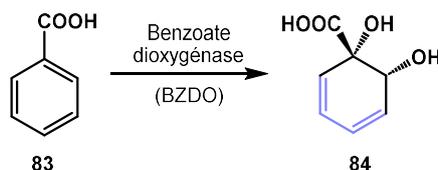


Schéma 31 : Régiosélectivité et énantiosélectivité de la formation des *ipso,ortho*-dihydrodiols⁵¹

Plusieurs décennies après les travaux de Gibson, ces méthodologies ont été étendues jusqu'à une production à plus grande échelle, et les arènes diols sont pour la plupart désormais commercialisés.⁵²

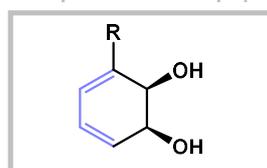
Ces dérivés du *cis*-1,2-dihydrocatéchol **80**, produits de la synthèse enzymatique, ont notamment attiré notre intérêt grâce à leurs caractéristiques structurales singulières.

❖ Symétrie latente des dérivés du *cis*-1,2-dihydrocatéchol **80**

En plus de leur riche contenu fonctionnel, les arènes *cis*-dihydrodiols disposent également de caractéristiques structurales permettant de concevoir des approches asymétriques de méthodologies de synthèse. En effet, la création de futurs centres stéréogènes pouvant être contrôlée par ceux déjà formés sélectivement lors de la synthèse enzymatique, tous les diastéréoisomères peuvent théoriquement être envisagés. De ce fait, les stratégies énantiosélectives peuvent conduire à la cible dans l'une ou l'autre des séries d'énantiomères souhaités.⁵³

Lorsqu'un nouveau groupement est ajouté sur un arène *cis*-dihydrodiol, alors les paramètres de diastéréosélectivité entrent en jeu. Du fait de la stéréochimie relative des deux fonctions hydroxyles, le groupement peut approcher en *syn* ou en *anti* de ce diol. Le plan symbolisant ces deux approches est le plan prodiastéréotopique. Ainsi, les centres stéréogènes créés lors de la transformation sont contrôlés (**Figure 6**).⁵³ Dans le cas d'un *cis*-1,2-dihydrocatéchol dépourvu de substituant R comme le composé **80**, le composé est dit *meso* et devient une molécule achirale. Pour incorporer ce type de molécules dans des stratégies de synthèses énantiosélectives, il est alors nécessaire d'induire de la chiralité avec une source extérieure.

Plan prodiastéréotopique



80: R = H
82: R ≠ H

Figure 6 : Analyse de la symétrie des arènes *cis*-dihydrodiols⁵³

Les problèmes de sélectivité étant un challenge persistant en chimie organique, ce concept est un atout majeur faisant des arènes *cis*-dihydrodiols des molécules à potentiel synthétique fort. De plus, la structure riche de ces diènes 1,2-diols (présence de doubles liaisons, fonctions hydroxyles différenciables, etc.) permet d'envisager des réactivités très variées.⁵² En plus des sélectivités induites par ces substrats, c'est leur capacité à réagir en tant que diène dans les cycloadditions d'hétéro Diels-Alder qui a surtout attiré notre attention.

❖ Sélectivité faciale lors de cycloadditions de Diels-Alder

Depuis plusieurs années, le potentiel synthétique de ces dérivés de *cis*-1,2-dihydrocatéchol a été confirmé, entre autres vis-à-vis des cycloadditions [4+2]. En 1995, le groupe de Widdowson et Ribbons a décrit plusieurs réactions de Diels-Alder employant ce type de diène, ce qui a permis de discerner des tendances concernant les sélectivités de ces réactions.⁵⁴

En effet, la sélectivité faciale des cycloadditions employant les *ortho,meta*-diols libres **82** ou protégés **87** a déjà été amplement étudiée du fait de la plus grande popularité de ces diènes. Dans ce cas, lorsque les substrats ont un diol libre, l'approche du diénophile se fait en *syn* du diol, tandis que lorsque le diol est protégé, l'approche du diénophile se fait sur la face *anti*. Le substituant R, se trouvant quant à lui dans le plan du diène, n'a en principe pas d'impact sur la stéréosélectivité de la cycloaddition (**Schéma 32**).⁵¹

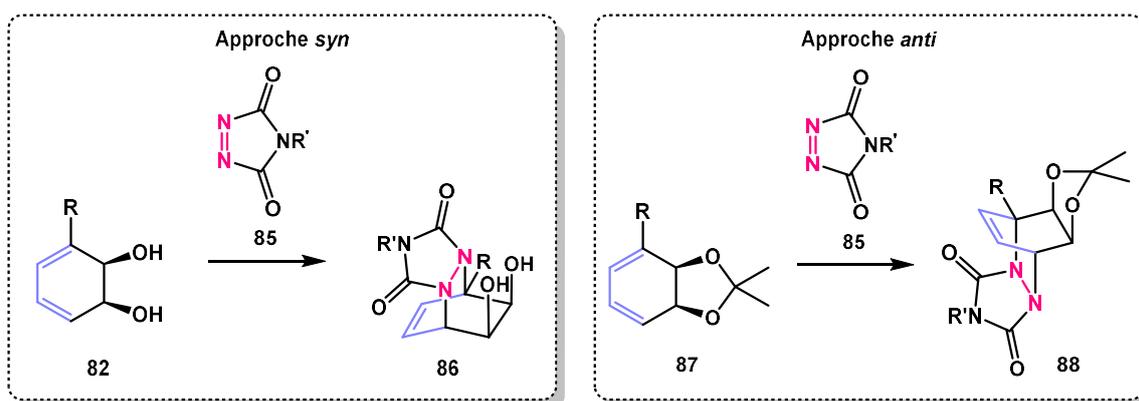


Schéma 32 : Sélectivité faciale d'un cyclohexadiène 1,2-disubstitué dans le cas d'un diénophile symétrique

Concernant les diènes de type *ipso,ortho*-diols, la présence du substituant crée un centre quaternaire au niveau d'un groupement hydroxyle et rend les sélectivités plus complexes à anticiper. En général, les mêmes sélectivités faciales sont obtenues, mais différents régioisomères peuvent être observés dans certains cas suivant la nature du substituant.⁵¹

De manière générale, les cyclohexa-3,5-diène-1,2-diols ont été impliqués dans de multiples stratégies de synthèse et ont été plusieurs fois décrits comme précurseurs de molécules naturelles. L'accessibilité de ce type de composés ainsi que le contrôle des différentes sélectivités ont permis l'élaboration de stratégies énantiosélectives variées conduisant à la formation de squelettes cyclohexanes polyfonctionnalisés.

b. Applications des dérivés de *cis*-1,2-dihydrocatéchols en synthèse totale

Depuis les premiers travaux sur les *cis*-1,2-dihydrocatéchols, leur utilisation s'est popularisée au fur et à mesure des années et ces substrats sont aujourd'hui largement répandus. Les aspirations synthétiques de ces arènes 1,2-diols ont évolué de la synthèse de petites molécules naturelles à la synthèse de molécules naturelles plus complexes telles que les cyclitols (comme les inositols ou les conduritols), les aminocyclitols (comme les conduramines), les alcaloïdes ou encore les terpènes (**Figure 7**).⁵⁵

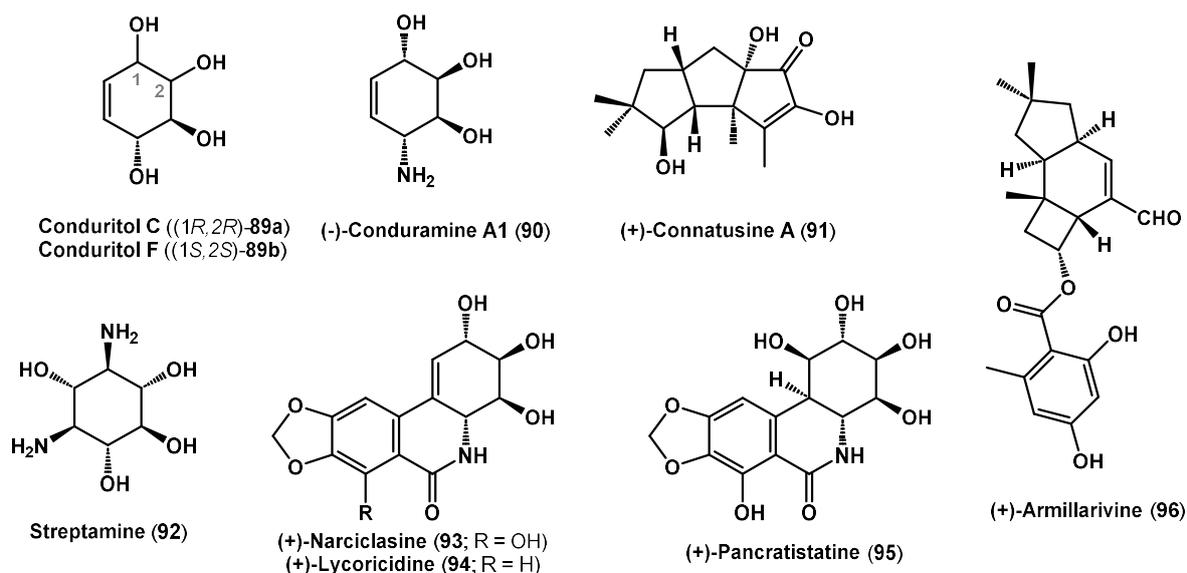


Figure 7 : Exemples variés de molécules naturelles issues d'une synthèse employant les diènes 1,2-diols

❖ Des cyclitols aux alcaloïdes des *Amaryllidacées* : généralités

Les conduritolols sont une classe de polyols servant de précurseurs pour la synthèse de composés biologiquement actifs. Les conduramines, quant à elles, sont des aminocyclohexénetriols dérivées des conduritolols au sein desquels un groupement hydroxyle a été remplacé par une amine.⁵⁵ Les conduramines peuvent être utilisées comme intermédiaires dans la préparation d'azasucres, d'aminosucres, de lactames ou encore d'alcaloïdes issus de la famille des *Amaryllidaceae*.

Les aminocyclitols, dont font partie les conduramines, sont des éléments à la base de multiples structures de molécules naturelles. Leurs squelettes sont notamment représentés dans divers antibiotiques aminoglycosides, qui sont parmi les plus anciens et les plus connus.^{55,56} Les interactions de ces molécules avec les cibles thérapeutiques ont été étudiées et sont entre autres dues à la présence des groupements hydroxyles à proximité des amines, ce qui met en évidence l'importance et le potentiel de ce système pour la découverte de médicaments. Certains aminocyclitols sont également des inhibiteurs de glycosidases et sont donc dotés de propriétés anticancéreuses et antivirales.⁵⁷⁻⁵⁹

L'intérêt des molécules naturelles constituant la famille des *Amaryllidaceae* ne cesse de grandir du fait du potentiel élevé de ces composés et de ses dérivés en chimie médicinale. En raison de la faible quantité de ces composés dans les sources naturelles, il est nécessaire de trouver des solutions synthétiques afin d'en procurer de plus grosses quantités. C'est pourquoi, depuis de nombreuses années, les chercheurs ont développé des voies synthétiques accessibles et efficaces de ces molécules. Une variété de synthèses totales d'aminocyclitols et d'alcaloïdes des *Amaryllidacées* ont déjà été reportées dans la littérature. Les stratégies de synthèse qui ont principalement attiré notre

intérêt sont celles incluant une cycloaddition [4+2] d'hétéro Diels-Alder employant les diènes 1,2-diols suivie d'une fragmentation des adduits obtenus.

❖ Synthèses totales de conduritols et d'aminocunduritols

En 1984, le groupe de Kuo et Wendler a décrit la synthèse racémique de la fortamine, un antibiotique aminoglycoside de la famille des fortamicines. Cette synthèse en sept étapes comporte une étape clé d'azo Diels-Alder, réaction peu employée lors de ces stratégies. Le *trans*-1,3-cyclohexadiène-5,6-diol **97** racémique est mis en réaction avec le diméthyl azodicarboxylate **98** pour donner l'adduit **99**. Une irradiation a été nécessaire de manière à isomériser le diénophile, engagé initialement en mélange *cis/trans*. Après plusieurs transformations synthétiques, la liaison N-N présente sur l'intermédiaire **100** est finalement réduite afin de former le dérivé carbamate de la fortamine **101** en mélange racémique (Schéma 33).⁶¹

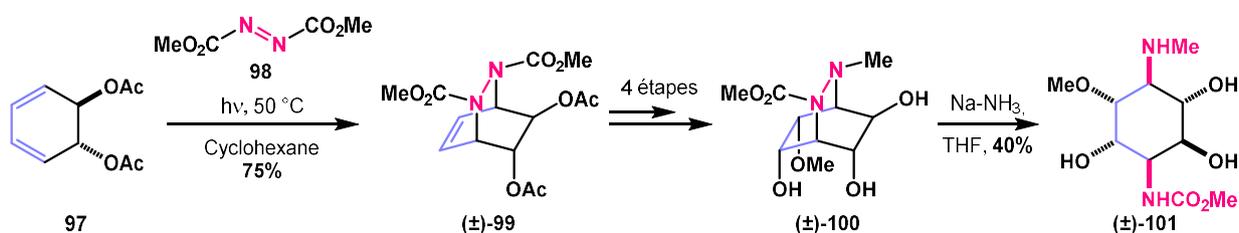


Schéma 33 : Synthèse racémique de la fortamine réalisée par le groupe de Kuo et Wendler⁶¹

Après la publication de plusieurs synthèses racémiques d'aminocyclitols, de multiples synthèses énantiosélectives ont été reportées. Entre autres, la synthèse de la (+)-conduramine A1 tétraacétate **104** a été réalisée en 1990 par le groupe de Werbitzky. Après avoir formé le diène 1,2-diacétate **97** *meso*, celui-ci a été mis en réaction avec le diénophile α -chloronitroso chirale **63**, ce qui a permis l'induction asymétrique de quatre centres stéréogènes et la formation de la dihydrooxazine **103** avec 89% de rendement et 99% d'excès énantiomérique. Enfin, la réduction sélective de la liaison N-O suivie du traitement par anhydride acétique a conduit au dérivé de conduramine A1 énantiomériquement pur (Schéma 34).⁶²

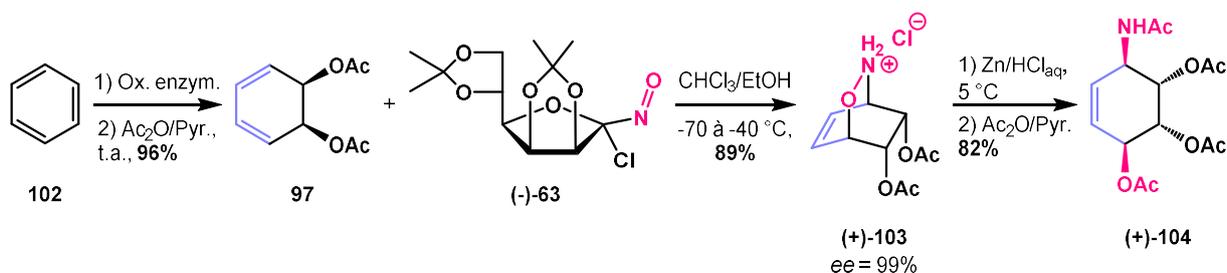


Schéma 34 : Synthèse de la (+)-Conduramine A1 tétraacétate par le groupe de Werbitzky⁶²

Basée sur la même étape clé, le groupe de Piepersberg a proposé un an après une synthèse d'aminocyclitols contenant six centres stéréogènes contigus. Là encore, c'est le diénophile chiral (-)-**63** qui a induit la chiralité pendant l'étape d'hétéro Diels-Alder, formant ainsi la dihydrooxazine (+)-**105** avec 82% de rendement et plus de 97% d'excès énantiomérique. La coupure réductrice de la liaison N-O a conduit à l'intermédiaire d'aminoconduiritol protégé (-)-**106** avec 94% de rendement. Après trois étapes de protection/déprotection, la double liaison du composé (-)-**107** est époxydée pour donner sélectivement le produit (-)-**108**. Les groupements silyles sont ensuite remplacés par des groupements trichloroacétimides, conduisant à la formation de (-)-**109** avec 94% de rendement. La fonction trichloroacétimide a son importance puisqu'elle permet l'insertion du deuxième azote sur le cycle par ouverture de l'époxyde en présence de triéthylaluminium. Les déprotections finales permettent l'obtention du *cis*-1,3-diamino-1,3-didésoxycyclitol (-)-**111**, un isomère de la streptomine **92**, avec 79% de rendement (Schéma 35).^{55,63}

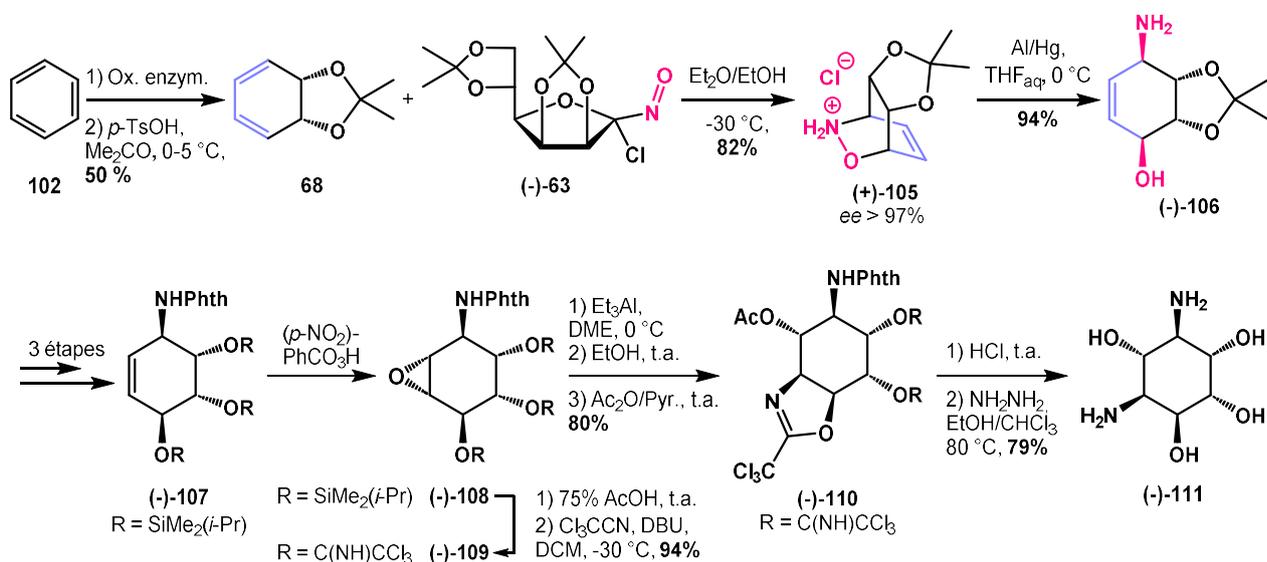


Schéma 35 : Synthèse énantiosélective d'un stéréoisomère de la streptomine par le groupe de Piepersberg^{55,63}

La conduramine A1 (+)-**90** a également été synthétisée en 1991 par le groupe d'Hudlicky en employant une stratégie de nitroso Diels-Alder asymétrique. Cependant, l'élément de désymétrisation n'est plus l'auxiliaire chiral porté par le diénophile mais un substituant halogéné porté par le diène. Cette étape clé a donc lieu entre le 1-bromodiol protégé **114** énantiomériquement pur et l'acylnitroso formé *in situ* pour fournir la dihydrooxazine **115** avec 52% de rendement. La réduction du bromure **115** suivie de la fragmentation de la liaison N-O ont été réalisées en présence d'amalgame d'aluminium afin d'obtenir l'aminocyclitol protégé avec 91% de rendement. Enfin, la conduramine A1 protégée **116** est formée après coupure du groupement acétone et protection de toutes les fonctions résultantes par des acétates. L'avantage de la stratégie d'Hudlicky repose sur une méthode alternative de fragmentation en présence de tributylétain permettant l'accès à une cétone α,β -insaturée **117**

(Schéma 36). Cet intermédiaire peut alors être utilisé pour obtenir l'autre diastéréoisomère de la cible, sans augmenter le nombre d'étapes, par réduction sélective de la cétone.^{64,65}

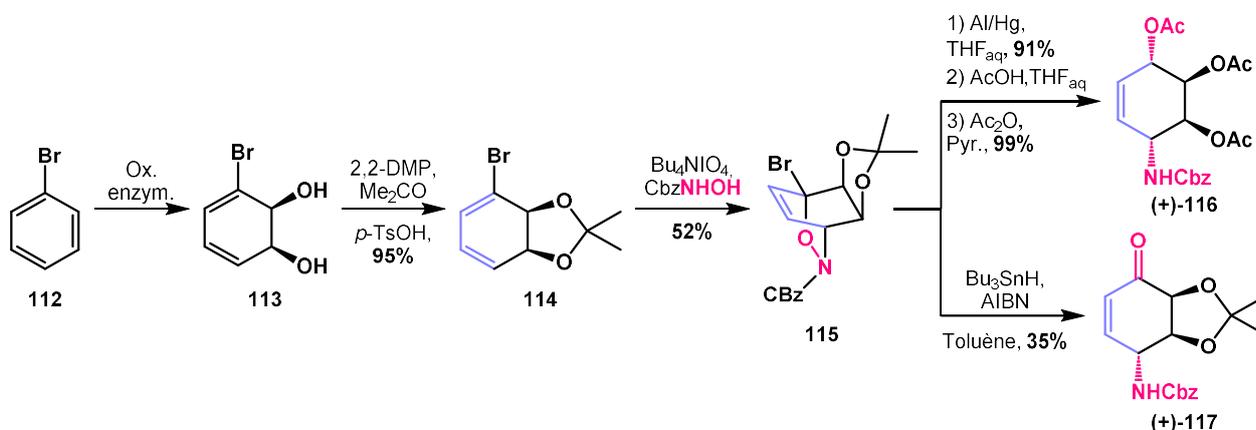


Schéma 36 : Synthèse de dérivés de la (+)-conduramine A1 par le groupe d'Hudlicky^{64,65}

Plus récemment, le groupe de Sarlah a développé en 2018 une synthèse permettant d'accéder à ces conduramines racémiques directement à partir du benzène sans biocatalyse enzymatique. Par exemple, la conduramine A1 racémique a été préparée en cinq étapes à partir du benzène grâce à une cycloaddition désaromatisante avec la 4-méthyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (MTAD, **20**) suivie d'une dihydroxylation conduisant au composé **118**. L'addition de *para*-toluène sulfonamide lors de cette transformation a été nécessaire afin d'accélérer l'hydrolyse de l'ester d'osmate. Après conversion des hydroxyles en acétonide, la cycloréversion a été réalisée en présence d'hydrazine à haute température, suivie de la nitroso Diels-Alder conduisant au cycloadduit **119**. Celui-ci est alors fragmenté pour donner après déprotection la conduramine A1 **90** en mélange racémique (Schéma 37).⁶⁶

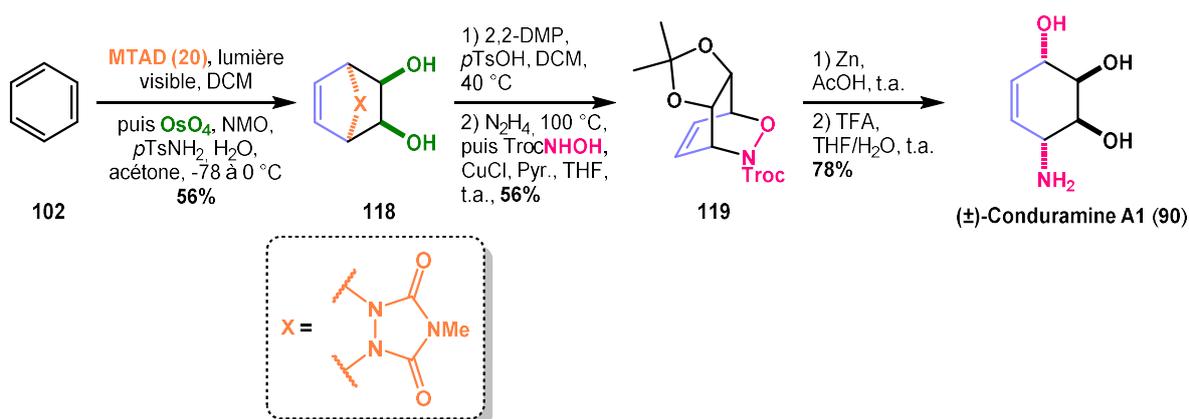


Schéma 37 : Synthèse de la conduramine A1 **90** par la méthode de Sarlah⁶⁶

Dans les années 2000, le groupe de Lewis s'est appuyé sur une étape clé de nitroso Diels-Alder énantiosélective, cette fois à partir d'un diène *ipso,ortho*-dihydrodiol protégé **120**, pour synthétiser des « inosamino acides », acides aminés dérivés d'inositols. Le diénophile acylnitroso, généré *in situ*

lors de la cycloaddition, réagit avec le diène substitué par un ester benzylique pour donner un mélange séparable des deux régioisomères **121** et **124**. Ceux-ci sont ensuite engagés dans une dihydroxylation sélective de la double liaison, conduisant respectivement aux intermédiaires **122** et **125**. L'hydrogénolyse de ces diols, suivie de la déprotection des acétonides, fournit les deux « inosamino acides » **123** et **126**. Ces produits possèdent six centres stéréogènes, tous contrôlés pendant la synthèse, et sont accessibles à partir du benzoate **120**, mettant en évidence l'utilité de ces substrats pour introduire de la complexité moléculaire (Schéma 38).^{67,68}

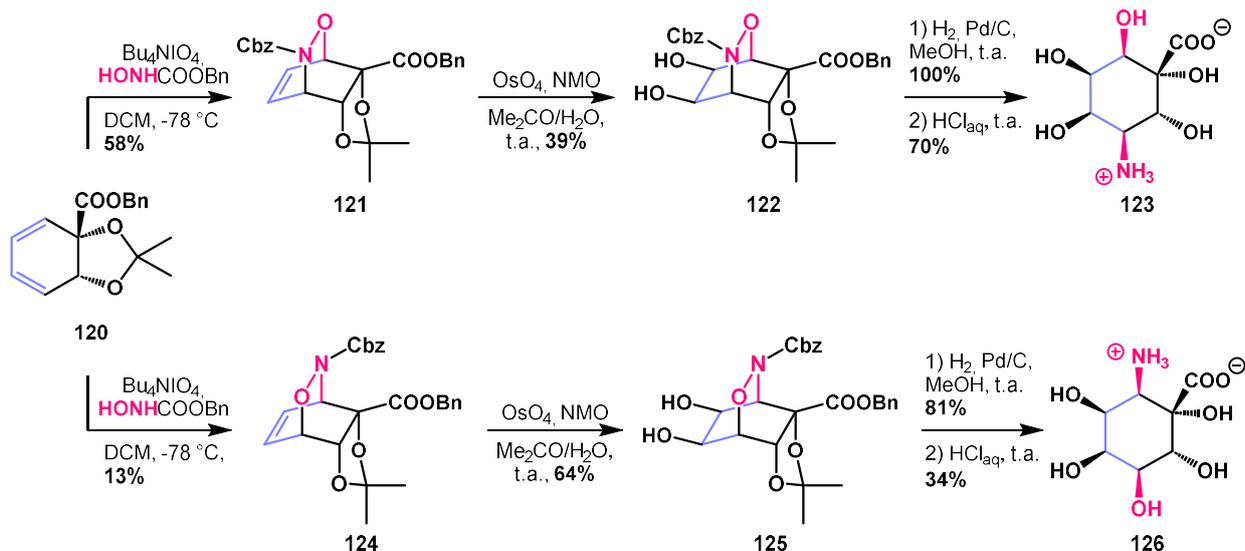


Schéma 38 : Synthèse d'inosamino acides par le groupe de Lewis^{51,67,68}

Même si la nitroso Diels-Alder est la cycloaddition [4+2] la plus utilisée pour former des aminocyclitols chiraux, d'autres hétéro Diels-Alder ont pu être incorporées dans des stratégies synthétiques de composés oxygénés chiraux. Quelques exemples de synthèses totales de cyclitols biologiquement actifs ont par exemple été reportés dans les années 90 entre l'arène 1,2-dihydrodiol **127** et l'oxygène singulet. Après traitement par une thiourée, l'adduit résultant **128** permet d'obtenir la cétone α,β -insaturée **129**. Finalement, après protection de l'alcool, la réduction sélective de la fonction carbonyle en présence de L-Sélectride suivie d'un traitement acide permet d'accéder au (-)-conduritol C **89a** (Schéma 39).^{69,70}

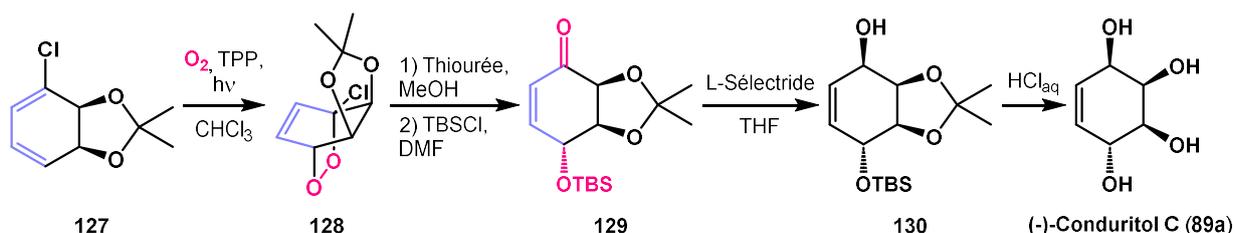


Schéma 39 : Synthèse énantiosélective du (-)-conduritol C grâce à une Diels-Alder avec l'oxygène singulet^{69,70}

❖ Synthèses totales d'alcaloïdes des Amaryllidacées

Le nombre de stratégies de synthèses permettant d'obtenir des petites molécules d'intérêt biologique a beaucoup progressé au fil des années. Cette évolution a poussé les chercheurs à étendre ces méthodologies afin d'accéder à des molécules plus complexes telles que les alcaloïdes.

Un bon nombre de squelettes d'aminocyclitols font partie intégrante de la structure de ces alcaloïdes, c'est pourquoi certains aminocyclitols ont été reportés comme intermédiaires de synthèse. La méthode pour synthétiser la conduramine A1 développée par le groupe d'Hudlicky a par exemple été reprise en 1992 par le même groupe pour accéder à des alcaloïdes plus complexes, et notamment la (+)-lycoridine **94**. Le même intermédiaire **115**, déjà formé lors de la synthèse de la conduramine A1 (Schéma 36), a été obtenu après une nitroso Diels-Alder énantiosélective. La fonction hydroxyle résultante de la fragmentation de la liaison N-O a par la suite été protégée par un silyle pour conduire au composé **131** avec 98% de rendement. L'amine est alors déprotonée puis convertie en amide en présence de chlorure de 2-bromopipéronyloyle **132** avec 77% de rendement. La fermeture de **133** a ensuite été réalisée par une procédure de Heck modifiée en présence de palladium acétate, de thallium acétate et de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane dans l'anisole avec 27% de rendement. Les sous-produits de cette réaction étant les produits issus de la coupure du silyle et de la *trans*-acétylation, ils ont tous pu conduire à la lycoricidine finale, ce qui augmente le rendement de l'étape de cyclisation à 70-80%. L'amide résultant est déprotégé pour former le composé **134** avec 99% de rendement qui conduit, après traitement par de l'acide trifluoroacétique, à la (+)-lycoridine **94** (Schéma 40).⁷¹

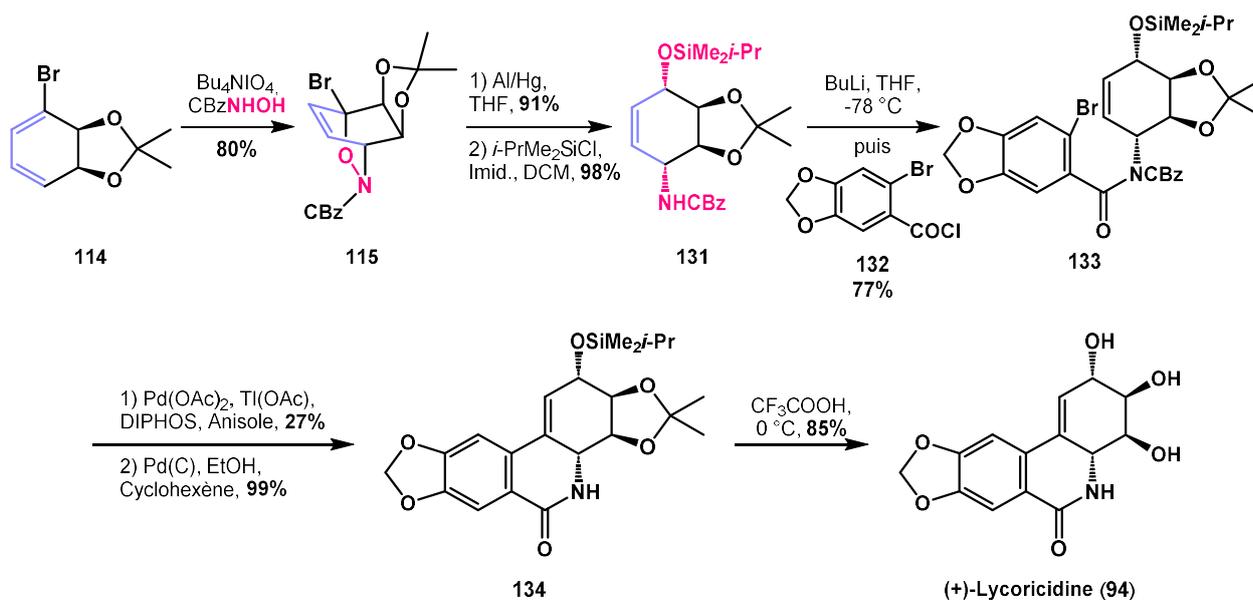


Schéma 40 : Synthèse énantiosélective de la (+)-lycoridine à partir de la (+)-conduramine A1⁷¹

La conduramine a une nouvelle fois été employée en 2015 en tant qu'intermédiaire dans la synthèse d'un autre alcaloïde de la famille des Amarillydacées, la (+)-10-aza-narciclasine **140**, toujours par le groupe d'Hudlicky. Après avoir appliqué la séquence réactionnelle de nitroso Diels-Alder suivie de la fragmentation de la liaison N-O, un couplage a été réalisé entre **135** et **136** (ce dernier a été préalablement synthétisé en dix étapes) pour conduire à l'amide **137**. Après protection de l'amine par un groupement Boc, la cyclisation a été effectuée grâce à un couplage de Heck pour former le composé **138**. Finalement, la (+)-10-aza-narciclasine **140** a été obtenue après déprotection totale de toutes les fonctions (**Schéma 41**).⁷²

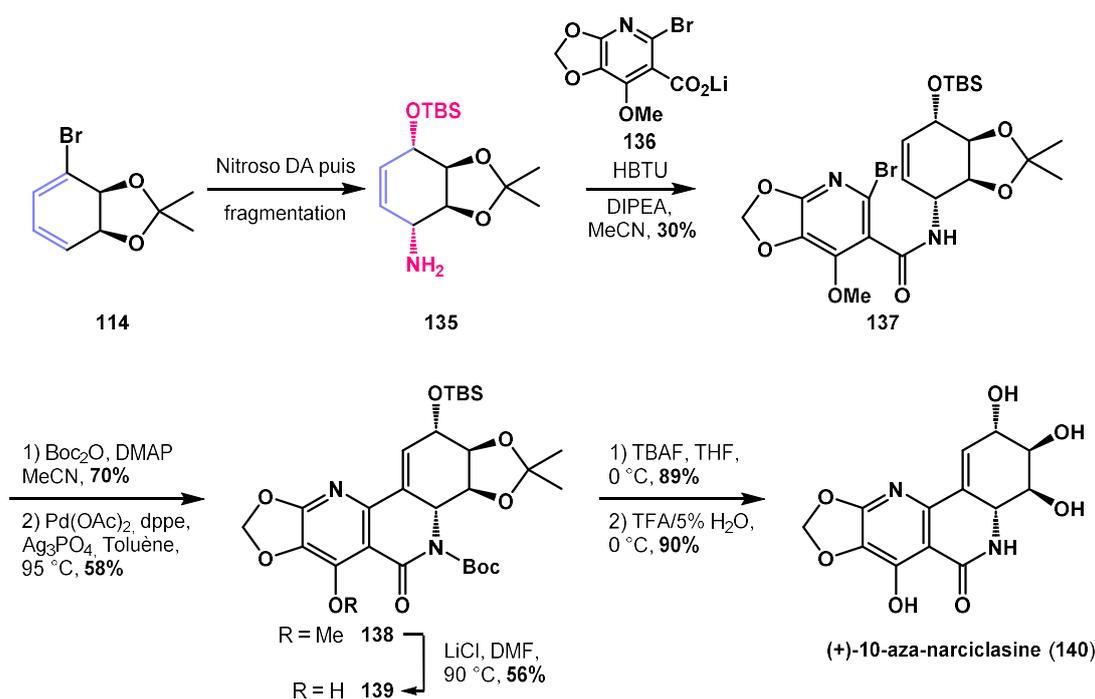


Schéma 41 : Synthèse énantiosélective de la (+)-10-aza-narciclasine **140**⁷²

La synthèse énantiosélective de la narciclasine employant la stratégie de nitroso Diels-Alder a été décrite pour la première fois en 1999. Après avoir été converti en acétonide, le diène 1,2-diol dibromé **142** a subi la cycloaddition avec le diénophile acylnitroso formé *in situ* pour obtenir l'oxazine **143** avec 70% de rendement. La réaction de Suzuki en présence de l'acide boronique **144** (synthétisé en quatre étapes avec 20% de rendement global à partir de la *o*-vanilline) a permis par la suite l'insertion du groupement aromatique. Notant déjà le produit d'ouverture du cycle lors de cette transformation, ces observations ont poussé les auteurs à ajouter directement le molybdène hexacarbonyle à la fin du couplage, permettant ainsi la coupure de la liaison N-O pour conduire au composé **145** avec 45% de rendement. La configuration du dernier carbone a ensuite été fixée après réduction sélective du carbonyle conduisant au composé **146**, suivie d'une inversion de configuration grâce à la réaction de Mitsunobu pour amener au composé **147**. La formation du composé **148** a

ensuite été permise après ouverture de l'acétonide et acétylation. Ensuite, une modification de la réaction de Bischler-Napieralsky a été effectuée pour fermer le dernier cycle de la cible et ainsi accéder au composé **149**. Finalement, les déprotections des groupements acétate et benzyle ont permis l'obtention de la (+)-narciclasine **93** en douze étapes. (Schéma 42).⁷³

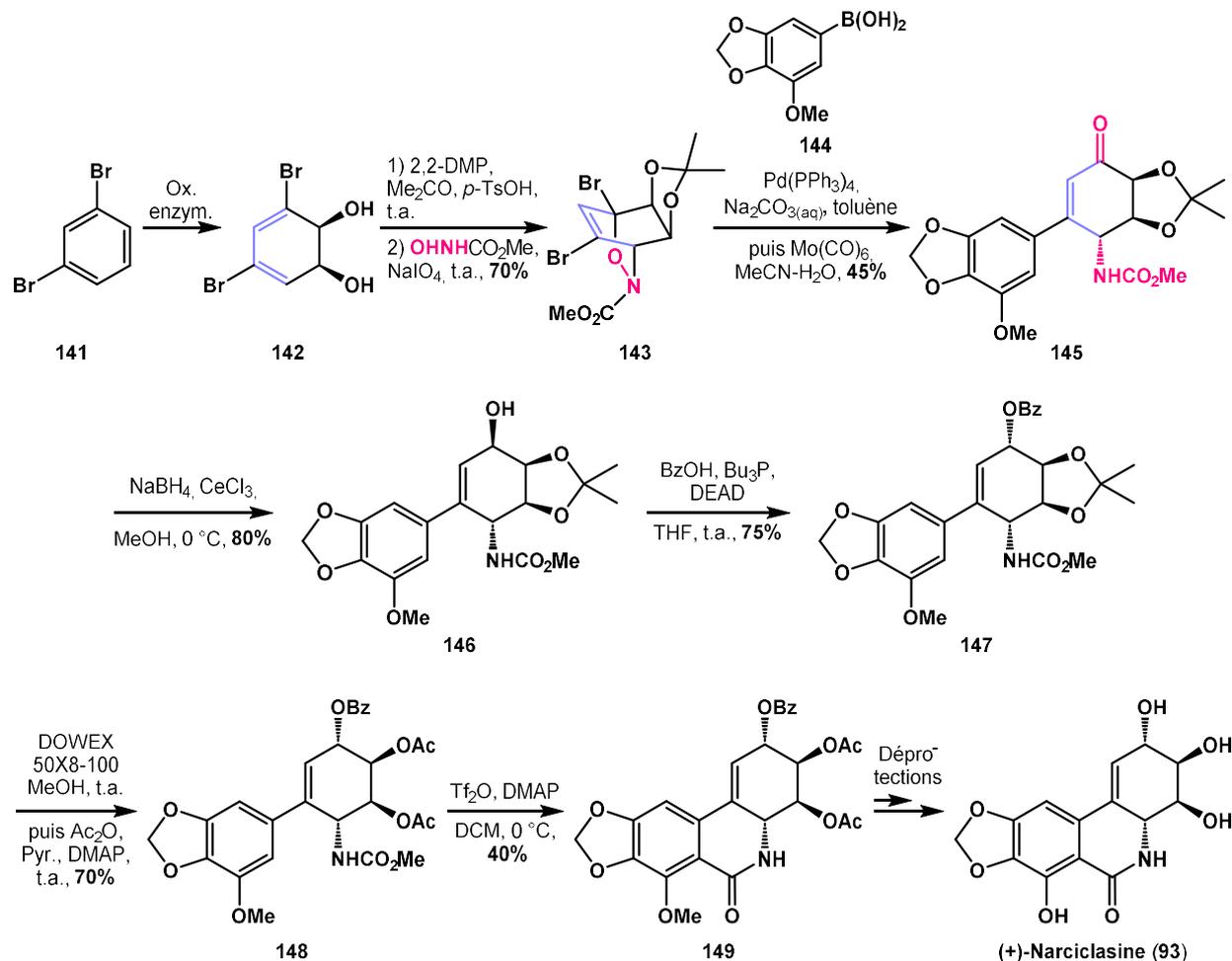


Schéma 42 : Synthèse énantiosélective de la (+)-narciclasine **93** par le groupe d'Hudlicky⁷³

En 2018, la 2-*epi*-narciclasine **150** a été extraite et identifiée pour la première fois en tant que molécule naturelle dans un extrait de *Galanthus sp.* Sa synthèse a également été reportée en cinq étapes à partir de la (+)-narciclasine **93** via l'intermédiaire carbonylé **151** (Schéma 43).⁶⁰

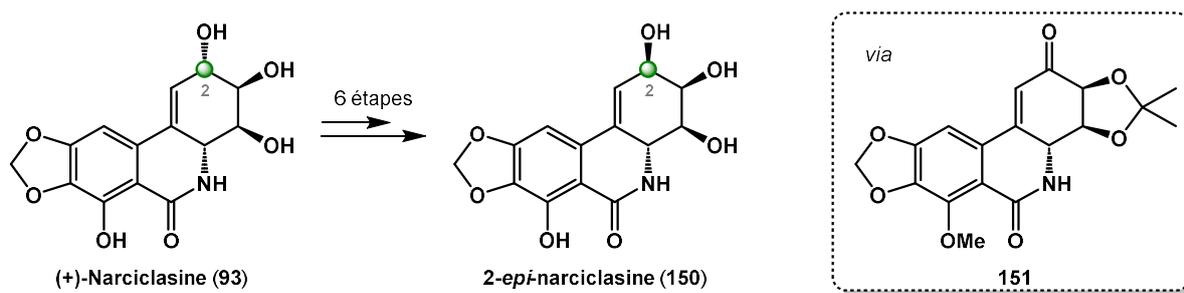


Schéma 43 : Synthèse totale de l'épipère en C-2 de la narciclasine⁶⁰

En 2017, Hudlicky a reporté une nouvelle stratégie permettant d'accéder à la (+)-pancratistatine **95** à partir d'un intermédiaire synthétique avancé **146** issu de la synthèse de la narciclasine *via* une étape de transposition réductrice de Myers⁷⁴ conduisant au composé **152**. La (+)-pancratistatine **95** a été synthétisée en quatorze étapes à partir du *meta*-dibromobenzène **141**, disponible dans le commerce (**Schéma 44**).⁷⁵

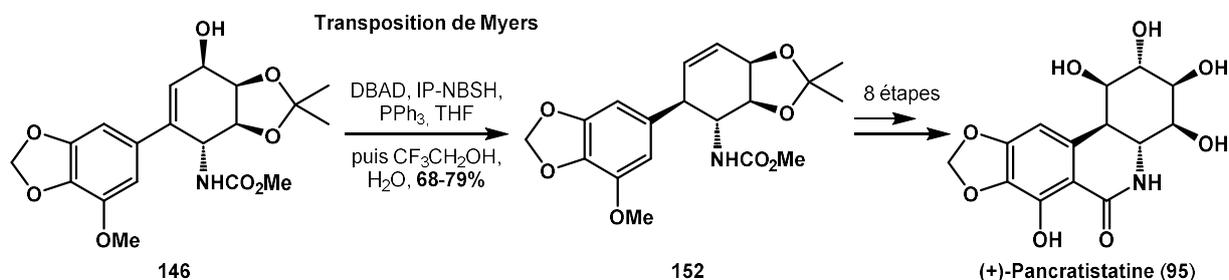


Schéma 44 : Synthèse formelle de la (+)-pancratistatine à partir d'un intermédiaire de la (+)-narciclasine⁷⁵

Le groupe d'Hudlicky ayant beaucoup apporté dans ce domaine de recherche, il a pu étendre cette méthodologie non plus à la formation de dérivés de cyclohexanes polyfonctionnalisés mais également à la synthèse de pyrrolidines polyhydroxylées. En effet, Hudlicky a reporté en 2014 la synthèse d'un iminosucre **161** à partir du diène *ipso,ortho*-dihydrodiol protégé **153**. La nitroso Diels-Alder a permis l'introduction de l'azote au sein de la structure et a conduit aux adduits **154** et **155** (ratio 3:1), qui n'ont pas été séparés. L'alcène résultant a été coupé par ozonolyse avant clivage de la liaison N-O réalisé en présence de molybdène hexacarbonyle pour donner le composé **158**. En présence de périodate de sodium, le composé cyclique **159** a été formé après acylation de l'hémiacétal intermédiaire. La déprotection du Boc suivie de la méthanolyse a conduit à l'hémiacétal libre. L'ouverture spontanée de cet hémiacétal a permis la formation de l'imine cyclique **160**. Enfin, l'hydrogénation et la déprotection des acétates ont permis d'accéder à un dérivé d'iminosucre **161** sous sa forme chlorhydratée (**Schéma 45**).⁷⁶

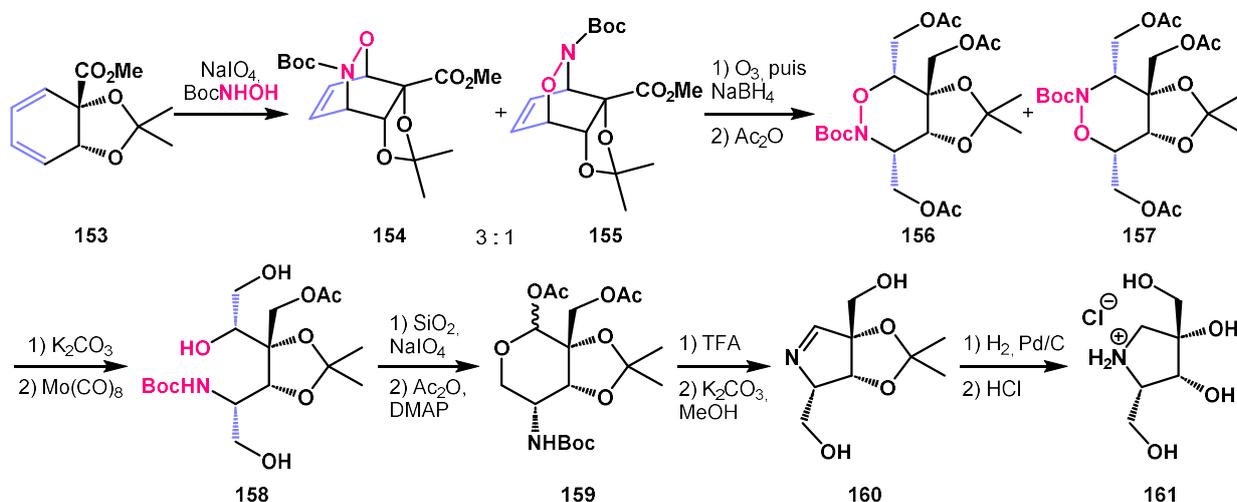


Schéma 45 : Synthèse énantiosélective de la pyrrolidine polyhydroxylée **161** par le groupe d'Hudlicky^{51,76}

Du fait de l'étendue des possibilités synthétiques employant ces dérivés de *cis*-1,2-dihydrocatéchol,⁷⁷ la volonté de notre laboratoire a été de considérer de nouvelles méthodes d'hétéro Diels-Alder en exploitant la réactivité d'un diène singulier et peu étudié, qui est l'oxyde de benzène.

2. L'oxyde de benzène

L'oxyde de benzène est un cyclohexa-3,5-diène 1,2-disubstitué qui possède l'avantage de présenter deux fonctions réactives : un diène et un époxyde. Ces caractéristiques induisent des propriétés et une réactivité propre, ce qui rend ce substrat attractif.

a. Généralités sur l'oxyde de benzène

C'est en 1967 que le groupe de Vogel a décrit pour la première fois l'oxyde de benzène **79** et en a étudié ses caractéristiques. Il a notamment prouvé que cette molécule existe en réalité sous la forme d'un équilibre tautomérique avec l'oxépine **162**, hétérocycle à sept chaînons moins stable que l'oxyde de benzène (**Schéma 46**).^{78,79}

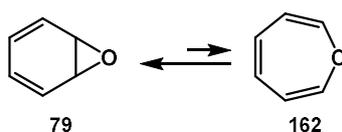


Schéma 46 : Équilibre tautomérique entre l'oxyde de benzène **79** et l'oxépine **162**^{78,79}

Comme ses analogues *cis*-1,2-dihydrocatéchols, l'oxyde de benzène peut être synthétisé par voie biosynthétique, cette fois-ci en présence d'une enzyme monooxygénase (**Schéma 47**). En général, les oxydes d'arènes obtenus sont peu stables et sont utilisés en tant qu'intermédiaires, par exemple pour accéder à des diènes *trans*-1,2-diols.⁸⁰

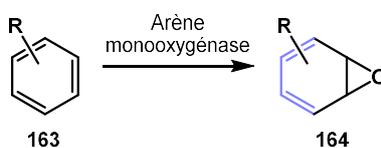


Schéma 47 : Synthèse de dérivés de l'oxyde de benzène en présence d'une enzyme monooxygénase⁸⁰

Une deuxième méthode de synthèse de ces composés a été reportée dans la littérature par le groupe de Vogel, repris ensuite par Gillard, permettant d'accéder à ces oxydes d'arènes par voie chimique en trois étapes. Le 1,4-cyclohexadiène **165** est dibromé sélectivement avant l'époxydation de **166** en présence d'acide *meta*-chloroperbenzoïque pour former le composé **167** avec 65% de rendement sur deux étapes. L'oxyde de benzène **79** est finalement obtenu avec 67% de rendement après une double élimination de bromure d'hydrogène initiée par une base, le DBU (**Schéma 48**).^{79,81,82}

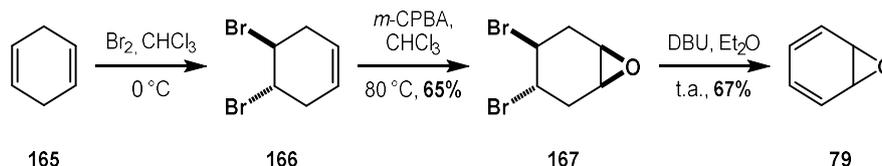


Schéma 48 : Synthèse chimique de l'oxyde de benzène employée par Gillard et Vogel^{81,82}

L'accès à des méthodes douces et directes pour la génération d'oxydes d'arènes est un challenge toujours d'actualité afin d'étendre les applications synthétiques de ces composés. En effet, le groupe de Sarlah a reporté récemment une méthode de synthèse d'oxydes d'arènes reposant sur l'époxydation directe de composés aromatiques. Après une première étape de cycloaddition en présence de MTAD **20** suivie par une époxydation catalysée au manganèse, l'adduit **168** est soumis à une cycloréversion en milieu basique afin d'obtenir l'oxyde de benzène **79** (**Schéma 49**). Cette méthode a été appliquée à une variété de composés aromatiques. Cependant, les oxydes d'arènes résultants ont été souvent engagés dans des fonctionnalisations ultérieures du fait de leur manque de stabilité.⁸³

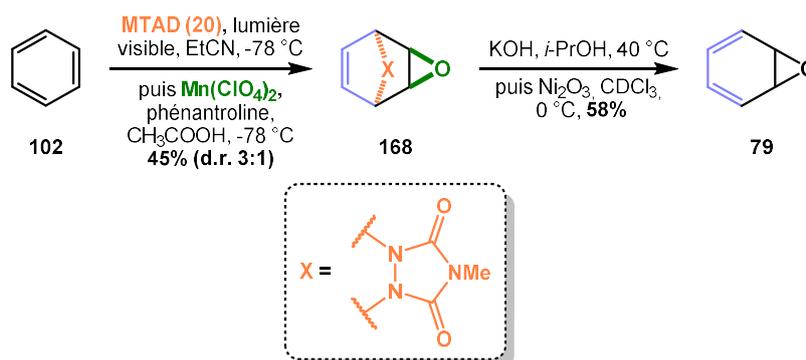


Schéma 49 : Synthèse de l'oxyde de benzène **79** par la méthode de Sarlah⁸³

Même si les méthodes de génération d'oxydes d'arènes ont été étudiées par quelques groupes au fil des années, le recours à ces oxydes d'arènes comme éléments de base en synthèse organique n'a pas encore été l'objet de recherches poussées.

b. Réactivité de l'oxyde de benzène et utilité en synthèse

Bien que le domaine d'étude reste sous-exploré, les propriétés et caractéristiques structurales de l'oxyde de benzène ont permis l'avancée des recherches à propos de la réactivité de ce composé.

Les oxydes d'arènes tels que l'oxyde de benzène étant connus pour être instables, ils subissent en général directement des réarrangements ou sont souvent piégés par des réactifs. En effet, en milieu acide, ils peuvent être soumis à une réaromatization spontanée conduisant au phénol correspondant après la migration 1,2 d'un hydrure, appelé « NIH-shift ».⁸⁴ De plus, ces oxydes d'arènes peuvent être

également sujets à des ouvertures nucléophiles de l'époxyde conduisant à des dérivés *trans*-dihydrodiols (**Schéma 50**).^{83,85-87}

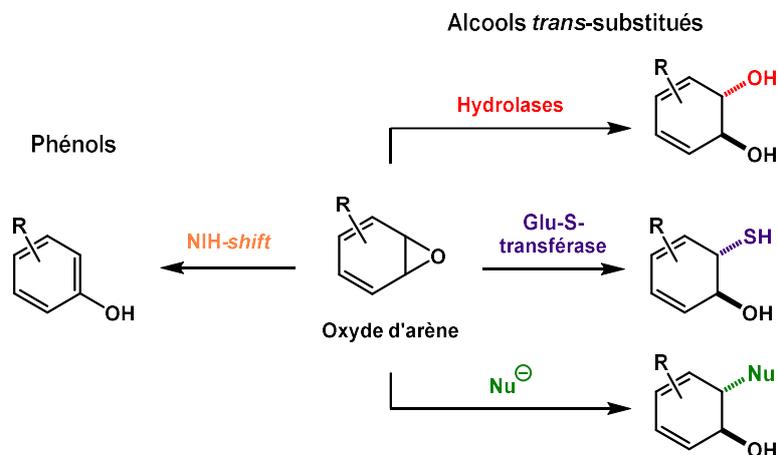


Schéma 50 : Fonctionnalisations ultérieures possibles du fait de l'instabilité des oxydes d'arènes^{83,85}

En plus de la fonction époxyde, les oxydes d'arènes présentent des doubles liaisons qui peuvent également induire des possibilités de fonctionnalisation.⁸⁸ En effet, ce diène peut réagir avec un diénophile pour former des adduits de Diels-Alder. Cette méthode peut être employée afin d'inhiber temporairement le caractère aromatique du benzène. La synthèse du barrelène **171** a notamment été reportée en 1997 en effectuant une cycloaddition de Diels-Alder entre le diénophile **169** et l'oxyde de benzène **79** conduisant à l'intermédiaire **170**. L'oxyde de benzène **79** est alors employé comme diène, et équivaut à un benzène réagissant directement comme un diène dans une cycloaddition (**Schéma 51**).⁸⁹

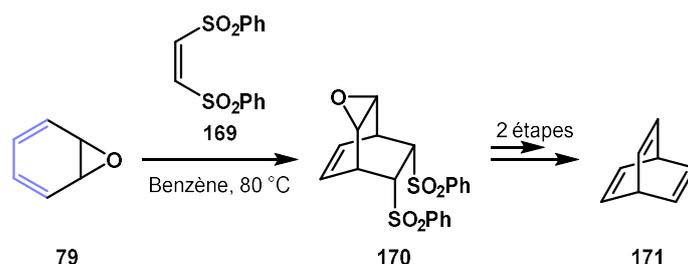


Schéma 51 : Synthèse du barrelène **171** employant la réactivité de l'oxyde de benzène⁸⁹

D'autres cycloadditions de Diels-Alder ont été reportées avec ce diène, principalement afin de piéger le substrat et d'étudier les sélectivités lors de ces réactions.^{82,90,91} En 1991, le groupe de Gillard a notamment observé que la réaction de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène **79** et le *N*-phénylmaléimide **172** conduisait systématiquement à un unique diastéréoisomère *endo* **173** issu de l'approche *anti* du diénophile vis-à-vis de l'époxyde (**Schéma 52**).⁸²

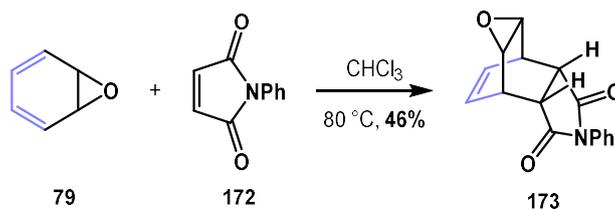


Schéma 52 : Diastéréosélectivité de la cycloaddition de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène et le *N*-phénylmaléimide⁸²

La même diastéréosélectivité a toujours été observée, quel que soit l'encombrement autour de l'époxyde (substituants $R \neq H$). Cette sélectivité totale a été rationalisée par des effets stériques. En effet, l'atome d'oxygène provoque une forte gêne stérique sur une des faces du diène, ce qui implique une attaque du diénophile toujours en *anti* de l'époxyde. Les substituants possibles portés par l'époxyde se trouvant dans le plan du diène, la face opposée à l'époxyde n'est quant à elle pas encombrée (**Figure 8**).⁸²

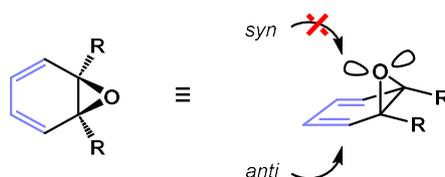


Figure 8 : Rationalisation de la diastéréosélectivité de la cycloaddition avec l'oxyde de benzène⁸²

Ces sélectivités faciales ont poussé les chercheurs à développer des méthodes de synthèse de molécules d'intérêt telles que les cyclitols. En 1990, une nouvelle approche racémique vers les conuritols a été décrite avec une étape clé de cycloaddition de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène **79** et l'oxygène singulet. La réduction de l'adduit **174** réalisée à la suite de cette étape a permis l'obtention du composé **175**, conduisant finalement au (\pm)-conuritol F **89b** après ouverture de l'époxyde en milieu acide (**Schéma 53**).^{88,92}

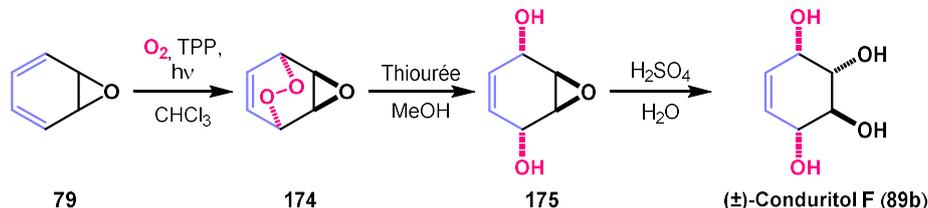


Schéma 53 : Synthèse racémique du conuritol F à partir de l'oxyde de benzène⁹²

De la même manière que les diènes *cis*-1,2-diols, l'oxyde de benzène peut aussi disposer de la particularité d'être un composé *meso* du fait de la présence d'un plan de symétrie coupant hypothétiquement l'époxyde en deux. Le diène étant alors symétrique, le problème de régiosélectivité ne se pose pas lors de la réaction de Diels-Alder. De plus, cette symétrie ajoute une nouvelle fois de

l'intérêt quant au potentiel synthétique de ce substrat et induit en particulier des possibilités de désymétrisation.

Ainsi, en 2018, l'oxyde de benzène a été impliqué dans une méthode de synthèse reportée par le groupe de Johnson et basée sur la formation d'un système tricyclique *meso*. Une cycloaddition de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène **79** et le *N*-benzylmaléimide **176** a permis la formation de l'adduit **177** avec 50% de rendement. L'ozonolyse de **177** a conduit aux diols **178** ou **179** après réduction en présence de borohydrure de sodium avec 98% de rendement. Après optimisation, le groupe de Johnson a pu observer une différence de diastéréosélectivité suivant le traitement de cette dernière étape. En effet, si la réaction est traitée par de l'eau, le produit *endo* **178** est obtenu. Tandis que si de l'acétone est ajoutée au milieu qui est agité pendant la nuit, c'est le produit *exo* **179**, favorisé thermodynamiquement, qui est formé (**Schéma 54**). Cette inversion a été rationalisée par la double épimérisation due à la base formée par réaction entre l'acétone et le borohydrure de sodium pendant le traitement.⁹³

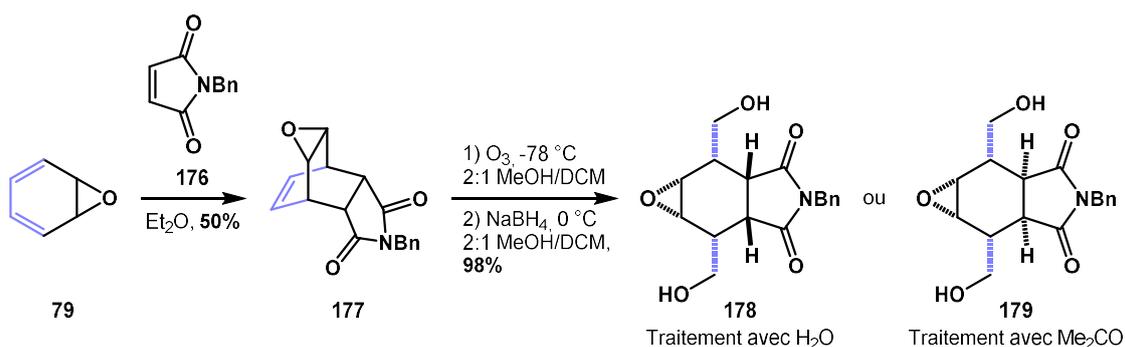


Schéma 54 : Formation de composés tricycliques *meso* à partir de l'oxyde de benzène⁹³

Cette méthode a conduit à la formation d'un produit tricyclique *meso* n'ayant jamais été préparé avant cette date et pourvu de six centres stéréogènes contigus. Le groupe de Johnson a alors montré l'utilité synthétique de ces molécules complexes en proposant plusieurs réactions de désymétrisation énantiosélective, allant de l'ouverture d'époxyde à l'acylation asymétrique d'un hydroxyle.⁹³

Ce sont les possibilités de développement méthodologique autour de la réactivité de l'oxyde de benzène ainsi que la sous-exploration de son potentiel synthétique qui ont principalement motivé ces travaux de thèse. En plus de s'intéresser à la capacité de cet oxyde d'arène à réagir en tant que diène dans les cycloadditions de Diels-Alder, cette thèse repose sur l'étude d'une séquence réactionnelle incluant une fragmentation des adduits résultants.

III. FRAGMENTATION DE PRODUITS DE CYCLOADDITION

Si les produits de cycloaddition, notamment issus d'hétéro Diels-Alder, sont aussi souvent utilisés en tant que précurseurs de molécules naturelles, c'est en général parce que la fragmentation des cycloadduits permet l'accès à une complexité moléculaire attrayante. Au fil des années, plusieurs méthodes de fragmentation des adduits de Diels-Alder ont été reportées telles que les rétro Diels-Alder, les coupures réductrices d'une liaison hétéroatome-hétéroatome ou encore les éliminations (Schéma 55).⁹⁴

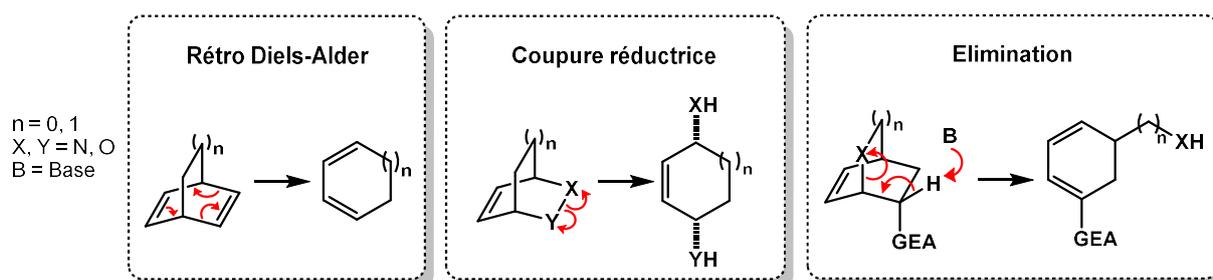


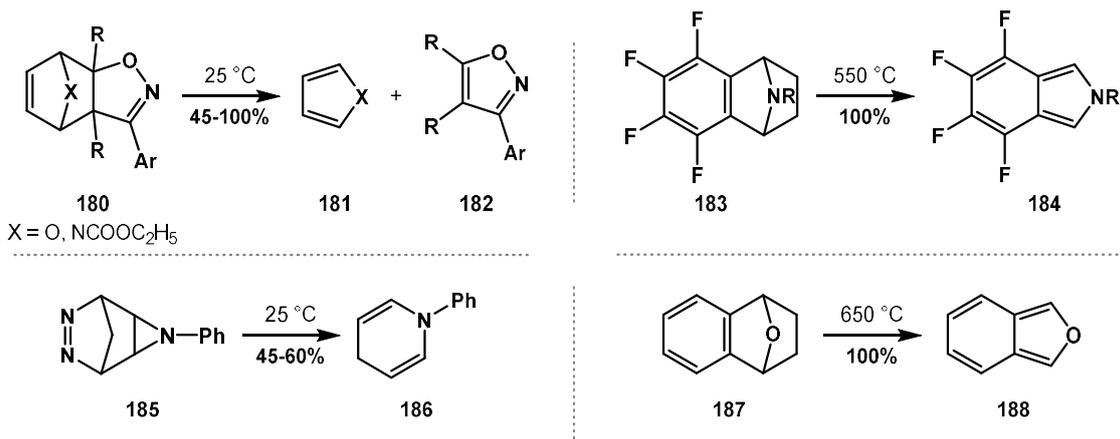
Schéma 55 : Méthodes de fragmentation de produits de cycloaddition

1. La rétro Diels-Alder

La méthode de fragmentation la plus connue et la plus historiquement employée est la méthode de rétro Diels-Alder. En effet, au moment de la découverte de la cycloaddition [4+2], Diels et Alder ont également observé la dissociation des adduits formés au-dessus de 125 °C.² Cette publication a été le point de départ de nombreux travaux autour de la réaction de Diels-Alder (voir Chap.1, partie I) mais a aussi été à l'initiative d'études sur la rétro Diels-Alder.⁹⁵

Cette méthode de fragmentation est une réaction thermique qui rend compte de la réversibilité de la Diels-Alder, c'est-à-dire qu'il suffit de chauffer les adduits pour obtenir la coupure des liaisons. Bien que les conditions que nécessite la rétro Diels-Alder soient dures, le champ d'application de cette stratégie est en théorie immense du fait de sa simplicité technique.⁹⁵⁻⁹⁸

La Diels-Alder pouvant être employée pour masquer la réactivité de certaines fonctions, la rétro Diels-Alder peut quant à elle permettre de la rétablir. En ce sens, la rétro Diels-Alder est utilisable dans diverses stratégies de synthèse car elle peut être exploitée afin de créer ou régénérer une insaturation, de manière sélective. Des hétérocycles aromatiques peuvent ainsi être formés à partir de substrats ayant subi une rétro Diels-Alder (Schéma 56).⁹⁶

Schéma 56 : Formation d'hétérocycles par rétro Diels-Alder⁹⁹

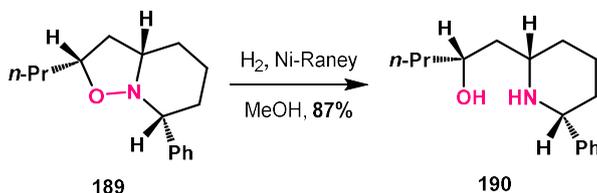
Malgré la popularité de la rétro Diels-Alder, la coupure réductrice est la méthode la plus répandue pour fragmenter une liaison entre deux hétéroatomes.

2. Les méthodes de coupure réductrice

Une multitude de réactions de fragmentation ont été reportées dans la littérature mais, compte tenu des centres d'intérêt du laboratoire, uniquement les fragmentations de liaisons entre hétéroatomes seront traitées, les coupures de liaisons N-O et N-N étant les plus documentées.

a. Liaison N-O

Classiquement, la liaison N-O peut être réduite par hydrogénation catalytique en présence de palladium/charbon,^{100,101} d'hydroxyde de palladium sur charbon,^{100,101} de dioxyde de platine¹⁰² ou encore de nickel de Raney.¹⁰³ Le groupement hydroxylamine (cyclique ou acyclique) est alors réduit en aminoalcool correspondant (Schéma 57). L'inconvénient de cette méthode est son incompatibilité avec la présence de doubles liaisons ou de groupements benzyliques sur le substrat. Il est à noter que dans le cas présenté ici, la résistance de la liaison benzylique n'a pas été commentée par les auteurs.

Schéma 57 : Coupure de la liaison N-O d'une hydroxylamine par hydrogénation¹⁰³

Pour les substrats sensibles aux conditions d'hydrogénation, le diiodure de samarium constitue une bonne alternative car c'est une méthode douce et tolérante vis-à-vis des groupements

fonctionnels (**Schéma 58**). De la même manière, elle peut être appliquée à des hydroxylamines cycliques et acycliques et est, quant à elle, compatible avec les doubles liaisons et éthers benzyles.^{104,105}



Schéma 58 : Coupure de liaison N-O d'une hydroxylamine en présence de diiodure de samarium^{104,105}

L'emploi de zinc en présence d'acide acétique conduit également à la fragmentation d'hydroxylamine en aminoalcool correspondant. Malgré la nécessité d'un large excès de zinc ainsi que des températures élevées, cette méthode est elle aussi compatible avec les fonctions sensibles aux conditions d'hydrogénation.^{103,106,107}

D'autres métaux ont été utilisés pour la fragmentation de ce type de liaison, notamment le titane (III). Ces espèces peuvent être générées *in situ* après réduction de titane (IV) avec un réactif de Grignard ou avec du zinc (**Schéma 59**).^{108,109}

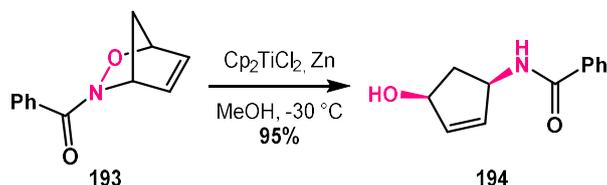


Schéma 59 : Coupure de liaison N-O d'une hydroxylamine en présence de titane (III) généré *in situ*^{108,109}

Un bon nombre d'autres méthodes ont été décrites avec divers métaux réducteurs comme le lithium,¹¹⁰ les alliages de nickel et d'aluminium¹¹¹ ou encore les amalgames d'aluminium ou de sodium.¹¹² De plus, l'hexacarbonyle de molybdène a été beaucoup utilisé pour l'ouverture d'hydroxylamines cycliques, grâce à l'insertion du molybdène dans la liaison N-O (**Schéma 60**).¹¹³⁻¹¹⁶

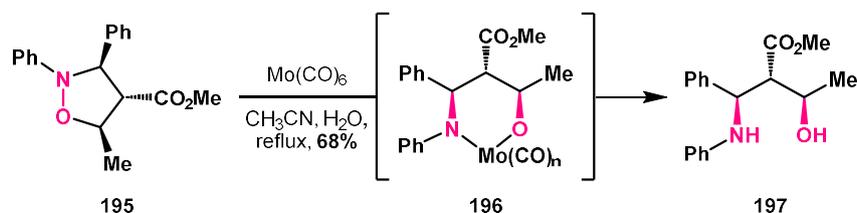


Schéma 60 : Coupure de liaison N-O d'une hydroxylamine cyclique en présence de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ¹¹³⁻¹¹⁵

Finalement, l'emploi d'hydrures tels que l'aluminohydrure de lithium a aussi permis la réalisation de ce type de fragmentation. Dans le cas d'hydroxylamines cycliques, l'activation par alkylation de l'azote facilite la coupure de la liaison N-O (**Schéma 61**).^{117,118}

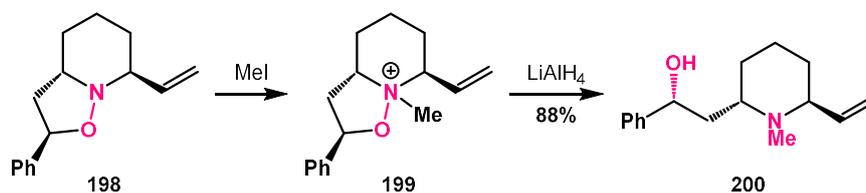


Schéma 61 : Coupure de liaison N-O d'une hydroxylamine cyclique *via* un sel d'ammonium¹¹⁷

b. Liaison N-N

Des méthodes réductrices similaires ont pu être appliquées pour la coupure des liaisons N-N.¹¹⁹ La coupure réductrice des hydrazines en amines correspondantes a été beaucoup décrite avec des conditions d'hydrogénolyse employant divers catalyseurs tels que le palladium sur charbon¹²⁰, le dioxyde de platine^{121,122} et le nickel de Raney¹²³. L'hydrogénolyse avec des métaux dissous tels que Li/NH₃¹²⁴ ou Na/NH₃¹²² a été reportée en particulier pour la réduction des *N*-acylhydrazines, fonctions pour lesquelles les conditions classiques d'hydrogénolyse fonctionnent rarement. Il est intéressant de noter que dans ces conditions, la fonction époxyde n'est pas affectée (**Schéma 62**).¹²²

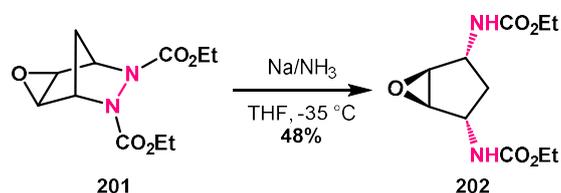


Schéma 62 : Coupure réductrice de la liaison N-N en présence de Na/NH₃¹²²

De la même manière que pour la liaison N-O, la liaison N-N des hydrazines a pu être fragmentée grâce à l'utilisation de réducteurs de type métaux tels que le diiodure de samarium¹²⁵⁻¹²⁸ ou le trichlorure de titane.¹²⁹

3. Les méthodes d'élimination

D'autres méthodes ont été reportées, proposant des versions alternatives aux coupures réductrices, principalement afin d'étendre le champ d'application de ces stratégies à des substrats contenant des groupements fonctionnels sensibles.

a. Liaison N-O

Les coupures oxydantes de la liaison N-O d'hétérocycles tels que les isoxazolidines permettent l'accès à des produits différents des produits issus de coupures en conditions réductrices. Dans ce cas, l'oxydation de l'azote de l'isoxazolidine **203** en présence d'acide *meta*-chloroperbenzoïque conduit à l'intermédiaire *N*-oxyde **204**, qui subit directement la coupure de la liaison N-O pour former une nitrone **205** (Schéma 63).⁹⁴ Dans ce type de méthode, l'oxydant permet d'activer l'atome d'azote afin d'initier la fragmentation de la liaison souhaitée.

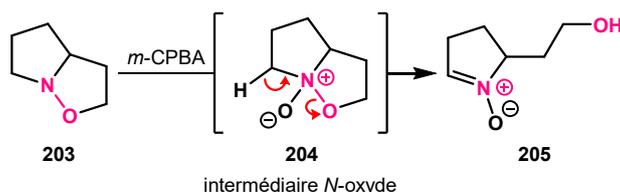


Schéma 63 : Schéma général de coupure oxydante d'une isoxazolidine⁹⁴

L'atome d'azote des liaisons N-O peut également être activé par d'autres moyens en vue d'entraîner la coupure de la liaison. Il y a quelques années, notre groupe a décrit une fragmentation *in situ* de la liaison N-O pendant une réaction de nitroso Diels-Alder entre un diénophile acétoxy-nitroso et plusieurs diènes.^{25,26} L'étude approfondie de cette observation nous a conduit à reporter en 2008 une nouvelle méthode douce de fragmentation en conditions non-réductrices et aqueuses. Cette méthode repose sur la condensation de la dihydrooxazine **46**, formée après une nitroso Diels-Alder, avec le 1,3-dithiolane-2-carboxaldéhyde **206** en conditions acides pour obtenir le composé **207** via l'intermédiaire énamine **208** (Schéma 64).¹³⁰

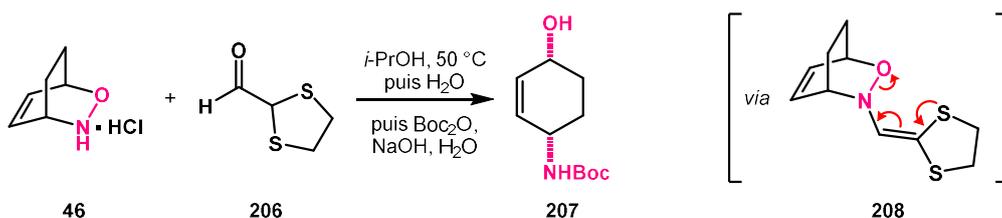


Schéma 64 : Méthode douce de fragmentation en milieu acide développée au laboratoire¹³⁰

Au vu de l'importance de l'hétéroatome dans l'intermédiaire énamine, cette méthode a par la suite été étendue à l'utilisation d'aldéhydes plus simples, tels que le 2,2-diméthoxyacétaldéhyde. Lorsque les mêmes conditions ont été appliquées, un mélange de produits résultant de la fragmentation a été observé. Après une optimisation des conditions, cette étude a conduit à l'établissement d'une méthode douce de fragmentation dépendant du pH du milieu. En effet, en milieu acide, une épimérisation du centre stéréogène porté par l'amide a été observée (composé **211**), tandis que c'est l'hémiacétal **210** qui a été formé en milieu basique (Schéma 65).¹³¹

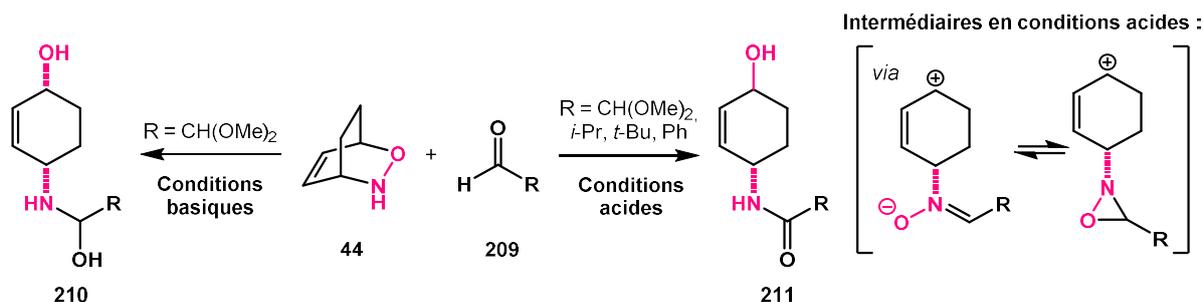


Schéma 65 : Méthode douce de fragmentation des dihydrooxazines en fonction du pH¹³¹

Il est également possible de couper la liaison N-O d'un hétérocycle issu de la cycloaddition d'un arylnitroso avec un diène, et la méthode a été décrite en 2010 par le groupe de Yang et Miller. L'activation de la liaison N-O a lieu grâce à la présence d'un acide de Lewis dans un solvant protique. Ainsi, la coordination du triflate d'indium à l'adduit **212** conduit à l'ouverture de celui-ci ainsi qu'à la substitution nucléophile aromatique d'un hydrogène avec le solvant protique. Cette transformation permet d'obtenir des dérivés d'1,4-aminoalcool tels que les composés **214** et **215**. L'utilisation de chlorure de cuivre à la place du triflate d'indium a permis uniquement la fragmentation réductrice de la liaison N-O sans substitution nucléophile aromatique pour former l'aminoalcool **213**. Cette observation a permis de déduire que la capacité de l'acide de Lewis à se coordonner à l'adduit est un point important de la réaction (Schéma 66).¹³²

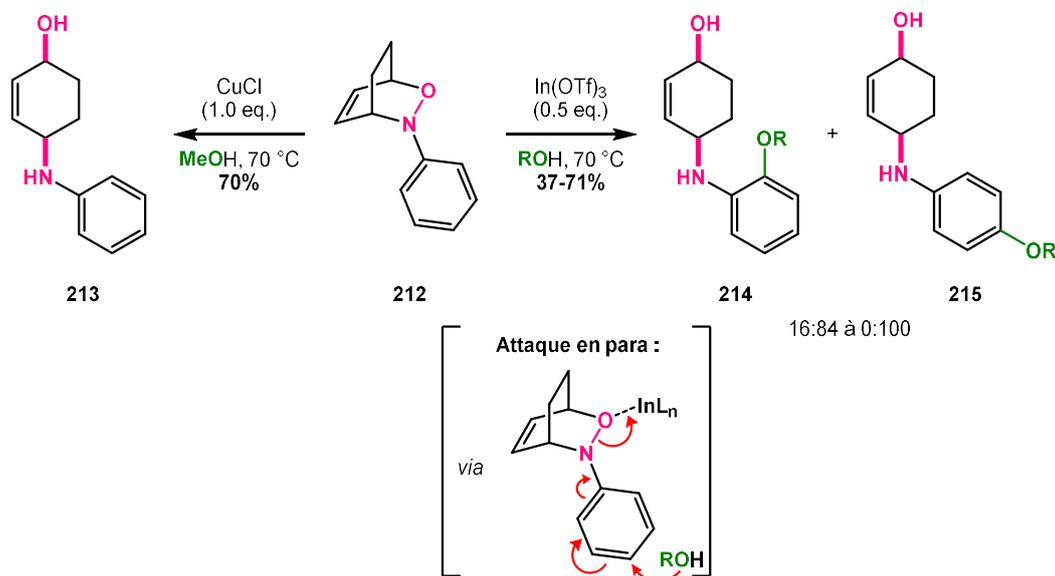


Schéma 66 : Coupure de la liaison N-O en présence de sel de cuivre (I) ou d'un acide de Lewis dans un milieu protique¹³²

Des processus rédox ont également été décrits comme étant des méthodes douces de fragmentation de liaison N-O. Dans ce cas, ces méthodes conduisent à la formation de dérivés aminocarbonylés ou aminocarboxylés après une oxydation de l'alcool intermédiaire. Les

dihydrooxazines issues de nitroso Diels-Alder telles que **216** sont transformées en γ -aminoaldéhydes (composé **217**) après quaternarisation de l'azote suivi d'un traitement basique (Schéma 67).¹³³

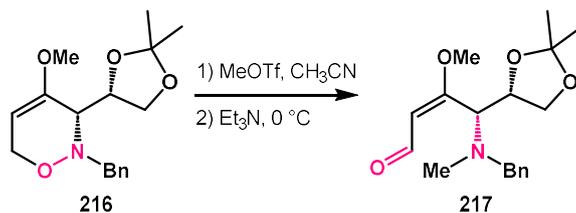


Schéma 67 : Coupure de la liaison N-O par un processus rédox¹³³

b. Liaison N-N

Des méthodes non-réductrices ont été reportées pour la fragmentation des liaisons N-N. Toutefois, ces réactions n'ont pas été effectuées sur des produits de cycloaddition. Entre autres, le traitement d'hydrazides variées avec des peracides a permis la formation d'amides correspondants après *N*-oxydation du substrat. Les peracides utilisés sont généralement le monoperoxyphthalate de magnésium hexahydraté (MMPP.6H₂O) ou l'acide *meta*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), et la réaction se fait dans un solvant protique comme le méthanol (Schéma 68).^{134,135}

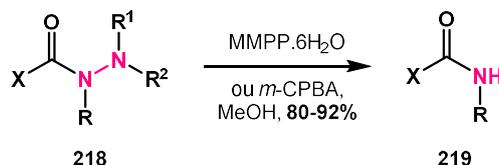


Schéma 68 : Schéma général d'une coupure oxydante de la liaison N-N d'une hydrazide^{134,135}

La coupure de la liaison N-N a également pu être assistée, non pas par une oxydation de l'azote, mais par la présence d'un carbanion avec une *N,N'*-diacyl hydrazine. La première étape est l'alkylation de l'azote avec un bromoester ou une bromocétone, puis un traitement basique fournit l'amine correspondante après une réaction d'élimination (Schéma 69).^{136,137}

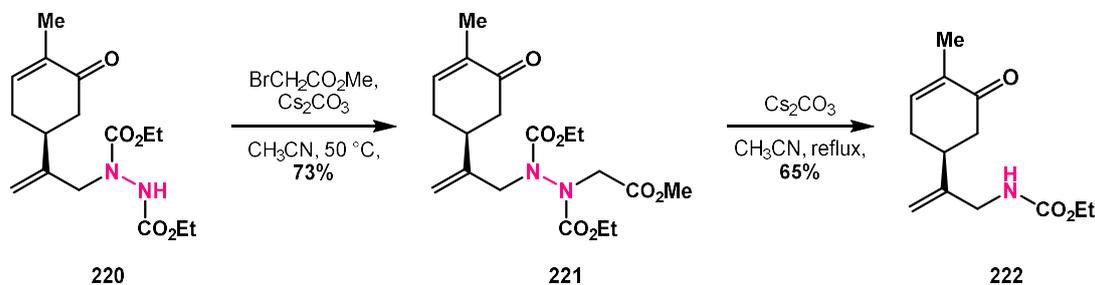


Schéma 69 : Coupure de la liaison N-N en conditions basiques assistée par un carbanion¹³⁷

Les méthodologies qui impliquent une élimination entraînant la fragmentation ont également pu s'étendre aux conditions acides avec l'utilisation d'acide chlorhydrique en milieu aqueux

(Schéma 70). Ces méthodes ont pu être employées dans le cas où les substrats sont sensibles en milieu basique. Par exemple, avec le substrat **223**, les auteurs ont remarqué que des conditions basiques entraînaient la formation de la pyridine après fragmentation de la liaison N-N.¹³⁸

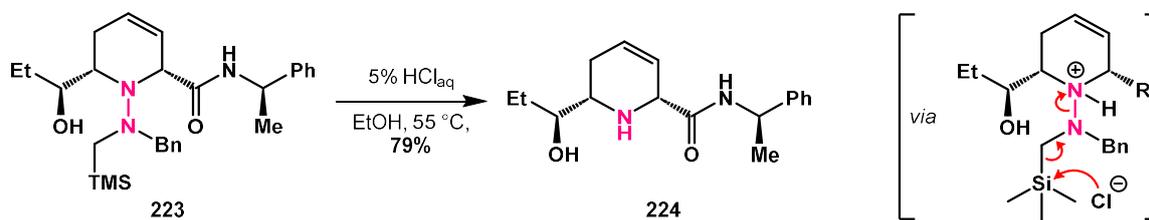


Schéma 70 : Coupure de la liaison N-N en conditions acides¹³⁸

Afin d'obtenir des amines après coupure d'hydrazines, des méthodes radicalaires¹³⁹ ou des méthodes d'activation photochimique^{140,141} sont aussi possibles.

L'intérêt toujours actuel de ces méthodes de fragmentation est justifié par l'accès à la diversité moléculaire. De ce fait, il reste nécessaire de développer de nouvelles stratégies initiant la coupure d'une liaison entre deux hétéroatomes. Les domaines d'expertise ainsi que les études préliminaires du laboratoire ont permis d'envisager le développement d'une nouvelle séquence réactionnelle de cycloaddition/fragmentation et c'est dans cet objectif que s'inscrivent ces travaux de thèse.

IV. DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE METHODOLOGIE DE CYCLOADDITION/FRAGMENTATION

1. Etudes préliminaires

Depuis de nombreuses années, notre laboratoire est impliqué dans la synthèse de molécules naturelles d'intérêt. Dans ce contexte, les recherches autour des stratégies synthétiques de ces produits naturels ont conduit notre groupe à s'intéresser au développement de nouvelles méthodologies de synthèse. La cycloaddition de Diels-Alder a été ainsi envisagée au sein du laboratoire car c'est un outil intéressant répondant à cette problématique. La nitroso Diels-Alder s'est notamment révélée être une méthode de choix afin d'obtenir des 3,6-dihydro-1,2-oxazines, motifs à la base de multiples molécules biologiquement actives.

Bien que la régiosélectivité de la nitroso Diels-Alder ait été étudiée au sein de différents groupes au fil des années, notre laboratoire a pu participer à ces études en reportant des travaux concernant la régio- et stéréosélectivité de ces réactions avec différents diènes, cycliques ou

acycliques.^{142,143} Notre groupe a également pu introduire l'utilisation des dérivés acétoxynitroso, substitués des α -chloronitroso, en tant que diénophiles pour ces cycloadditions (**Schéma 71**).^{25,26}

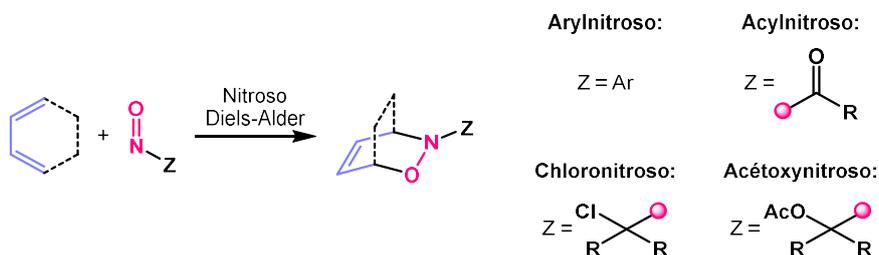


Schéma 71 : Schéma général de la nitroso Diels-Alder

En considérant le potentiel de ces dihydrooxazines comme précurseurs de produits naturels, les centres d'intérêts du laboratoire se sont en parallèle développés autour de l'étude de la coupure de la liaison N-O. Plusieurs méthodes de fragmentation ont ainsi été reportées par notre groupe, incluant des stratégies de coupure de liaison N-O dans des conditions douces, non-réductrices (voir Chap. 1, partie III-3.).^{25,26,130,131}

Fort de ces expertises, notre groupe a souhaité intégrer les nitroso Diels-Alder au sein de différents projets de synthèses de produits naturels. Dans le contexte, nous nous sommes intéressés aux cycloadditions de l'oxyde de benzène dans la mesure où cette réaction conduirait à des produits fonctionnalisés pouvant eux-mêmes être précurseurs de nouveaux composés, la fonction époxyde pouvant être ouverte par des nucléophiles, et ceci avant ou après coupure N-O. En conséquence, nous avons souhaité étudier la séquence cycloaddition-coupure N-O de l'oxyde de benzène comme nouvel outil synthétique (**Schéma 72**).¹⁴⁴

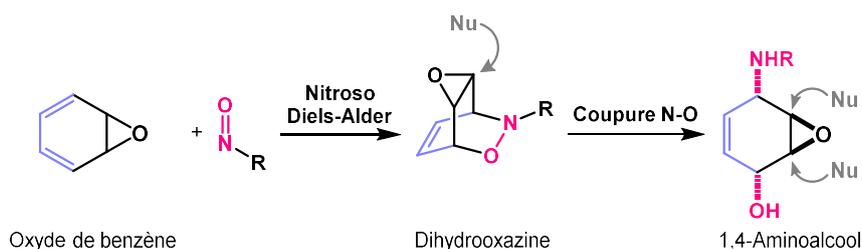


Schéma 72 : Nouvelle séquence réactionnelle de cycloaddition/fragmentation

L'oxyde de benzène a été synthétisé selon la méthode de Vogel et Gillard^{81,82}, et directement engagé dans la cycloaddition avec divers diénophiles nitroso formés *in situ* à partir de l'hydroxylamine correspondante. Plusieurs dihydrooxazines ont pu être formées de manière totalement diastéréosélective avec des rendements compris entre 59 et 67% sur deux étapes (**Schéma 73**). Ainsi, notre groupe a reporté pour la première fois l'utilisation de l'oxyde de benzène en tant que diène dans des réactions de nitroso Diels-Alder. Il est à noter que les sélectivités faciales observées sont en accord

avec la littérature, c'est-à-dire que l'approche du diénophile se fait uniquement en *anti* de la fonction époxyde.¹⁴⁴



Schéma 73 : Cycloadditions de nitroso Diels-Alder employant l'oxyde de benzène¹⁴⁴

Après avoir étudié la nitroso Diels-Alder, notre groupe s'est penché sur l'étude de la réactivité de ces cycloadduits. Plusieurs essais d'addition de nucléophiles sur l'époxyde ont été tentés, sans succès. De manière inattendue, la réaction du méthyllithium sur le cycloadduit **227** n'a pas conduit à l'ouverture de l'époxyde mais à un mélange de produits au sein desquels la liaison N-O a été rompue et un groupement méthyle a été ajouté. Les deux produits **229** et **230** ont été obtenus sous forme d'un unique diastéréoisomère dans chacun des cas (**Schéma 74**).¹⁴⁴ La configuration relative des centres stéréogènes a été prouvée pour le produit **229a** grâce à une analyse du produit cristallisé par diffraction rayons X. Pour le produit **230a**, la configuration relative du carbone porté par le méthyle a quant à elle été proposée en considérant une approche *anti* par rapport au substituant hydroxyle voisin.

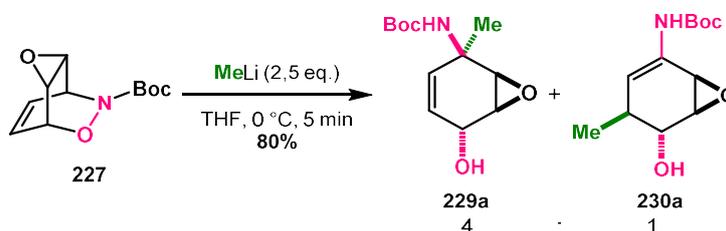


Schéma 74 : Traitement de la dihydrooxazine **227** par le méthyllithium¹⁴⁴

Un mécanisme expliquant la formation de ces produits de fragmentation a été proposé par notre groupe. La coordination du méthyllithium sur le groupement carbonyle porté par l'azote facilite la déprotonation du carbone voisin situé à la jonction des cycles. Cette déprotonation conduit à la β -élimination permettant la coupure de la liaison N-O et la formation de l'intermédiaire *N*-acylimine conjugué, lequel subit l'attaque nucléophile d'un deuxième équivalent de méthyllithium soit selon une addition 1,2, soit selon une addition 1,4. Dans le premier cas, l'attaque du nucléophile a lieu en *anti* de l'époxyde, conduisant à un unique diastéréoisomère (**Schéma 75**). Il est également intéressant de noter que la fonction époxyde est préservée pendant cette réaction, et que son ouverture par le réactif organolithien n'a jamais été observée.¹⁴⁴

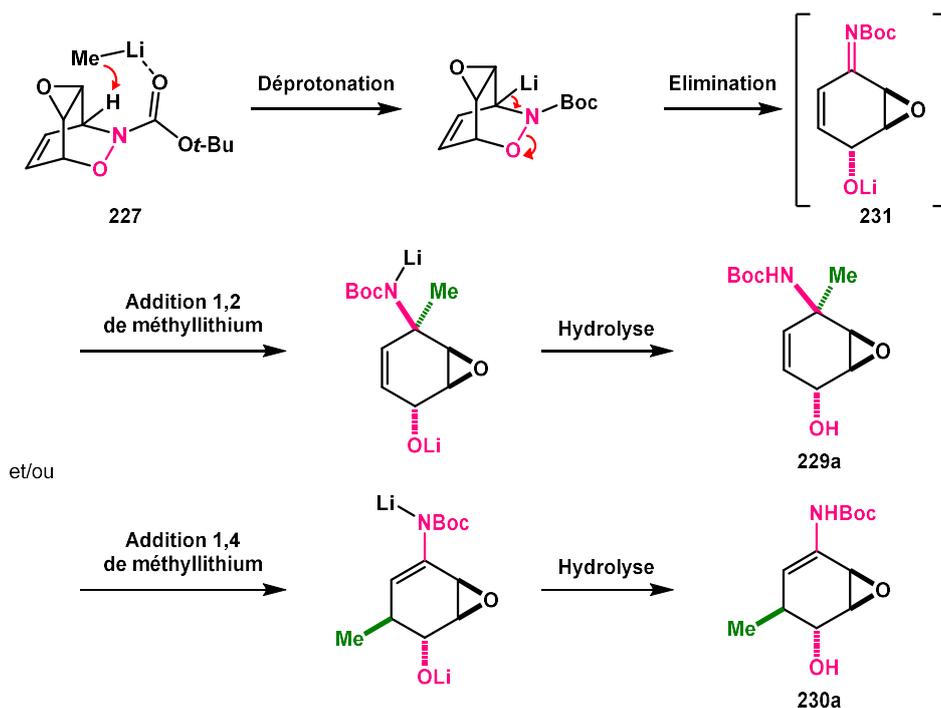


Schéma 75 : Proposition de mécanisme pour la fragmentation de **227** en présence de méthyllithium¹⁴⁴

Afin d'appréhender au mieux les résultats de cette nouvelle méthode de fragmentation, celle-ci a été étendue à l'utilisation de diènes dépourvus d'époxyde afin d'évaluer l'influence de cette fonction dans la réaction. Dans un premier temps, les conditions ont été appliquées à la dihydrooxazine **41** issue de la cycloaddition entre le *N*-Boc nitroso et le 1,3-cyclohexadiène **15**. Le produit alors obtenu lors de la fragmentation est l'ène-carbamate **232** issu de la tautomérisation de l'intermédiaire imine (**Schéma 76**).¹⁴⁴

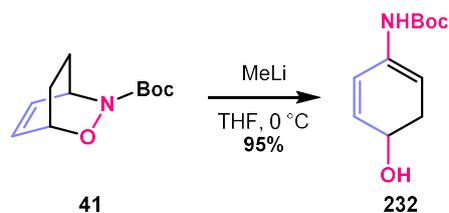


Schéma 76 : Fragmentation de l'adduit **41** issu de la nitroso Diels-Alder avec le 1,3-cyclohexadiène **15**¹⁴⁴

Une deuxième expérience a été conduite avec la dihydrooxazine **233**, cette fois-ci formée à partir de la cycloaddition avec le *cis*-1,2-dihydrocatéchol sous sa forme acétonide. Dans ce cas, les produits d'additions nucléophiles **234** et **235** ont bien été observés, mais un autre sous-produit **236** issu de la tautomérisation de l'imine a également été formé (**Schéma 77**). Ces résultats ont alors pu prouver que l'équilibre imine-énamine jouait un rôle important dans la formation des produits de fragmentation, mais également que l'époxyde présent sur l'oxyde de benzène prévenait cet équilibre et limitait alors les sous-produits.¹⁴⁴

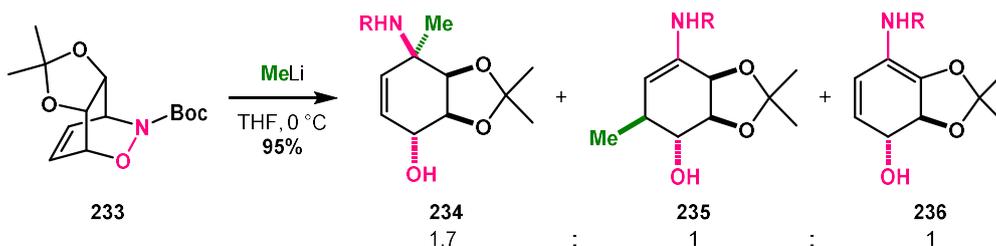


Schéma 77 : Fragmentation de l'adduit **233** issu de la nitroso Diels-Alder avec le *cis*-1,2-dihydrocatéchol protégé¹⁴⁴

Cette nouvelle séquence réactionnelle découverte au laboratoire a considérablement attiré notre attention, en particulier grâce à son potentiel synthétique. En effet, à partir de diènes simples, elle permet l'accès à des cyclohexènes polyfonctionnalisés avec une bonne sélectivité. Les travaux préliminaires effectués autour de cette séquence réactionnelle de cycloaddition/fragmentation ont inspiré à notre groupe de nouvelles perspectives de recherche allant dans cette direction.

2. Objectifs des travaux de thèse

Les recherches menées lors de cette thèse s'inscrivent dans ce contexte de développement d'une séquence réactionnelle constituée d'une première étape d'hétéro Diels-Alder en présence d'oxyde de benzène suivie de la fragmentation des adduits obtenus. L'objectif général de ces travaux repose sur l'élaboration d'une stratégie efficace introduisant de la complexité moléculaire, et facilitant l'accès à des motifs cyclohexanes polyfonctionnalisés chiraux (**Schéma 78**).

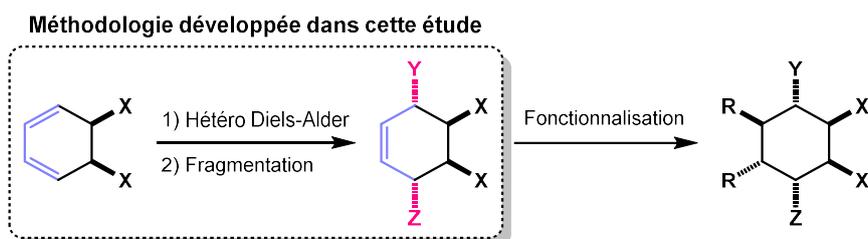


Schéma 78 : Stratégie générale d'obtention de squelettes cyclohexanes chiraux très fonctionnalisés

a. Etude de la cycloaddition d'hétéro Diels-Alder

La réactivité de l'oxyde de benzène lors de la réaction de nitroso Diels-Alder nous a conduit à étudier le champ d'application possible de ce diène, motivés par le manque de travaux reportés à ce sujet.

Le premier objectif principal de ces travaux de thèse a donc été d'accroître le nombre de cycloadditions [4+2] éventuelles utilisant l'oxyde de benzène en tant que diène original.

L'exemplification de ces réactions de Diels-Alder passe par l'emploi de diénophiles variés, allant des diénophiles carbonés (C-C) aux diénophiles avec des hétéroatomes (C-X ou X-X). De ce fait, une étude approfondie de la réactivité de cet oxyde de benzène a été menée (**Schéma 79**).

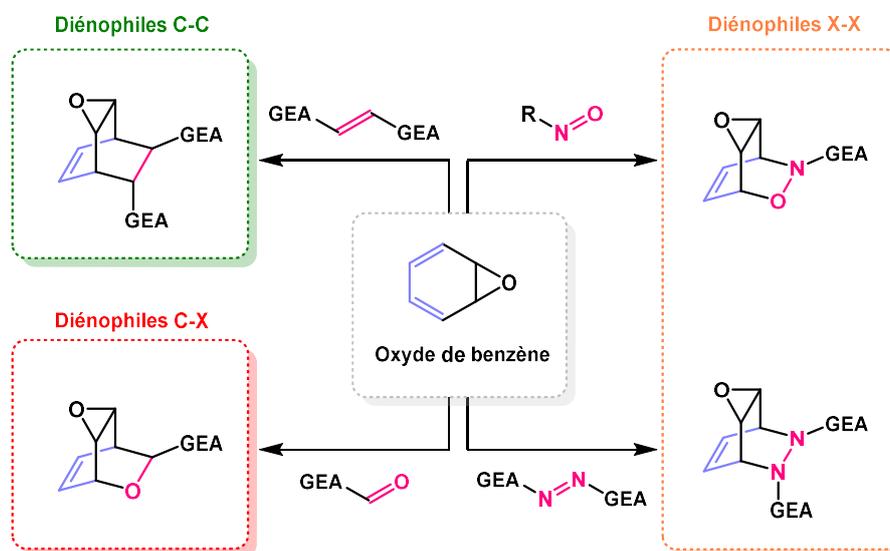


Schéma 79 : Exemplification de la cycloaddition [4+2] avec l'oxyde de benzène en tant que diène

Les travaux préliminaires sur les cycloadditions de Diels-Alder avec l'oxyde de benzène ont montré une bonne diastéréosélectivité de la réaction, la régiosélectivité n'étant pas impliquée du fait de la symétrie du diène. En conséquence, l'étude de ces cycloadditions implique également d'envisager l'application de la méthode à des versions énantiosélectives, avec des diénophiles ou catalyseurs chiraux en s'inspirant des travaux concernant les nitroso Diels-Alder énantiosélectives des groupes de Studer ou de Yamamoto (Chap. 1, partie I-3.b.).⁴¹⁻⁴³

Ces objectifs conçus autour de l'étape clé de cycloaddition de Diels-Alder employant l'oxyde de benzène, qui feront l'objet du deuxième chapitre, permettront ainsi l'obtention d'adduits variés, qui pourront être des points de départ à l'étude de leur fragmentation.

b. Etude de la fragmentation des cycloadduits

La méthode de fragmentation en milieu basique développée par notre groupe étant nouvelle, le deuxième objectif principal de ces travaux de thèse repose sur la nécessité de l'étendre à d'autres substrats. Pour cela, l'optimisation des conditions de la fragmentation est primordiale et peut être réalisée en variant les réactifs utilisés. Ainsi, des bases autres que des composés organolithiés peuvent être envisagées telles que d'autres composés organométalliques, des amidures, ou des hydrures.

La proposition de mécanisme effectuée par notre groupe a fait naître des possibilités de réactivité permettant d'accéder au maximum de diversité moléculaire. Comme déterminé

précédemment par notre laboratoire, l'emploi d'un composé organolithié, base forte nucléophile, conduit aux deux produits issus de l'addition du réactif, respectivement en position 1,2 et 1,4 de l'intermédiaire imine. Au vu du mécanisme de la réaction, l'emploi d'une base non nucléophile pourrait conduire quant à elle à la formation de l'intermédiaire imine qui serait ensuite directement hydrolysé pour former la cétone α,β -insaturée correspondante (**Schéma 80**). L'étude globale de la fragmentation de ces produits fera l'objet du troisième chapitre de ce manuscrit.

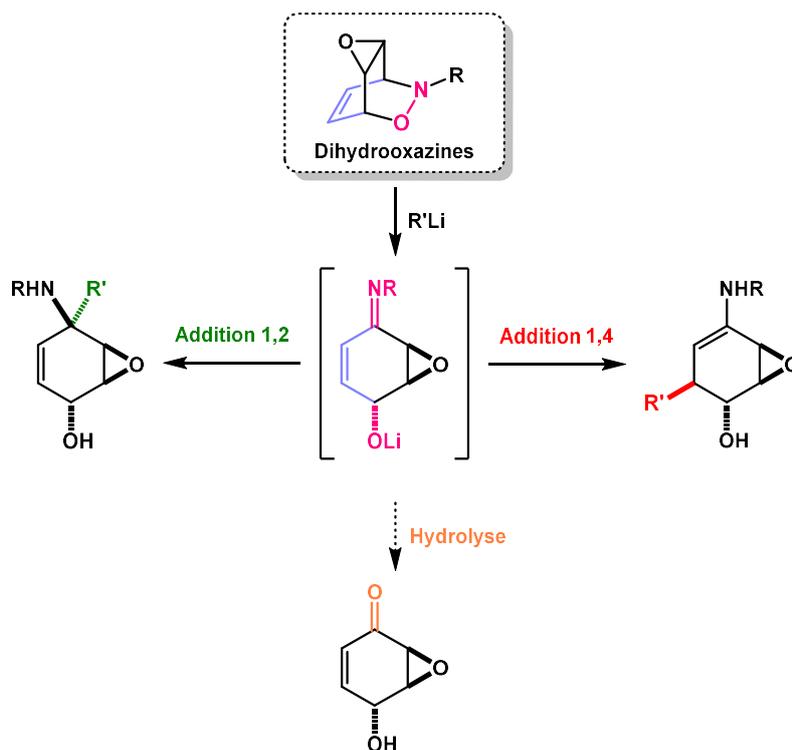


Schéma 80 : Possibilités de fragmentation en passant par l'intermédiaire imine

Les travaux de cette thèse sont notamment portés vers l'accès à la diversité moléculaire et la préparation de squelettes cyclohexanes très fonctionnalisés. Ces motifs moléculaires étant généralement employés comme précurseurs de molécules naturelles telles que les aminocyclitols ou alcaloïdes de la famille des Amaryllidacées, la mise en place de cette méthodologie de synthèse efficace pourrait contribuer à une avancée majeure dans ce domaine.

CHAPITRE 2 : ETUDE DES CYCLOADDITIONS AVEC L'OXYDE DE BENZENE

Dans cette partie sera discutée toute l'étude relative aux cycloadditions de Diels-Alder (et hétéro Diels-Alder) avec l'oxyde de benzène, un oxyde d'arène particulier, afin d'appréhender au mieux sa réactivité et d'étendre son champ d'application.

I. UTILISATION DE L'OXYDE DE BENZENE EN CYCLOADDITION

Toute l'étude de la cycloaddition s'est basée sur l'utilisation de l'oxyde de benzène **79**. Ce dernier a été synthétisé selon la méthode de Gillard et Vogel (voir Chap. 1, partie II-2-a.), adaptée précédemment dans notre laboratoire. Après dibromation du 1,4-cyclohexadiène, l'insaturation restante a directement été époxydée avec le *m*-CPBA pour conduire à l'intermédiaire **167** avec 94% de rendement sur deux étapes. Finalement l'oxyde de benzène **79** a été obtenu après double élimination en présence de DBU (**Schéma 81**). Les avantages de cette synthèse reposent sur son faible nombre d'étapes ainsi que sur l'efficacité des réactions chimiques, permettant de la réaliser à grande échelle.

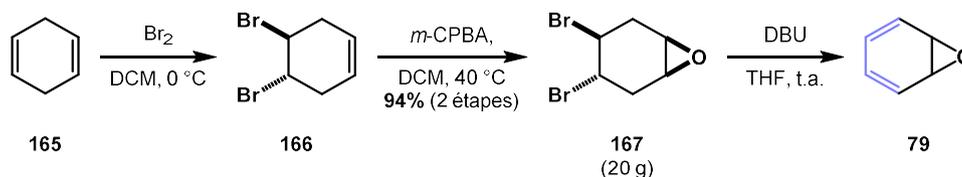


Schéma 81 : Synthèse de l'oxyde de benzène réalisée pour l'étude des cycloadditions

Afin d'étudier les cycloadditions qui emploient ce diène, l'intermédiaire **167** a été synthétisé en grande quantité, jusqu'à 20 grammes, et a été conservé. L'étape finale de la synthèse a été réalisée juste avant l'étape de Diels-Alder, l'oxyde de benzène étant volatil et utilisé sous forme de brut réactionnel.

Lors de l'étude de la réactivité de ce diène, différents diénophiles ont été testés en les mettant dans les conditions de cycloadditions [4+2]. L'objectif principal qui nous a intéressé est l'obtention de cycloadduits variés, mettant en avant le potentiel synthétique de l'oxyde de benzène en tant que diène dans les réactions de Diels-Alder.

II. LES DIENOPHILES NITROSO

1. Les diénophiles arylnitroso

a. Choix des diénophiles et rappels bibliographiques

Les premières cycloadditions décrites par notre groupe avec l'oxyde de benzène ont été réalisées avec des diénophiles acylnitroso (voir Chap. 1, partie IV-1.). Au regard de la réactivité de

l'oxyde de benzène vis-à-vis des composés nitroso, les hétéro Diels-Alder ont été dans un premier temps envisagées avec ce type de diénophile. Publiés au début des années 2000 par Studer et Yamamoto, les travaux concernant les Diels-Alder de composés hétéroarylnitroso nous ont plus particulièrement poussé à aller dans cette direction (cf. **schémas 26 et 27**).⁴¹⁻⁴³ Leurs résultats de nitroso cycloadditions asymétriques avec ces composés nous ont permis d'envisager une version énantiosélective des hétéro Diels-Alder avec l'oxyde de benzène. Ces deux groupes ont en effet employé la nitrosopyridine afin d'utiliser l'azote de la pyridine comme agent chélatant du catalyseur au cuivre chiral. Après avoir développé les conditions racémiques de la Diels-Alder entre un hétéroarylnitroso et l'oxyde de benzène, ces conditions asymétriques pourraient alors être appliquées (**Schéma 82**).

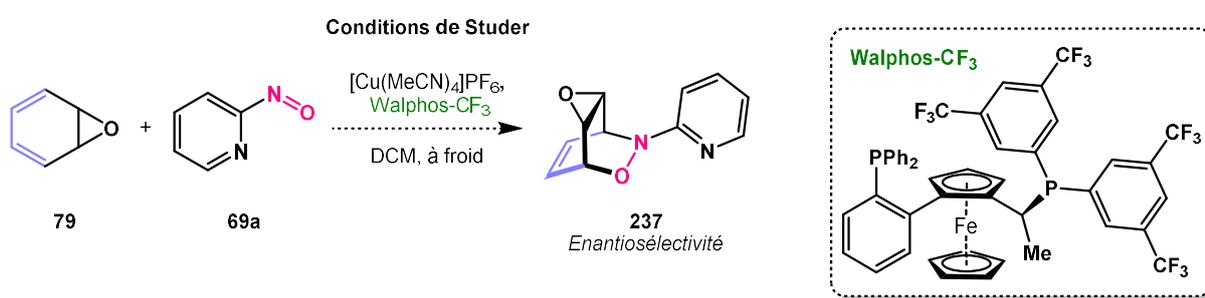


Schéma 82 : Objectif de nitroso Diels-Alder énantiosélective basé sur les travaux de Studer et Yamamoto⁴¹⁻⁴³

En plus d'envisager une cycloaddition énantiosélective, l'utilisation de la nitrosopyridine dans notre cas pourrait permettre de faciliter la déprotonation lors de l'étape de fragmentation et d'orienter l'addition nucléophile sur l'intermédiaire imine.

b. Synthèse de diénophiles arylnitroso

Afin de procéder aux tentatives de nitroso Diels-Alder avec des diénophiles hétéroarylnitroso, la synthèse de ces derniers a été entreprise. Pour cela, deux méthodes ont été employées du fait des différences de stabilité de certains intermédiaires dans les conditions de réaction.

La première méthode utilisée pour synthétiser les composés hétéroarylnitroso est une séquence réactionnelle décrite dans la littérature et passant par un intermédiaire sulfinimine.¹⁴⁵ L'aminopyridine **238a** et l'aminopyrimidine **238b** ont été traitées par du diméthylsulfure en présence de *N*-chlorosuccinimide (NCS). L'addition de méthanolate de sodium dans le méthanol permet de fournir respectivement les sulfinimines **239** et **240**. Ces intermédiaires ont directement été engagés dans l'étape suivante d'oxydation en présence de *m*-CPBA afin d'accéder aux composés hétéroarylnitroso **69a** et **69b** après traitement par du diméthylsulfure (**Schéma 83**). Ces composés nitroso sont utilisés directement dans l'étape de Diels-Alder sans purification préalable sur colonne.

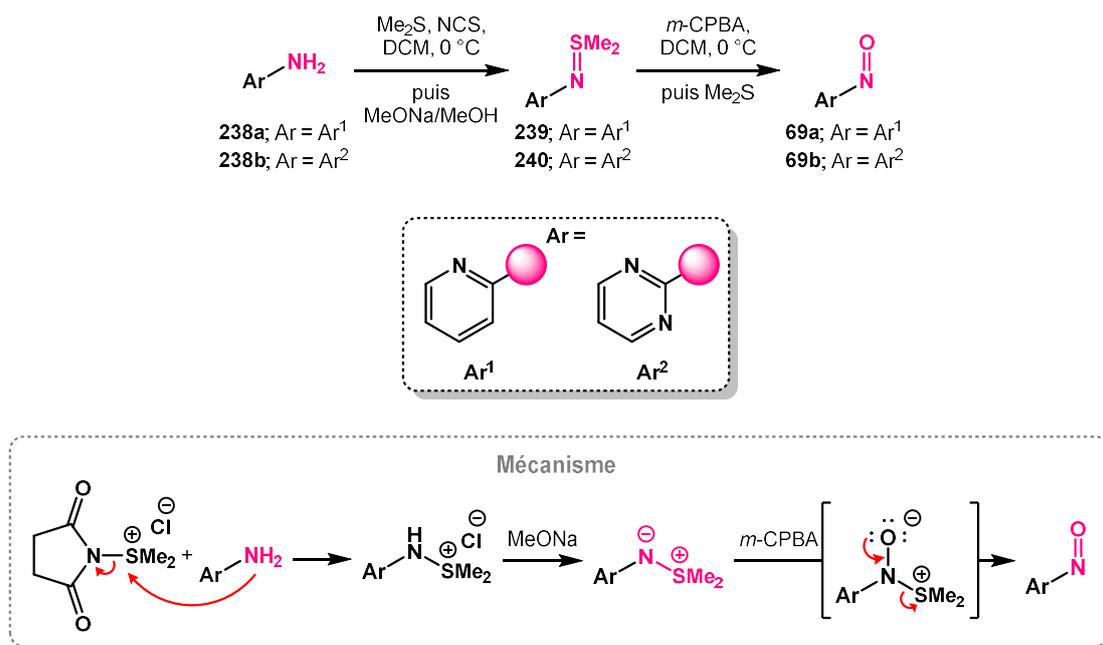


Schéma 83 : Synthèse de diénophiles hétéroarylnitroso *via* un intermédiaire sulfinimine

Considérant la facilité des dérivés arylnitroso à dimériser, les deux formes de chaque composé nitroso obtenus ont en effet été observées lors de la synthèse. Par exemple, la nitrosopyridine **69a** a été obtenue en mélange 2:3 entre le monomère et le dimère, qu'il soit sous sa forme *cis* (**241a**) ou *trans* (**241b**) (**Schéma 84**). Différents facteurs peuvent être impliqués dans la favorisation du monomère par rapport au dimère, tels que les substituants présents sur l'aromatique ou le solvant.¹⁴⁶ En raison de ces facteurs variés, la balance d'un côté ou de l'autre de cet équilibre est difficile à anticiper. De plus, la prépondérance de la forme dimérique nuit à la réactivité des composés nitroso en hétéro Diels-Alder.

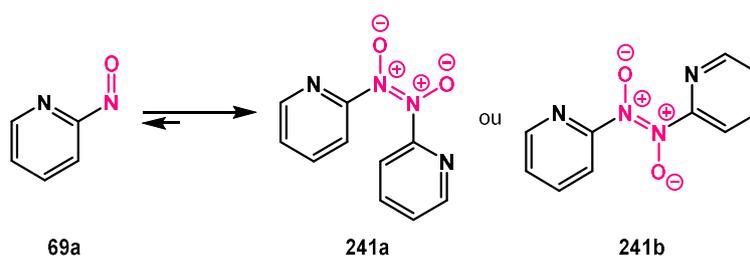


Schéma 84 : Équilibre monomère-dimère de la nitrosopyridine

Une deuxième méthode a également été envisagée pour accéder aux composés hétéroarylnitroso. Cette méthode est également décrite en deux étapes en passant cette fois-ci par un intermédiaire hydroxylamine, toujours à partir de l'aniline correspondante.^{147,148} Les composés **238b** et **238c** ont été traités par l'hydroxylamine dans l'éthanol à 90 °C mais la dégradation des produits a été observée (**Schéma 85**). Les hydroxylamines **242** et **243** ont montré des problèmes de stabilité ainsi

que des difficultés de manipulation à cause de leur manque de solubilité dans la plupart des solvants organiques.

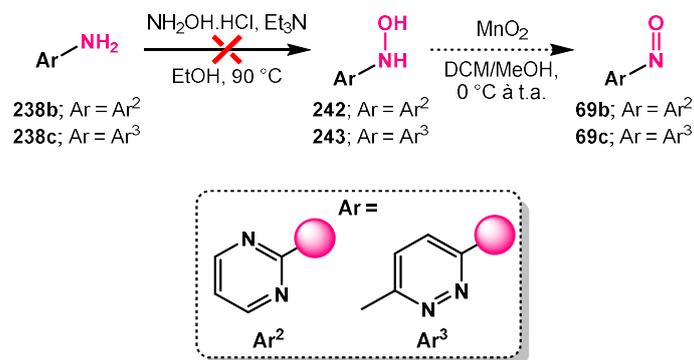


Schéma 85 : Tentatives de synthèse de diénophiles hétéroarylnitroso *via* un intermédiaire hydroxylamine

Au vu de la difficulté de synthèse des composés hétéroarylnitroso, nous avons également envisagé quelques tentatives de cycloadditions avec des composés arylnitroso, plus accessibles ou même parfois disponibles dans le commerce. Ainsi, la synthèse de l'arylnitroso **245** a été réalisée en s'appuyant sur la littérature.^{149,150} La *para*-anisidine **244** a été oxydée en présence d'Oxone® dans un milieu biphasique de dichlorométhane et d'eau afin d'obtenir le composé nitroso **245** (Schéma 86). Ce composé n'a pas été purifié et a été directement engagé dans l'étape de Diels-Alder.

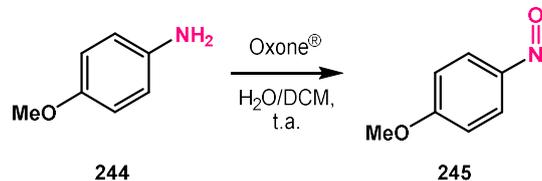


Schéma 86 : Synthèse du diénophile arylnitroso **245**

Malgré la présence d'un mélange monomère-dimère, la nitrosopyridine **69a** est le composé hétéroarylnitroso avec lequel le moins de difficultés de synthèse ont été rencontrées. Les premières tentatives de nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène ont alors été réalisées avec ce diénophile.

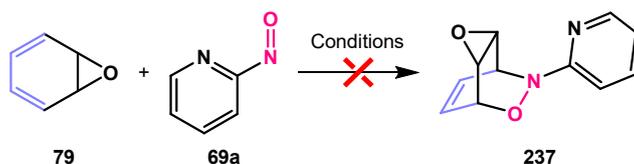
c. Tentatives de nitroso Diels-Alder avec les diénophiles arylnitroso

❖ Tentatives de nitroso Diels-Alder avec la nitrosopyridine

Plusieurs tentatives de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène **79** et la nitrosopyridine **69a** ont été réalisées, en variant plusieurs paramètres, afin de conduire au cycloadduit résultant **237** (Tableau 1). Il est à noter que les tentatives de nitroso Diels-Alder ont été réalisées dans des conditions thermiques, de manière racémique.

Différentes tentatives ont été effectuées en variant la concentration (**entrées 1 à 3, tableau 1**), le nombre d'équivalents de diène (**entrées 2 et 4 à 6, tableau 1**), ou encore le solvant de réaction (**entrées 2 et 7, tableau 1**). Cependant, aucune de ces tentatives n'a abouti à la formation du cycloadduit **237**. L'influence de ces paramètres sur l'équilibre monomère-dimère de la nitrosopyridine n'a pas semblé avoir un impact suffisant sur la réaction. En effet, après plusieurs heures, seulement la forme dimérique du diénophile **241** a été observée dans le milieu, sans dégradation de l'oxyde de benzène **79**.

Tableau 1 : Conditions testées lors des tentatives de cycloaddition avec la nitrosopyridine **69a**



Entrée	Eq. de 79	Solvant	Concentration	Température	Résultat
1	1,2	DCM	0,05 M	t.a.	Dimère de 69a – Pas de conversion
2	1,2	DCM	0,1 M	t.a.	
3	1,2	-	Pas de solvant	t.a.	
4	3	DCM	0,1 M	t.a.	
5	5	DCM	0,1 M	0 °C à t.a.	
6	10	DCM	0,1 M	0 °C à t.a.	
7	1,2	Toluène	0,1 M	0 °C à t.a.	

Après les premières tentatives infructueuses de cycloadditions entre la nitrosopyridine **69a** et l'oxyde de benzène **79**, la stabilité du diénophile nitroso a été remise en question. Ainsi, quelques tests de formation *in situ* de la nitrosopyridine ont été réalisés à partir de l'intermédiaire sulfinimine **239** (**Schéma 87**). Cependant, seule de la dégradation a été observée lors de ces tentatives, ce qui indique probablement que les conditions n'étaient pas adaptées à la réalisation d'une nitroso Diels-Alder avec ces partenaires.

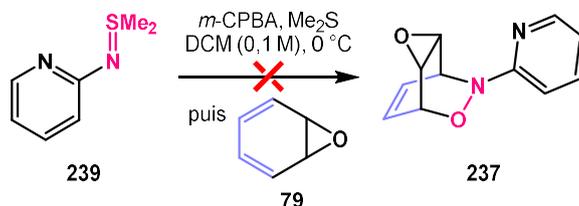


Schéma 87 : Tentatives de nitroso Diels-Alder en formant *in situ* la nitrosopyridine

Ces différentes tentatives nous ont permis d'appréhender la stabilité ainsi que la réactivité du diénophile testé : la nitrosopyridine **69a**. Ce diénophile étant déjà connu de la littérature pour des

cycloadditions [4+2],^{41,44,151,152} l'échec de ces réactions à former le cycloadduit souhaité **237** pourrait provenir du manque de réactivité du diène **79**. Avec cette hypothèse, des essais de Diels-Alder catalysés ont été réalisés en complexant la nitrosopyridine **69a** au catalyseur de cuivre (I) pour améliorer la réactivité lors de la réaction. Comme les essais précédents, ces réactions ont été effectuées en l'absence de ligands chiraux (**Schéma 88**). Cependant, là encore, seulement la forme dimérique de la nitrosopyridine **241** a été observée, malgré les différents tests effectués.

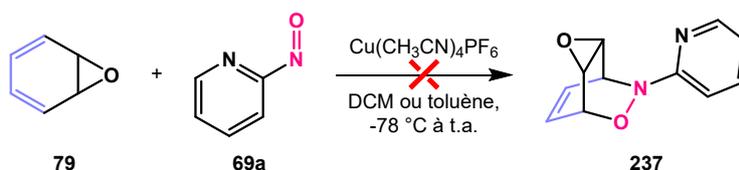


Schéma 88 : Tentatives de nitroso Diels-Alder entre la nitrosopyridine **69a** et l'oxyde de benzène **79**

Les diverses tentatives de nitroso Diels-Alder menées entre l'oxyde de benzène **79** et la nitrosopyridine **69a** n'ont pas permis d'aboutir à la formation des cycloadduits souhaités.

❖ Tentatives de nitroso Diels-Alder avec d'autres hétéroarylnitroso

Même si différents problèmes ont été rencontrés pendant la synthèse d'autres diénophiles hétéroarylnitroso ou arylnitroso, des essais ont tout de même été effectués à partir des produits bruts (**Schéma 89**). Aucune de ces réactions n'a permis la formation des cycloadduits car elles ont uniquement conduit à un mélange de produits de dégradation. Ces résultats étaient prévisibles du fait des observations précédentes et des difficultés rencontrées lors de la synthèse des diénophiles.

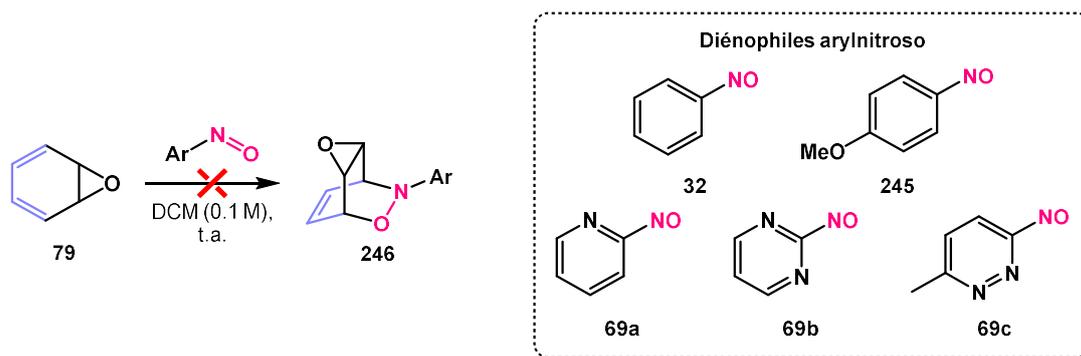


Schéma 89 : Tentatives de nitroso Diels-Alder entre l'oxyde de benzène **79** et divers diénophiles arylnitroso

❖ Sous-produit observé lors des nitroso Diels-Alder

Lors de l'étude de ces cycloadditions, la formation d'un sous-produit a été observée et la structure de celui-ci a été déterminée après diverses analyses par RMN. Le composé **247** a en effet été

formé lors de plusieurs cycloadditions avec différents diénophiles nitroso, sa présence étant dépendante de l'oxyde de benzène **79** utilisé pour la réaction (**Schéma 90**).

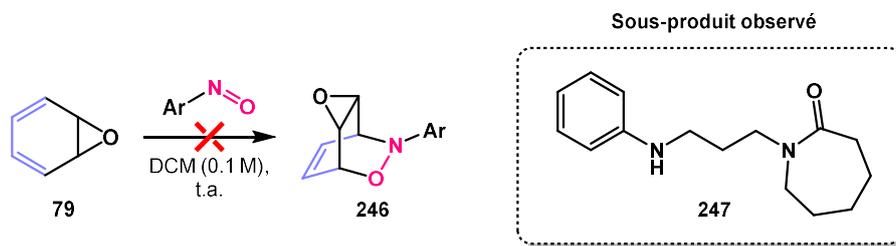


Schéma 90 : Sous-produit observé lors d'une majorité des nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène

Après détermination de la structure de **247**, un mécanisme a pu être proposé pour sa formation en s'appuyant sur la littérature décrivant des produits de dégradation du DBU.¹⁵³ Dans un premier temps, l'hydrolyse du DBU entraînerait sa dégradation et la formation d'une amine. L'amine s'additionnerait ensuite sur l'oxyde de benzène, entraînant la formation du sous-produit **247** après élimination d'une molécule d'eau (**Schéma 91**).

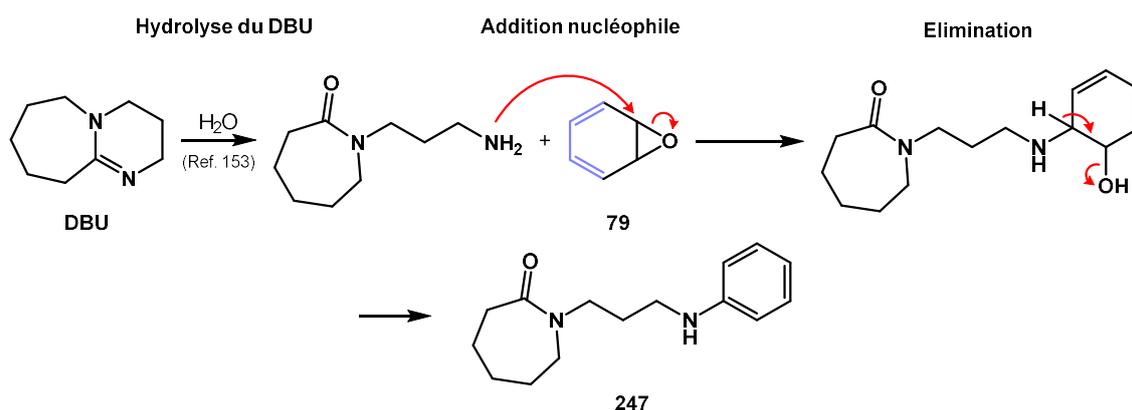


Schéma 91 : Mécanisme proposé pour la formation du sous-produit **247**

La présence de traces de cette base serait due à la dernière étape de synthèse de l'oxyde de benzène, précédant la cycloaddition et durant laquelle aucune purification n'a pu être faite à cause de la volatilité de l'oxyde de benzène. Afin de pallier ce problème, le traitement de la réaction de formation de l'oxyde de benzène a été optimisé. Les quantités d'eau et de solutions saturées utilisées pour laver la phase organique ont été augmentées, permettant de se désaisir totalement des traces de DBU. Pour la suite de l'étude des cycloadditions avec l'oxyde de benzène, la présence de ces traces a systématiquement été contrôlée par RMN.

Pour conclure, les cycloadditions [4+2] entre l'oxyde de benzène et les arylnitroso n'ont pas conduit à la formation de nouveaux cycloadduits de Diels-Alder du fait de diverses difficultés rencontrées. En effet, les composés aryl et hétéroarylnitroso sont des produits difficiles à synthétiser

et peu stables, qui ont tendance à dimériser afin de former un produit inerte vis-à-vis du diène. En plus de ces inconvénients, l'oxyde de benzène semble avoir une faible réactivité en Diels-Alder, même si d'autres diénophiles variés devront être utilisés afin de mieux appréhender cette réactivité.

2. Les diénophiles phosphinylnitroso

D'autres diénophiles nitroso tels que les phosphinylnitroso ont également attiré notre attention lors de l'étude des réactions de cycloadditions [4+2] avec l'oxyde de benzène.

a. Bibliographie

Les composés phosphinylnitroso ont été décrits en 1999 par le groupe de King comme étant de nouveaux réactifs permettant d'introduire un groupement « N-O » au sein d'une molécule, notamment grâce à leur réactivité en tant qu'hétérodiénophile.¹⁵⁴ L'intérêt de ces réactifs repose également sur la présence du groupement phosphoré. En effet, le groupement phosphinamide résultant est une base de Lewis présente au sein de divers catalyseurs asymétriques.^{155,156}

A l'image de leurs homologues acylnitroso, les composés phosphinylnitroso ne sont pas stables, et ne sont donc pas isolés. L'existence de ces composés a pu être prouvée en piégeant l'intermédiaire phosphinylnitroso avec des 1,3-diènes. Par exemple, une réaction de Diels-Alder a été réalisée entre le phosphinylnitroso **249**, formé après oxydation de **248**, et le cyclohexadiène **15**. Le cycloadduit obtenu **250** a ensuite été fragmenté pour obtenir le phosphinamide **251** avec 78% de rendement. Celui-ci est ensuite déprotégé en milieu acide pour donner le 1,4-aminoalcool **252** avec 49% de rendement (**Schéma 92**).

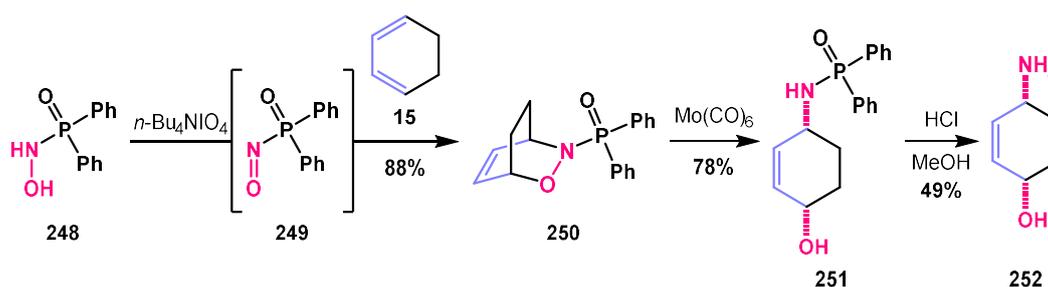


Schéma 92 : Exemple d'utilisation d'un composé phosphinylnitroso en synthèse¹⁵⁴

Afin d'étudier les sélectivités potentielles lors de ces cycloadditions, des expériences ont également été réalisées avec un mélange racémique d'un phosphinylnitroso asymétrique. De bonnes diastéréosélectivités ont pu être observées lors de la nitroso Diels-Alder entre le composé phosphinylnitroso **253** et le cyclohexadiène **15** avec 87% de rendement et un ratio 21:1 des deux diastéréoisomères (**Schéma 93**). La sélectivité observée, malgré la simplicité de la structure du

composé phosphinylnitroso, n'a pas pu être expliquée mécanistiquement. Cependant, la proximité du centre asymétrique avec la fonction nitroso permet d'envisager une amélioration possible de cette diastéréosélectivité.

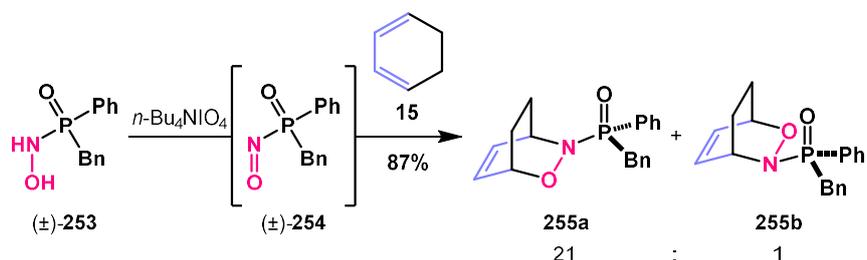


Schéma 93 : Nitroso Diels-Alder effectuée avec un diénophile phosphinylnitroso asymétrique¹⁵⁴

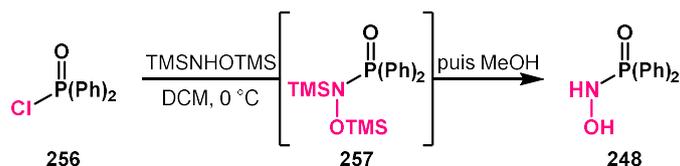
La similitude de réactivité entre les diénophiles acylnitroso et phosphinylnitroso ainsi que les bons résultats obtenus lors des nitroso Diels-Alder entre l'oxyde de benzène et les composés acylnitroso nous ont poussé à envisager ces cycloadditions. L'utilisation des diénophiles phosphinylnitroso, plus réactifs que les dérivés arylnitroso, pourrait également nous permettre de mieux comprendre la réactivité de l'oxyde de benzène lors des hétéro Diels-Alder. De plus, la présence du groupement phosphinamide sur les diénophiles phosphinylnitroso permet l'accès éventuel à des versions énantiosélectives de ces cycloadditions.

Pour ces raisons, nous avons souhaité nous appuyer sur ces travaux issus de la littérature afin de réaliser une tentative de cycloaddition entre un diénophile phosphinylnitroso et l'oxyde de benzène.

b. Synthèse du précurseur du diénophile phosphinylnitroso **249**

L'objectif premier étant d'étudier la réactivité de l'oxyde de benzène vis-à-vis des diénophiles phosphinylnitroso, le choix s'est porté tout d'abord vers un diénophile symétrique. Le précurseur du composé **249** a alors été synthétisé, en s'appuyant sur la méthode décrite par King.¹⁵⁴

La phosphinylnitroso **248** a pu être synthétisée à partir de l'oxyde de chlorodiphénylphosphine **256** commercial. Ce dernier est traité par la *N,O*-bis(triméthylsilyl)hydroxylamine (TMSNHOTMS) dans le dichlorométhane à 0 °C pour former la phosphinylnitroso protégée **257**. La méthanolyse de cet intermédiaire fournit finalement le précurseur de nitroso diénophile **248** (**Schéma 94**). Le rendement n'a pas été calculé car la phosphinylnitroso **248** a été utilisée directement dans l'étape de cycloaddition, sans purification.

Schéma 94 : Synthèse de la phosphinylhydroxylamine **248**

Une fois le précurseur **248** obtenu, une tentative de nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène a alors pu être réalisée.

c. Nitroso Diels-Alder avec le diénophile phosphinylnitroso **249**

L'oxyde de benzène **79**, synthétisé au préalable, a été mis en réaction avec le diénophile phosphinylnitroso, formé *in situ* après réaction de **248** avec le périodate de tétrabutylammonium. Un mélange de dichlorométhane et de méthanol a été nécessaire afin de solubiliser le réactif phosphoré. La réaction a alors pu conduire à la formation du cycloadduit **258** avec 90% de rendement à partir de **256** (Schéma 95).

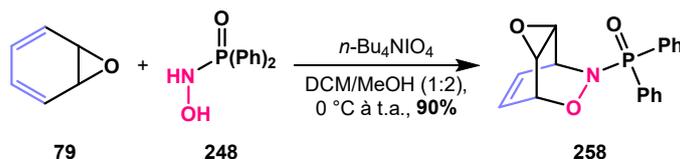


Schéma 95 : Nitroso Diels-Alder entre un phosphinylnitroso et l'oxyde de benzène

Dans ce cas, un seul diastéréoisomère a été obtenu lors de la réaction, résultant probablement de l'attaque du diénophile en *anti* de l'époxyde, comme lors des cycloadditions avec les diénophiles acylnitroso.

Cette cycloaddition permet de mieux appréhender la réactivité de l'oxyde de benzène vis-à-vis des diénophiles nitroso. En effet, même si les arylnitroso ne semblent pas assez réactifs pour réagir avec ce diène, les diénophiles de type acylnitroso ou phosphinylnitroso le sont.

Plusieurs dihydrooxazines fonctionnalisées peuvent ainsi être obtenues efficacement par réaction de nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène. Afin de diversifier la nature des cycloadduits qu'il est possible d'obtenir à partir de ce diène, d'autres diénophiles classiquement utilisés lors de la Diels-Alder ont été envisagés, tels que les diénophiles carbonés et carbonyles.

III. LES DIENOPHILES CARBONES ET CARBONYLES

1. Les diénophiles carbonés

L'objectif général de ces travaux de thèse étant basé sur l'accès à une plus large diversité moléculaire, nous nous sommes par la suite intéressés à la formation de bicycles carbonés par réaction de Diels-Alder avec l'oxyde de benzène.

a. Tentatives de Diels-Alder avec les diénophiles carbonés

Les premières tentatives de Diels-Alder ont été réalisées avec divers diénophiles carbonés communément utilisés pour ce type de réaction. Les cycloadditions effectuées dans le cadre de cette étude étant à demande normale, l'utilisation de diénophiles pauvres en électrons permet d'améliorer leur réactivité lors de la réaction. Ainsi, plusieurs diénophiles carbonés substitués par des groupements électroattracteurs ont été mis en présence d'oxyde de benzène **79** dans le dichlorométhane. L'hexane a été utilisé dans certains cas pour des raisons de solubilité du diénophile. Malgré des temps de réaction de plusieurs heures, et une augmentation du chauffage lors de la réaction, aucun produit de cycloaddition n'a été observé car aucune conversion des substrats n'a eu lieu (**Schéma 96**). Il est à noter que l'oxyde de benzène n'a pas été dégradé lors de ces tentatives, significatif de sa stabilité dans ces conditions.

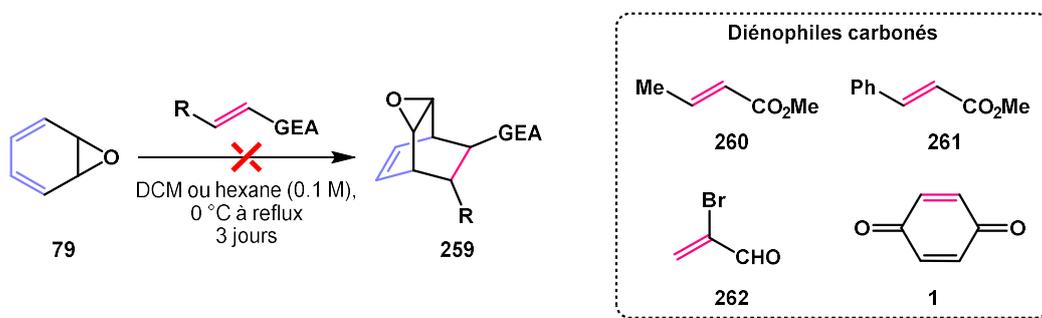


Schéma 96 : Tentatives de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène et divers diénophiles carbonés

Au regard du manque de réactivité des diénophiles carbonés ainsi que de l'oxyde de benzène, des tentatives de Diels-Alder ont été effectuées en employant des méthodes d'activation.

b. Tentatives de Diels-Alder activées avec les diénophiles carbonés

Les méthodes d'activation les plus courantes en Diels-Alder sont les activations par acides de Lewis.²⁹ En effet, les groupements électroattracteurs présents sur les diénophiles carbonés sont

susceptibles de se coordonner à un acide de Lewis, conduisant à un appauvrissement en électrons du diénophile et ainsi à un abaissement de la barrière d'énergie nécessaire à la réaction.

Plusieurs tentatives ont alors été réalisées avec le cinnamate de méthyle **261**. Quelques acides de Lewis ont été utilisés tels que le diéthyléthérate de trifluorure de bore, le chlorure de diéthylaluminium ou le dichlorure d'éthylaluminium, ou encore le tétrachlorure de titane (**Schéma 97**). Là encore, aucun cycloadduit n'a été obtenu malgré les changements de température effectués. En revanche, dans ces conditions, du phénol s'est formé. Celui-ci est formé à l'issue de la dégradation de l'oxyde de benzène **79** dans les conditions d'activation, à cause du manque de stabilité de celui-ci dans les conditions acides de réaction.

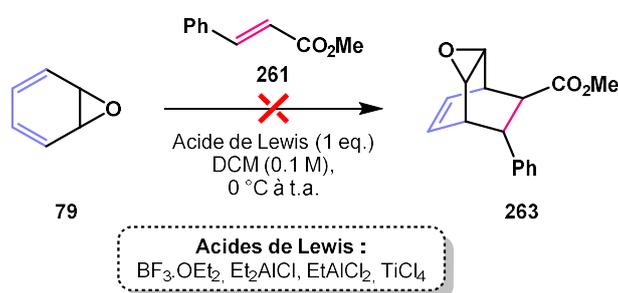


Schéma 97 : Tentatives de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène **79** et **261** activée par un acide de Lewis

La dégradation de l'oxyde de benzène **79** en phénol **264** a déjà été reportée dans la littérature lors des premières études sur sa réactivité.⁷⁸ Elle a lieu du fait de la coordination de l'acide de Lewis à l'époxyde, engendrant son ouverture. La réaromatisation de l'intermédiaire conduit ensuite au phénol **264**, composé très stable ne pouvant plus réagir en tant que diène en Diels-Alder (**Schéma 98**).

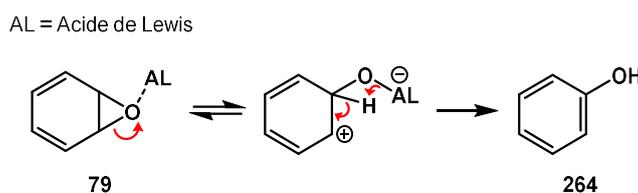


Schéma 98 : Mécanisme de dégradation de l'oxyde de benzène en présence d'un acide de Lewis

Afin de tester de nouvelles conditions d'activation, un nouveau diénophile carboné a été envisagé, lui aussi très souvent utilisé lors de méthodologies de Diels-Alder. Ce diénophile **267** est substitué par une oxazolidinone, permettant de former un deuxième site coordinant. Préalablement aux tentatives de Diels-Alder, le diénophile **267** a été synthétisé selon une méthode de la littérature.¹⁵⁷ La 2-oxazolidinone **265** a tout d'abord été déprotonée par le *n*-butyllithium avant d'être mise en réaction avec le chlorure d'acyle **266**, conduisant au diénophile souhaité **267** avec 61% de rendement (**Schéma 99**).

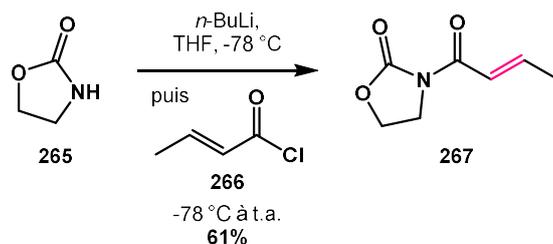


Schéma 99 : Synthèse du diénophile **267** substitué par une oxazolidinone

Une fois le diénophile **267** synthétisé, quelques tentatives de Diels-Alder ont à nouveau été effectuées avec des acides de Lewis. En plus des acides de Lewis précédents, l'isopropylate de titane et le bromure de zinc ont également pu être testés. Cependant, là encore, seule la dégradation de l'oxyde de benzène en phénol a pu être observée, sans aucune conversion de **267** et de **79** vers le cycloadduit **268** (Schéma 100).

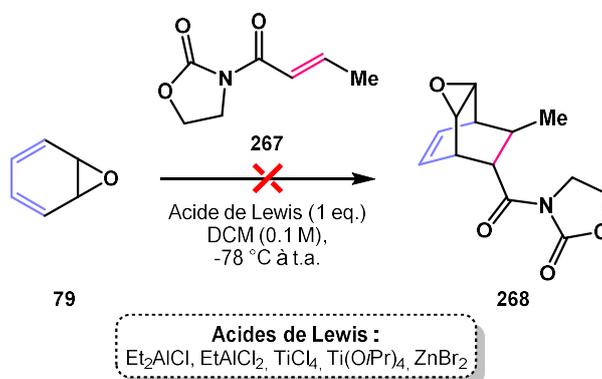


Schéma 100 : Tentatives de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène et **267** activée par un acide de Lewis

Cette fois, d'autres tentatives ont été effectuées avec le même diénophile mais dans des conditions différentes d'activation. Plusieurs acides de Lewis ont dans un premier temps été coordonnés par des ligands, afin de modifier la structure du complexe activant et son influence sur la réaction. Les ligands qui ont été utilisés pour ces tentatives sont le BINOL **269** et la bisoxazoline (BOX) **270**, souvent utilisés pour ce type de réactions catalysées.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Etant donné que, dans un premier temps, ces tentatives permettent uniquement d'appréhender la réactivité de l'oxyde de benzène vis-à-vis d'un diénophile carboné, les ligands non chiraux ont été utilisés pour ces essais. L'emploi de ces ligands pourrait tout de même être un atout car les conditions seraient adaptables à des versions énantiosélectives de la réaction. Cependant, dans ces conditions, le cycloadduit **268** n'a pas non plus été observé, et le système d'activation a de nouveau conduit à la dégradation de l'oxyde de benzène **79** en phénol (Schéma 101).

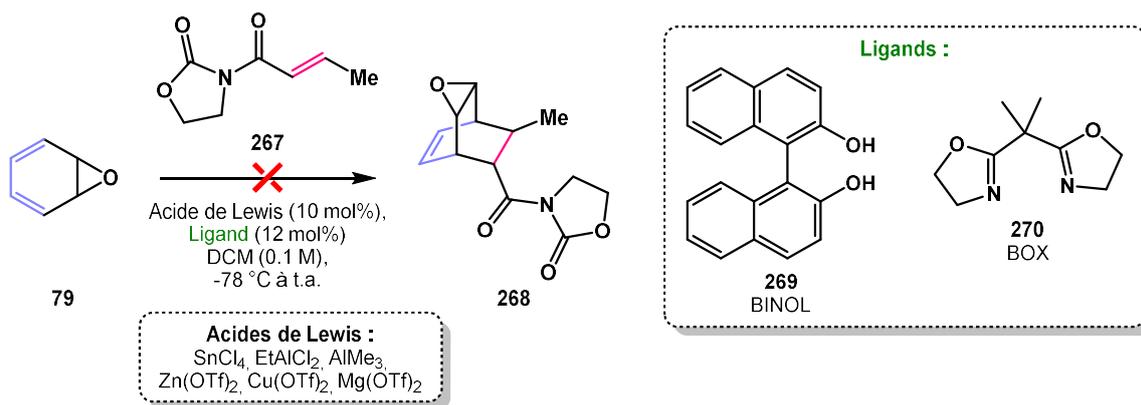


Schéma 101 : Tentatives de Diels-Alder entre l'oxyde de benzène et **267** en présence d'un acide de Lewis et d'un ligand

Toutes les conditions testées n'ont pas permis d'aboutir à la formation des cycloadduits souhaités, malgré les différentes activations, les différents diénoophiles ou les différentes conditions de réaction. Ces résultats nous montrent alors que les méthodes d'activation en conditions acides ne sont pas compatibles avec l'oxyde de benzène. Cependant, sans méthode d'activation, les cycloadduits de Diels-Alder n'ont jamais été observés, indiquant le manque de réactivité des substrats engagés dans la réaction. Ces résultats semblent cohérents avec les tentatives de Diels-Alder réalisées en présence de diénoophiles arylnitroso, généralement plus réactifs que les diénoophiles carbonés. Afin de mieux comprendre la réactivité de l'oxyde de benzène, l'utilisation d'autres diénoophiles carbonés, plus réactifs, a été envisagée, notamment celle des diénoophiles carbonylés.

2. Les diénoophiles carbonylés

Une tentative d'hétéro Diels-Alder a été réalisée avec un diénoophile carbonylé couramment utilisé pour les réactions de cycloadditions : le 2-oxoacétate d'éthyle **271**. Là encore, afin d'appauvrir la liaison réactive pour améliorer la réactivité du diénoophile, un groupement électroattracteur (ici, ester éthylique) est porté par le diénoophile. Cependant, aucune conversion vers le cycloadduit souhaité **272** n'a été observée (**Schéma 102**).

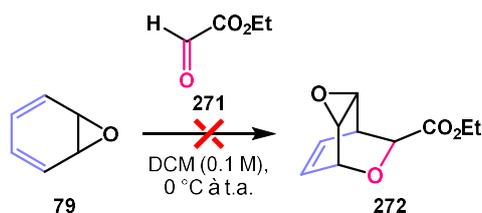


Schéma 102 : Tentative de carbonyl Diels-Alder entre l'oxyde de benzène et un diénoophile carbonylé

L'inefficacité des premiers essais avec les diénophiles carbonyles et le manque de réactivité certain de l'oxyde de benzène **79** pour les diénophiles carbonés nous ont poussé à réorienter nos recherches vers de nouvelles hétéro Diels-Alder. Les meilleurs résultats obtenus jusqu'ici étant en présence de diénophiles nitroso, la suite de l'étude a été réalisée sur les cycloadditions entre l'oxyde de benzène et les hétérodiénophiles X-X d'une autre nature, notamment les diénophiles azo.

IV. LES DIENOPHILES AZO

1. Les diénophiles hétéroarylazo

Afin de pouvoir envisager *a posteriori* une version énantiosélective des cycloadditions avec l'oxyde de benzène, la volonté initiale était toujours d'introduire un groupement directeur comme la pyridine lors de la Diels-Alder. Les tentatives réalisées avec les diénophiles arylnitroso ayant été infructueuses, de nouveaux essais ont pu être considérés avec des diénophiles azo. Ainsi, les premiers diénophiles azo choisis pour l'étude de la cycloaddition ont été les composés hétéroaryles. Bien que plus rares que les nitroso Diels-Alder asymétriques, quelques travaux de cycloadditions asymétriques concernant les diénophiles azo substitués par une pyridine ont été publiés, notamment par les groupes de Yamamoto et Kawasaki (avec un catalyseur d'argent et un ligand chiral, cf. **schéma 20**)³² ou de Momiyama et Terada (avec des acides de Brønsted, cf. **schéma 22**).³⁵ Après avoir synthétisé ces diénophiles et étudié la version racémique de l'azo Diels-Alder avec l'oxyde de benzène, ces conditions asymétriques pourraient être appliquées afin d'accéder de manière énantiosélective à des nouveaux cycloadduits (**Schéma 103**). Il est à noter, cependant, que la stabilité de l'oxyde de benzène dans les conditions acides pour les cycloadditions asymétriques n'est pas garantie.

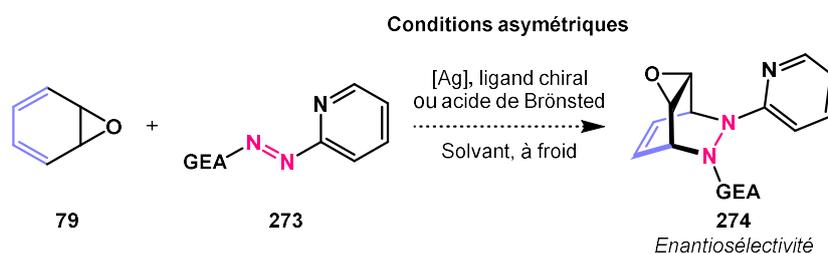


Schéma 103 : Azo Diels-Alder asymétriques envisagées avec des diénophiles hétéroarylazo, basées sur les travaux de Yamamoto et Kawasaki ou de Momiyama et Terada^{32,35}

Toutefois, afin d'étudier les cycloadditions avec l'oxyde de benzène en condition racémique, des diénophiles hétéroarylazo ont été synthétisés au préalable.

a. Synthèse de diénophiles hétéroarylazo

La synthèse de plusieurs diénophiles hétéroarylazo a été entreprise en trois étapes selon les méthodes de la littérature.^{32,161} Différents groupements électroattracteurs, parmi ceux déjà décrits, ont été installés tels que le groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) et le groupement 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle (Troc). Aucun intermédiaire n'a été isolé lors de la séquence réactionnelle et les diénophiles azo résultants ont directement été engagés dans l'étape de Diels-Alder sans purification supplémentaire. Lors de la première étape, la 2-hydrazinopyridine **276** a été obtenue par réaction entre la 2-bromopyridine **275** et l'hydrazine. La fonction hydrazine de l'intermédiaire **276** a directement été protégée par traitement avec le réactif correspondant. Ainsi, la réaction de **276** avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O) a conduit à l'intermédiaire **277a**, tandis que la réaction de **276** avec le chlorure de 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle (TrocCl) a permis la formation de **277b**. Enfin, l'oxydation de ces composés ont respectivement fourni les diénophiles azo **273a** et **273b** (Schéma 104).

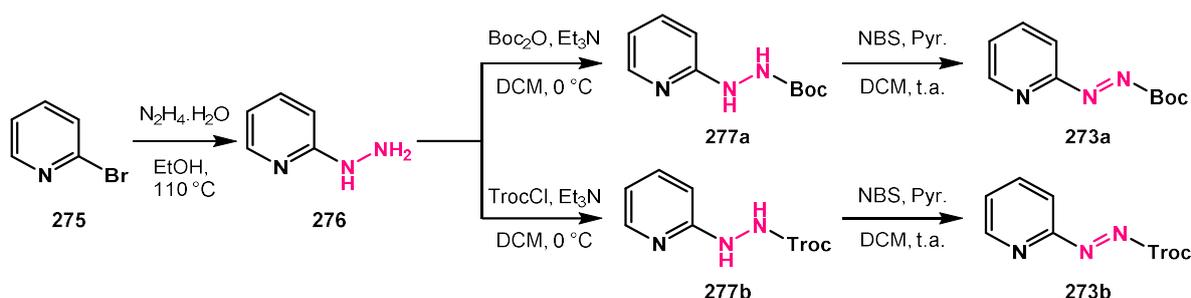


Schéma 104 : Synthèse de diénophiles hétéroarylazo substitués par un Boc ou un Troc

L'installation du groupement carboxybenzyle (Cbz) a également été envisagée selon les mêmes étapes de synthèse. Cependant, l'addition du Cbz sur l'hydrazine n'a pas pu être réalisée car les produits se sont dégradés (Schéma 105). Ainsi, l'étape d'oxydation n'a pas été effectuée et la synthèse de ce diénophile a été mise de côté pour la suite de l'étude.

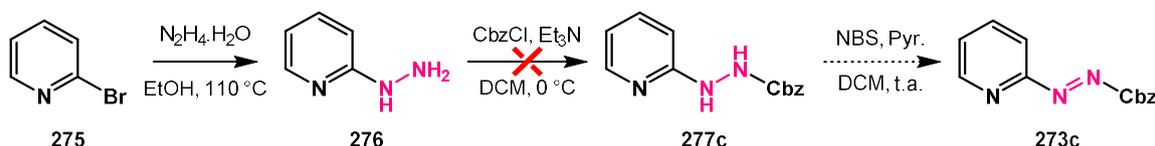


Schéma 105 : Synthèse de diénophiles hétéroarylazo substitués par un Cbz

Ayant synthétisé les diénophiles hétéroarylazo **273a** et **273b**, les tentatives d'azo Diels-Alder avec l'oxyde de benzène ont pu être réalisées avec ces diénophiles.

b. Tentatives d'azo Diels-Alder avec les diénophiles hétéroarylazo

Les diénophiles **273a** et **273b** ont été engagés dans les réactions de cycloaddition avec l'oxyde de benzène **79**. Malgré une variation de la température, aucune conversion n'a été observée et l'oxyde de benzène **79** comme les diénophiles ont été récupérés à l'issue de la réaction. Les cycloadduits correspondants **274a** et **274b** n'ont pas été formés, ce qui révèle une nouvelle fois un manque de réactivité du diène par rapport à ce type de diénophile (**Schéma 106**).

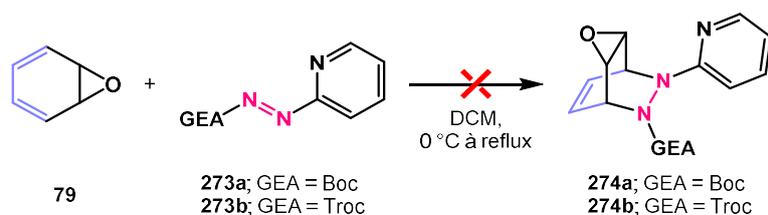


Schéma 106 : Tentatives d'azo Diels-Alder avec des diénophiles hétéroarylazo

Ces essais d'azo Diels-Alder étant infructueux, des tentatives d'activation par ajout d'un catalyseur ont par la suite été effectuées. Les diénophiles azo **273a** et **273b** ont été additionnés sur le catalyseur au cuivre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ afin de former un complexe permettant d'activer le diénophile. Cependant, là encore, la formation des cycloadduits **274a** et **274b** n'a pas été observée (**Schéma 107**).

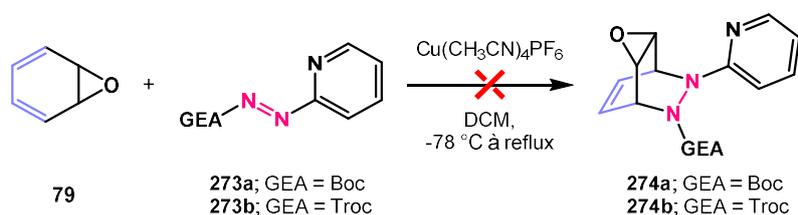


Schéma 107 : Tentatives d'azo Diels-Alder catalysées avec des diénophiles hétéroarylazo

Au regard des résultats non concluants obtenus avec les diénophiles hétéroarylazo, de nouvelles tentatives de cycloadditions avec l'oxyde de benzène ont été réalisées avec des diénophiles azo plus réactifs : les diénophiles acylazo.

2. Les diénophiles acylazo

a. Choix des diénophiles acylazo et rappels bibliographiques

Une des premières réactions d'hétéro Diels-Alder avec l'oxyde de benzène a été décrite en 2018 avec les diénophiles acylazo. Outre la cycloaddition avec le *N*-benzylmaléimide (cf. **schéma 54**), le groupe de Johnson avait reporté la formation du cycloadduit **279** issu de la cycloaddition entre l'oxyde de benzène **79** et le diénophile **278** avec 65% de rendement (**Schéma 108**).⁹³ Ces premiers

résultats d'hétéro Diels-Alder racémique avec l'oxyde de benzène ont permis d'entrevoir le potentiel synthétique de ce diène pour ces réactions.

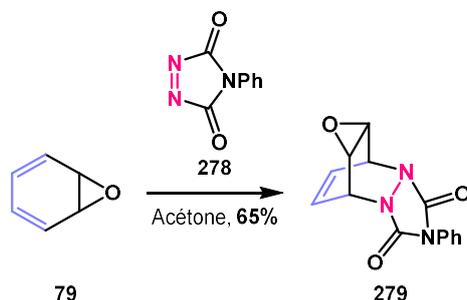


Schéma 108 : Azo Diels-Alder avec l'oxyde de benzène décrite par le groupe Johnson⁹³

Notre choix d'utilisation des diénophiles acylazo a été également guidé par les travaux de Gong publiés en 2013 à propos de versions asymétriques des cycloadditions entre un diène et des composés acylazo en présence d'un catalyseur d'or et d'un ligand chiral (cf. **schéma 21**).³³ Même si divers diènes ont été reportés pour l'établissement de cette méthode, l'emploi de l'oxyde de benzène n'a jamais été décrit. Ainsi, ces conditions pourraient être appliquées aux azo Diels-Alder entre ce diène et des diénophiles acylazo cycliques ou acycliques, après avoir développé la méthode de manière racémique (**Schéma 109**).

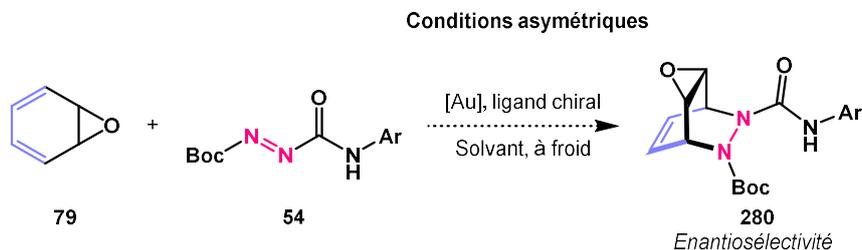


Schéma 109 : Azo Diels-Alder asymétriques envisagées avec des diénophiles acylazo, basées sur les travaux de Gong³³

L'intérêt de l'utilisation de diénophiles acylazo repose également sur la plus grande facilité à couper la liaison urée ou carbamate une fois les cycloadduits formés. En effet, en comparaison avec les diénophiles hétéroarylazo, les substituants pyridines installés sur les azotes sont plus difficiles à cliver et rendent par conséquent la fonctionnalisation postérieure des cycloadduits plus délicate.

Pour toutes ces raisons, des tentatives de Diels-Alder ont été effectuées entre des diénophiles acylazo et l'oxyde de benzène.

b. Tentatives d'azo Diels-Alder avec les diénophiles acylazo

En plus d'être réactifs, les diénophiles acylazo fonctionnalisés par des groupements carbamates usuels sont faciles d'accès et peuvent être disponibles dans le commerce. Les essais d'azo Diels-Alder avec l'oxyde de benzène **79** ont été effectués avec les diénophiles **281** et **282**, où la fonction azo est substituée respectivement par un carbamate *iso*-propyle ou *tert*-butyle. Après avoir réalisé l'addition du diène sur le diénophile à 0 °C, la réaction a été portée au reflux. Après plusieurs heures, elle a conduit aux cycloadduits souhaités **283** et **284** avec des rendements quantitatifs (**Schéma 110**). Il est à noter que les diénophiles utilisés pour ces cycloadditions sont symétriques, ce qui induit la formation de cycloadduits *meso* grâce à la symétrie de l'oxyde de benzène.

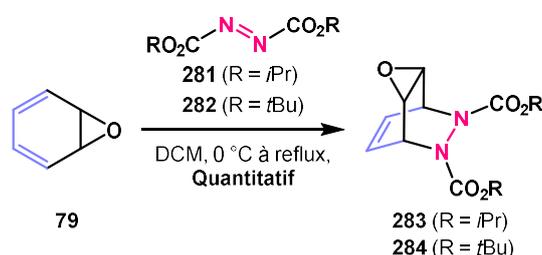


Schéma 110 : Azo Diels-Alder entre des diénophiles acylazo et l'oxyde de benzène

Une addition du diène à froid s'est avérée nécessaire car une baisse de rendement jusqu'à 73% a été observée lorsque l'addition a été réalisée à température ambiante. De plus, un temps de réaction plus long a été observé lors de la réaction avec **282** (72 h) plutôt qu'avec **281** (20 h), probablement du fait d'un encombrement stérique plus important de la liaison réactive dans le cas du groupement Boc, ralentissant la conversion.

Un autre diénophile acylazo, cette fois-ci non commercial, a été utilisé en réaction avec l'oxyde de benzène. Dans un premier temps, sa synthèse a été réalisée en deux étapes selon la littérature.¹⁶² La *N*-Boc hydrazine **285** a été protégée par réaction avec le chloroformiate de trichloroéthyle pour fournir l'hydrazine substituée **286**. Enfin, cette dernière a été oxydée par la *N*-bromosuccinimide, conduisant au diénophile azo **287** (**Schéma 111**). Aucune purification n'a été effectuée, en se basant sur la synthèse déjà décrite, et le diénophile a directement été engagé dans l'étape de cycloaddition. Cependant, la stabilité du composé azo **287** a semblé poser problème lors de la réaction, car uniquement un rendement allant jusqu'à 13% a été obtenu, avec une mauvaise reproductibilité de la réaction (**Schéma 111**).

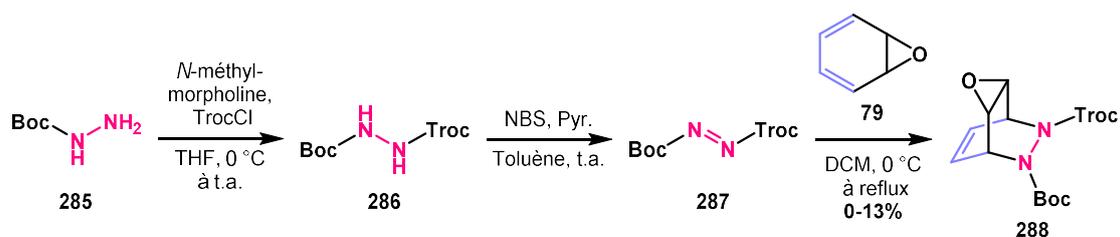


Schéma 111 : Synthèse du diénophile **287** et tentative d'azo Diels-Alder avec l'oxyde de benzène

De manière générale, les diénophiles acylazo ont été suffisamment réactifs envers l'oxyde de benzène lors de cycloadditions [4+2]. En effet, les bons rendements obtenus lors des azo Diels-Alder avec ces diénophiles ont révélé une facilité de réaction entre ces deux substrats, contrastant avec l'utilisation des diénophiles hétéroarylazo, qui n'ont quant à eux pas semblé être assez réactifs vis-à-vis de l'oxyde de benzène.

V. CONCLUSION

En conclusion, plusieurs cycloadditions [4+2] impliquant la structure diénique de l'oxyde de benzène ont pu être testées. Une diversité de diénophiles a été employée afin de mieux appréhender la réactivité de l'oxyde de benzène en tant que diène dans ce type de réaction, du fait du peu de bibliographie à ce propos (**Figure 9**).

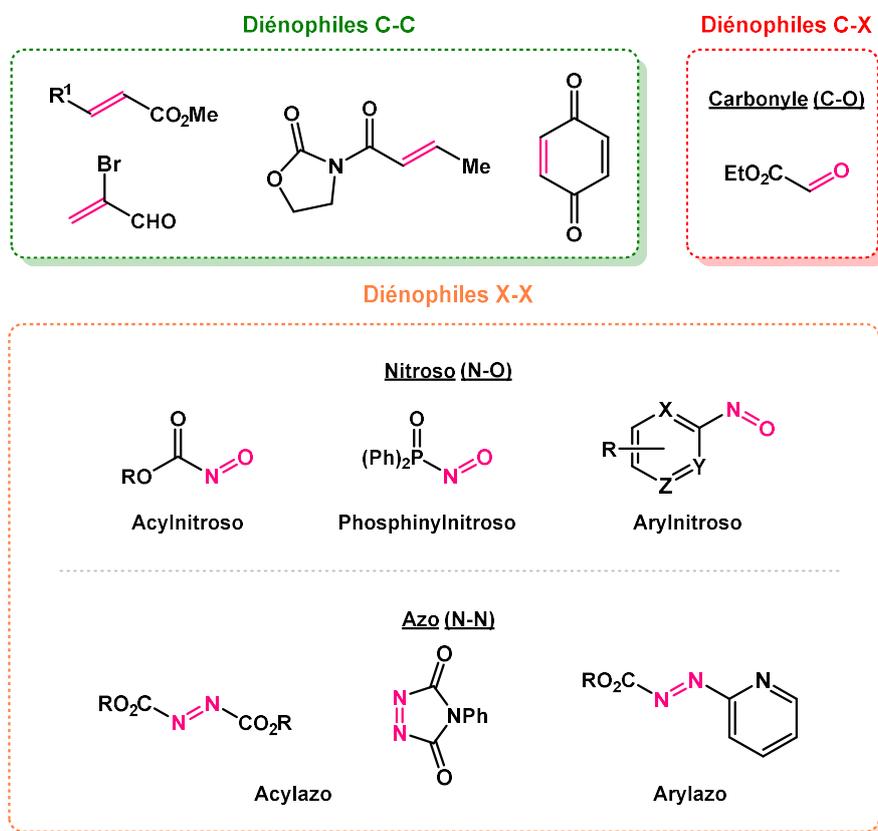


Figure 9 : Ensemble des diénophiles testés lors des cycloadditions [4+2] avec l'oxyde de benzène

Lors des différentes tentatives, nous avons observé que les diénophiles les moins réactifs comme les diénophiles carbonés ou carbonylés n'ont pas conduit à la formation des cycloadduits souhaités. De plus, les hétérodiénophiles X-X, plus réactifs, n'ont pas non plus tous réagi lors des hétéro Diels-Alder. En effet, les diénophiles azo ou nitroso substitués par des groupements aromatiques n'ont en général pas été suffisamment réactifs, ou ont manqué de stabilité. Ces résultats indiquent une réactivité moindre de l'oxyde de benzène en tant que diène dans les cycloadditions [4+2], ce qui peut expliquer que les cycloadditions en présence de ce diène nécessitent un partenaire électrophile très réactif pour être effectuées. En revanche, l'étude des Diels-Alder avec l'oxyde de benzène a permis d'observer la formation de nouveaux cycloadduits avec les diénophiles azo et nitroso substitués par des groupements carbamates ou phosphinyles. Ces diénophiles sont effectivement plus réactifs car appauvris en électrons. Les cycloadditions entre l'oxyde de benzène **79** et les diénophiles phosphinylnitroso et acylnitroso ont conduit aux dihydrooxazines correspondantes **258** et **227** avec respectivement 90% et 86% de rendement. Les réactions entre les diénophiles azo **281** et **282** avec le même diène **79** ont quant à elles entraîné la formation des tétrahydropyridazines **283** et **284** avec des rendements quantitatifs (**Schéma 112**). Il est intéressant de noter que dans chacun des cas, les cycloadduits sont obtenus de manière totalement diastéréosélective, avec des produits qui correspondent à une approche *anti* du diénophile par rapport à l'époxyde.

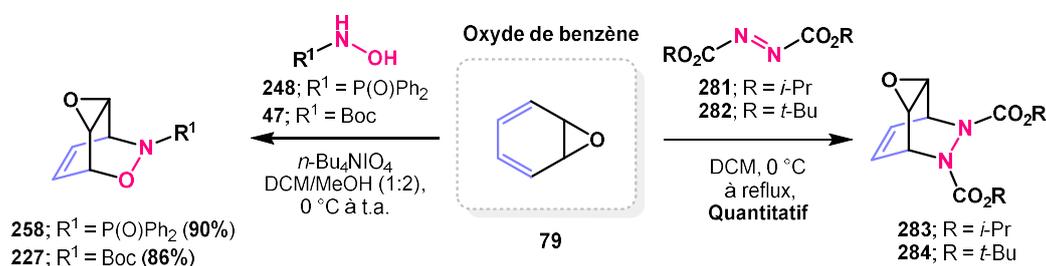


Schéma 112 : Hétéro Diels-Alder réalisées avec l'oxyde de benzène **79**

La formation de ces nouveaux cycloadduits confirme le potentiel synthétique de ce diène lors des réactions de Diels-Alder, même si des méthodes d'activation compatibles avec l'oxyde de benzène seraient parfois nécessaires. Les bons rendements obtenus lors de ces cycloadditions [4+2] permettent d'envisager l'exploitation des produits afin d'accéder à plus de diversité moléculaire. Ainsi, pour la suite de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude des différentes fragmentations possibles avec les dihydrooxazines ou les tétrahydropyridazines obtenues.

CHAPITRE 3 : ETUDE DE LA
FRAGMENTATION DES
CYCLOADDUITS ET DE LA
REACTIVITE DES PRODUITS DE
FRAGMENTATION

L'intérêt des cycloadditions [4+2] employant l'oxyde de benzène repose sur l'incorporation de cette méthode au sein d'une séquence réactionnelle. Ainsi, dans un second temps, notre volonté lors de ces travaux de thèse a été de développer la réaction de fragmentation des nouveaux adduits obtenus, ce qui pourrait permettre l'accès à une large diversité moléculaire.

I. FRAGMENTATION EN PRESENCE DE REACTIFS ORGANOMETALLIQUES

1. Application des conditions développées au laboratoire et premières optimisations

Ayant obtenu de nouveaux cycloadduits avec l'oxyde de benzène, le premier objectif a été d'appliquer les conditions développées au laboratoire afin d'optimiser les conditions de la fragmentation des adduits. Ainsi, les différents cycloadduits ont été traités par le méthyllithium à 0 °C, conditions initialement utilisées par notre groupe.¹ La dihydrooxazine **227** obtenue après cycloaddition entre l'oxyde de benzène et le nitroso *N*-Boc a donc conduit à la formation des deux produits d'addition en position 1,2 (**229a**) et 1,4 (**230a**) avec un ratio 3:1. Chacun des produits a été isolé sous la forme d'un unique diastéréoisomère dont les configurations relatives ont été prouvées par analyse en diffractions de rayon X pour le composé **229a**. En revanche, la configuration relative du centre stéréogène créé pendant l'addition 1,4 a été proposée à partir de nos hypothèses (cf. page 50) (**Schéma 113**).

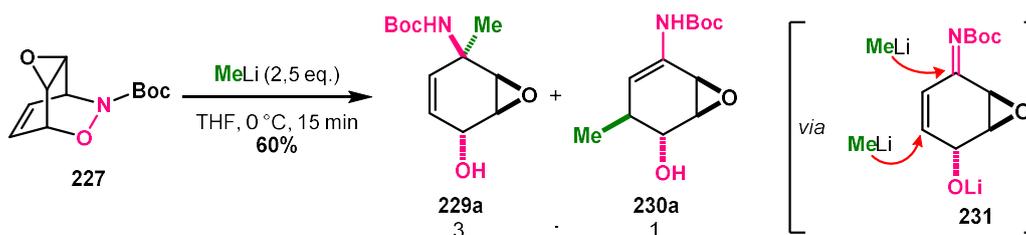


Schéma 113 : Reproduction des conditions initiales de fragmentation développées par notre groupe et appliquées à l'adduit **227**

Les fragmentations initiales ayant été réalisées dans le THF, nous avons souhaité étudier l'impact du changement de solvant sur la réaction avec la dihydrooxazine *N*-Boc **227**. Les fragmentations réalisées dans le toluène ou l'éther diéthylique n'ont pas permis d'améliorer la transformation. Même si, dans le cas de l'éther diéthylique, la régiosélectivité de l'attaque nucléophile est meilleure, un mélange des deux diastéroisomères de l'addition 1,2 a été observé avec un ratio 2:1. Le rendement de la transformation étant plus faible qu'avec le THF, ce solvant ne nous a pas semblé

optimal pour la suite de l'étude. De même pour le toluène, dont l'utilisation pour cette réaction n'a conduit qu'à la formation de traces de produits (**Schéma 114**). Ces différences importantes de réactivité suivant le solvant de réaction sont probablement dues aux différents états d'agrégation de l'espèce organolithiée causés par ces solvants. En effet, les organolithiens sont connus pour former des agrégats dans des solvants non-coordinants comme le toluène, ce qui les rend moins réactifs. A l'inverse, la désagrégation de ces composés dans des solvants coordinants tels que le THF les rend plus propices à réagir.¹⁶³⁻¹⁶⁷ Les tentatives d'application des conditions initiales de fragmentation aux nouveaux cycloadduits d'hétéro Diels-Alder ont alors été réalisées dans le THF.

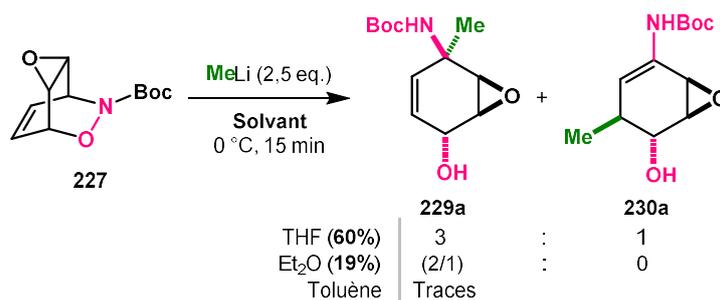


Schéma 114 : Rôle du solvant dans la réaction de fragmentation avec la dihydrooxazine **227**

La nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène ayant été étendue aux diénophiles phosphinylnitroso, la réaction de fragmentation a été effectuée avec la dihydrooxazine résultante **258**, sans succès. En effet, la dégradation de ce cycloadduit a été observée dans les conditions de fragmentation de référence, et nous n'avons donc pas poursuivi l'extension de la méthode à ce type de substrats (**Schéma 115**).

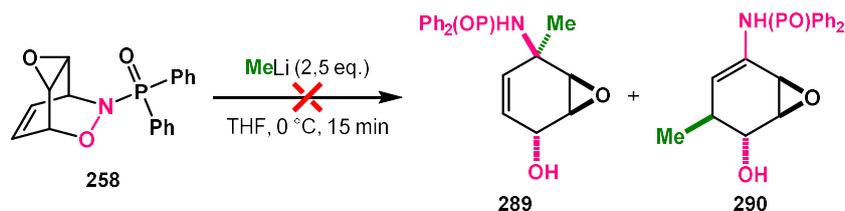


Schéma 115 : Conditions initiales appliquées à la dihydrooxazine phosphinyle **258**

En revanche, l'application des conditions de la fragmentation aux tétrahydropyridazines, nouveaux cycloadduits issus de la réaction des diénophiles acylazo avec l'oxyde de benzène, a donné des résultats prometteurs. Le traitement des composés **283** et **284** a conduit uniquement à la formation des produits issus de l'addition 1,2 sur l'imine, avec respectivement 42 et 57% de rendement (**Schéma 116**). L'absence de produit d'addition 1,4 implique une sélectivité particulière dans le cas de ces tétrahydropyridazines qui sera discutée dans une partie ultérieure.

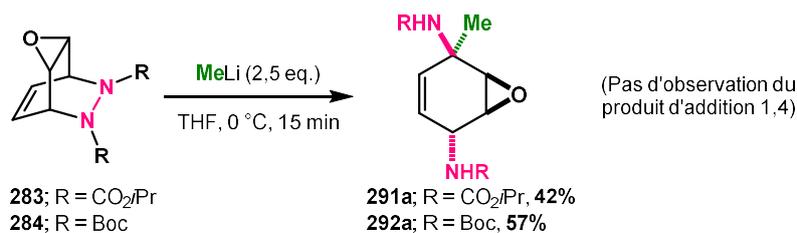
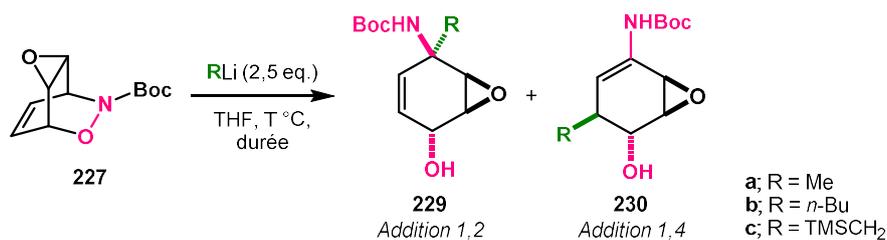


Schéma 116 : Conditions initiales appliquées aux nouvelles tétrahydropyridazines formées

Pour la suite de l'optimisation des conditions de fragmentation, la dihydrooxazine **227** et la tétrahydropyridazine **284** ont été choisies du fait des meilleurs rendements obtenus dans les conditions initiales. Afin de confirmer le potentiel synthétique de la méthode, nous avons étudié les possibilités de son extension à l'utilisation de bases nucléophiles variées. Du fait de nos premiers résultats d'optimisation, les fragmentations des adduits **227** et **284**, respectivement issus des nitroso et azo Diels-Alder, ont été étudiées à -78 et à 0 °C en présence de différentes bases fortes organolithiées.

2. Extension de la méthode avec les bases organolithiées

La fragmentation de la dihydrooxazine **227** a dans un premier temps été étudiée en variant les organolithiens. Les réactivités propres à chaque base et les sélectivités induites ont alors pu être analysées à 0 et -78 °C. Plusieurs alkylolithiens ont été mis en présence de la dihydrooxazine **227** dans le THF (**Tableau 2**). En présence de méthyllithium à 0 °C, les produits **229a** et **230a** ont été obtenus avec 60% de rendement et un ratio de 3:1 (**entrée 1, tableau 2**). Lorsque la même réaction est réalisée à -78 °C, un rendement de 67% a été obtenu, un peu supérieur au précédent, et le ratio **229a/230a** est cette fois-ci de 1:1 (**entrée 2, tableau 2**). Nous avons donc observé une meilleure sélectivité 1,2 lorsque la réaction se déroule à 0 °C. Cette tendance a également été observée avec les autres réactifs. En effet, en présence de *n*-butyllithium, les produits **229b** et **230b** ont été formés avec un ratio de 2:3 à 0 °C et un ratio de 1:5 à -78 °C. Une augmentation de rendement entre les réactions effectuées à 0 et à -78 °C a aussi été constatée, où les rendements obtenus ont respectivement été de 50% et 75% (**entrées 3 et 4, tableau 2**). L'organolithien silylé a été quant à lui moins réactif, ce qui explique les conversions incomplètes et les rendements par conséquent plus faibles (10% à 0 °C et 50% à -78 °C). En revanche, la même tendance de ratio a été observée car le ratio **229c/230c** était de 2:1 à 0 °C et de 1:2 à -78 °C (**entrées 5 et 6, tableau 2**). Dans chacun des cas, un seul diastéréoisomère a été observé pour chaque produit issu de l'addition 1,2 et 1,4. Les configurations relatives ont été attribuées par analogie aux résultats obtenus précédemment par notre groupe.

Tableau 2 : Fragmentation de la dihydrooxazine *N*-Boc **227** en présence d'alkyllithien

Entrée	R	Température	Temps	Rendement	Ratio 229/230 ^a
1	Me	0 °C	15 min	60%	3:1
2		-78 °C	30 min	67%	1:1
3	<i>n</i> -Bu	0 °C	30 min	50%	2:3
4		-78 °C	30 min	75%	1:5
5	TMSCH ₂	0 °C	30 min	10% ^b	2:1
6		-78 °C	5 h	50% ^b	1:2

^aRatio déterminé avec les produits isolés. ^bConversion incomplète

Plusieurs paramètres sont impliqués lors de la fragmentation des substrats en présence d'organolithiens. Ces paramètres pourraient permettre de justifier ces différences de résultats en terme de rendement et de sélectivité.

Les organolithiens étant des réactifs durs, l'addition 1,2 est en général favorisée avec ces réactifs. Ainsi, l'utilisation d'une température basse favoriserait la formation du produit cinétique qui serait dans ce cas le produit d'addition 1,2 (**229**). Or, nous avons pu remarquer que la sélectivité est meilleure pour le produit d'addition 1,4 (**230**) lorsque les réactions sont effectuées à -78 °C. De plus, nous avons constaté que même si les réactions sont généralement très rapides, les rendements sont meilleurs lorsque la température est basse. Ceci pourrait indiquer que la fonction ène-carbamate présente sur le produit **230** entraîne une instabilité et provoque la dégradation. Cette justification pourrait également expliquer les changements de sélectivité corrélés aux changements de température. En effet, le produit d'addition 1,4 se dégraderait plus rapidement à 0 °C, ce qui expliquerait la présence parfois majoritaire du produit d'addition 1,2 dans ces conditions. Il est à noter qu'un temps de réaction prolongé à 0 °C n'a pas amélioré la sélectivité mais a conduit à une dégradation supplémentaire.

Pour justifier la sélectivité de l'addition en faveur de la position 1,4 à basse température, l'encombrement stérique semblerait être un facteur important. En effet, même si l'addition 1,2 est théoriquement favorisée avec les organolithiens, la différence de gêne stérique entre la position 1,2 et 1,4 avec ces substrats n'est pas à négliger. Le groupement Boc sur l'imine encombre plus la position 1,2 en comparaison à la fonction hydroxyle proche de la position 1,4.

La sélectivité générale en faveur de l'addition 1,4 pourrait également s'expliquer par la structure particulière des substrats étudiés. En effet, il est possible qu'une compétition de coordination du lithium ait lieu pendant la réaction à basse température. La coordination du lithium à l'atome d'azote de l'intermédiaire imine, qui est nécessaire à l'addition en position 1,2, serait probablement en compétition avec celle des autres atomes de l'intermédiaire (dans ce cas, les oxygènes de l'hydroxyle ou de l'époxyde). Ces dernières limiteraient l'addition sur la position 1,2 et favoriseraient l'addition en position 1,4.

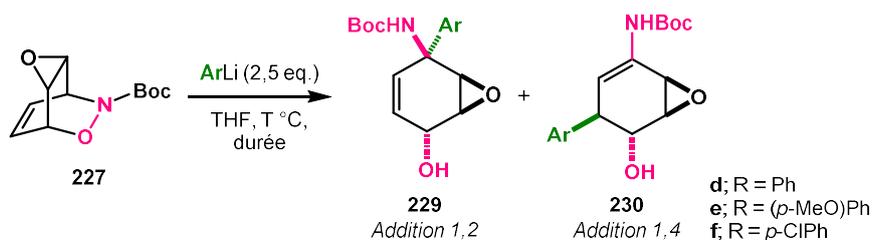
Par ailleurs, nous avons également observé des différences de résultats suivant les réactifs utilisés. Les moins bons résultats avec le réactif silylé pourraient s'expliquer par la stabilisation de la charge négative en α du silicium, ce qui rend la base moins réactive. De plus, le TMSCH₂Li est considéré comme une base plus molle que le MeLi, ce qui favorise l'addition 1,4 par rapport à l'addition 1,2. Ceci permettrait de justifier la différence de ratio entre les deux bases, où le produit **230** a été formé en plus grande quantité avec le TMSCH₂Li. En revanche, l'encombrement stérique des alkylolithiens ne semble cependant pas avoir un réel impact sur les ratios obtenus suivant les réactifs utilisés. En effet, les différences d'encombrement stérique ne semblent pas suffisamment significatives pour justifier les résultats expérimentaux observés.

D'autres paramètres liés aux organolithiens pourraient également être pris en compte lors de ces réactions. En effet, les organolithiens commerciaux sont en solution dans des solvants organiques différents. Ces différences de milieu peuvent avoir un impact sur le degré d'agrégation des organolithiens, et jouer ainsi sur leur réactivité. Par exemple, le *n*-BuLi ou le TMSCH₂Li sont en solution dans des alcanes tandis que le MeLi est en solution dans l'éther diéthylique du fait de son insolubilité dans les solvants non coordinants. Les degrés d'agrégation ne sont pas toujours simples à anticiper en fonction du milieu réactionnel et de l'encombrement du substrat ou de l'organolithien. Cependant, les organolithiens les plus usuels ont fait l'objet de recherches à ce sujet. En effet, le méthyllithium est décrit sous forme tétramérique dans les solvants tels que l'éther diéthylique ou le THF, tandis que le *n*-butyllithium est plutôt sous la forme d'un hexamère dans les alcanes et sous la forme d'un mélange dimère/tétramère dans le THF.^{163,166} Ces différences ont généralement une influence sur la réactivité, plus que sur la sélectivité. Dans le cadre de cette étude, l'influence de ce paramètre paraît difficile à rationaliser.

En conclusion, ces premiers résultats expérimentaux ont montré de manière générale une meilleure sélectivité pour le produit d'addition 1,4 (**230**) à -78 °C, ainsi que des meilleurs rendements, indépendamment de l'organolithien utilisé.

La dihydrooxazine **227** a ensuite été mise en présence d'aryllithiens, où les mêmes tendances ont été observées en terme de rendement. Une sélectivité complète envers l'addition 1,4 a été notée quelle que soit la nature du réactif aryllithié, ce qui va dans le sens des observations précédentes (**Tableau 3**). En effet, la gêne stérique plus importante du phényle par rapport aux alkyles expliquerait la sélectivité totale pour l'addition 1,4 du fait de l'encombrement de la position 1,2 de l'imine. Cependant, une dégradation trop importante du milieu a été constatée à 0 °C pour les aryllithiens substitués par un groupement méthoxy ou chloro en *para* (**entrées 3 et 5, tableau 3**). A -78 °C, les mêmes réactifs ont permis la formation des produits correspondants **230e** et **230f** avec respectivement 47% et 39% de rendement (**entrées 4 et 6, tableau 3**). La fragmentation en présence de phényllithium (**entrée 2, tableau 3**) est la plus efficace et a pu être montée en échelle. Elle a été réalisée, au maximum, à partir de 3 grammes de cycloadduit **227** avec des rendements compris entre 80 et 90%. Ces rendements confirment l'efficacité et la répétabilité de la méthode.

Tableau 3 : Fragmentation de la dihydrooxazine *N*-Boc **227** en présence d'aryllithiens



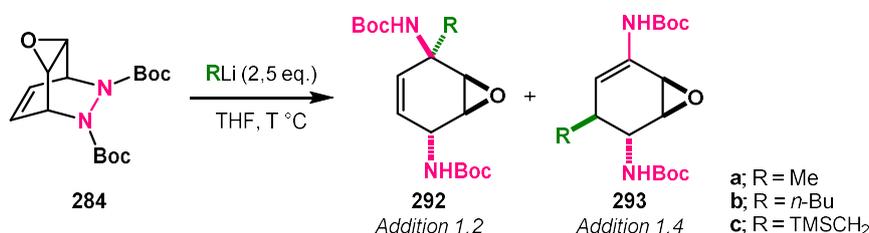
Entrée	Ar	Température	Temps	Rendement	Ratio 229/230 ^a
1	Ph	0 °C	30 min	47%	0:1
2		-78 °C	30 min	90%	0:1
3	<i>(p</i> -MeO)Ph	0 °C	1 h	0%	-
4		-78 °C	5 h	47%	0:1
5	<i>p</i> -ClPh	0 °C	1 h	0%	-
6		-78 °C	5 h	39%	0:1

^aRatio déterminé avec les produits isolés

La fragmentation en présence d'organolithiens a également été étudiée avec la tétrahydropyridazine **284**, issue de la cycloaddition entre l'oxyde de benzène et un diénophile azo. Les mêmes conditions qu'avec la dihydrooxazine **227** ont été appliquées. Là encore, les différences de réactivité et de sélectivité ont été étudiées pour chaque organolithien (**Tableau 4**). Les tentatives effectuées à 0 °C et -78 °C avec le *n*-butyllithium ont conduit aux produits **292b** et **293b** respectivement avec des rendements de 21% et 53% et des ratios de 2:3 et 1:3 (**entrées 3 et 4, tableau 4**). Comme avec la dihydrooxazine **227**, le moins bon organolithien est le réactif silylé, où la conversion est plus lente et le rendement est de 22% à 0 et à -78 °C avec des ratios respectifs **292c/293c** de 2:3 et 1:1 (**entrées 5 et 6, tableau 4**). Cependant, nous avons pu noter une différence importante de sélectivité

sur cette série par rapport à la dihydrooxazine **227**. Lorsque la réaction a lieu en présence de méthyllithium, une sélectivité totale pour l'addition 1,2 (**292a**) a été observée, et un rendement de 80% lors de la réaction à -78 °C a été obtenu (**entrée 2, tableau 4**). A 0 °C, une augmentation de la dégradation du milieu réactionnel a rapidement été observée avec le même organolithien, entraînant une baisse de rendement à 57%, mais n'impactant pas la sélectivité pour l'addition 1,2 (**entrée 1, tableau 4**). En effet, contrairement à l'intermédiaire généré par la dihydrooxazine **227**, la position 1,4 de l'intermédiaire de la tétrahydropyridazine **284** est cette fois-ci plus encombré à cause de la présence du groupement NHBoc. Ainsi, la gêne stérique de la position 1,2 ne serait plus un facteur limitant dans ce cas, et ceci pourrait expliquer la sélectivité totale pour l'addition 1,2 avec le méthyllithium, ainsi que l'augmentation du temps de réaction à -78 °C.

Tableau 4 : Fragmentation de la tétrahydropyridazine *N,N*-Boc en présence d'alkyllithiens



Entrée	R	Température	Temps	Rendement	Ratio 292/293 ^a
1	Me	0 °C	15 min	57%	1:0
2		-78 °C ^b	6 h	80%	1:0
3	<i>n</i> -Bu	0 °C	30 min	21%	2:3
4		-78 °C	30 min	53%	1:3
5	TMSCH ₂	0 °C	30 min	22%	2:3
6		-78 °C	1 h	22% ^c	1:1

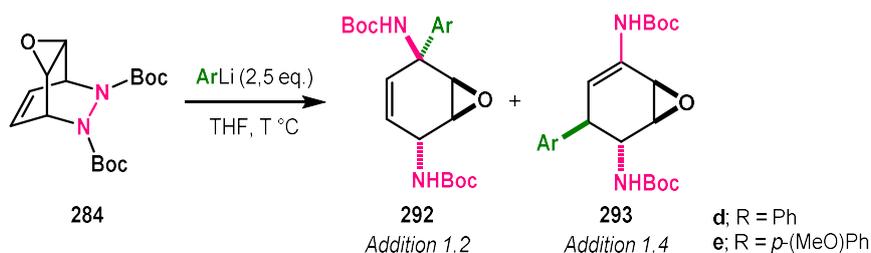
^aRatio déterminé avec les produits isolés. ^bLa réaction a été réalisée avec 5 eq. de MeLi. ^cConversion incomplète

Nous avons observé que le cycloadduit **284** se fragmente de la même manière qu'avec la dihydrooxazine **227**. En présence d'alkyllithiens, les mêmes tendances de rendement ont été observées, avec de meilleurs rendements à -78 qu'à 0 °C. Comme pour les séries précédentes, la sélectivité 1,4 est favorisée à basse température. A -78 °C, une augmentation de la durée de réaction a pour autant été observée par rapport aux réactions réalisées à même température avec la dihydrooxazine **227**. Ces résultats indiquent que la liaison N-N de la tétrahydropyridazine est moins réactive que la liaison N-O de la dihydrooxazine.

La fragmentation de la tétrahydropyridazine **284** a été réalisée en présence d'aryllithiens avec les mêmes tendances de rendement et de sélectivité vis-à-vis de la température (**Tableau 5**). En effet, la fragmentation avec le phényllithium à -78 °C a conduit à un ratio **292d/293d** de 1:3 avec 39% de rendement (**entrée 2, tableau 5**). Le même rendement et le même ratio ont été obtenus avec le *para*-

méthoxyphényllithien à -78 °C pour les produits **292e** et **293e** (entrée **4**, tableau 5). Là encore, de moins bons résultats ont été observés à 0 °C, où seuls les produits **292d** et **293d** issus de l'addition du phényllithium ont été formés avec un ratio 1:4 et un rendement de 26% (entrées **1**, **3** et **5**, tableau 5). Au vu des résultats, la réaction à -78 °C n'a pas été réalisée avec le *para*-chlorophényllithien (entrée **6**, tableau 5).

Tableau 5 : Fragmentation de la tétrahydropyridazine *N,N*-Boc en présence d'aryllithiens



Entrée	Ar	Température	Temps	Rendement	Ratio 292/293 ^a
1	Ph	0 °C	30 min	26%	1:4
2		-78 °C	48 h	39%	1:3
3	<i>p</i> -(MeO)Ph	0 °C	4 h	0%	-
4		-78 °C	6 h	39%	1:3
5	<i>p</i> -ClPh	0 °C	3 h	0%	-
6		-78 °C	-	-	-

Nous avons alors constaté que comme avec les alkylolithiens, la sélectivité 1,2 est plus élevée que lors de la fragmentation de la dihydrooxazine **227**, ce qui coïncide avec les résultats précédents. La gêne stérique de la position 1,4 due au groupement NHBoc limiterait l'addition des groupements plus encombrés tels que les phényles, ce qui expliquerait la perte de sélectivité avec ces organolithiens. Les temps de réaction plus élevés confirment là encore la moins bonne réactivité de ce cycloadduit en comparaison à son homologue oxygéné. De plus, de moins bons rendements ont été constatés avec la tétrahydropyridazine **284**. Cependant, il est à noter que tous les produits ont été obtenus avec une diastéréosélectivité totale comme lors des fragmentations avec la dihydrooxazine **227**.

D'autres réactifs organolithiés tels que le (1-éthoxyvinyl)lithium et l'allyllithium ont pu être testés dans les mêmes conditions, sans succès pour chacun des deux cycloadduits à cause d'un manque de réactivité.

De manière générale, les fragmentations de la dihydrooxazine **227** et de la tétrahydropyridazine **284** ont eu lieu en présence d'organolithiens variés avec des rendements modérés à bons. Une température basse a permis d'améliorer les rendements en limitant en particulier la dégradation du produit d'addition 1,4. Bien que la sélectivité 1,2 et 1,4 dépende des conditions de réaction (organolithien, température), une sélectivité totale pour le produit d'addition

1,4 a été observée lors de la fragmentation de la dihydrooxazine **227** avec les aryllithiens. Et à l'inverse, seul le produit d'addition 1,2 a été obtenu pour la tétrahydropyridazine **284** en présence de méthyllithium. De plus, la création de quatre centres stéréogènes avec un contrôle total de la diastéréosélectivité illustre l'efficacité de la stratégie à conduire à des dérivés de cyclohexènes chiraux très fonctionnalisés. Afin d'étendre d'autant plus cette méthodologie, nous avons également envisagé de réaliser la fragmentation en présence d'autres réactifs organométalliques comme les réactifs de Grignard.

3. Tentatives de fragmentation en présence de réactifs de Grignard

Si la fragmentation peut avoir lieu en présence de réactifs organolithiés, c'est avant tout parce que ce sont des bases fortes et nucléophiles. Avec cette idée, nous avons souhaité réaliser la fragmentation des adduits en présence de réactifs de Grignard afin d'étendre les possibilités synthétiques de la méthode. Les organomagnésiens, comme les organolithiens, sont des bases organiques fortes (pKa entre 40 et 60) et nucléophiles qui peuvent donc, en théorie, permettre la fragmentation. Les cycloadduits **227** et **284** ont alors été mis en présence de bromure de phénylmagnésium ou de chlorure d'*iso*-propylmagnésium avec du chlorure de lithium (turbo Grignard¹⁶⁸) dans le THF. Les essais ont été réalisés à -78 ou à 0 °C mais n'ont pas abouti à la formation des produits envisagés (**Schéma 117**).

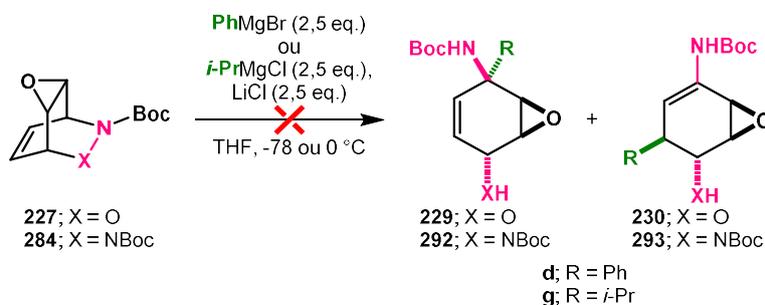


Schéma 117 : Tentatives de fragmentation avec des organomagnésiens

A -78 °C, aucune conversion n'a été observée dans chacun des cas. Etant donné que l'addition nucléophile semble se faire immédiatement après la déprotonation, l'absence de conversion du substrat signifie que la déprotonation n'a pas lieu en présence des organomagnésiens. A 0 °C, un mélange complexe de produits a été observé qui peut être dû à des réactions parasites d'ouverture de l'époxyde.

Ces premières tentatives de fragmentation employant les organomagnésiens n'étant pas concluantes, nous n'avons pas souhaité poursuivre les recherches concernant cette perspective. En

effet, les difficultés rencontrées lors de ces essais peuvent également montrer que la coordination du carbonyle de l'adduit avec le lithium présent sur la base a un impact sur la réaction et est nécessaire à sa réalisation. La deuxième possibilité est la nécessité d'une base plus forte pour permettre la réaction.

Après avoir exploité la réactivité de différentes bases fortes nucléophiles vis-à-vis des adduits dihydrooxazine et tétrahydropyridazine, nous avons envisagé la fragmentation de ces derniers avec des bases fortes non nucléophiles.

II. FRAGMENTATION EN PRESENCE DE BASES NON NUCLEOPHILES

1. Tentatives d'hydrolyse de l'imine intermédiaire

La première étape de la fragmentation nécessite l'emploi d'une base forte afin de déprotoner l'adduit en jonction de cycle. Au lieu de subir l'attaque nucléophile de l'organolithien, l'imine obtenue en tant qu'intermédiaire de réaction pourrait en théorie être directement hydrolysée si la base utilisée ne présente aucune nucléophilie (**Schéma 118**).

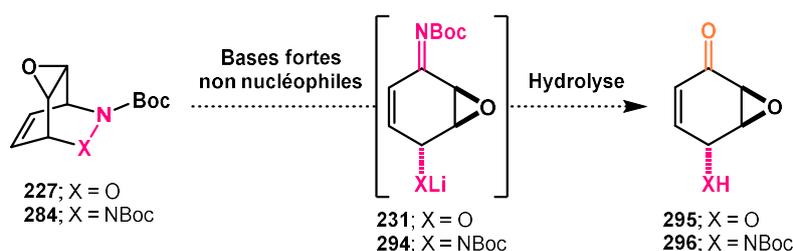


Schéma 118 : Stratégie d'utilisation de bases non nucléophiles pour la fragmentation des adduits

Dans cette idée, nous avons employé diverses bases non nucléophiles telles que le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) ou de lithium (LiHMDS), bien que moins basiques que les organolithiens. Cependant, aucune conversion n'a été observée probablement à cause de l'encombrement stérique de ces réactifs ou du manque de basicité. Les deux adduits étudiés ont également été mis en présence d'hydrure de sodium mais ce dernier n'a pas non plus conduit à la fragmentation des substrats, même en l'activant avec un éther couronne (**Schéma 119**).

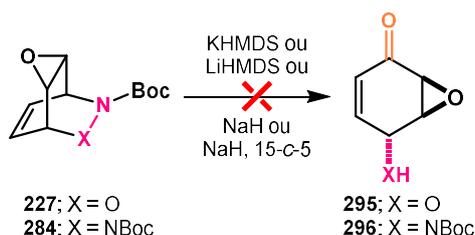


Schéma 119 : Tentatives de fragmentation en présence de bases fortes non nucléophiles

En revanche, la tétrahydropyridazine **284** a bien été fragmentée par le diisopropylamide de lithium (LDA) ou le tétraméthylpipéridure de lithium (LiTMP) mais la réaction n'a conduit qu'à la formation d'un produit aromatisé **297** (Schéma 120).

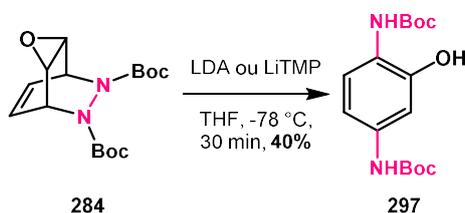


Schéma 120 : Produit observé lors de la fragmentation avec le LDA

Un mécanisme a été proposé pour cette transformation. La première étape envisagée est la déprotonation de l'adduit en jonction de cycle, initiée par la coordination du lithium au groupement Boc. L'imine obtenue à ce stade est la même que lors de l'utilisation des organolithiens, bases nucléophiles. Or, la base utilisée ici n'étant pas nucléophile, la deuxième étape de ce mécanisme n'est pas son addition sur l'imine, mais l'ouverture de l'époxyde. Cette ouverture peut être initiée par la coordination du lithium au groupement Boc induisant la déprotonation en α de l'époxyde, réaction déjà connue de la littérature avec ce type de base.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ L'intermédiaire s'aromatise alors pour conduire au produit dérivé du phénol, plus stable (Schéma 121). Il est à noter qu'un pK_a plus faible ($pK_{a_{LDA}} = 36$) que celui des organolithiens ($pK_{a_{RLi}} = 40-55$) semble tout de même permettre la déprotonation du cycloadduit **284** observée jusqu'ici.

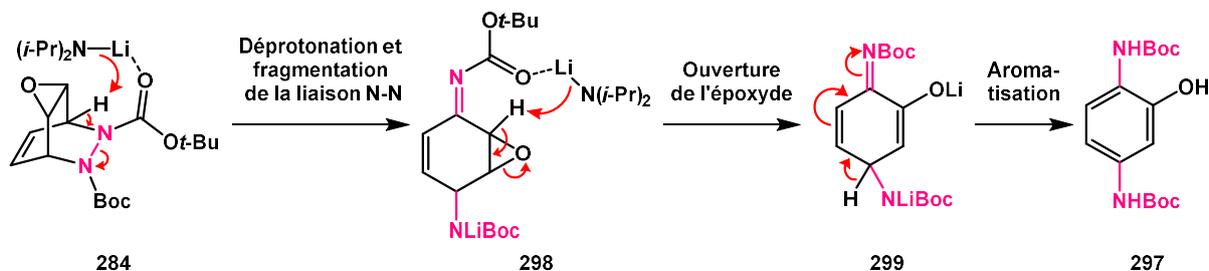


Schéma 121 : Mécanisme proposé pour la formation du produit aromatisé **297**

Les résultats des tentatives de fragmentation des adduits en présence de bases fortes non nucléophiles n'ont pas permis la formation souhaitée de la cétone α,β -insaturée, notamment du fait du manque de stabilité de l'époxyde dans ces conditions. Cependant, cette étude nous a conduit à la découverte d'une nouvelle réaction de fragmentation, employant une réactivité particulière du *tert*-butyllithium, base organolithiée forte et encombrée.

2. Nouvelle fragmentation en présence de *tert*-butyllithium

a. Découverte d'une nouvelle fragmentation de la liaison C-O

Lors de l'étude de la réaction de fragmentation en présence d'organolithiens, le *tert*-butyllithium a attiré notre attention. Ce réactif organolithié présente la particularité d'être une base très forte, généralement non nucléophile du fait de l'encombrement stérique induit par le groupement *tert*-butyle. Des résultats complètement différents ont été constatés lorsque la dihydrooxazine **227** a été mise en présence du *t*-BuLi dans les mêmes conditions que précédemment. Aucun produit résultant de l'addition nucléophile sur l'intermédiaire imine n'a été observé. La déprotonation en jonction de cycle n'a pas eu lieu, probablement à cause de l'encombrement stérique, et une nouvelle fragmentation a été observée engendrant la coupure de la liaison C-O de la dihydrooxazine. Les hydroxylamines **300** et **301** ont alors été formées dans un ratio 1:2 avec 45% de rendement (**Schéma 122**). La structure des produits a pu être confirmée après cristallisation et analyse par diffraction de rayons X, validant l'hypothèse de la fragmentation au niveau de la liaison C-O (**Figure 10**).

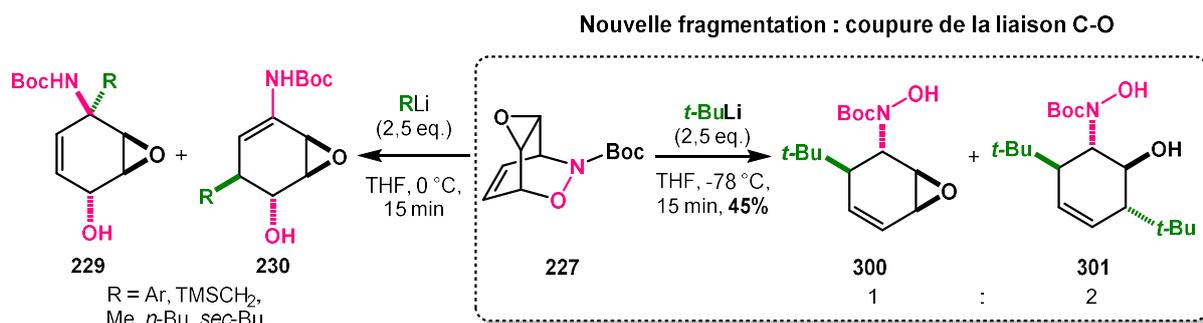


Schéma 122 : Nouvelle fragmentation observée en présence de *t*-BuLi

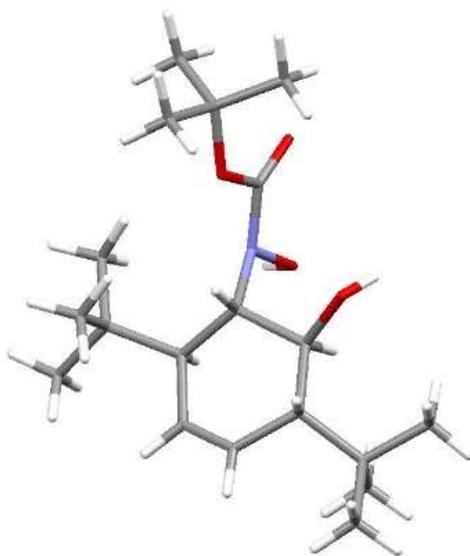


Figure 10 : Structure du nouveau produit de fragmentation **301** obtenue par DRX

A partir de ces observations, un mécanisme a pu être proposé par notre groupe afin d'expliquer cette réactivité inattendue du *tert*-butyllithium. La coordination de l'oxygène de l'époxyde au lithium permet la fragmentation de la liaison C-O par un mécanisme de type S_N2' . Le groupement *tert*-butyle s'additionne sur la double liaison, ce qui provoque la coupure de la liaison C-O et entraîne la formation du cyclohexyle hydroxylamine **300**. Un excès de *tert*-butyllithium conduit à l'ouverture de l'époxyde et à l'obtention du produit de double addition **301** (Schéma 123).

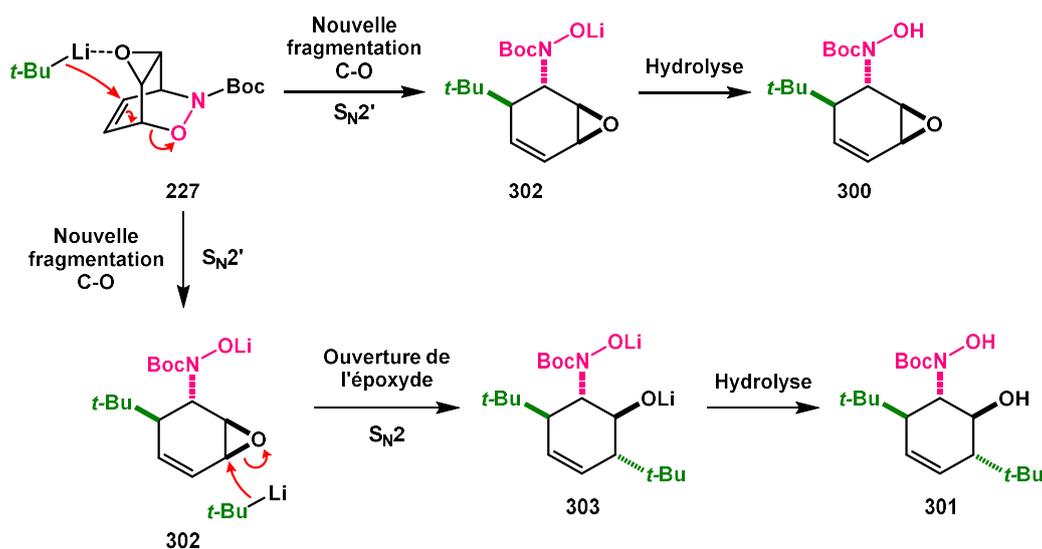
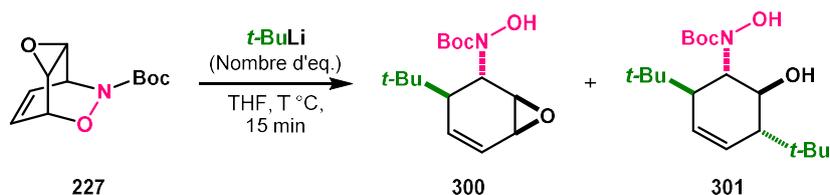


Schéma 123 : Mécanisme proposé pour la nouvelle fragmentation C-O en présence de *t*-BuLi

L'optimisation de la réaction a ensuite été réalisée afin de favoriser uniquement la formation du produit **300**, avant ouverture de l'époxyde, ou la formation de l'autre produit **301**, issu de la double addition (Tableau 6). Des tentatives de modification du nombre d'équivalents de *t*-BuLi ont tout d'abord été effectuées. Dans l'objectif de favoriser la formation du produit **300**, le cycloadduit **227** a été traité par 1,5 équivalents de *t*-BuLi à -78 °C au lieu de 2,5 équivalents dans les conditions initiales. Un mélange des deux produits a été observé avec un ratio de 2:1 et un rendement de 54% (entrée 2, tableau 6). Ce résultat indique que la formation du produit de double addition **301** est difficile à limiter et qu'une fois la liaison C-O fragmentée, l'époxyde n'est plus stable dans ces conditions et son ouverture est spontanée. Des tentatives d'augmentation du nombre d'équivalents de *t*-BuLi ou de la température ont également été réalisées afin de favoriser cette fois-ci la formation unique du produit de double addition **301**. Cependant, dans les deux cas, seule la dégradation des produits a été observée (entrées 3 et 4, tableau 6). En conclusion, le rendement de la réaction et le ratio des produits formés dépendent bien du nombre d'équivalents de *t*-BuLi utilisé. En effet, une diminution de celui-ci a conduit à une amélioration du rendement et une inversion du ratio des deux produits formés, même si la formation de **301** reste difficile à contrôler.

Tableau 6 : Fragmentation de la dihydrooxazine **227** en présence de *tert*-butyllithium

Entrée	Eq. <i>t</i> -BuLi	Température	Rendement	Ratio 300/301 ^a
1	2,5	-78 °C	45%	1:2
2	1,5	-78 °C	54%	2:1
3	5,0	-78 °C	0%	-
4	2,5	0 °C	0%	-

^aRatio déterminés à partir des spectres RMN de la fraction mélange des deux produits

Les mêmes conditions optimisées ont été testées sur la tétrahydropyridazine *N,N*-Boc **284**, issue de l'azo Diels-Alder avec l'oxyde de benzène, mais un mélange complexe de produits a été obtenu, rendant l'analyse de leurs structures difficile à réaliser.

Cette nouvelle fragmentation rend compte d'une réactivité particulière du *tert*-butyllithium, en principe non nucléophile, et nous a permis de nous ouvrir à de nouvelles possibilités synthétiques avec ces adduits de nitroso Diels-Alder. En plus du développement de la méthode de fragmentation N-O en milieu basique, des tentatives d'application de méthodes variées de fragmentation C-X ont été réalisées sur ces substrats.

b. Tentatives de fragmentation de liaison C-X

❖ Bibliographie

Plusieurs méthodes de fragmentation de liaison C-X proches de celle que nous avons observée sont décrites dans la littérature. Bien que la coupure de la liaison N-O de dihydrooxazine soit la plus communément reportée, des méthodes de coupure de liaison C-O ou C-N ont également été décrites sur ces molécules. Le groupe de Pineschi a notamment développé une alkylation cupro-catalysée de cycloadduits de nitroso Diels-Alder, en présence d'un organomagnésien. Cette fragmentation a conduit à la formation de deux hydroxylamines **304** et **305**, respectivement issues de l'addition du magnésien par un mécanisme S_N2' ou S_N2 (Schéma 124).¹⁷² Les auteurs ont observé une inversion de sélectivité selon l'halogène porté par le réactif de Grignard. Le produit de S_N2' **304** a majoritairement été obtenu en présence d'un organomagnésien iodé, tandis qu'en présence d'un organomagnésien chloré ou bromé, c'est le produit de S_N2 **305** qui était majoritaire. Une rationalisation de cette différence de sélectivité a été proposée. L'influence de l'halogène proviendrait de la capacité de coordination de celui-ci au cuivre au sein du cuprate de magnésium ($RCuMgXY$, formé *in situ*) en compétition avec la coordination du ligand au cuivre. Ainsi, les organomagnésiens chlorés, réactifs durs, donneraient préférentiellement le produit

de S_N2 **305**, tandis que les organomagnésiens iodés, plus mous, seraient plus susceptibles de réagir sur le site mou du cycloadduit, conduisant au produit de S_N2' **304**.¹⁷²

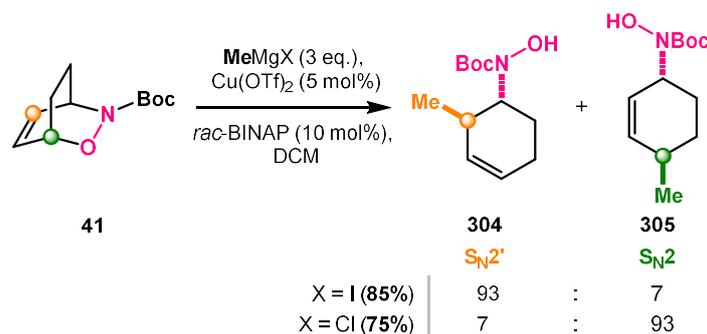


Schéma 124 : Alkylation cupro-catalysée en présence de réactifs de Grignard¹⁷²

D'autres fragmentations de dihydrooxazines ont été reportées dans la littérature impliquant cette fois la coupure de la liaison C-N. En 1985, le groupe de Knaus a observé un réarrangement de produits issus de cycloadditions **306** en bicycles **307** (Schéma 125). La formation de ces produits a été expliquée par un réarrangement sigmatropique [3,3] des dérivés **306**. Cependant, la réaction n'était limitée qu'aux produits issus de la nitroso Diels-Alder avec le nitroso benzoyle et nécessitait des temps longs de réaction.¹⁷³

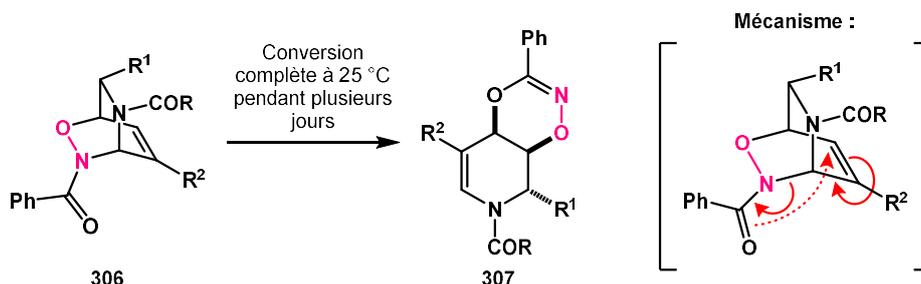


Schéma 125 : Réarrangement sigmatropique [3,3] observé par le groupe de Knaus¹⁷³

Plus récemment, le groupe de Pineschi a optimisé cette réaction et l'a étendue notamment aux cycloadduits protégés par un carbamate, afin d'accéder à divers ène-acétamides fonctionnalisés.¹⁷⁴ Dans ce cas, le bicyclic **309** issu du réarrangement sigmatropique [3,3] n'est plus isolé et est considéré comme un intermédiaire conduisant au produit **310** (Schéma 126).^{174,175}

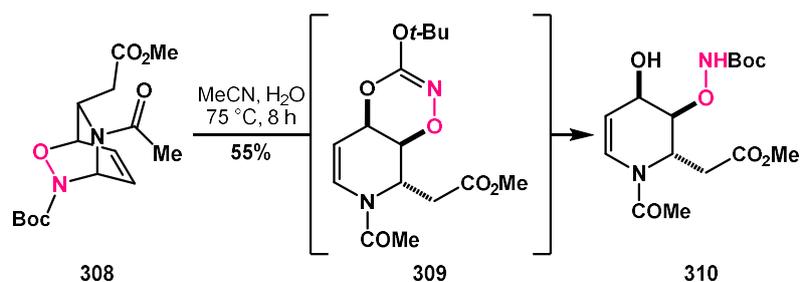


Schéma 126 : Réarrangement sigmatropique [3,3] entraînant la coupure de la liaison C-N de cycloadduits^{174,175}

Lors de la réaction, la température a dû être contrôlée car une rétro Diels-Alder a été observée dans certains cas avec des températures supérieures à 85 °C, formant une nouvelle fois la dihydrooxazine initiale **308**. Une influence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel a été également constatée par les auteurs. Il a été suggéré une stabilisation de l'état de transition par liaison hydrogène, phénomène déjà documenté pour ce type de réaction.^{176,177}

Afin d'améliorer cette méthode de fragmentation, le groupe de Pineschi a souhaité utiliser des conditions plus douces, notamment grâce à l'aide de catalyseur. Pour cela, ils se sont appuyés sur les conditions classiques de réarrangement de type hétéro-Cope basées sur l'utilisation d'acides de Lewis ou de sels de cuivre. Cette étude leur a permis d'identifier des conditions optimisées de fragmentation avec un sel de cuivre (I) comme le CuCl dans un solvant organique (ici, le dichloroéthane) à 75 °C. Les meilleurs rendements obtenus avec ces conditions ont été observés en particulier avec les cycloadduits formés à partir de diénophiles benzoylnitroso ou benzylnitroso cétone (**Schéma 127**).¹⁷⁴ Dans le cas des cycloadduits issus de la Diels-Alder avec des nitroso carbamates comme le *N*-Boc nitroso, les rendements étaient en général faibles car la réaction conduisait à un mélange complexe de produits.

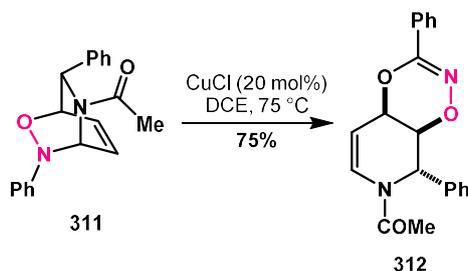


Schéma 127 : Réarrangement d'hétéro-Cope catalysé au cuivre (I)¹⁷⁴

Les conditions variées de coupure de liaison C-X observées dans la littérature concernant ces dihydrooxazines ont intéressé notre groupe car nous avons souhaité étudier la réactivité des cycloadduits dérivés de l'oxyde de benzène vis-à-vis de ces méthodes, au regard de la coupure de la liaison C-O observée avec le *tert*-butyllithium.

❖ Tentatives de fragmentation de liaison C-X

Ces différentes méthodes de fragmentation de liaison C-X ont été appliquées aux cycloadduits développés par notre groupe. Quelques tentatives ont été réalisées avec la dihydrooxazine **227**.

La réactivité singulière de cette dihydrooxazine en présence de *tert*-butyllithium nous a poussé à tester une autre base organolithiée similaire, formée à partir du trithioorthoformate de triméthyle avec le *n*-BuLi.¹⁷⁸ Cette réaction n'a pas abouti à l'hydroxylamine **313** souhaitée car aucune conversion n'a été observée (**Schéma 128**).

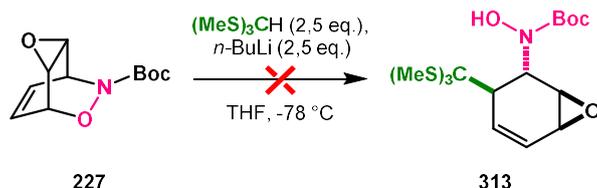


Schéma 128 : Tentative de fragmentation de la liaison C-O avec le tris(méthylthio)méthyllithium

Une autre méthode de fragmentation de liaison C-O a été testée en présence de l'iodure de méthylmagnésium et catalysée au cuivre. Les conditions de Pineschi¹⁷² reportées dans la littérature ont été appliquées à la dihydrooxazine **227** avec l'iodure de méthylmagnésium et le triflate de cuivre (II) en présence du ligand BINAP racémique (**Schéma 129**). Un mélange complexe de produits a été observé, la sensibilité de l'époxyde rendant vraisemblablement les réactions parasites plus probables.

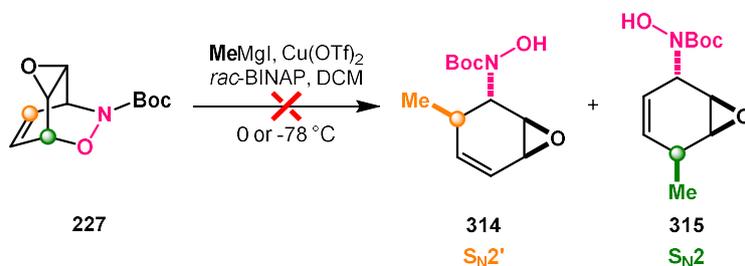


Schéma 129 : Tentative de fragmentation C-O par catalyse au cuivre en présence d'un réactif de Grignard

Ces tentatives de coupure de la liaison C-O se révélant infructueuses, la réactivité de la dihydrooxazine **227** a alors été étudiée dans les conditions de réarrangement sigmatropique de type hétéro-Cope. Selon les travaux de Pineschi, ce réarrangement peut avoir lieu de façon thermique, uniquement en chauffant le cycloadduit, ou peut être réalisé en présence de cuivre (I) tel que le chlorure de cuivre (I). La dihydrooxazine **227** a alors été chauffée dans le THF ou l'acétonitrile en présence d'eau ou encore dans le dichloroéthane avec du chlorure de cuivre (I). Cependant, toutes ces tentatives n'ont pas abouti à la formation du produit **316** issu du réarrangement sigmatropique [3,3] de type hétéro-Cope du fait de la dégradation de la dihydrooxazine **227** (**Schéma 130**).

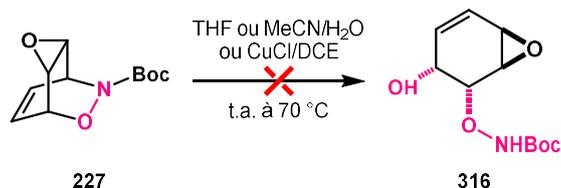


Schéma 130 : Tentative de coupure de la liaison C-N par réarrangement sigmatropique [3,3]

La sensibilité de l'époxyde à ces conditions de réaction semble être un frein à l'établissement de nouvelles méthodes de fragmentation de la liaison C-O ou C-N de la dihydrooxazine, malgré la réactivité inattendue de cette dernière vis-à-vis du *tert*-butyllithium.

Après avoir étudié les différentes possibilités de fragmentation des produits issus de la nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène, nous avons souhaité étudier l'impact de l'insaturation du cycloadduit lors de la coupure de la liaison N-O en présence d'un organolithien.

III. INFLUENCE DE L'INSATURATION DES CYCLOADDUITS LORS DE LA FRAGMENTATION N-X

Le rôle de l'époxyde pendant la fragmentation de la liaison N-O en milieu basique a été étudié par notre groupe lors de la découverte de la réaction (voir Chap. 1, partie IV-1.).¹ La première étape de cette fragmentation étant la déprotonation en jonction de cycle, nous nous sommes également intéressés à l'impact de l'insaturation sur cette étape de la réaction (**Schéma 131**).

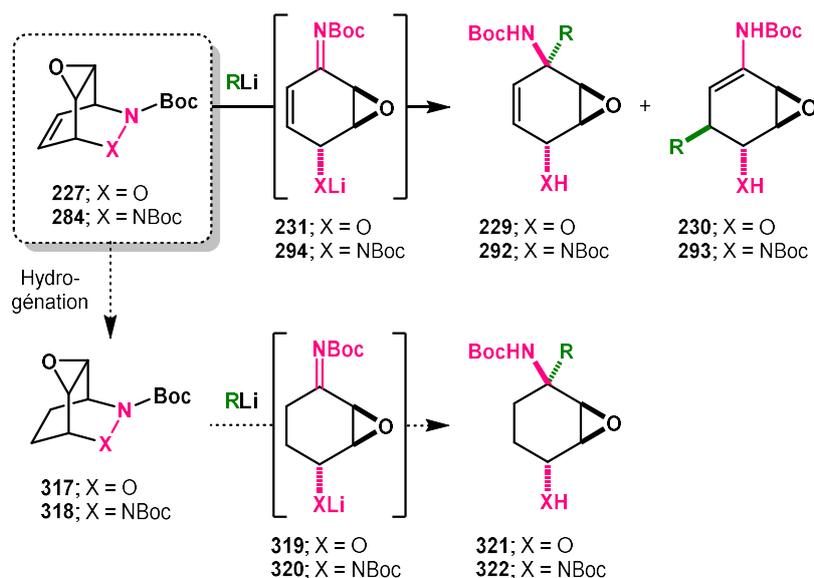


Schéma 131 : Fragmentation en milieu basique de la liaison N-X après hydrogénation de l'insaturation

Afin d'étudier l'impact de l'insaturation sur la fragmentation N-O, les cycloadduits ont été hydrogénés. La dihydrooxazine **227** et la tétrahydropyridazine **284** ont été mises dans les conditions standards d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon. Les deux produits réduits **317** et **318** ont ainsi été obtenus quantitativement (**Schéma 132**).

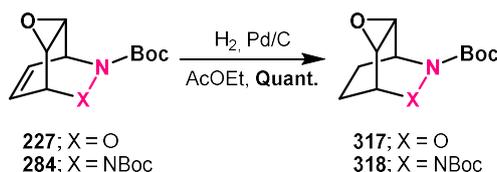


Schéma 132 : Hydrogénation de l'insaturation des cycloadduits **227** et **284**

Nous avons par la suite souhaité étudier la réactivité de ces cycloadduits réduits **317** et **318** dans les conditions de fragmentation en milieu basique de leurs liaisons N-O et N-N respectives.

1. Fragmentation N-O du cycloadduit de nitroso Diels-Alder saturé **317**

Dans un premier temps, le produit d'hydrogénation **317** dérivé de la nitroso Diels-Alder a été traité par 2,5 équivalents de méthyllithium à 0 °C dans le THF. Contrairement aux fragmentations de la dihydrooxazine **227** avec l'insaturation, l'ène-carbamate **323** ainsi que son isomère **324**, produit d'un déplacement de l'époxyde, ont été formés avec des rendements respectifs de 8% et 16%. Des traces du produit d'addition de l'organolithien **321a** ont également été observées, confirmant un mécanisme analogue à la fragmentation du substrat en présence de l'insaturation (**Schéma 133**). Il est intéressant de noter qu'un déplacement de l'époxyde n'avait jamais été observé lors des fragmentations de la dihydrooxazine **227**. Cette observation peut indiquer qu'une modification de la géométrie de l'intermédiaire **319** due à l'absence d'insaturation par rapport à l'intermédiaire **231** favorise ici l'attaque de l'alcoolate entraînant l'ouverture de l'époxyde initial.

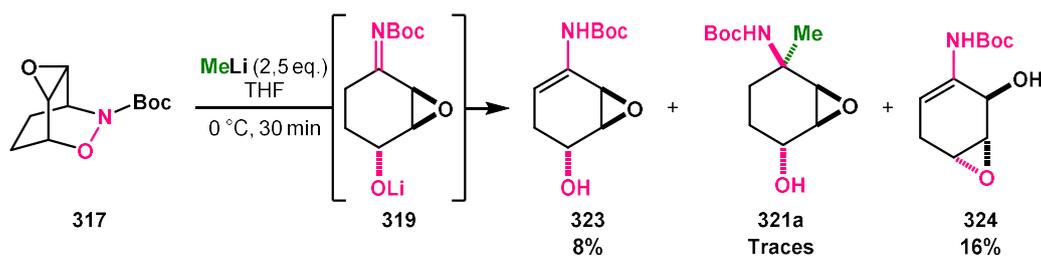


Schéma 133 : Fragmentation du cycloadduit saturé **317** en présence de méthyllithium

Considérant les produits de fragmentation obtenus avec le composé **317**, et par analogie au mécanisme proposé précédemment par notre équipe, nous avons pu expliquer la formation des nouveaux produits de fragmentation **323** et **324**. Après la déprotonation induite par la coordination du carbonyle au lithium, la liaison N-O est coupée, conduisant à l'intermédiaire imine similaire à celui obtenu dans l'étude précédente. Contrairement à la fragmentation de la dihydrooxazine **227**, l'intermédiaire est partiellement converti en ène-carbamate **323**, résultant de l'équilibre tautomérique imine/énamine (**Schéma 134**). Cet équilibre n'étant pas possible avec l'intermédiaire

conjugué obtenu précédemment, il semble alors limiter l'addition nucléophile de l'organolithien sur l'imine. Le produit d'ouverture de l'époxyde **324**, quant à lui, provient de l'attaque de l'alcoolate présent sur l'intermédiaire. Il est à noter que cette ouverture peut avoir lieu sur les deux formes tautomères.

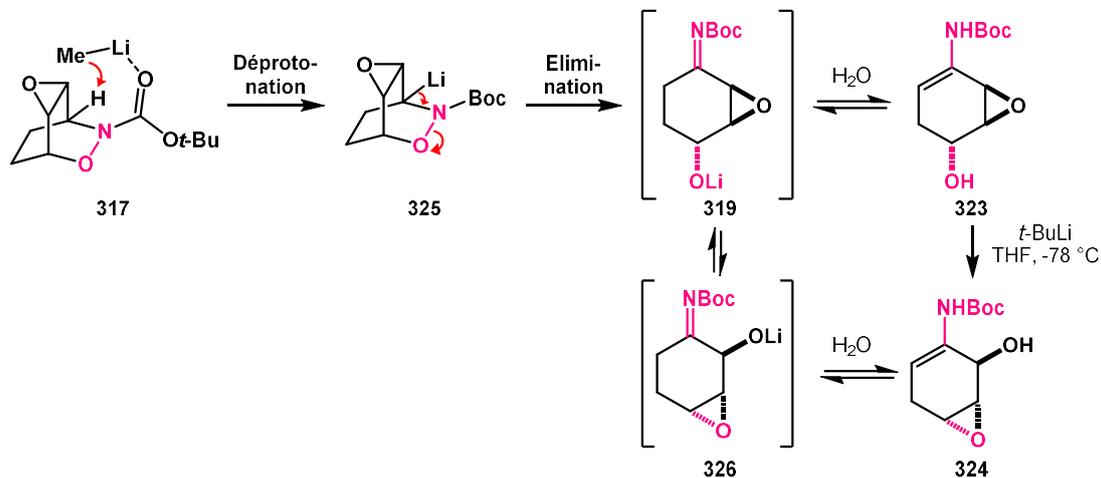
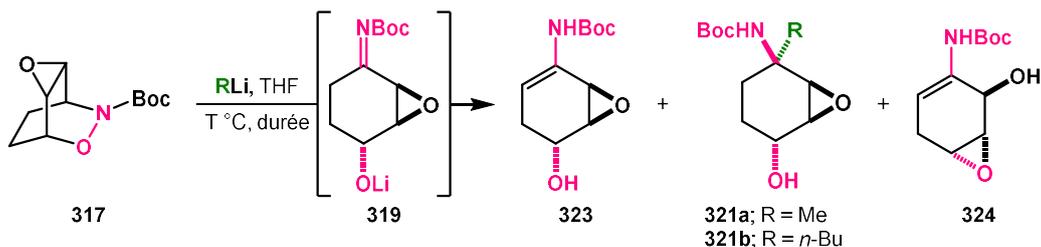


Schéma 134 : Mécanisme proposé pour la fragmentation de **317** en milieu basique

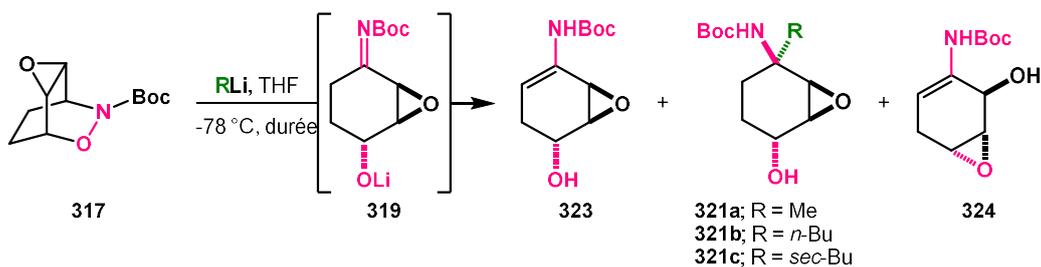
Une optimisation de la réaction a par la suite été effectuée en plaçant le composé **317** dans diverses conditions (organolithiens, température, durée ; **Tableau 7**). En effet, la proportion des produits obtenus ainsi que leur rendement après fragmentation ont varié suivant les conditions utilisées pour la réaction. Tout d'abord, en se basant sur les conditions de référence utilisées pour la fragmentation de la dihydrooxazine **227**, le produit d'hydrogénation **317** a été mis en réaction avec 2,5 équivalents de méthyllithium à 0 et -78 °C. Seules des traces d'ène-carbamate **323** ont été obtenues, même si une majorité d'ène-carbamate **324** avec le déplacement de l'époxyde a été observée (**entrées 1 et 2, tableau 7**). La baisse de rendement à 0 °C est probablement due à l'instabilité des produits formés, une température trop élevée entraînant alors de la dégradation. Il est à noter que le déplacement de l'époxyde a été en majorité observé dans ces deux conditions, ce qui peut signifier une plus grande stabilité du produit **324** par rapport à l'ène-carbamate **323**. Ceci a par ailleurs été prouvé car **323** a été mis en milieu basique (t-BuLi) à -78 °C et le composé **324** a alors été formé (**Schéma 134**). La réaction en présence de *n*-butyllithium à -78 °C a également permis la formation des trois produits, en proportions similaires (**entrée 5, tableau 7**). Une diminution du nombre d'équivalents d'organolithien n'a pas eu d'impact sur la proportion des produits, provoquant uniquement une baisse drastique de la conversion (**entrée 6, tableau 7**). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 5 équivalents de méthyllithium à -78 °C, avec la formation des trois produits de fragmentation **323**, **321a** et **324** avec respectivement 23, 37 et 20% de rendements isolés (**entrée 3, tableau 7**).

Tableau 7 : Fragmentation du composé **317** et optimisation des conditions


Entrée	R	Eq. RLi	Température	Temps	Rendement ^a		
					323	321	324
1	Me	2,5	0 °C	30 min	8%	Traces	16%
2		2,5	-78 °C	15 min	Traces	16%	30%
3		5	-78 °C	2 h	23%	37%	20%
4		10	-78 °C	15 min	- ^b	18%	17%
5	<i>n</i> -Bu	2,5	-78 °C	15 min	15%	14%	18%
6		1,1	-78 °C	30 min	Conversion faible		

^aRendement des produits isolés ; ^bProduit non observé

La nature de la base organolithiée a par la suite été étudiée en comparaison au meilleur résultat obtenu jusqu'ici (**entrée 1, tableau 8**). Le produit largement majoritaire observé lorsque la base est plus encombrée est l'ène-carbamate **323**, c'est-à-dire avec le *sec*-BuLi ou le *t*-BuLi (**entrées 3 et 4, tableau 8**). L'encombrement stérique de cette base pourrait expliquer la plus grande difficulté à s'additionner sur l'imine intermédiaire **319**. En revanche, aucune condition ne semble favoriser totalement un produit par rapport à un autre. De plus, alors que le phényllithium s'est révélé être la meilleure base permettant la fragmentation du cycloadduit **227**, un mélange de produits a été rapidement observé lors de la réaction avec **317**, en plus d'une conversion très lente de ce substrat (**entrée 5, tableau 8**).

Tableau 8 : Fragmentation du composé **317** en présence de divers organolithiens à -78 °C


Entrée	R	Eq. RLi	Temps	Rendement ^a		
				323	321	324
1	Me	5	2 h	23%	37%	20%
2	<i>n</i> -Bu	2,5	15 min	15%	14%	18%
3	<i>sec</i> -Bu	2,5	45 min	47%	8% ^b	9%
4	<i>t</i> -Bu	2,5	30 min	35%	- ^c	15%
5	Ph	2,5	30 min	Conversion faible ^d		

^aRendement des produits isolés ; ^bFormation du produit déduite par comparaison des RMN mais produit non isolé ; ^cProduit non observé ; ^dMélange de produits observé donc arrêt de la réaction

Une tentative de fragmentation N-O du composé **317** a également été réalisée en présence d'un amidure non nucléophile, le LDA. Les formations de l'ène-carbamate **323** et de son isomère **324** ont uniquement été observées, confirmant la déprotonation et la fragmentation du produit d'hydrogénation **317**. Le rendement ne s'est élevé qu'à 11 et 18% respectivement, du fait d'une conversion très lente et donc incomplète du substrat (**Schéma 135**).

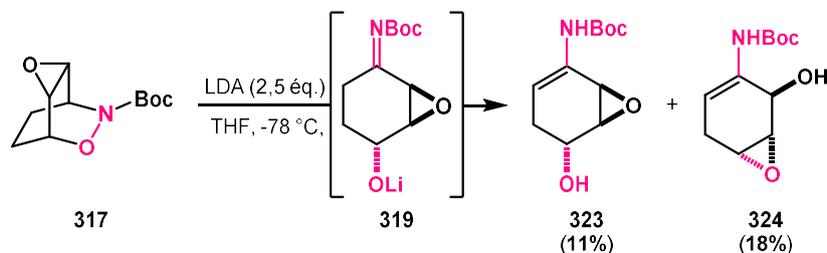


Schéma 135 : Fragmentation du composé **317** en présence de LDA

L'accès à de nouveaux produits de fragmentation à partir d'un dérivé d'un cycloadduit issu de la nitroso Diels-Alder nous a poussé à étudier la fragmentation N-N en milieu basique de la tétrahydropyridazine **284** après hydrogénation.

2. Fragmentation N-N du cycloadduit d'azo Diels-Alder saturé **318**

La même étude a alors été réalisée avec le cycloadduit d'azo Diels-Alder après hydrogénation **318**, afin de déduire l'influence de l'insaturation sur le déroulement de la réaction de fragmentation. Dans un premier temps, le composé **318** a été traité par 2,5 équivalents de méthyllithium à 0 °C dans le THF. Dans ce cas, la fragmentation n'a conduit qu'à la formation de l'ène-carbamate **327** avec 15% de rendement, sans observation expérimentale du produit d'addition **322** de l'organolithien sur l'intermédiaire (**Schéma 136**).

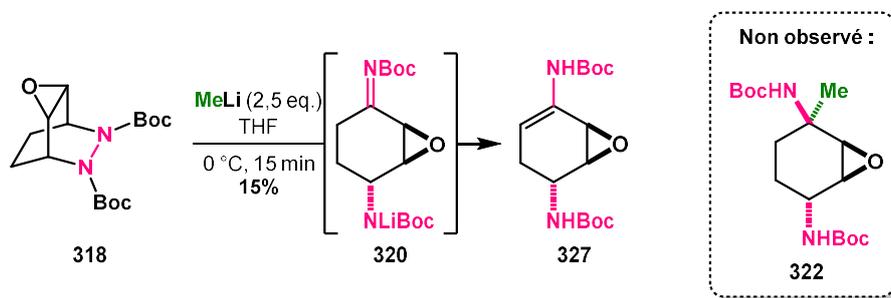


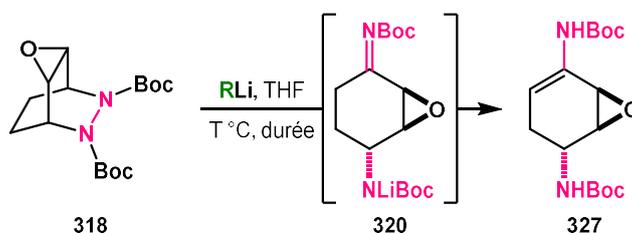
Schéma 136 : Fragmentation de la diazine **318** en présence de méthyllithium

Comme pour le substrat oxygéné **317**, l'obtention du produit **327** issu de la fragmentation de la liaison N-N confirme le mécanisme proposé par notre groupe considérant une activation par coordination du carbonyle avec le lithium. L'équilibre tautomérique de l'intermédiaire imine **320**

permet la formation du composé **327**, ce qui a semblé dans ce cas totalement limiter l'addition nucléophile de l'organolithien. La particularité du substrat **318** à induire cette sélectivité par rapport au substrat oxygéné **317** n'a pas été expliquée.

L'influence de la nature de la base lors de cette fragmentation a été étudiée. Pour cela, différentes conditions ont été évaluées, en présence de divers réactifs organolithiés (**Tableau 9**). A 0 °C, le méthyllithium permet la déprotonation du cycloadduit mais la dégradation du milieu explique le faible rendement de 15% obtenu (**entrée 1, tableau 9**). Aucune conversion n'a cependant été observée à plus basse température, suggérant la possibilité que le substrat diazoté **318** soit plus difficile à déprotoner que le substrat oxygéné **317** (**entrée 2, tableau 9**). Cette différence de réactivité avait déjà été notée lors de la comparaison des fragmentations à basse température des deux cycloadduits **227** et **284** comprenant l'insaturation. Le changement de réactif organolithien pour une base plus forte a permis l'augmentation de rendement de la réaction, du fait de la diminution de produits de dégradation lors de la réaction (**entrées 3 et 4, tableau 9**). En effet, la fragmentation en présence de *sec*-BuLi a conduit au meilleur résultat avec la formation du produit **327** avec 53% de rendement (**entrée 4, tableau 9**). L'utilisation de *t*-BuLi, base très forte pouvant éventuellement dégrader plus facilement le substrat, n'a pas permis l'augmentation du rendement car un rendement de 33% a été obtenu (**entrée 5, tableau 9**). A l'inverse, le phényllithium n'a pas semblé être assez réactif pour initier la déprotonation de la diazinane **318** (**entrée 6, tableau 9**).

Tableau 9 : Fragmentation de la diazinane **318** dans diverses conditions



Entrée	R	Eq. RLi	Température	Temps	Rendement ^a
1	Me	2,5	0 °C	15 min	15%
2	Me	5	-78 °C	2 h	Pas de conversion
3	<i>n</i> -Bu	2,5	-78 °C	30 min	43%
4	<i>sec</i> -Bu	2,5	-78 °C	45 min	53%
5	<i>t</i> -Bu	2,5	-78 °C	30 min	33%
6	Ph	2,5	-78 °C	30 min	Conversion faible ^b

^aRendement des produits isolés ; ^bMélange de produits observé donc arrêt de la réaction

L'addition nucléophile n'ayant visiblement pas lieu lors de la fragmentation du substrat **318**, la réaction a également été réalisée en présence d'une autre base forte encombrée : le LDA. Comme pour le substrat oxygéné **317**, la fragmentation a effectivement eu lieu, ce qui confirme la capacité du

LDA à déprotoner le composé **318**. En revanche, même si le produit **327** a, là encore, été uniquement observé, le rendement de 10% ne conduit pas à une amélioration des conditions (**Schéma 137**). La conversion très lente du substrat, expliquant le faible rendement de la réaction, est probablement dû à la difficulté d'accès de la base au proton initiant la fragmentation. Il est à noter que l'utilisation d'une base non nucléophile telle que le LDA n'a pas conduit à l'ouverture de l'époxyde comme observée avec la dihydrooxazine **227**. En effet, le nombre d'insaturation ne permet par l'aromatisation dans ce cas.

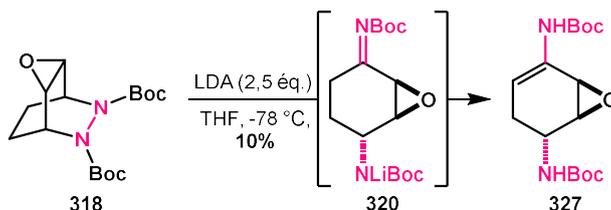


Schéma 137 : Fragmentation de la diazinane **318** en présence de LDA

L'étude de l'impact de l'insaturation présente sur les cycloadduits lors de la fragmentation nous a permis de confirmer le mécanisme proposé par notre groupe. En effet, la première étape de déprotonation correspond à une activation C-H assistée par le carbonyle plutôt qu'à une métallation allylique. Cette étude a également conduit à de nouveaux produits de fragmentation, issus de l'équilibre tautomérique de l'intermédiaire imine. L'absence d'addition organométallique lors de la fragmentation de la diazinane **318** est prometteuse et a permis d'envisager de nouvelles perspectives de recherche.

IV. BILAN DE L'ETUDE DE LA FRAGMENTATION DES PRODUITS DE CYCLOADDITION

Les cycloadduits **227** et **284**, issus des réactions avec l'oxyde de benzène **79**, peuvent être fragmentés de manière variée suivant les conditions utilisées. La fragmentation de la liaison N-O en milieu basique, méthode découverte par notre groupe, a été étendue à la coupure de la liaison N-N et a été développée afin d'accéder à divers cyclohexènes polyfonctionnalisés (**Schéma 138**).

Dans un premier temps, la dihydrooxazine **227** et la tétrahydropyridazine **284** ont été fragmentées avec des bases organolithiées de différentes natures. Le traitement de ces cycloadduits par les organolithiens a conduit à la formation de l'intermédiaire imine correspondant **231** ou **294**. Celui-ci a subi par la suite l'attaque nucléophile de l'espèce organolithiée en position 1,2 ou en position 1,4. Une sélectivité totale pour le produit d'addition 1,2 a été observée lors de la fragmentation de la tétrahydropyridazine **284** avec le méthyllithium. A l'inverse, la fragmentation de la dihydrooxazine **227** a conduit uniquement au produit d'addition 1,4 en présence des aryllithiens. De

manière générale, les produits de fragmentation de la dihydrooxazine **227** ont été obtenus avec de meilleurs rendements et une meilleure sélectivité. Ces résultats indiquent une meilleure réactivité de ce cycloadduit ainsi qu'une plus grande facilité à couper la liaison N-O par rapport à N-N. Enfin, la fragmentation des deux cycloadduits a été effectuée avec une diastéréosélectivité totale. De plus, la stabilité de la fonction époxyde sur les cycloadduits ainsi que sur les produits de fragmentation a été constatée dans ces conditions (**B, schéma 138**).

L'étude de la fragmentation des cycloadduits **227** et **284** a également été élargie aux bases fortes non nucléophiles. L'emploi de ces réactifs permet d'empêcher l'addition nucléophile sur l'intermédiaire imine afin d'accéder à de nouveaux produits de fragmentation. Lors de cette étude, la tétrahydropyridazine **284** a été fragmentée avec le LDA, mais seul le produit **297** a été observé avec 40% de rendement. En effet, dans ces conditions, l'imine est bien formée intermédiairement mais l'époxyde n'est plus stable et s'ouvre pour conduire à l'intermédiaire **299** qui s'aromatise finalement pour former le produit **297** (**A, schéma 138**). Avec la dihydrooxazine **227**, une nouvelle fragmentation a été observée lors de la réaction avec le *t*-BuLi, donnant accès à deux hydroxylamines **300** et **301**. Lors de cette réaction, le *t*-BuLi ne joue pas le rôle d'une base mais s'additionne par un mécanisme de S_N2' sur le cycloadduit, causant la coupure de la liaison C-O et la formation de **300**. La formation du produit **301**, quant à elle, est due à l'ouverture de l'époxyde induite par l'attaque du *t*-BuLi. Les deux produits ont été formés avec 54% de rendement, et sont toujours observés en mélange (**A, schéma 138**).

Enfin, l'influence de l'insaturation des deux cycloadduits **227** et **284** sur la fragmentation a été étudiée. En effet, la déprotonation des cycloadduits est une étape indispensable à la fragmentation dans ces conditions et nous sommes donc intéressés au rôle que pouvait avoir l'insaturation lors de cette étape. Après avoir synthétisé **317** et **318**, de nouveaux produits de fragmentation ont alors pu être observés lors de leur fragmentation avec des réactifs organolithiés. La diazinane **318** a conduit à la formation unique de l'ène-carbamate **327**, issu de l'équilibre tautomérique de l'intermédiaire imine **320**. Le ène-carbamate **323** a également été observé avec le substrat **318**, mais d'autres produits ont été formés en plus. L'addition nucléophile de l'organolithien sur l'imine **319** a conduit au composé **321**. Et enfin, un déplacement de l'époxyde a été observé dans ce cas, ce qui a formé le produit **324** (**C, schéma 138**). Là encore, une diastéréosélectivité totale a été observée lors de ces transformations.

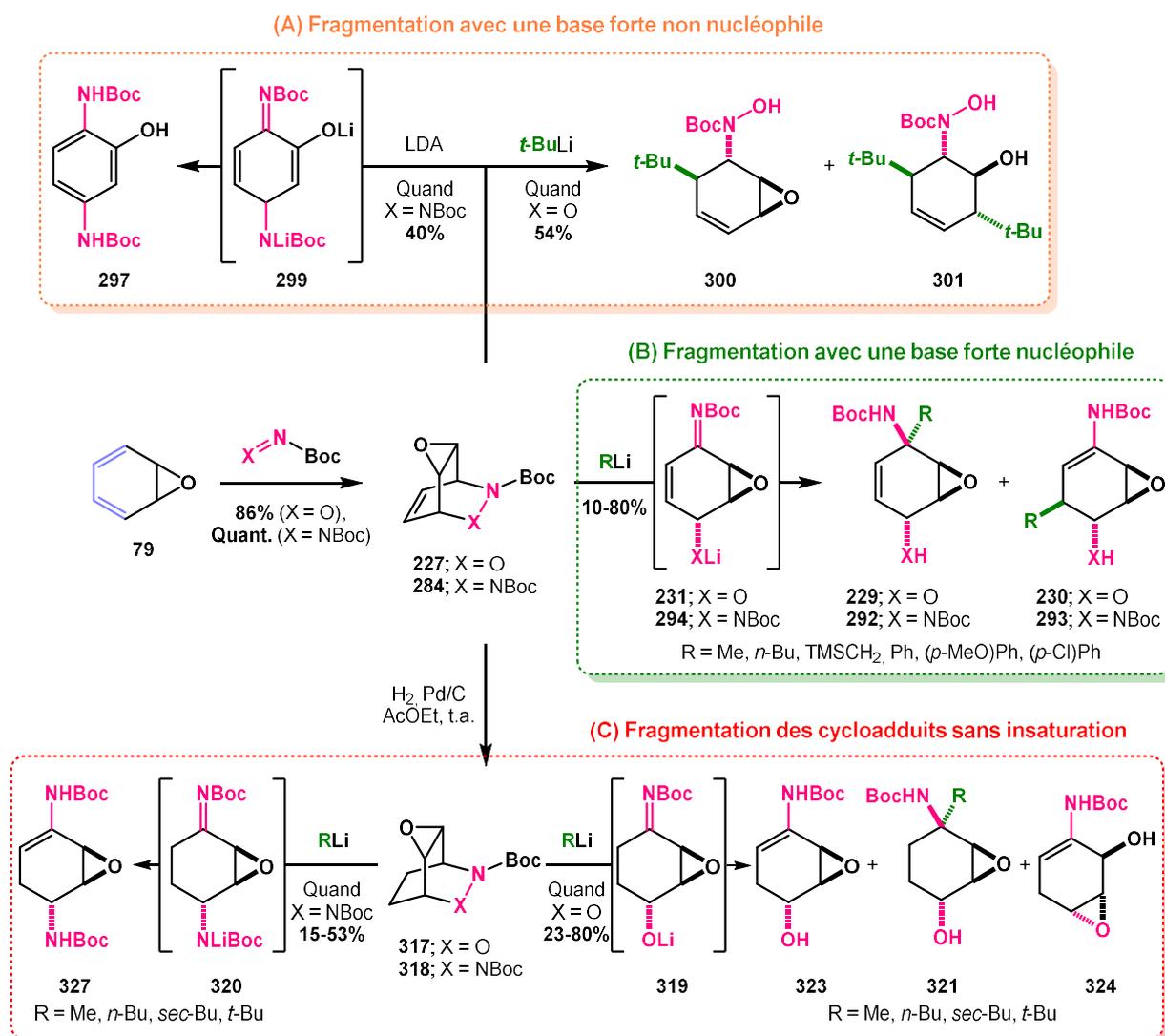


Schéma 138 : Bilan de la fragmentation des produits de cycloaddition avec l'oxyde de benzène

De manière générale, l'accès rapide à ces produits de fragmentation variés comprenant des fonctions réactives telles que le ène-carbamate nous a particulièrement intéressé. La réactivité de ces fonctions a par la suite été étudiée.

V. EXPLOITATION DE LA REACTIVITE DES PRODUITS DE FRAGMENTATION

La séquence réactionnelle incluant une cycloaddition de Diels-Alder suivie d'une fragmentation des cycloadduits est une méthodologie intéressante car elle permet l'accès à une grande diversité moléculaire. Cette diversité nous a permis d'envisager plusieurs possibilités d'exploitation de la réactivité des produits obtenus du fait des fonctions réactives présentes. En effet, les ène-carbamates obtenus lors de la fragmentation peuvent par exemple être fonctionnalisés

ultérieurement : par déprotection et hydrolyse pour former une cétone (**A**, schéma 139) ; par réduction de l'insaturation conduisant à un carbamate (**B**, schéma 139) ; ou encore en exploitant la réactivité nucléophile de l'ène-carbamate afin d'introduire un nouveau substituant (**C**, schéma 139).

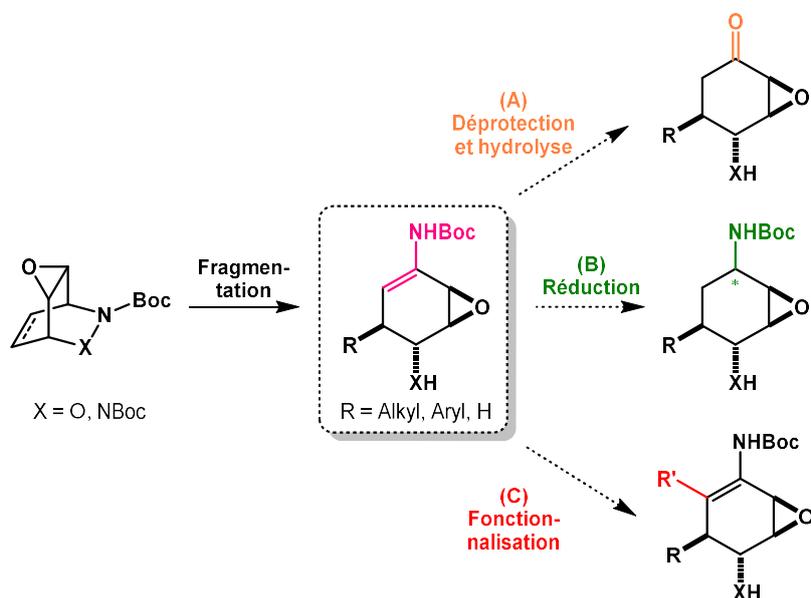


Schéma 139 : Potentiel synthétique des produits issus de la séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation

1. Premières tentatives de fonctionnalisation

Les premières tentatives de fonctionnalisation ont été réalisées à partir des produits de fragmentation les plus accessibles. La fragmentation de la dihydrooxazine **227** en présence du phényllithium a conduit exclusivement au produit **230d** issu de l'addition 1,4 avec un rendement de 87% lorsque la réaction est réalisée à partir de 3 g de **227** (**Schéma 140**). Du fait de ces bons résultats, nous avons alors choisi ce produit **230d** pour effectuer les différentes tentatives de fonctionnalisation.

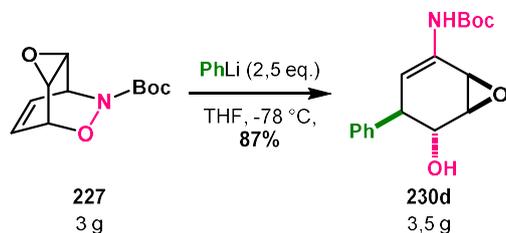
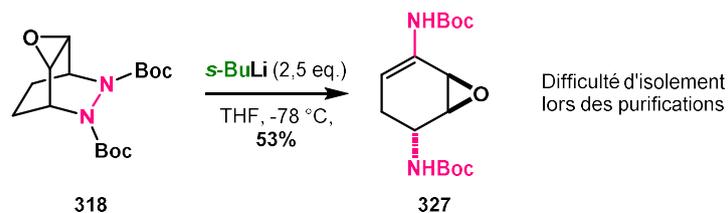


Schéma 140 : Fragmentation de la dihydrooxazine **227** en présence de phényllithium à l'échelle du gramme

Quelques autres tentatives ont été réalisées à partir du produit de fragmentation de la diazine **318**. Cependant, la synthèse de ce substrat a induit des rendements peu reproductibles du fait de purifications complexes, ce qui a rendu plus difficile l'étude de sa réactivité (**Schéma 141**).

Schéma 141 : Fragmentation de la diazine **318** en milieu basique

a. Tentatives de déprotection du ène-carbamate

Dans un premier temps, des tentatives de déprotection du ène-carbamate connues de la littérature ont été réalisées sur le substrat **230d**.^{179–181} Plusieurs conditions de coupure du groupement Boc ont été testées afin d'accéder à la cétone correspondante après hydrolyse de l'énamine déprotégée résultante. Le substrat **230d** a été mis en présence d'acide trifluoroacétique (TFA), d'acide citrique ou de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane ou le méthanol, mais aucune de ces conditions n'a permis la formation de la cétone attendue **329** (Schéma 142). En effet, uniquement de la dégradation a été observée, indiquant probablement que les conditions étaient trop dures pour la sensibilité du substrat. Les fonctions époxyde et hydroxyle nécessitent alors des conditions plus douces de déprotection.

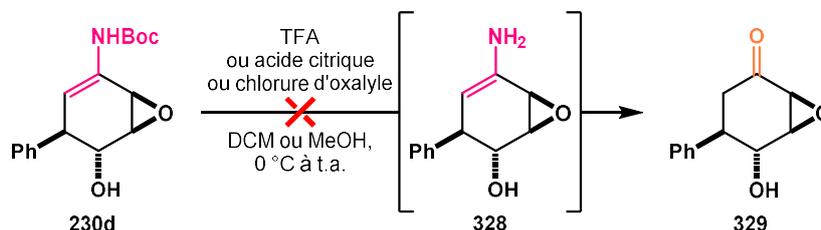


Schéma 142 : Tentatives de déprotection du ène-carbamate en milieu acide

Des conditions de déprotection du groupement Boc utilisant le trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle (TIPSOTf) et la triéthylamine ont également été décrites.^{182–184} Toutefois, dans ces conditions, nous n'avons constaté que le produit de protection de l'alcool **330** avec un rendement de 38% (Schéma 143).

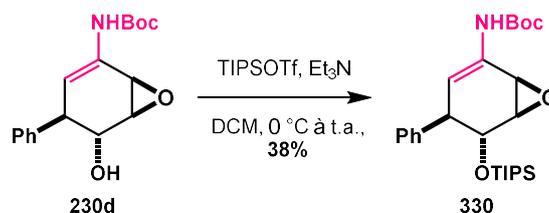


Schéma 143 : Tentatives de déprotection du ène-carbamate en présence de TIPSOTf

Enfin, une méthode de déprotection du groupement Boc a été décrite en présence d'un acide de Lewis, FeCl_3 .¹⁸⁵ Dans notre cas, la tentative d'application de ces conditions n'a abouti qu'à l'ouverture de l'époxyde et l'addition d'un atome de chlore. Le produit **331** a été identifié et isolé avec 22% de rendement (**Schéma 144**).

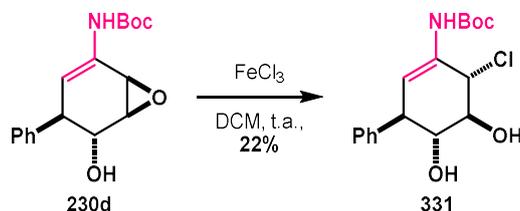


Schéma 144 : Tentatives de déprotection du ène-carbamate en présence de FeCl_3

La sensibilité de l'époxyde et la présence de la fonction hydroxyle ont rendu difficile la déprotection de la fonction ène-carbamate présente sur **230d**. D'autres possibilités de fonctionnalisation de ce substrat ont été envisagées en parallèle.

b. Tentatives de réduction du ène-carbamate

Les tentatives de transformation du ène-carbamate en cétone correspondante par coupure du groupement Boc se révélant infructueuses, un premier test de réduction de la double liaison du substrat **230d** a été réalisé dans les conditions classiques d'hydrogénation. Le substrat **230d**, mis en réaction avec de l'hydrogène en présence de palladium sur charbon, n'a pas conduit à l'amine protégée correspondante. En effet, l'insaturation n'a pas été hydrogénée mais les nouveaux produits **333** et **334** ont été observés respectivement avec 31% et 14% de rendements (**Schéma 145**).

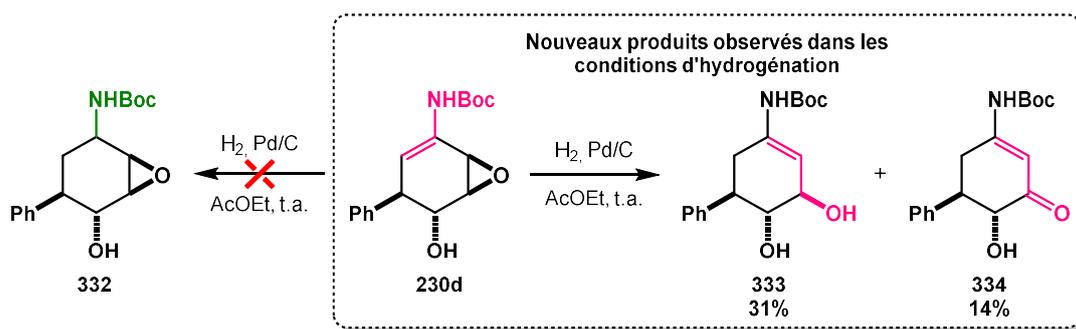


Schéma 145 : Tentatives de réduction du ène-carbamate en carbamate correspondant

Afin de mieux appréhender le rôle de chaque réactif, la réaction a été menée en l'absence d'hydrogène. Le substrat **230d** a été mis en réaction avec du palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle à 100 °C. Dans ces conditions, seule la formation du produit **334** avec 9% de rendement a été observée (**Schéma 146**). L'alcool allylique **333**, non formé lors de cet essai, proviendrait alors d'une réduction du vinyloxirane due à la présence d'hydrogène.

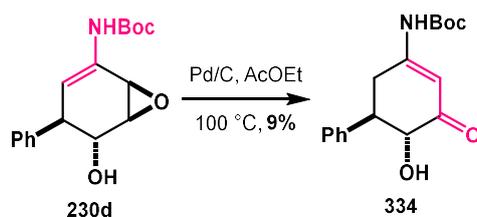


Schéma 146 : Réaction du substrat **230d** en présence de palladium sur charbon sans hydrogène

L'identification de cette réactivité a suscité notre curiosité et cette réaction a donc été étudiée plus largement, en s'appuyant sur certains travaux issus de la littérature.

2. Produits d'ouverture du vinyloxirane **230d**

a. Bibliographie

❖ Réduction de vinyloxiranes

La réduction d'un vinyloxirane (ou époxyde vinylique) est une transformation déjà reportée dans la littérature en présence d'hydrures. A titre d'exemple, en 2001, le groupe de Fuchs avait notamment observé une différence de régiosélectivité lors de la réduction de vinyloxirane en présence d'un hydrure. En effet, le composé **335** a conduit à l'alcool allylique **336** lorsque la réduction avait lieu avec de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) alors qu'il conduisait au composé **337** en présence de borane. Cette différence de régiosélectivité n'avait pas été rationalisée par les auteurs (**Schéma 147**).¹⁸⁶

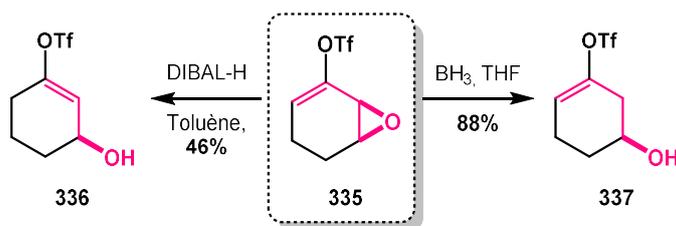


Schéma 147 : Régiosélectivité de la réduction d'un vinyloxirane suivant l'hydrure employé

En 2015, le même groupe a utilisé cette méthode pour synthétiser la vinylsulfone **339** à partir de l'époxyde **338** en présence de borohydrure de sodium avec 82% de rendement (**Schéma 148**).¹⁸⁷

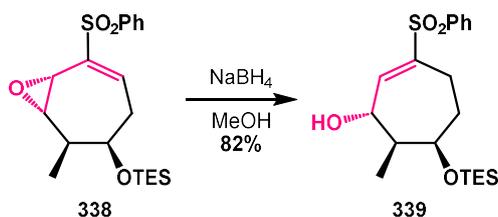


Schéma 148 : Réduction d'un vinyloxirane en présence d'un hydrure¹⁸⁷

En conclusion, la formation d'un alcool allylique à partir d'un vinyloxirane est principalement reportée dans la littérature dans des conditions réductrices, notamment par la réaction d'hydrures.

❖ Réarrangements de vinyloxiranes en présence de palladium (0)

Des réarrangements de vinyloxiranes en présence de palladium (0) ont également été décrits dans la littérature. Le groupe de Noyori a notamment reporté en 1979 plusieurs types de réarrangements possibles en présence d'un catalyseur au palladium, dépendants de la structure du vinyloxirane.¹⁸⁸ Par exemple, un des réarrangements étudiés en présence de palladium (0) a permis la formation de la cétone β,γ -insaturée **341** à partir du composé cyclique **340** (Schéma 149).

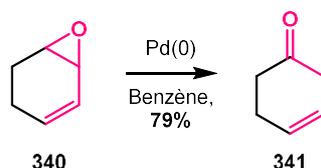


Schéma 149 : Formation d'une cétone β,γ -insaturée en présence de Pd(0)

La formation de ces cétones non conjuguées n'a pas toujours été exclusivement observée, même si elle a souvent été majoritaire. Le réarrangement de ce type de vinyloxirane a été étudié par d'autres groupes comme celui de Piccolo en 1990, conduisant à un mélange des deux produits **341** et **342**, dont le ratio dépendait du ligand ainsi que du catalyseur de palladium employés (Schéma 150).¹⁸⁹ Au vu des résultats obtenus dans ce cas, ces réarrangements de vinyloxiranes semblaient particulièrement sensibles à l'encombrement stérique. La mise en avant de cette sélectivité s'est basée sur des observations expérimentales et semblait beaucoup varier suivant le substrat engagé ainsi que les conditions utilisées.

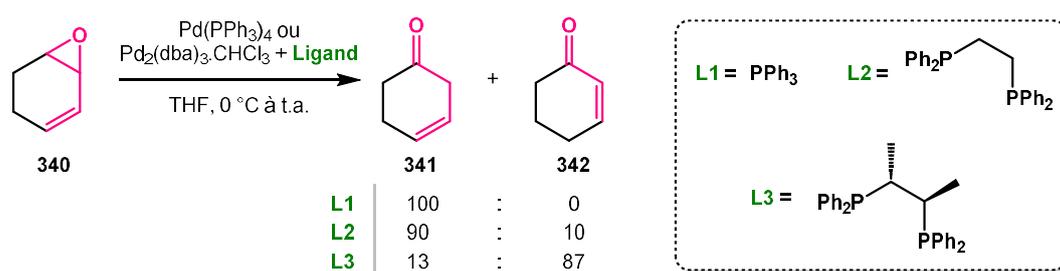


Schéma 150 : Formation d'un mélange de cétone α,β -insaturée et β,γ -insaturée en présence de Pd(0)¹⁸⁹

D'autres conditions ont été développées par le groupe de Banwell en 1997 pour la formation du produit **344** à partir du vinyloxirane **343**. Dans ce cas, la présence d'acide benzoïque en plus du palladium et du ligand était nécessaire à l'obtention de la cétone α,β -insaturée. La formation exclusive de ce produit a été observée avec 70% de rendement (Schéma 151).^{189,190}

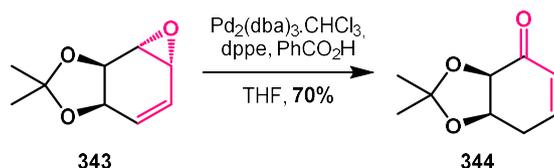


Schéma 151 : Formation d'une cétone α,β -insaturée en présence de Pd(0)¹⁹⁰

Ce type de réactivité a également été employé dans les années 90 par le groupe de Malacria en l'appliquant à leurs travaux sur les vinyloxiranes silylés.^{191–194} La méthodologie développée par ce groupe repose sur la réaction d'un vinyloxirane silylé avec un catalyseur de palladium (0) pour former un aldéhyde. Le produit **347** a notamment été formé avec 85% de rendement à partir du composé **345** via l'intermédiaire **346**. L'espèce catalytique à base de palladium (0) a été générée *in situ* à partir de Pd(OAc)₂ et d'un ligand phosphine P(OiPr)₃ (**Schéma 152**). La formation de l'aldéhyde **347** a été expliquée par un réarrangement incluant une migration du groupement silyle après réaction avec le palladium (0).^{193,194}

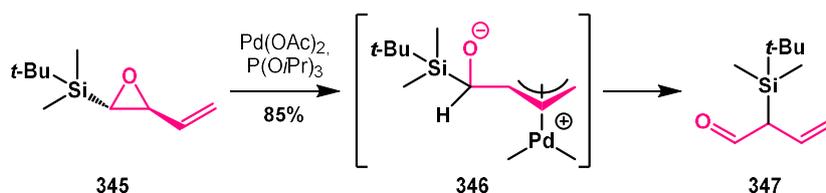


Schéma 152 : Réarrangement pallado-catalysé d'un vinyloxirane silylé¹⁹⁴

Plusieurs réarrangements de vinyloxiranes ont donc été décrits dans la littérature, conduisant à divers produits. L'issue de ces réactions pallado-catalysées étant très dépendante du substrat engagé et des conditions, nous avons souhaité développer la réactivité observée lors de nos résultats préliminaires afin de proposer un mécanisme et d'optimiser la réaction.

b. Proposition de mécanisme et étude de la réactivité

Au regard de nos premières observations expérimentales, nous avons souhaité expliquer la formation de l'alcool allylique **333** et de la cétone α,β -insaturée **334**. Un mécanisme a alors pu être proposé en s'appuyant sur la littérature ainsi que sur nos résultats expérimentaux préliminaires (**Schéma 153**).¹⁸⁹

La première étape est la coordination du palladium (0) au vinyloxirane **230d** sur la face *anti* de l'époxyde, subissant ensuite une addition oxydante conduisant à l'intermédiaire **349**. Le complexe de palladium (II) résultant **348** est alors impliqué dans l'étape de β -élimination afin d'obtenir l'énolate **350** complexé à l'espèce palladiée. Finalement, l'élimination réductrice permet de régénérer le

palladium (0) et de former le diénol **351**. Le produit final observé est sa forme tautomérique expérimentalement la plus stable, la cétone α,β -insaturée **334** (Schéma 153).

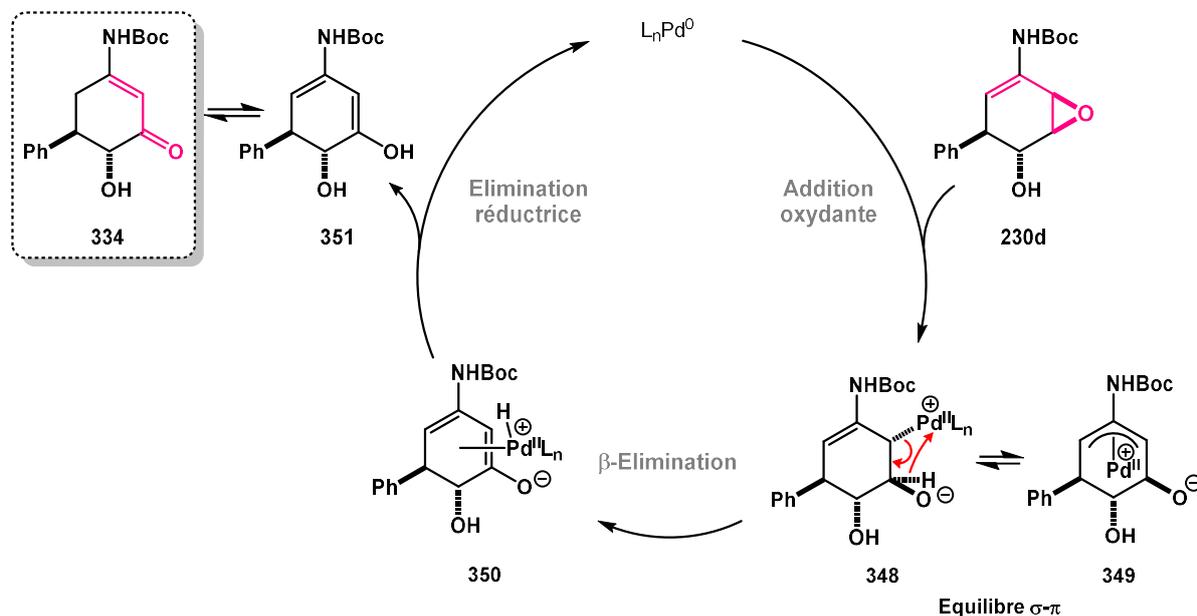


Schéma 153 : Proposition de mécanisme pour la formation du produit **334**

L'alcool allylique **333**, quant à lui, pourrait provenir d'une réduction de l'intermédiaire π -allyle **349**, initiée par la présence d'hydrogène dans la réaction.

Après avoir rationalisé la formation des produits **333** et **334**, la réaction a pu être optimisée en se basant sur les premiers résultats observés (Schéma 154). Plusieurs tests sur le vinyloxirane **230d** ont ainsi été menés dans différentes conditions, en variant la source de palladium, le solvant et la température.

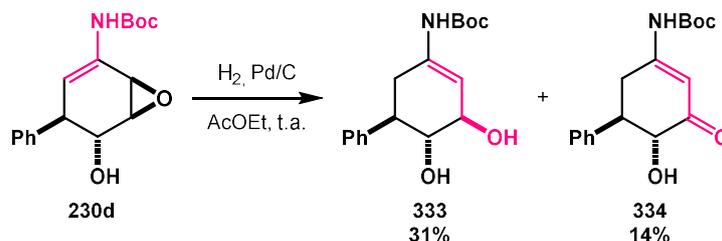
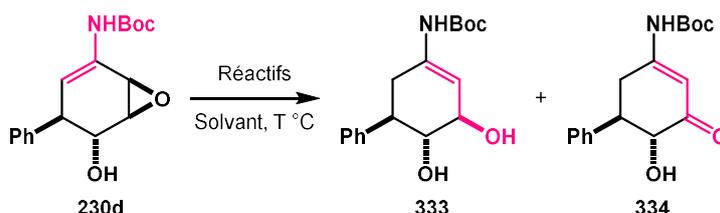


Schéma 154 : Produits formés lors de la réaction du vinyloxirane **230d** avec H_2 et du palladium sur charbon

Le rôle de chaque réactif a tout d'abord été étudié (Tableau 10). Après avoir réalisé la réaction dans les conditions initiales mais en absence d'hydrogène, la cétone α,β -insaturée **334** a uniquement été observée, avec un rendement isolé de 9% et sa formation nécessitant un chauffage à $100\text{ }^\circ\text{C}$ (entrée 2, tableau 10). Cet essai nous a indiqué que la présence d'hydrogène ne semble pas nécessaire pour initier l'ouverture de l'époxide. Cette hypothèse, allant dans le sens du mécanisme proposé, a

par la suite été confirmée par les différents tests réalisés avec d'autres catalyseurs au palladium conduisant systématiquement à la formation unique la cétone α,β -insaturée **334** (entrées **3** à **6**, tableau 10). En effet, l'alcool allylique **333** n'a jamais été formé en l'absence d'hydrogène pour la réaction, prouvant sa nécessité pour l'obtention de ce produit. L'acétate d'éthyle, souvent utilisé lors des réactions d'hydrogénation, n'est au contraire pas un solvant de choix pour les réactions au palladium. Ainsi, une tentative de réarrangement a été effectuée dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) à 100 °C et a conduit à la formation de **334** avec 11% de rendement (entrée **3**, tableau 10). L'utilisation du tétrahydrofurane (THF) associée à une diminution de la température a permis d'améliorer de manière plus significative le rendement à 65% (entrée **4**, tableau 10). Une autre source de palladium (0) a ensuite été testée, le palladium tétrakis(triphénylphosphine). La réaction a été conduite à 70 °C et le produit **334** a été formé avec un rendement de 81% (entrées **5**, tableau 10). Finalement, il est à noter que la réaction ne nécessite pas de chauffage puisque le produit **334** a été obtenu avec 73% de rendement à température ambiante (entrée **6**, tableau 10).

Tableau 10 : Réaction du composé **230d** en présence de palladium dans diverses conditions



Entrée	Réactifs	Solvant	Température	Rendement ^a	
				333	334
1	H ₂ , Pd/C	AcOEt	t.a.	31%	14%
2	Pd/C	AcOEt	100 °C	- ^b	9%
3	Pd(OAc) ₂ , Et ₃ N	DMF	100 °C	- ^b	11%
4	Pd(OAc) ₂ , Et ₃ N	THF	70 °C	- ^b	65%
5	Pd(PPh ₃) ₄	THF	70 °C	- ^b	81%
6	Pd(PPh ₃) ₄	THF	t.a.	- ^b	73%

^aRendement des produits isolés ; ^bPas de produit formé

Même si la fonction hydroxyle présente sur le substrat **230d** ne semble pas perturber la formation des produits, quelques tentatives ont été réalisées afin d'étudier l'impact que pourrait avoir cette fonction sur la réaction. Pour cela, l'hydroxyle a été protégé par deux fonctions différentes avant de réaliser les tests d'ouverture de l'époxyde. Le dérivé silylé **353** a ainsi été obtenu avec 75% de rendement lors de la réaction du substrat **230d** avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl) et de l'imidazole. Le composé **230d** a également été traité par du chlorure de pivaloyle en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP), conduisant à la formation de l'ester **352** avec 67% de rendement (Schéma 155).

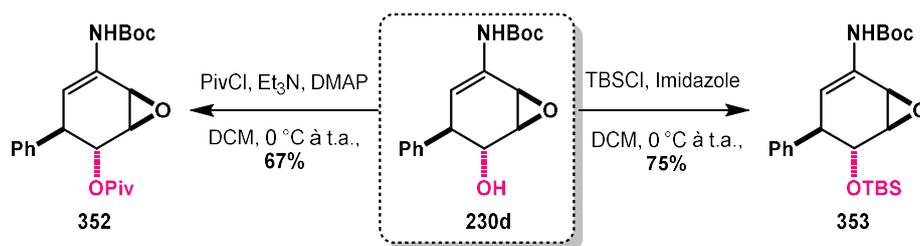


Schéma 155 : Protection de la fonction hydroxyle par deux méthodes

Du fait de problèmes de dégradation rencontrés avec le dérivé silylé **353**, visiblement peu stable, seul le produit **352** protégé par un pivaloyle a été employé pour les tests d'ouverture de l'époxyde. Le vinyloxirane **352** a tout d'abord été mis dans les conditions initiales avec de l'hydrogène et du palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle à température ambiante. Dans ces conditions, l'ouverture d'époxyde a bien été observée, conduisant à la cétone α,β -insaturée **355** comme précédemment, cette fois avec un rendement de 17%. Cependant, dans ce cas, l'alcool allylique n'a pas été observé, leène-carbamate ayant été hydrolysé en cétone correspondante pour former le composé **354** avec 40% de rendement (Schéma 156).

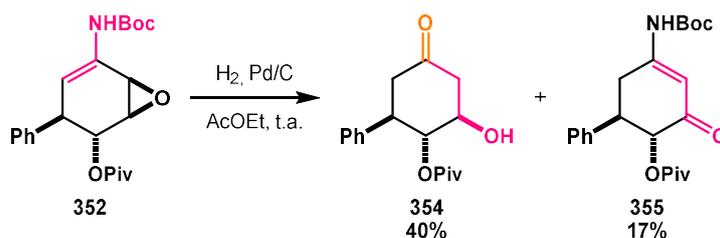
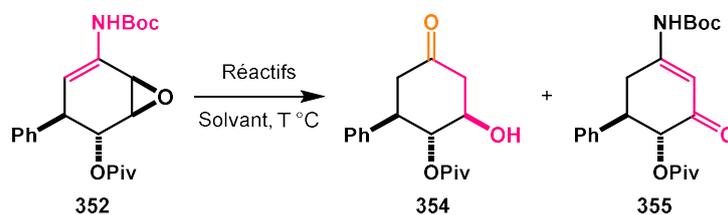


Schéma 156 : Produits formés lors de la réaction du vinyloxirane **352** avec H_2 et du palladium sur charbon

Différentes conditions ont ensuite été appliquées afin d'optimiser la réaction (Tableau 11). La formation de la cétone **354**, n'étant observée qu'en présence d'hydrogène et d'un catalyseur au palladium, confirme le fait qu'elle provient d'une hydrolyse de l'ène-carbamate formé intermédiairement (entrées 1 et 2, tableau 11). L'obtention du produit hydrolysé **354** limitée à l'emploi du substrat protégé par le pivaloyle n'a pas été rationalisée. La formation de la β -hydroxy cétone **354** et la cétone α,β -insaturée **355** avec respectivement 40% et 17% de rendement dans les conditions initiales (entrée 1, tableau 11) est cohérente avec les résultats précédents (entrée 1, tableau 10). De ce fait, la fonction hydroxyle ne semble pas avoir d'impact significatif sur le ratio des produits. Un changement du catalyseur pour l'hydroxyde de palladium sur charbon a permis de former la β -hydroxy cétone **354** en grande majorité avec 63% de rendement, alors que seulement des traces de **355** ont pu être observées (entrée 2, tableau 11). Les meilleures conditions déterminées précédemment pour la formation de la cétone α,β -insaturée **334** ont conduit au produit **355** avec 43% dans ce cas, le rendement étant moins élevé qu'avec l'hydroxyle libre (entrée 3, tableau 11). De plus, le

réarrangement avec le vinyloxirane **352** semble nécessiter plus d'énergie car aucune conversion n'a été observée à température ambiante (**entrée 4, tableau 11**).

Tableau 11 : Réaction du composé **352** en présence de palladium dans diverses conditions



Entrée	Réactifs	Solvant	Température	Rendement ^a	
				354	355
1	H ₂ , Pd/C	AcOEt	t.a.	40%	17%
2	H ₂ , Pd(OH) ₂ /C	AcOEt	t.a.	63%	Traces
3	Pd(PPh ₃) ₄	THF	70 °C	- ^b	43%
4	Pd(PPh ₃) ₄	THF	t.a.	Pas de conversion	

^aRendement des produits isolés ; ^bPas de produit formé

Les travaux issus de la littérature relatant de la réduction de vinyloxirane en alcool allylique nous ont également poussé à réaliser des tentatives d'ouverture en présence d'hydrure. Cependant, que le substrat utilisé pour la réaction soit protégé (**352**) ou non (**230d**), le produit résultant de la réaction avec le borohydride de sodium a toujours été le déplacement de l'époxyde (**Schéma 157**). Lorsque la réaction a eu lieu à partir du substrat **352**, le pivaloyl a partiellement été déprotégé après un long temps de réaction, permettant par la suite le déplacement de l'époxyde.

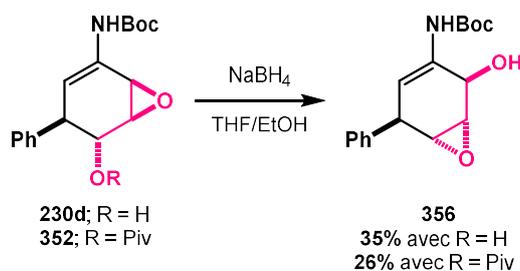


Schéma 157 : Produit formé lors de la réaction de **230d** et **352** en présence d'un hydrure

La formation de la cétone α,β -insaturée comme le produit **334** a été étendue à l'utilisation d'un autre substrat, appartenant à la série diazotée, dans les conditions établies au préalable. Ainsi, le substrat **293d** a été mis en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) à 70 °C dans le THF, ce qui a permis la formation du produit **357** avec 72% de rendement (**Schéma 158**). L'ouverture de ce type d'époxyde semble alors compatible avec différentes fonctions et pourrait être applicable plus largement à d'autres substrats issus de la fragmentation des cycloadduits précédents.

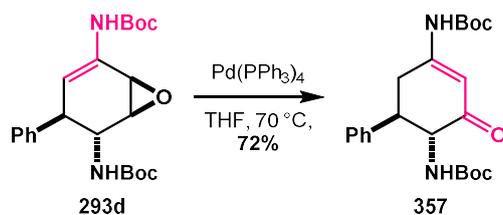


Schéma 158 : Produit formé lors de la réaction de **293d** en présence de palladium

En parallèle de l'étude du réarrangement des vinyloxiranes en présence de palladium, d'autres tentatives de fonctionnalisation ont été réalisées sur ces substrats afin d'exploiter le caractère nucléophile du ène-carbamate.

3. Tentatives d'introduction d'un nouveau substituant sur le ène-carbamate **352**

La fonction ène-carbamate, au même titre qu'une énamine, dispose d'un caractère nucléophile qu'il est possible d'exploiter. En effet, le traitement du produit **352** par une base forte pourrait permettre sa déprotonation pour conduire à un intermédiaire de type aza-énolate. Cet intermédiaire pourrait par la suite réagir avec une espèce électrophile conduisant à un nouvel intermédiaire imine. Celui-ci pourrait ne pas être stable et conduirait de nouveau à un ène-carbamate, tel que le produit **360** (**Schéma 159**). Cette méthode permettrait d'atteindre encore plus de diversité moléculaire grâce à la formation de cyclohexènes entièrement fonctionnalisés.

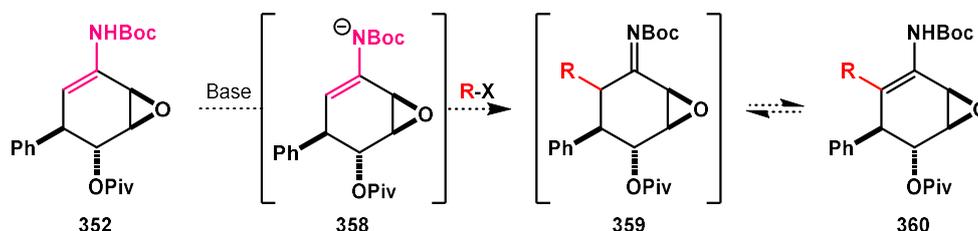


Schéma 159 : Méthode de fonctionnalisation envisagée

Plusieurs tentatives ont été effectuées en se basant sur des conditions reportées en 2007 dans une revue de Kobayashi à propos de la nucléophilie des ène-carbamates.¹⁹⁵ Ces réactions ont été réalisées à partir du dérivé protégé par le groupement Piv **352** qui a tout d'abord été traité par du LDA à -78 °C. Une fois l'anion **358** formé, le bromure d'allyle a été additionné mais le milieu réactionnel s'est dégradé et la formation du produit **360a** n'a pas été observée (**Schéma 160**).

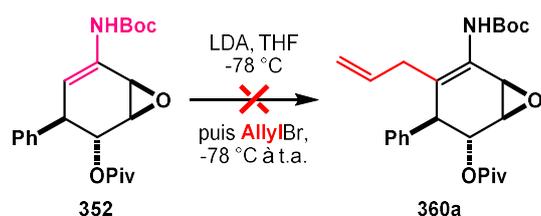


Schéma 160 : Tentative de fonctionnalisation de **352** avec le LDA et le bromure d'allyle

En parallèle de cette tentative, les mêmes conditions ont été utilisées mais en remplaçant le bromure d'allyle par l'iodure de méthyle, un autre électrophile couramment utilisé. Cependant, dans ces conditions, seul le produit de *N*-alkylation **361** a été observé avec 56% de rendement (**Schéma 161**).

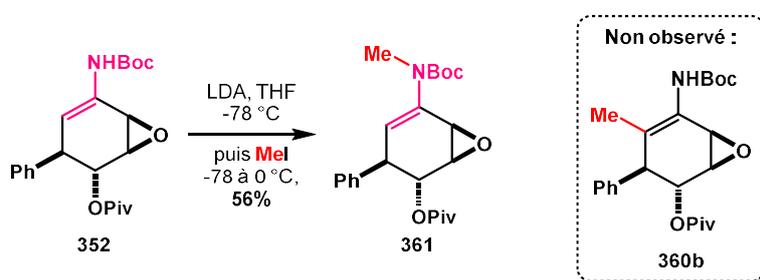


Schéma 161 : Tentative de fonctionnalisation de **352** avec le LDA et l'iodure de méthyle

Les recherches bibliographiques nous ont conduit à envisager l'utilisation d'une autre base pour déprotoner le ène-carbamate. En effet, en 1975, le groupe de Thomas a mis en évidence le rôle majeur du métal sur la sélectivité de l'alkylation. Dans leur cas, une majorité de produit C-alkylé a été formé à partir de l'azaénolate de magnésium, par rapport à un autre métal. Ce résultat a été expliqué par une plus grande covalence de liaison N-Mg, ce qui rend le carbone associé plus nucléophile.^{196,197} Ainsi, nous avons souhaité observer l'influence d'un changement de métal dans la base utilisée. Une tentative a alors été réalisée en déprotonant **352** avec le bromure d'isopropylmagnésium à 0 °C suivi par l'ajout d'iodure de méthyle à 0 °C. Cependant, un mélange de produits non exploitable a été observé (**Schéma 162**). Le réactif de Grignard, base nucléophile, pourrait ne pas être compatible avec la présence de la fonction époxyde sur le substrat.

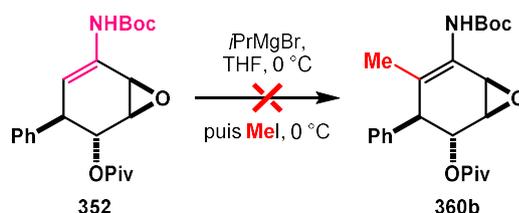


Schéma 162 : Tentative de fonctionnalisation de **352** avec le bromure d'isopropylmagnésium et l'iodure de méthyle

Ces différentes tentatives d'introduction d'un nouveau substituant n'ont pas abouti du fait de la dégradation des produits formés ou du substrat engagé dans la réaction.

4. Bilan sur la réactivité des produits de fragmentation

Le développement d'une séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation nous a permis d'accéder à des produits très fonctionnalisés avec une bonne sélectivité. Quelques fonctionnalisations ont ensuite été envisagées afin de montrer le potentiel synthétique de ces composés. Ces tentatives ont été réalisées à partir du produit **230d**, accessible facilement et à l'échelle du gramme à partir de la dihydrooxazine **227** (Schéma 163).

La fonction principale située sur le produit **230d** qui a attirée notre attention est la fonction ène-carbamate. Tout d'abord, plusieurs tentatives de déprotection du groupement Boc ont été réalisées afin d'obtenir la cétone correspondante **329** après hydrolyse, sans succès (D, schéma 163). Nous avons ensuite synthétisé le produit **352** en protégeant l'hydroxyle de **230d** par un groupement pivaloyle. Nous avons par la suite souhaité exploiter le caractère nucléophile des ène-carbamates, mais aucune des tentatives réalisées avec le substrat **352** n'a conduit au produit **360** (B, schéma 163).

Lors de cette étude, nous avons également réalisé des tentatives de réduction de l'insaturation dans les conditions classiques d'hydrogénation, sur les deux composés **230d** et **352**. Cependant, nous n'avons pas observé de réduction mais un réarrangement dû à la présence de palladium. Le substrat **230d** non protégé a conduit à la formation de l'alcool allylique **333** et de la cétone α,β -insaturée **334** avec respectivement 31% et 14% de rendement (A, schéma 163). Dans le cas du substrat protégé **352**, la cétone α,β -insaturée **355** a également été observée avec 17% de rendement, contrairement à l'alcool allylique, dont la fonction ène-carbamate a été hydrolysée en cétone correspondante pour obtenir le produit **354** avec 40% de rendement (C, schéma 163). Le réarrangement en présence de palladium (0) a finalement pu être optimisé dans les deux cas pour former le produit **334** avec 81% de rendement avec l'hydroxyle libre, et le produit **355** avec 43% de rendement avec l'hydroxyle protégé par un groupement Piv (A et C, schéma 163). La formation de ces produits en présence de palladium révèle une bonne réactivité et permet d'envisager de nouvelles perspectives de recherche afin de fonctionnaliser ces composés et d'accéder à une plus large diversité moléculaire.

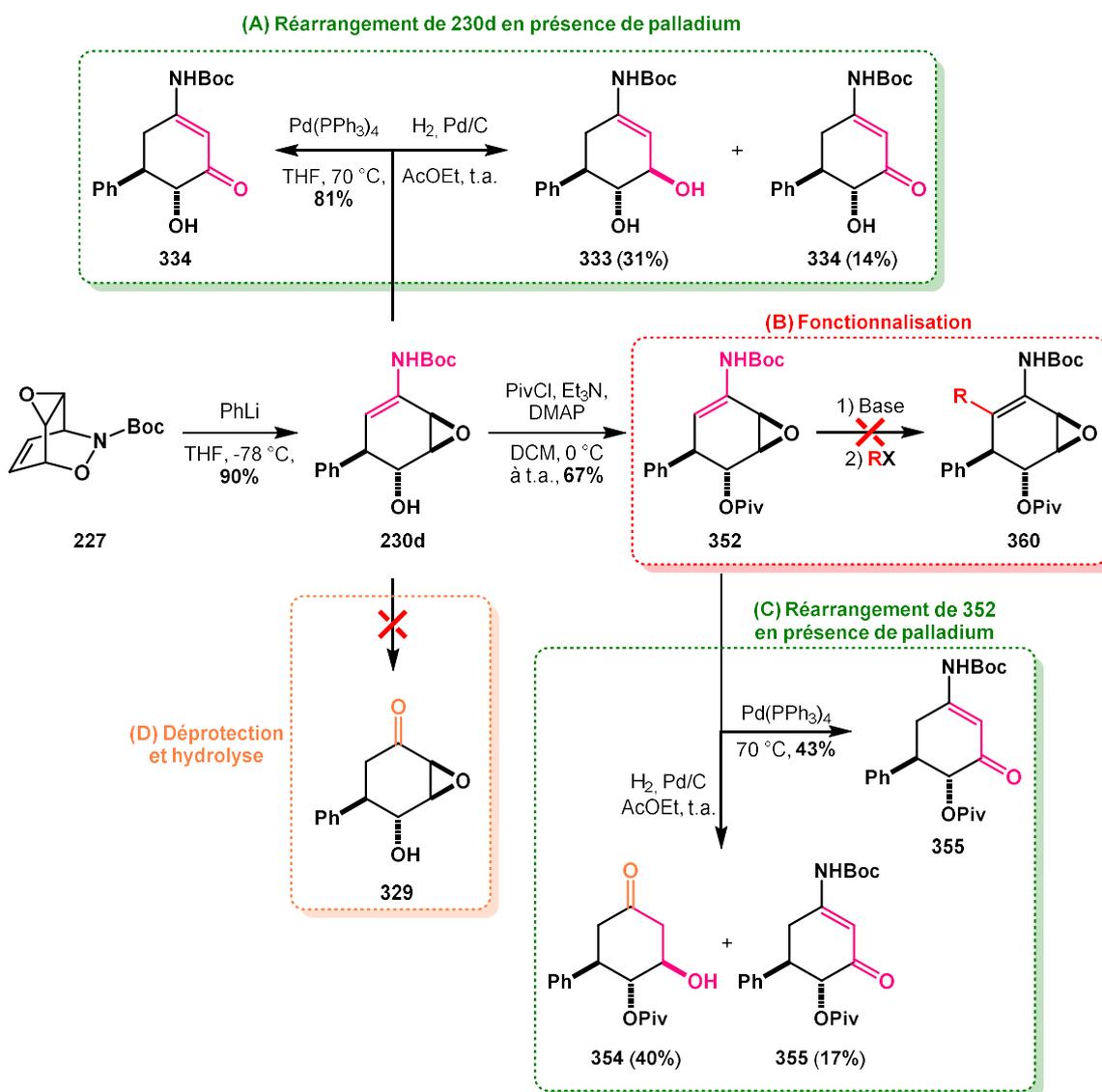


Schéma 163 : Potentiel synthétique des produits issus de la séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation

En plus d'exploiter la réactivité des divers produits de fragmentation formés, nous avons souhaité étudier les applications méthodologiques avec les nouveaux cycloadduits d'hétéro Diels-Alder avec l'oxyde de benzène. Entre autres, les cycloadditions [4+2] réalisées à partir de diénophiles azo symétriques ont permis la formation de tétrahydropyridazines *meso*. Nous nous sommes alors intéressés à cette particularité afin d'envisager une désymétrisation énantiosélective de ces cycloadduits.

VI. DESYMETRISATION ENANTIOSELECTIVE DE CYCLOADDUITS MESO

1. Concept de désymétrisation appliqué à notre méthodologie

Lors du développement de la méthodologie des cycloadditions avec l'oxyde de benzène **79**, les diénophiles azo **281** et **282** ont été employés afin de synthétiser respectivement les tétrahydropyridazines **283** et **284**. Ces cycloadduits, provenant de la réaction d'un diène *meso* et d'un diénophile symétrique, sont donc des composés *meso* (Schéma 164). Cette spécificité a permis d'étendre les applications synthétiques de ces produits, notamment dans la réalisation de nouveaux challenges autour de l'énantiosélectivité.

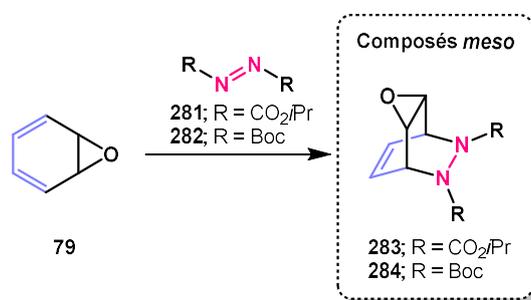


Schéma 164 : Cycloadditions avec des diénophiles azo symétriques

L'idée envisagée par notre équipe s'appuie sur deux possibilités méthodologiques induites par les fonctions présentes sur les cycloadduits. La première stratégie envisagée repose sur la fonctionnalisation énantiosélective du cycloadduit *meso* **283** ou **284**, par exemple selon une méthode d'hydroboration puis oxydation de la double liaison, inspirée par les travaux du groupe de Micouin.^{122,198,199} Une fois le produit **362** ou **363** formé de manière énantiosélective, la méthode de fragmentation totalement diastéréosélective développée par notre groupe pourrait être appliquée afin de conduire respectivement au cyclohexane **364** ou **365** polysubstitué par diverses fonctions réactives (Stratégie A, schéma 165). Il est à noter que les configurations absolues des molécules représentées ici ont été déterminées arbitrairement, pour des questions de clarté.

La deuxième stratégie envisagée par notre groupe est une désymétrisation énantiosélective directement réalisée pendant l'étape de fragmentation de la liaison N-N. L'utilisation d'une base chirale serait alors nécessaire afin de déprotoner sélectivement le cycloadduit *meso* **283** ou **284**. Cette stratégie permettrait d'obtenir directement et sélectivement l'un ou l'autre des énantiomères pendant la réaction et donnerait respectivement accès à une 1,4-diamine fonctionnalisée **291** ou **292** (Stratégie B, schéma 165).

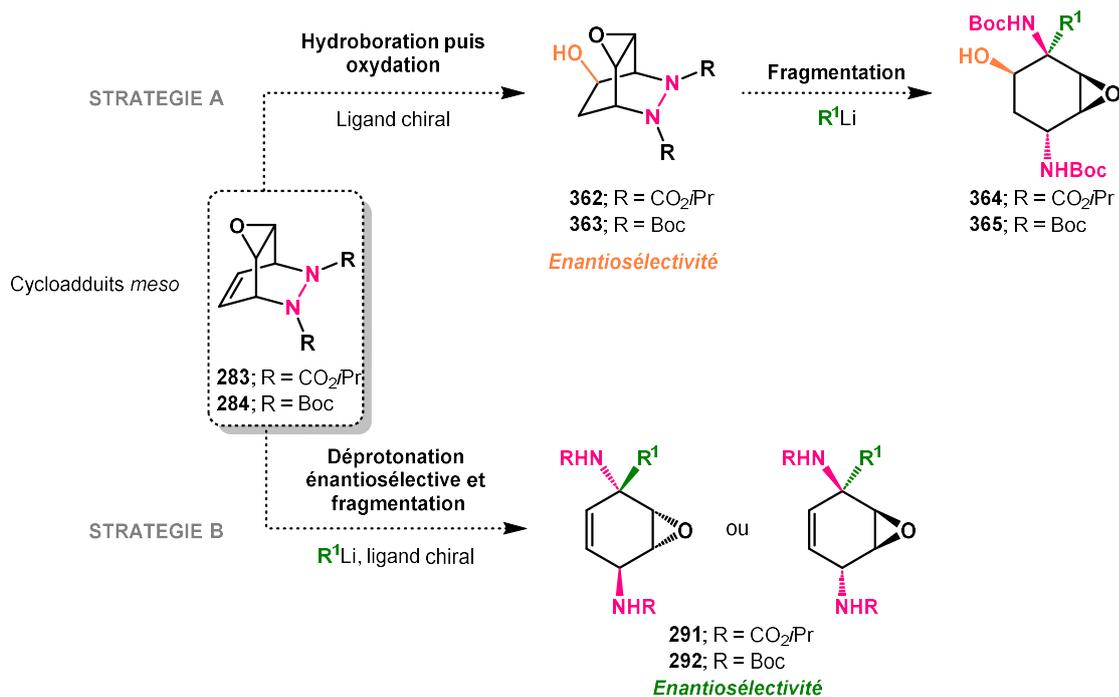


Schéma 165 : Stratégies de désymétrisation énantiosélective des cycloadduits *meso*

2. Désymétrisation avant la fragmentation : fonctionnalisation du cycloadduit

La première stratégie envisagée par notre groupe a été la fonctionnalisation énantiosélective du cycloadduit *meso* **283** ou **284**, permettant une désymétrisation avant l'étape de fragmentation. Cette méthodologie s'appuie sur des travaux issus de la littérature concernant la désymétrisation de cycloadduits d'azo Diels-Alder.

a. Bibliographie

Le groupe de Micouin s'est beaucoup intéressé au développement de méthodologies basées sur les désymétrisations d'hydrazines bicycliques *meso*.^{122,198-200} En effet, en 2002, une stratégie de désymétrisation d'hydrazine *meso* **367** obtenue à partir du cyclopentadiène **2** a été reportée afin d'accéder à des squelettes aminés polyfonctionnalisés **366** après fragmentation (Schéma 166).

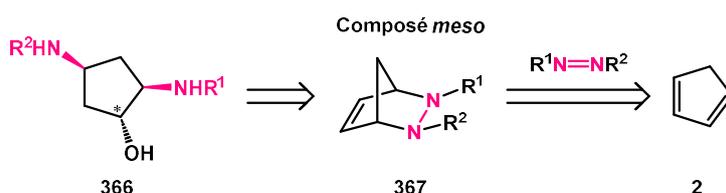


Schéma 166 : Stratégie de synthèse de diamines polyfonctionnalisées chirales¹⁹⁹

Les cycloadduits **367** ont tout d'abord été synthétisés par réaction d'hétéro Diels-Alder entre le cyclopentadiène **2** et divers diénophiles azo. L'étape d'hydroboration a ensuite été réalisée de façon racémique dans les conditions classiques, conduisant aux composés **368** (Schéma 167).¹⁹⁹

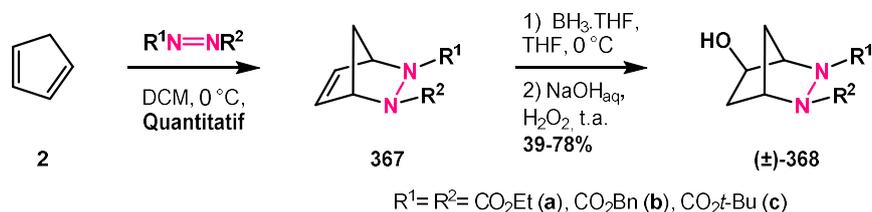


Schéma 167 : Formation des hydrazines hydroxylées **368** en mélange racémique¹⁹⁹

Après de nombreuses tentatives d'optimisation de l'hydroboration asymétrique, les meilleures conditions ont été obtenues avec le catécholborane, le dimère du chlorure de (cyclooctadiène)rhodium ([Rh(COD)Cl]₂) en tant que source de rhodium, et le (*S,S*)-BDPP comme ligand dans le diméthoxyéthane. Le produit d'hydroboration **368b** a alors été formé avec 90% de rendement et un excès énantiomérique de 84% (Schéma 168).¹⁹⁹ La nature du groupement porté par les azotes a également semblé avoir un effet sur l'énantiosélectivité de la réaction car de moins bons excès énantiomériques ont été notés (entre 60 et 83%) avec les autres cycloadduits.

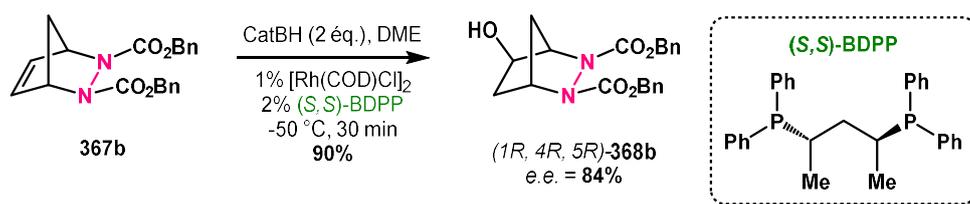


Schéma 168 : Formation de l'hydrazine hydroxylée **368b** dans les conditions énantiosélectives¹⁹⁹

Ces travaux nous ont permis d'imaginer une application possible des conditions d'hydroboration asymétrique aux tétrahydropyridazines obtenues par notre groupe après cycloadditions avec l'oxyde de benzène.

b. Tentatives d'hydroboration/oxydation réalisées

Quelques tentatives ont tout d'abord été réalisées dans les conditions racémiques afin d'étudier la réactivité de la double liaison lors d'une hydroboration. Ainsi, les cycloadduits *meso* **283** et **284** ont été mis en présence de borane dans le THF puis traités avec de l'hydroxyde de sodium aqueux et du peroxyde d'hydrogène. Cependant, aucun produit n'a été formé car aucune conversion n'a pu être observée (Schéma 169). Ce manque de réactivité pourrait être dû au manque d'accessibilité de l'insaturation causé par l'encombrement induit par l'époxyde.

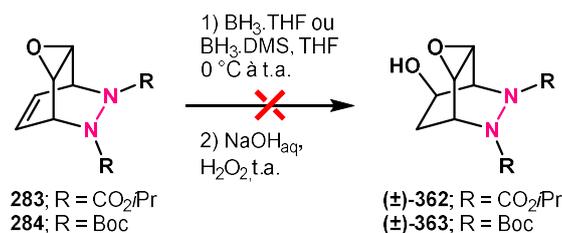


Schéma 169 : Tentatives d'hydroboration/oxydation des cycloadduits *meso* **283** et **284** en condition racémique

Ces brèves tentatives d'hydroboration racémique n'étant pas concluantes, nous avons choisi de concentrer nos efforts vers la désymétrisation énantiosélective pendant la fragmentation des cycloadduits en milieu basique, stratégie développée directement à partir de nos travaux.

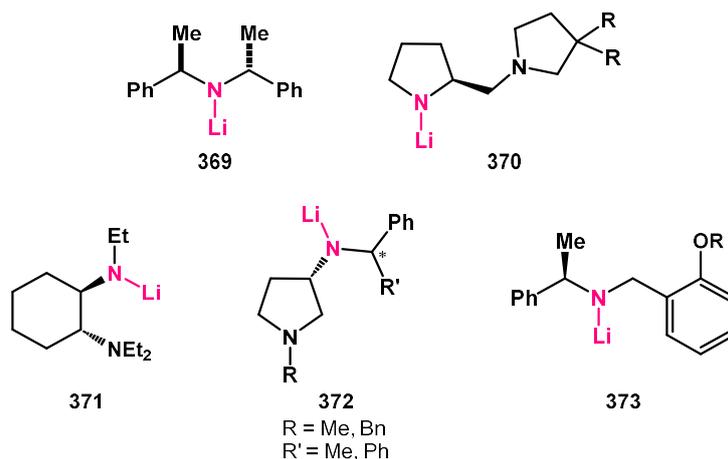
3. Désymétrisation pendant la fragmentation : introduction d'une base chirale

Cette partie relate des travaux réalisés dans le cadre du stage de deux mois d'Inès Mezghani afin de valider son année de LDD3 (Licence Double-Diplôme en physique-chimie, parcours Frédéric Joliot-Curie) au sein de l'Ecole Normale Supérieure.

a. Bibliographie

❖ Utilisation d'une base chirale

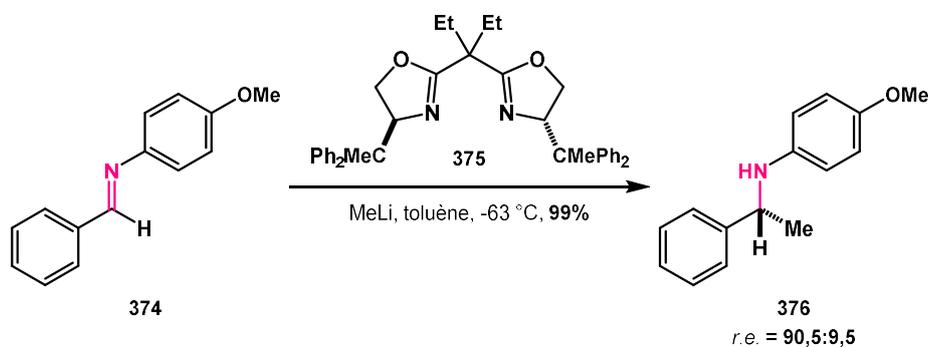
Les premières études sur l'utilisation des bases amidures chirales ont été publiées en 1980 par les groupes de Duhamel et de Whitesell.^{201,202} Ces travaux ont été le point de départ de diverses méthodologies asymétriques incluant ces amidures chirales. Plusieurs types de réactions ont été reportés au fil des années telles que les déprotonations énantiosélectives de cétones, les réarrangements sélectifs d'époxydes en alcools allyliques ou encore les fonctionnalisations sélectives de composés aromatiques. Pour toutes ces transformations, différentes catégories de bases amidures chirales ont pu être utilisées (**Figure 11**).^{203,204}

Figure 11 : Exemples d'amidures chiraux²⁰⁴

Encore aujourd'hui, l'application de ces amidures chiraux dans des stratégies de synthèse asymétrique n'est pas triviale et demande beaucoup d'optimisation. La capacité de ces bases à former des agrégats fait notamment partie des facteurs qu'il est nécessaire d'envisager et qui rendent difficile leur utilisation.²⁰⁴

❖ Utilisation d'un ligand chiral complexé à une base

Des stratégies d'induction chirale peuvent également être entreprises à partir d'un réactif, souvent un organolithien, auquel un ligand chiral est ajouté afin d'obtenir un complexe basique (et/ou nucléophile) chiral. Par exemple, en 1998, l'addition d'un organolithien sur une imine a été décrite de manière asymétrique en utilisant un ligand bis(aziridine) chiral.²⁰⁵ Cette méthode a notamment été reprise en 2008 par le groupe de Denmark, qui l'a étendue à l'utilisation d'autres ligands chiraux comme la spartéine et les bisoxazolines. L'amine **376** a par exemple pu être obtenue avec un rendement de 99% et un ratio énantiomérique de 90,5:9,5 par addition du méthyllithium, rendu chiral grâce au ligand **375**, sur l'imine **374** (Schéma 170).²⁰⁶

Schéma 170 : Addition énantiosélective d'organolithien sur une imine²⁰⁶

D'autres méthodes d'induction asymétrique ont également été développées, telles que les déprotonations énantiosélectives. Comme pour l'addition nucléophile, le couple organolithien/spartéine (ou analogue de la spartéine) est le plus communément utilisé. Ces réactions sont reportées depuis les années 90 par divers groupes, et font toujours l'objet de recherches poussées du fait de leur fort attrait.^{207,208} Le groupe de McGrath a notamment publié en 2006 une méthode de lithiation énantiosélective de la *N*-Boc pyrrolidine **377** non chirale induite par un complexe de *sec*-butyllithium et de (-)-spartéine **379** en mélange avec la diamine **380** (Schéma 171).²⁰⁹

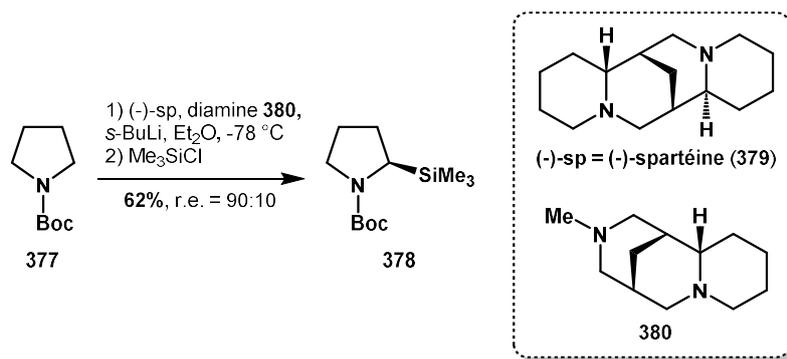


Schéma 171 : Déprotonation énantiosélective en présence de (-)-spartéine²⁰⁹

En 2010, les travaux de Hilmersson et O'Brien sur la spartéine **379** et ses analogues ont été reportés, relatant de l'habilité de ces ligands à se complexer à un organolithien sous la forme d'un hétérodimère, d'un homodimère ou d'un monomère (Figure 12).

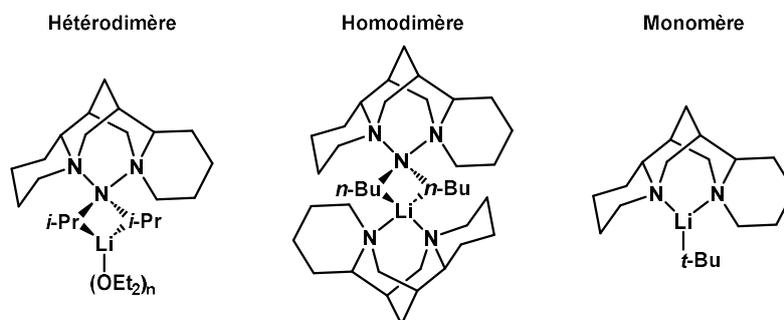


Figure 12 : Structures des complexes organolithiens et (-)-spartéine **379**²¹⁰

Ils ont également appliqué ces résultats à l'étude de déprotonations asymétriques dans différents solvants. Ils ont finalement établi que la structure du complexe en réaction est très dépendante du milieu (solvant coordinant, groupements fonctionnels du substrat, etc.) ainsi que de l'organolithien utilisé, ce qui induit des réactivités et énantiosélectivités différentes.²¹⁰ En effet, malgré les divers travaux décrits à ce sujet, le comportement de ces ligands vis-à-vis des conditions de la réaction et du substrat reste difficile à anticiper.

b. Tentatives de désymétrisation énantiosélective

Sur la base de ces recherches bibliographiques, les premiers essais de désymétrisation ont pu être menés. Lors de l'étude de la fragmentation dans les conditions racémiques, des tentatives avaient été réalisées en présence d'amidures tels que le LDA. Cependant, seul le produit aromatique **297** avait été obtenu, du fait de la sensibilité de l'époxyde dans ces conditions (**Schéma 172**). Au vu de ces résultats, l'utilisation d'amidures chiraux, nécessairement encombrés, ne nous a pas semblé pertinente pour la stratégie de désymétrisation énantiosélective.

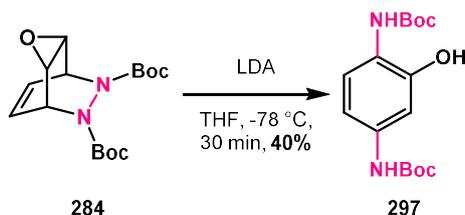


Schéma 172 : Fragmentation de **284** en présence de LDA

❖ Fragmentation racémique et choix des organolithiens

Pour l'étude de la désymétrisation, nous nous sommes basés sur les essais de fragmentation racémique réalisés en présence d'organolithiens tels que le méthyllithium et le phényllithium. En effet, l'utilisation du méthyllithium lors de la fragmentation des tétrahydropyridazines **283** et **284** a conduit à des rendements respectifs de 42% et 57%, avec une sélectivité totale en position 1,2 pour l'addition de l'organolithien (**Schéma 173**). La sélectivité totale lors de l'addition nucléophile ainsi que la diastérosélectivité totale de la réaction simplifierait la mise en place d'une stratégie de désymétrisation énantiosélective, la rendant également plus attrayante.

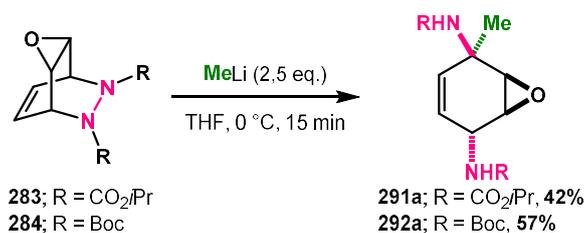


Schéma 173 : Fragmentation des tétrahydropyridazines en présence de méthyllithium

En plus du méthyllithium, le phényllithium a aussi été employé lors de l'étude de cette fragmentation énantiosélective, malgré la moins bonne sélectivité lors de l'addition de l'organolithien. Pour le substrat **284**, les tentatives racémiques ont en effet permis d'obtenir les produits issus de l'addition 1,2 (**292d**) et 1,4 (**293d**) avec un ratio de 1:3 et un rendement global de 39%. Le même ratio **291b/381** a été obtenu pour le substrat **283**, mais avec un rendement de 16% (**Schéma 174**). Les

produits de la fragmentation n'étant pas nécessairement visibles sous UV, le phényllithium a tout de même été utilisé pour des raisons pratiques, afin d'ajouter un groupement aromatique sur les produits. Cependant, les produits **291b** et **381** issus de la fragmentation de **283** n'ont pas pu être isolés du fait de difficultés de purification. Ainsi, les tentatives de désymétrisation énantiosélective pendant la fragmentation en présence de phényllithium ont été réalisées uniquement à partir de **284**.

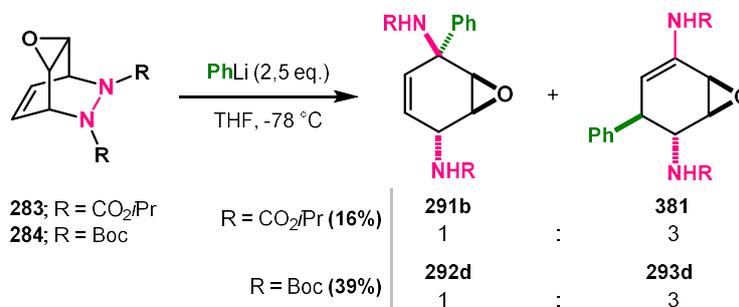


Schéma 174 : Fragmentation des tétrahydropyridazines en présence de phényllithium

❖ Fragmentation asymétrique appliquée aux substrats **283** et **284**

Après optimisation de la méthode HPLC afin de séparer les deux énantiomères, les fragmentations énantiosélectives ont été réalisées. Les ligands chiraux choisis pour les différentes tentatives sont issus des ligands classiquement utilisés dans la littérature : la (-)-spartéine **379**, les deux énantiomères de la 2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole **382** (bisoxazoline, BOX), et le (*R,R*)-1,2-diméthoxy-1,2-diphényléthane **383** (**Figure 13**).²¹¹

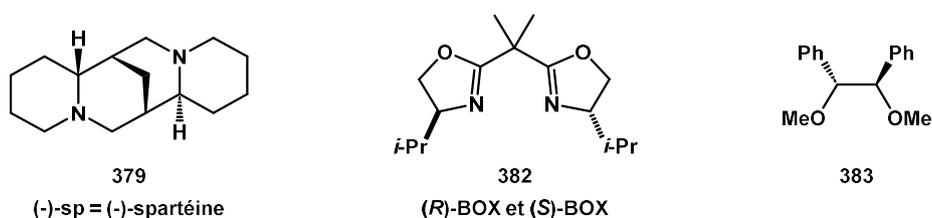


Figure 13 : Ligands chiraux utilisés pour la désymétrisation

La désymétrisation énantiosélective a été appliquée dans un premier temps aux tétrahydropyridazines **283** et **284** en présence de méthyllithium à -78 °C dans le THF. Aucune conversion n'a été observée avec le ligand bisoxazoline **382**. En revanche, malgré un rendement diminué par rapport aux conditions racémiques, la réaction en présence de (-)-spartéine **379** a permis la formation des produits d'addition 1,2 avec une faible énantiosélectivité. En effet, le produit **291a** a été formé avec 38% de rendement et 8% d'excès énantiomérique, tandis que le produit **292a** a été obtenu avec 11% de rendement et 15% d'excès énantiomérique (**Schéma 175**). Il est à noter que la différence de substituants sur les azotes de cycloadduits semble impacter l'énantiosélectivité de la

réaction. En effet, un meilleur excès énantiomérique a été constaté lors de la présence du groupement Boc, probablement du fait de la restriction stérique qu'il induit.

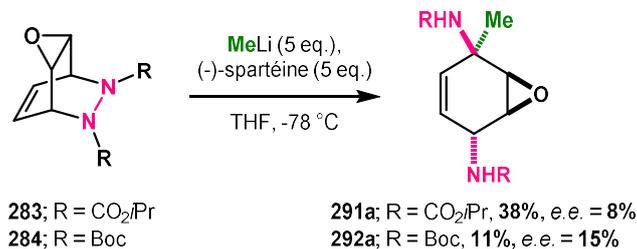
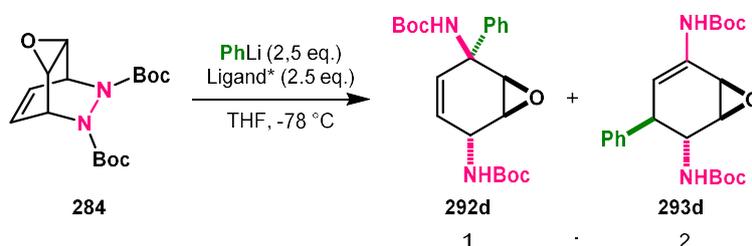


Schéma 175 : Désymétrisation énantiosélective des tétrahydropyridazines en présence de méthyllithium

D'autres tentatives ont par la suite été réalisées avec la tétrahydropyridazine **284** en présence de phényllithium (**Tableau 12**). Comme dans le cas précédent, les produits de fragmentation n'ont pas été observés avec le ligand bisoxazoline **382**. Des excès énantiomériques ont cependant été obtenus avec les autres ligands. La fragmentation réalisée en présence de (-)-spartéine **379** a conduit au mélange du produit 1,2 (**292d**) et 1,4 (**293d**) avec un faible rendement de 8% et des excès énantiomériques respectifs de 4 et 18% (**entrées 1 et 2, tableau 12**). Les deux produits **292d** et **293d** ont également été obtenus avec le ligand **383**, avec un meilleur rendement de 38%, mais des excès énantiomériques plus faibles de 9 et 5% (**entrées 2 et 3, tableau 12**).

Tableau 12 : Désymétrisation énantiosélective de **284** en présence de phényllithium



Entrée	Ligand	Produit	Rendement	e.e.
1	379	292d	8%	4%
2		293d		18%
3	383	292d	38%	9%
4		293d		5%

Il est intéressant de noter que, quel que soit le ligand utilisé, les produits d'addition 1,2 et d'addition 1,4 n'ont pas le même excès énantiomérique. Cette différence est d'autant plus marquée avec le ligand (-)-spartéine **379** (**Tableau 12**). Cette différence met en avant les deux étapes du mécanisme de la fragmentation : la déprotonation du cycloadduit et l'addition nucléophile sur l'intermédiaire imine (**Schéma 176**). Lors de la première étape, la déprotonation d'un côté ou de l'autre du cycloadduit **284** conduit aux deux énantiomères de l'intermédiaire imine **294**. L'addition

nucléophile peut par la suite avoir lieu en position 1,2 ou 1,4 de l'imine **294**, et ce sur les deux énantiomères. Ainsi, quatre produits peuvent être obtenus : les deux énantiomères du produit issu de l'addition nucléophile en position 1,2 (**292d**) et les deux énantiomères du produit issu de l'addition nucléophile en position 1,4 (**293d**) (Schéma 176).

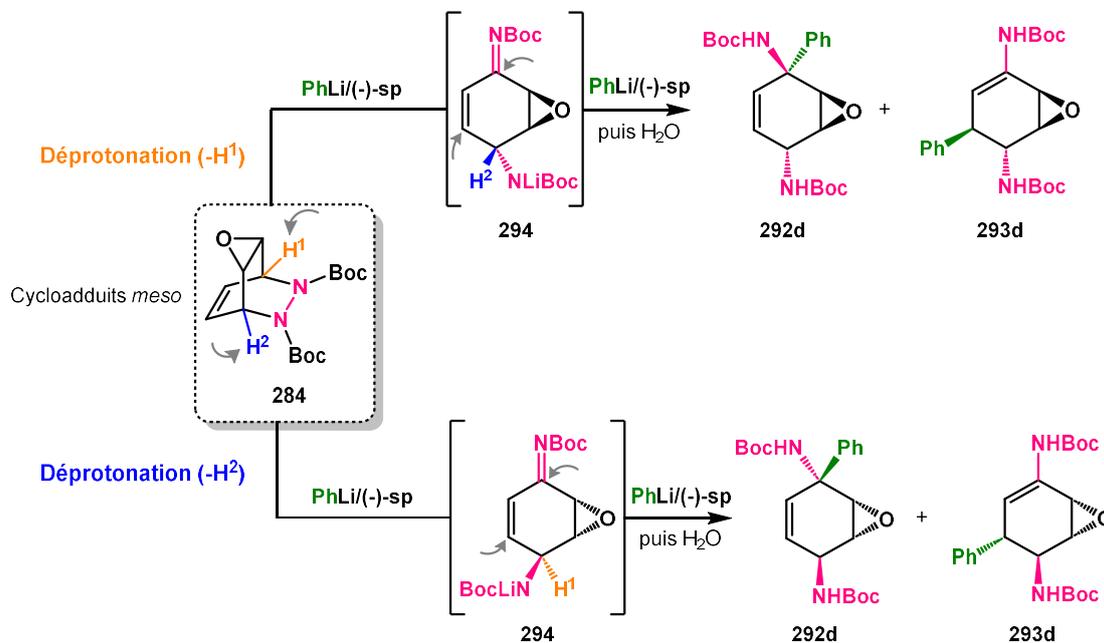


Schéma 176 : Mécanisme de fragmentation asymétrique de **284** avec le complexe phényllithium/(-)-spartéine

Les résultats expérimentaux obtenus précédemment nous indiquent que la présence du ligand chiral induit une première énantiosélectivité lors de l'étape de déprotonation, mais aussi qu'une deuxième sélectivité aurait lieu ensuite. Dans le cas du ligand (-)-spartéine **379**, qui montre la différence la plus significative, un meilleur excès énantiomérique a été obtenu pour le produit **293d** issu de l'addition 1,4. En effet, quel que soit l'énantiomère favorisé lors de la déprotonation, la discrimination des faces pour l'addition est plus difficile sur la position 1,2 de l'imine **294** par rapport à la position 1,4. Cette dernière est en effet moins accessible à cause de la présence du carbone voisin hybridé sp³ portant le groupement NBoc. A l'inverse, la position 1,2 est voisine de l'époxyde et d'une insaturation, ce qui rend la molécule plus plane. Ainsi, l'attaque nucléophile du complexe organolithié chiral serait moins énantiosélective sur la position 1,2 car l'influence de la chiralité du complexe serait moindre. Cette variation d'énantiosélectivité lors de la deuxième étape du mécanisme pourrait expliquer ces différences d'excès énantiomériques en faveur du produit **293d** d'addition 1,4 pour le ligand (-)-spartéine **379**. Des études supplémentaires seraient nécessaires afin de mieux comprendre le rôle des ligands et du milieu réactionnel durant la réaction.

Ces résultats préliminaires autour de la stratégie de désymétrisation énantiosélective des tétrahydropyridazines *meso* sont encourageants. En effet, des excès énantiomériques ont pu être

obtenus lors des tentatives de fragmentation, indiquant qu'une induction chirale a bien eu lieu lors de la fragmentation. Il serait désormais nécessaire d'optimiser les conditions de la réaction afin d'obtenir de meilleurs rendements et excès énantiomériques. Un changement de solvant pourrait par exemple être envisagé du fait du rôle important de ce facteur dans la structure du complexe organolithien/ligand.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le projet général de cette thèse était le développement d'une nouvelle séquence réactionnelle incluant une cycloaddition avec l'oxyde de benzène suivie de la fragmentation des cycloadduits résultants.

Le premier objectif était d'étendre le champ d'application des réactions de Diels-Alder et d'hétéro Diels-Alder avec l'oxyde de benzène, celles-ci étant peu décrites dans la littérature. La réactivité de ce diène ayant été initialement découverte par notre groupe avec les composés acylnitroso, des tentatives de cycloadditions avec des composés hétéroarylnitroso ont été effectuées afin de bénéficier du groupement pyridine pour envisager des cycloadditions asymétriques. Bien que les diénophiles acylnitroso aient été suffisamment réactifs pour former les cycloadduits correspondants, les diénophiles hétéroarylnitroso n'ont pas permis la formation de ces produits. De plus, les tentatives de cycloadditions [4+2] avec des diénophiles carbonés ou carbonylés n'ont pas non plus abouti du fait d'un manque de réactivité. Plusieurs essais d'activation ont également été effectués, sans succès, à cause de l'instabilité de l'oxyde de benzène dans les conditions acides (**Schéma 177**).

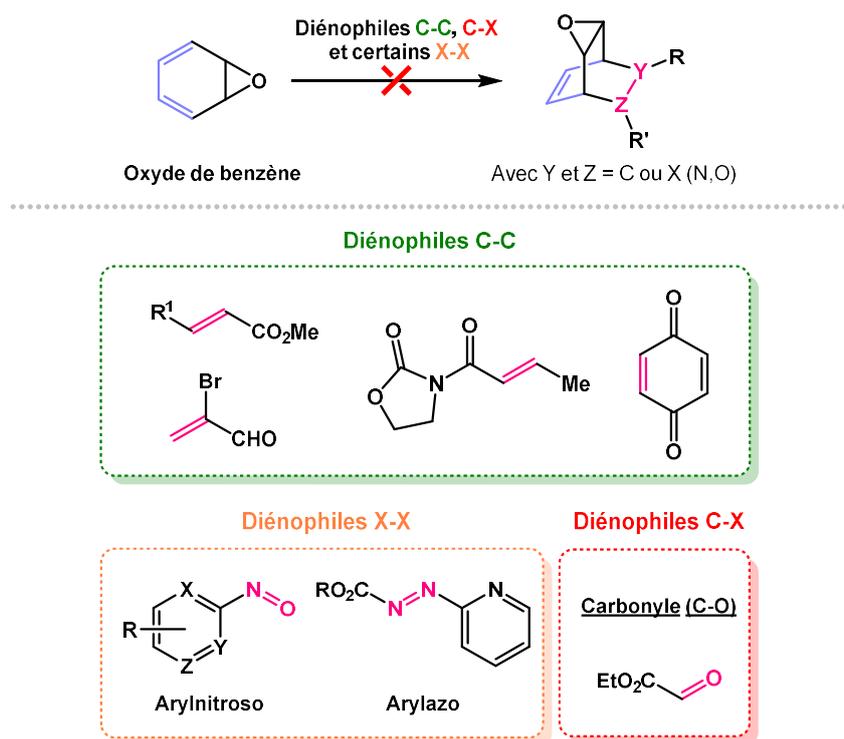


Schéma 177 : Tentatives non concluantes de cycloadditions [4+2] avec l'oxyde de benzène

En revanche, de nouveaux cycloadduits ont pu être obtenus grâce à la réaction de l'oxyde de benzène avec d'autres hétérodiénophiles. La dihydrooxazine **258** a notamment été formée par réaction entre l'oxyde de benzène **79** et le diénophile phosphinylnitroso formé *in situ* à partir de **248** avec 90% de rendement. Les tétrahydropyridazines **283** et **284** ont également pu être synthétisées

avec un rendement quantitatif à partir des diénophiles azo correspondants (**Schéma 178**). Ainsi, nous avons reporté la synthèse de nouveaux produits formés par hétéro Diels-Alder avec l'oxyde de benzène. Ces différents cycloadduits ont toujours été obtenus de manière totalement diastéréosélective résultant de l'approche *anti* du diénophile par rapport à l'époxyde.

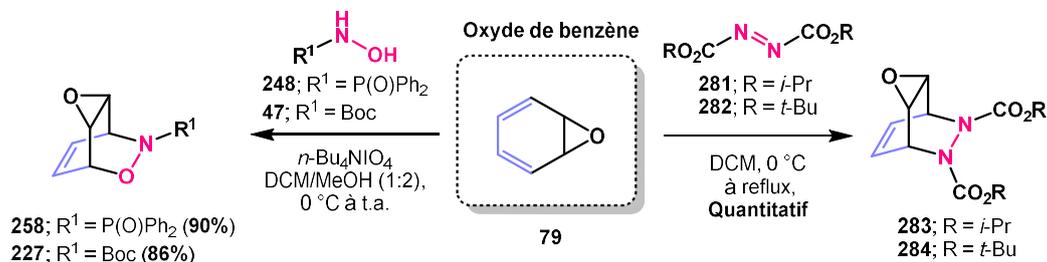


Schéma 178 : Nouveaux cycloadduits obtenus avec l'oxyde de benzène **79**

Les bons résultats des nitroso Diels-Alder avec les diénophiles phosphinonitroso pourraient permettre d'étendre leur champ d'application et d'envisager des versions asymétriques de celles-ci. L'utilisation d'un diénophile phosphinonitroso chiral lors de la cycloaddition avec l'oxyde de benzène pourrait conduire à la dihydrooxazine correspondante avec une bonne diastéréosélectivité voire la formation d'un unique diastéréoisomère dans le meilleur des cas. Après cette étape, il pourrait également être pertinent de couper le groupement phosphinamide¹⁵⁴ pour le remplacer par un groupement Boc et ainsi obtenir une nouvelle dihydrooxazine chirale, cette fois-ci sous sa forme énantiopure. Une fois l'intermédiaire obtenu, la méthode de fragmentation en milieu basique développée par notre groupe pourrait être appliquée et conduirait aux produits de fragmentation chiraux avec une bonne sélectivité (**Schéma 179**).

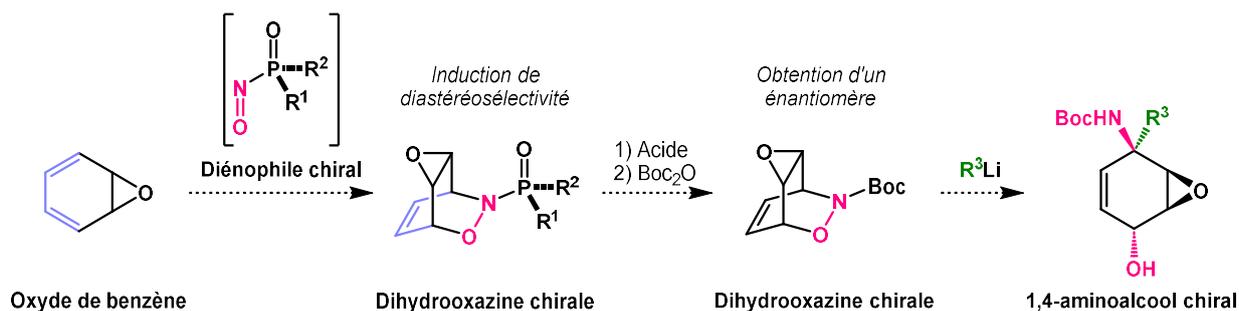


Schéma 179 : Perspectives d'une séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation avec une nitroso Diels-Alder asymétrique

De la même manière, au vu des bons résultats obtenus avec les diénophiles acylazo, il serait intéressant de réaliser la cycloaddition avec des diénophiles azo substitués par une fonction urée afin de l'étendre à une version énantiométrique inspirée par les travaux de Gong (cf. **schéma 109**).³³

Les nouvelles hétérocycloadditions réalisées au cours de cette thèse ont permis d'accéder à de nouveaux produits qui ont par la suite été fragmentés en milieu basique. L'étude de la fragmentation de ces cycloadduits a constitué le deuxième objectif principal de ces travaux de thèse. Dans un premier temps, les dihydrooxazines et les tétrahydropyridazines nouvellement obtenues ont été fragmentées dans les conditions décrites par notre groupe. Le cycloadduit **258** issu de la nitroso Diels-Alder avec le groupement phosphinyle n'était pas suffisamment stable dans les conditions basiques de fragmentation. En revanche, les tétrahydropyridazines **283** et **284** ont conduit à la formation unique du produit d'addition 1,2 avec respectivement 42% et 57% de rendement (**Schéma 180**).

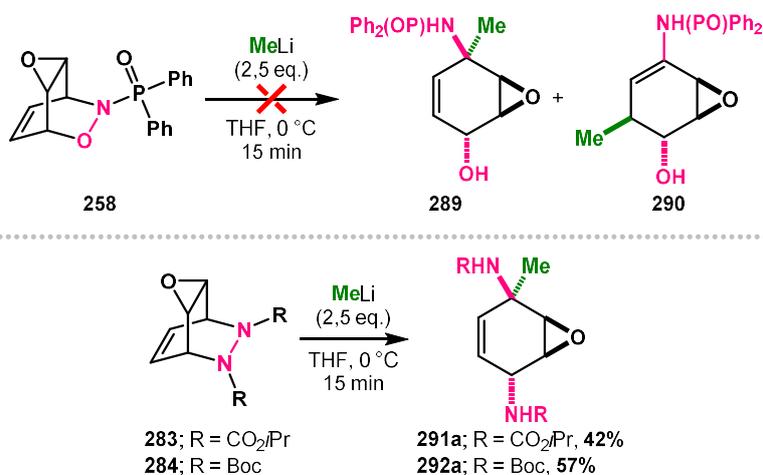


Schéma 180 : Application des conditions initiales de fragmentation aux nouveaux cycloadduits

La fragmentation de ces cycloadduits a ensuite été optimisée afin d'analyser l'influence des différents paramètres de la réaction. Sur la base des premiers résultats expérimentaux, cette étude a été réalisée avec les cycloadduits **227** et **284**. La coupure de la liaison N-O ou N-N a alors été effectuée par l'action d'organolithiens variés qui a conduit, *via* un intermédiaire imine, aux produits d'addition 1,2 ou 1,4. Nous avons observé que les proportions de ces produits variaient suivant l'organolithien utilisé ou la température de la réaction, avec des rendements compris entre 10% et 80%. Contrairement aux résultats attendus, la formation du produit d'addition 1,4 était généralement favorisée à -78 °C. De plus, de meilleurs rendements ont été obtenus à basse température, du fait d'une dégradation limitée à -78 °C par rapport à 0 °C (**Schéma 181**). Finalement, cette méthode de fragmentation en présence d'organolithiens nous a permis de former des dérivés de cyclohexènes très fonctionnalisés avec une diastéréosélectivité totale et ainsi un contrôle de la configuration relative des quatre centres stéréogènes.

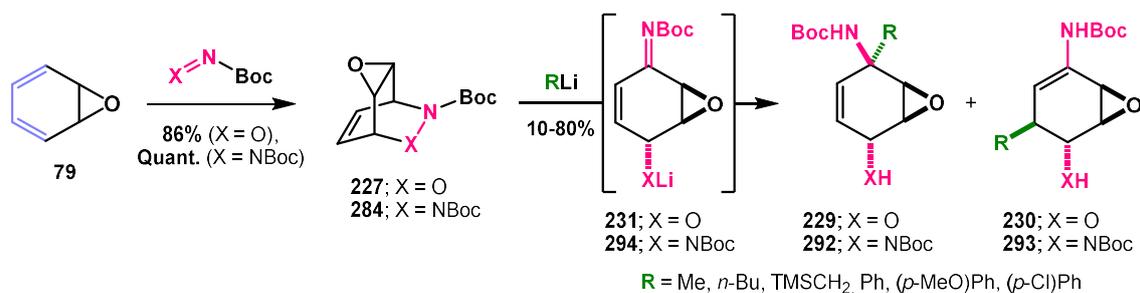


Schéma 181 : Fragmentation des cycloadduits **227** et **284** en présence d'organolithiens

Lors de cette fragmentation, nous avons pu mettre en évidence le double rôle de l'organolithien. En effet, un premier équivalent de ce réactif joue le rôle de base et permet de déprotoner le cycloadduit, tandis que le deuxième équivalent joue le rôle de nucléophile et s'additionne sur l'intermédiaire imine. Ainsi, au cours de ces travaux, nous nous sommes également intéressés à l'utilisation de bases non nucléophiles afin d'obtenir la cétone α,β -insaturée après déprotonation et hydrolyse de l'intermédiaire. Cependant, plusieurs tentatives ont été effectuées en présence de bases telles que KHMDS, LiHMDS ou NaH, sans succès (**Schéma 182**).

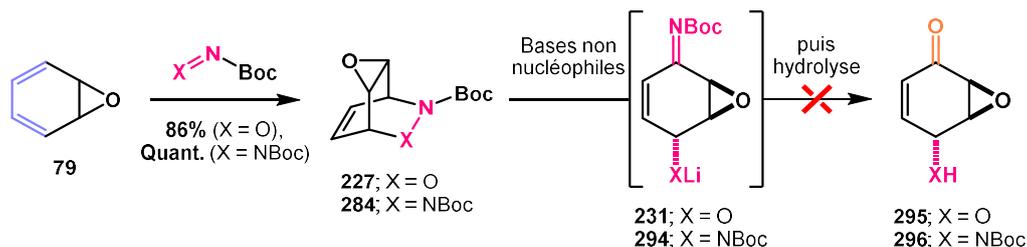


Schéma 182 : Tentatives d'obtention d'une cétone par la méthode de fragmentation en milieu basique

Dans certains cas particuliers, des sous-produits ont été formés significativement. Par exemple, le traitement de la tétrahydropyridazine **284** par le LDA a conduit à la formation du produit aromatique **297** avec 40% de rendement (**Schéma 183**). Nous avons alors proposé qu'une première déprotonation conduirait à l'intermédiaire imine, qui serait ensuite une nouvelle fois déprotoné en α de l'époxycyclohexane pour former le produit **297** après aromatisation de **299**.

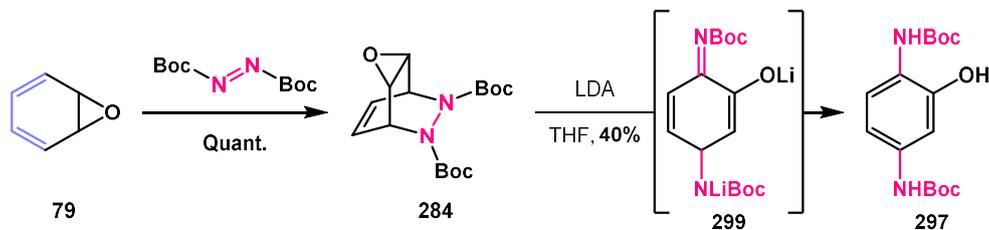


Schéma 183 : Formation du produit aromatique **297** lors de la fragmentation de **284** avec le LDA

L'étude de la fragmentation avec les bases non nucléophiles nous a tout de même mené à la découverte d'une nouvelle fragmentation en présence de *tert*-butyllithium. En effet dans ce cas, nous avons observé une coupure de la liaison C-O par l'action de l'organolithien *via* un mécanisme S_N2' conduisant à l'hydroxylamine **300**. Une ouverture de l'époxyde a également été obtenue dans des proportions variables pour conduire au produit **301**. En effet, 2,5 équivalents de *t*-BuLi ont permis la formation des deux produits **300** et **301** avec 45% de rendement et un ratio 1:2. Avec 1,5 équivalents de *t*-BuLi, le ratio des deux produits était de 2:1 avec un rendement de 54% (**Schéma 184**). Cette nouvelle fragmentation rend compte d'une réactivité inhabituelle du *t*-BuLi, qui a un rôle de nucléophile, et permet l'accès à de nouveaux produits avec une diastéréosélectivité totale.

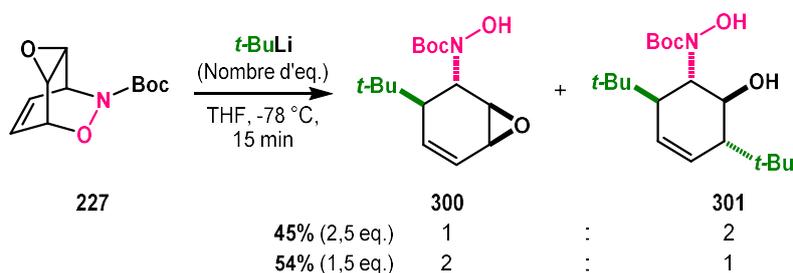


Schéma 184 : Nouvelle fragmentation observée en présence de *t*-BuLi

En s'appuyant sur ces résultats, des tentatives de coupures de liaisons C-O ou C-N ont été réalisées au cours de ces travaux de thèse, en chauffant ou avec un magnésien et un catalyseur de cuivre. Même si aucune de ces méthodes n'a fonctionné avec ces substrats, d'autres méthodes de fragmentation de ce type sont reportées dans la littérature et pourraient être envisagées. Ces ouvertures de cycloadduits sont décrites en présence de Fe(III) ou de Cu(II) avec un solvant protique,²¹² en présence de triflate d'indium (cf. **schéma 66**),^{132,213,214} ou encore avec un acide boronique et un catalyseur de rhodium.²¹⁵

La déprotonation jouant un rôle important lors de la fragmentation des produits de cycloaddition, nous avons par la suite étudié le rôle de l'insaturation sur cette déprotonation. Après avoir hydrogéné les cycloadduits avec des rendements quantitatifs, les produits résultants ont été fragmentés. Dans le cas du substrat oxygéné **317**, nous avons observé la formation de trois produits **323**, **321** et **324** avec des rendements compris entre 23 et 80%. La présence de ces produits nous a permis de prouver que l'insaturation n'est pas nécessaire à la déprotonation et que l'intermédiaire imine est également obtenu dans ce cas. Cependant, l'obtention de l'ène-carbamate **323** résultant de l'équilibre tautomérique de **319** nous a montré que l'absence d'insaturation limitait la deuxième étape d'addition nucléophile. Le produit **324**, issu d'un déplacement de l'époxyde, a également été observé dans ce cas uniquement. Nous avons alors fait l'hypothèse qu'un changement de géométrie dû à l'absence d'insaturation a rendu l'époxyde moins stable. Enfin,

dans le cas du substrat diazoté **318**, une sélectivité totale pour l'ène-carbamate **327** a été observée avec des rendements compris entre 15 et 53% (**Schéma 185**).

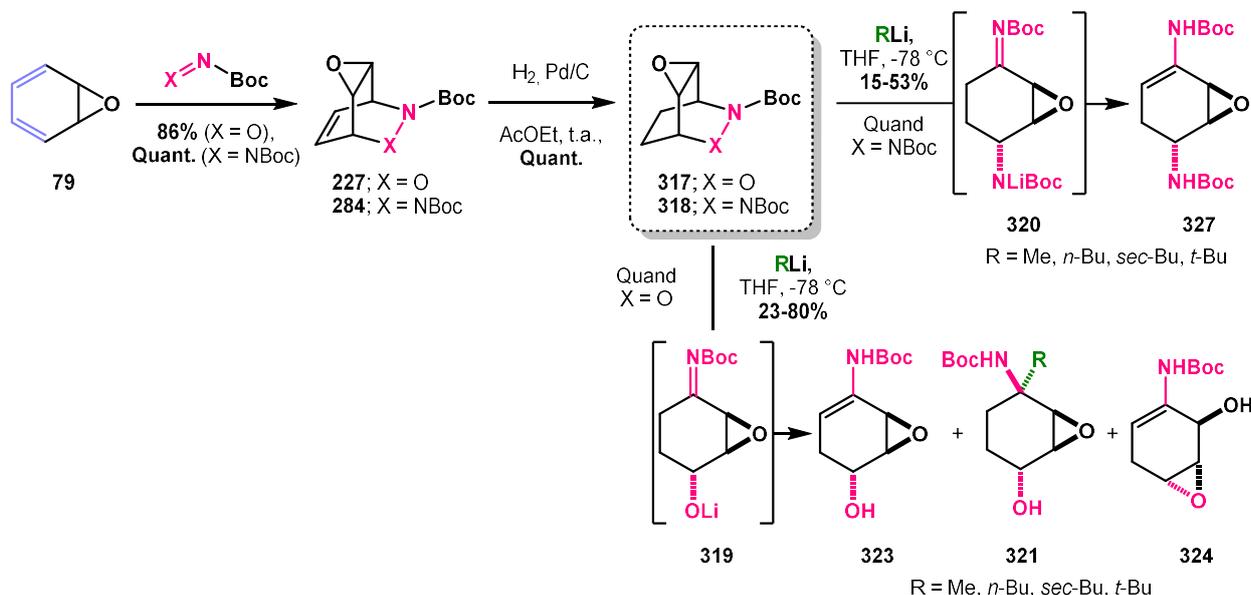


Schéma 185 : Fragmentation en milieu basique de **317** et **318**

Ces différents travaux autour du développement de la cycloaddition avec l'oxyde de benzène suivi de la fragmentation en milieu basique des cycloadduits résultants et de leurs dérivés ont fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Organic Chemistry*, publiée en 2023.²¹⁶

Afin de mettre en avant le potentiel synthétique de la séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation, nous avons également souhaité exploiter la réactivité des fonctions présentes sur les produits de fragmentation. Afin d'obtenir la cétone correspondante **319**, des premières tentatives de déprotection du groupement Boc ont été effectuées sur le substrat **230d**, sans succès. Après avoir protégé l'hydroxyle avec 67% de rendement, d'autres tentatives ont été réalisées pour introduire de nouveaux substituants grâce à la nucléophilie de l'ène-carbamate. Cependant, aucune de ces tentatives n'a été concluante (**Schéma 186**).

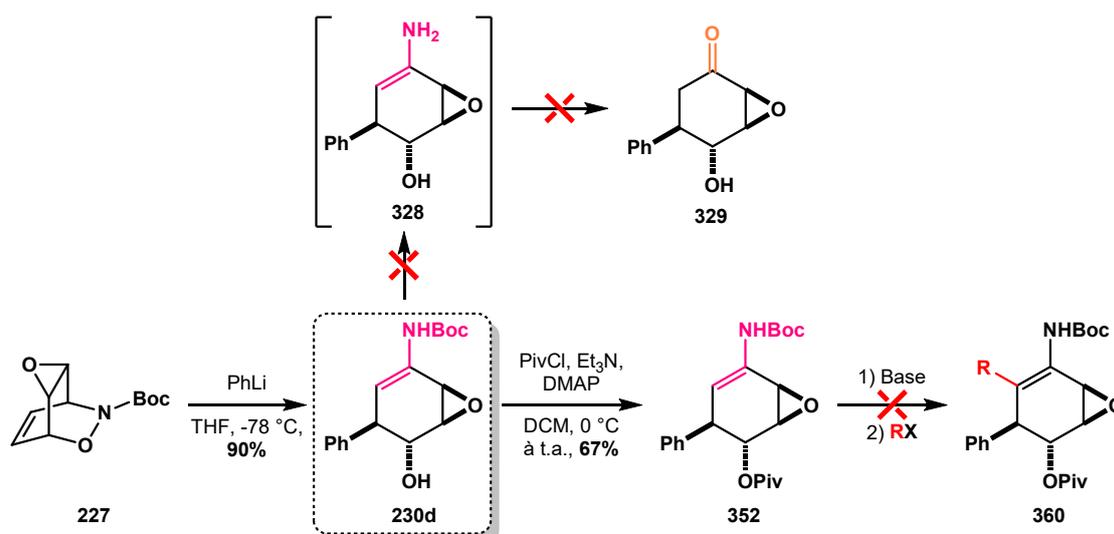


Schéma 186 : Tentatives non concluantes de transformation de la fonction ène-carbamate

Au cours de cette étude, des tentatives de réduction de l'insaturation ont été réalisées en mettant les substrats **230d** et **352** dans les conditions d'hydrogénation. Contrairement aux résultats attendus, les produits **333** et **334** ont été formés avec respectivement 31 et 14% de rendement dans le cas du substrat **230d**. Dans le cas du substrat **352**, la même réactivité a été observée : la cétone α,β -insaturée **355** a été obtenue avec 17% de rendement et la cétone **354**, résultant de l'hydrolyse de l'ène-carbamate, a été formée avec 40% de rendement (**Schéma 187**). Après quelques tentatives, nous avons pu montrer que la formation de l'alcool allylique était uniquement due à la présence d'hydrogène dans la réaction. Par la suite, nous avons exploité ces résultats afin d'optimiser le réarrangement observé.

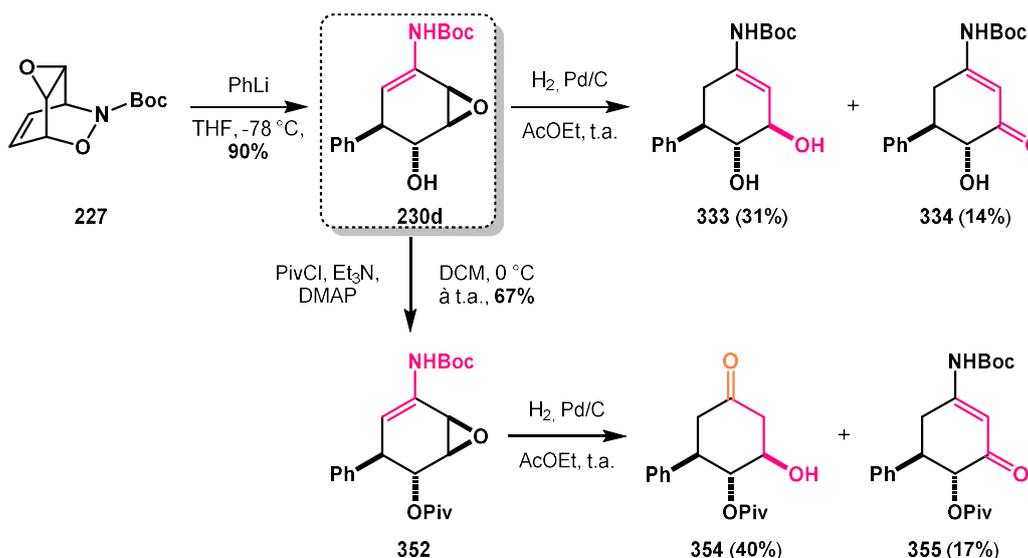


Schéma 187 : Produits obtenus lors de la réaction de **230d** et **352** dans les conditions d'hydrogénation

Après optimisation, le réarrangement en présence de palladium (0) appliqué aux substrats **230d** et **293d** a conduit aux cétones α,β -insaturées **334** et **357** avec respectivement 81% et 72% de rendement (**Schéma 188**).

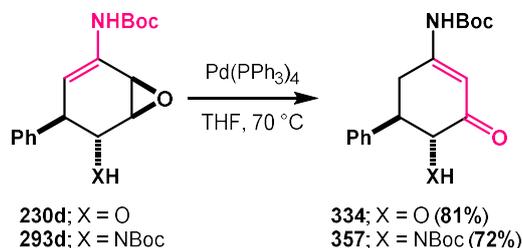


Schéma 188 : Réarrangement de **230d** et **293d** en présence de palladium (0)

Cette réaction est particulièrement intéressante car elle pourrait être appliquée à d'autres éne-carbamates obtenus par la séquence réactionnelle développée au laboratoire : par exemple, les composés **230** ou **293** (**Schéma 181**) ou les composés **323** ou **327** (**Schéma 185**). De plus, la formation de ces nouveaux produits pourrait être le point de départ de nouvelles fonctionnalisations.

La réactivité des substrats tels que **230d** vis-à-vis du palladium (0) permettrait également d'envisager l'introduction de nouveaux substituants à cette étape. En effet, le complexe π -allyle formé par réaction du vinyloxirane avec le palladium (0) pourrait être piégé par un nucléophile afin de conduire à des cyclohexanes fonctionnalisés *via* une substitution allylique de type Tsuji-Trost (**Schéma 189**).

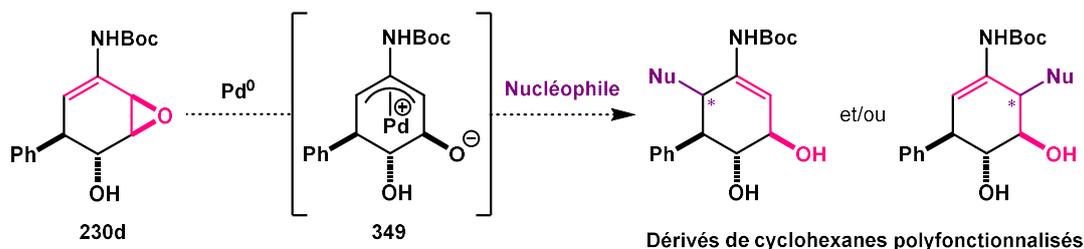


Schéma 189 : Perspective d'une méthode de substitution nucléophile allylique avec le substrat **230d**

De manière générale, la grande réactivité de la fonction éne-carbamate permettrait également d'envisager d'autres fonctionnalisations plus variées en s'appuyant de revues de la littérature.^{195,217}

Lors de ces travaux de thèse, l'obtention de nouveaux cycloadduits symétriques avec l'oxyde de benzène a également permis d'envisager une désymétrisation énantiosélective de ces produits. La première idée était de fonctionnaliser les cycloadduits *meso* par une réaction d'hydroboration-oxydation asymétrique. Les produits résultants auraient par la suite été fragmentés avec la méthode développée pendant cette thèse. Cependant, les tentatives d'hydroboration-oxydation en conditions racémiques n'ont pas abouti par manque de réactivité de l'insaturation, probablement dû à la

présence de l'époxyde (**Schéma 190**). Il pourrait alors être pertinent d'envisager d'autres fonctionnalisations du cycloadduit de manière énantiosélective, comme une dihydroxylation de Sharpless sur l'insaturation ou une ouverture asymétrique de l'époxyde⁹³ (sur les cycloadduits **283** ou **284**, avant ou après hydrogénation de la double liaison).

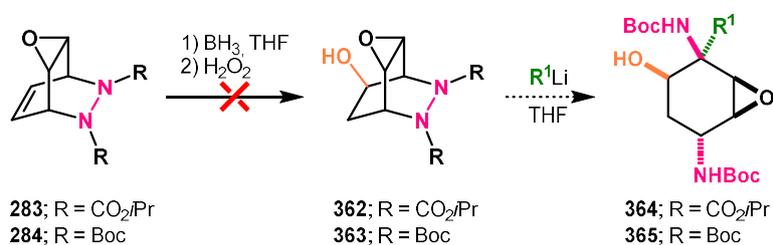


Schéma 190 : Tentatives d'hydroboration-oxydation racémique

Dans un deuxième temps, nous avons également étudié la désymétrisation énantiosélective pendant l'étape de fragmentation en présence d'un complexe d'organolithien et de ligand chiral. Les meilleurs résultats d'énantiosélectivité ont été obtenus avec la (-)-spartéine et le méthyllithium ou phényllithium. Nous avons notamment remarqué que l'encombrement stérique dû au groupement sur les azotes avait une influence sur le rendement et sur l'excès énantiomérique. En effet, le substrat **284** a conduit aux meilleurs excès énantiomériques mais avec de moins bons rendements. De plus, nous avons également constaté une différence d'excès énantiomériques pour les produits d'addition 1,2 ou d'addition 1,4. En plus de la sélectivité à l'étape de déprotonation, ces résultats ont montré une deuxième sélectivité lors de l'addition nucléophile car celle-ci a également lieu avec le complexe chiral (**Schéma 191**).

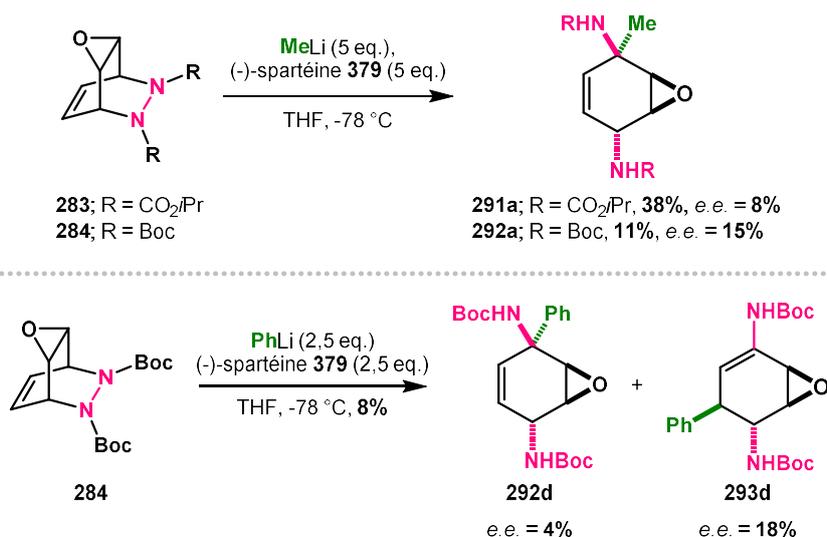
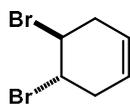


Schéma 191 : Désymétrisation énantiosélective de cycloadduits *meso* pendant la fragmentation

Par cette méthode, une induction chirale a alors été mise en évidence malgré les faibles rendements et excès énantiomériques obtenus. Ainsi, ces résultats préliminaires nécessiteraient d'être optimisés afin de développer une méthode de désymétrisation énantiosélective à partir de cycloadduits *meso* issus d'azo Diels-Alder. Les avantages de cette méthode reposeraient sur la bonne accessibilité des substrats et la synthèse de cyclohexènes très fonctionnalisés avec un contrôle de l'énantiosélectivité de quatre centres stéréogènes contigus, ce qui constitue un challenge toujours actuel de la chimie organique.

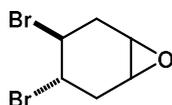
EXPERIMENTAL PART

PRODUCTS SUMMARY



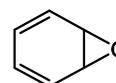
166

Page 155



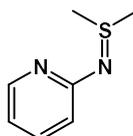
167

Page 156



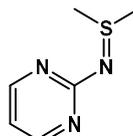
79

Page 156



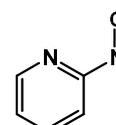
239

Page 157



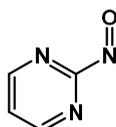
240

Page 158



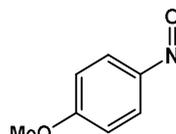
69a

Page 159



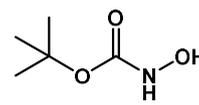
69b

Page 159



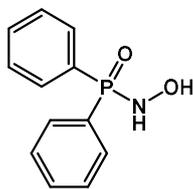
245

Page 160



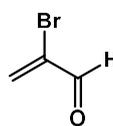
47

Page 161



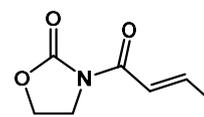
248

Page 161



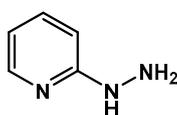
262

Page 162



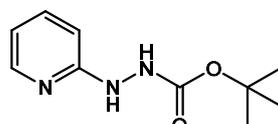
267

Page 163



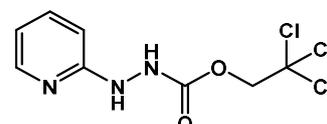
276

Page 164



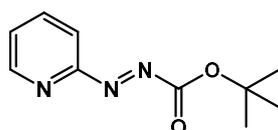
277a

Page 164



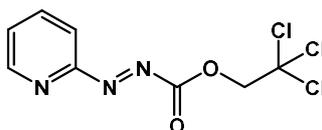
277b

Page 165



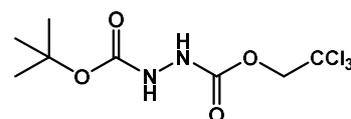
273a

Page 166



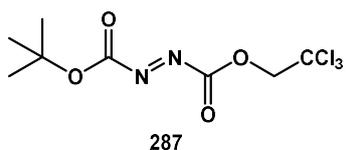
273b

Page 166

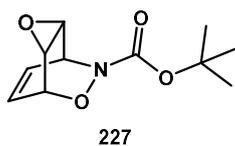


286

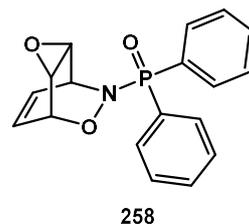
Page 167



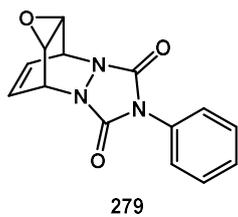
Page 168



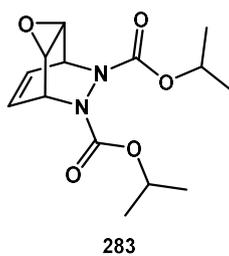
Page 169



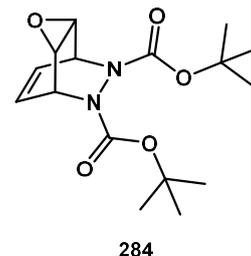
Page 170



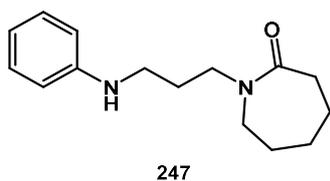
Page 171



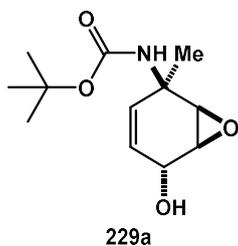
Page 172



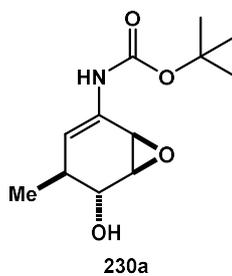
Page 172/173



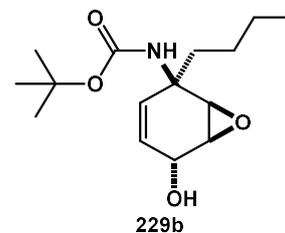
Page 173



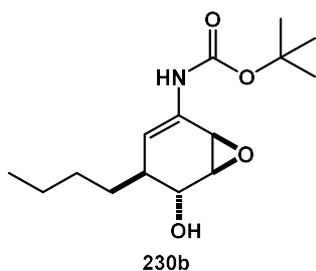
Page 175



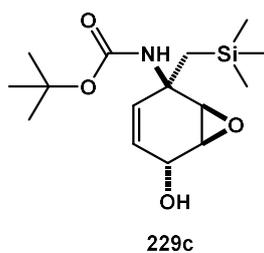
Page 175



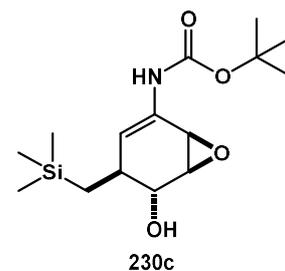
Page 176



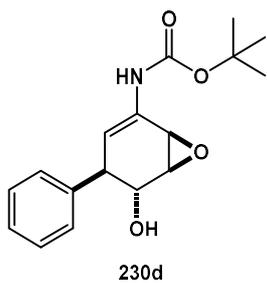
Page 176/177



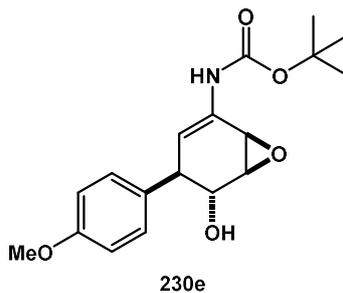
Page 177



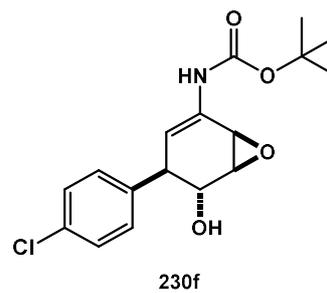
Page 178



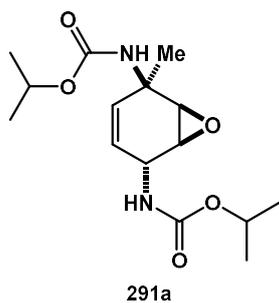
Page 178/179



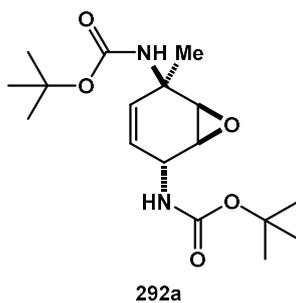
Page 179



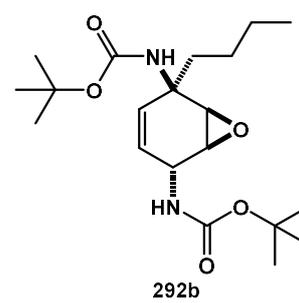
Page 180



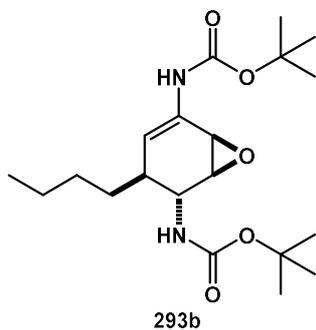
Page 181



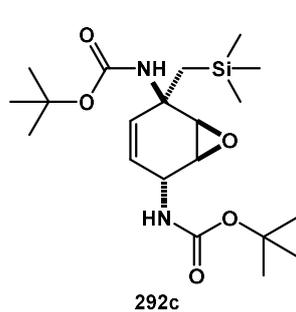
Page 183



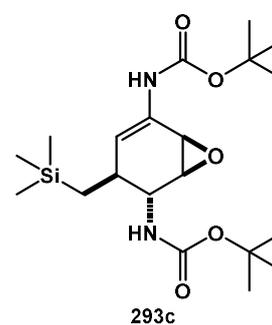
Page 184



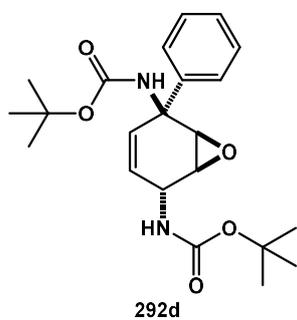
Page 185



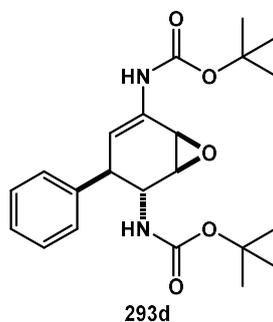
Page 186



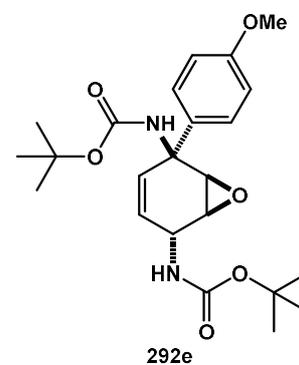
Page 186



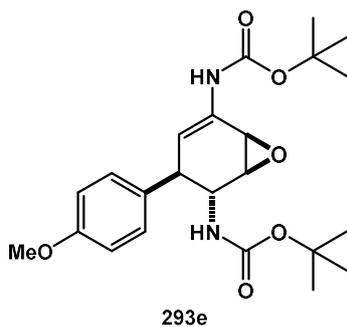
Page 187



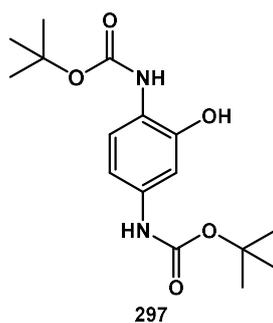
Page 187/188



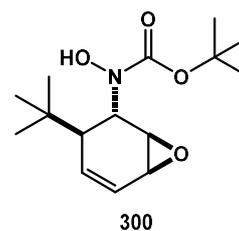
Page 188



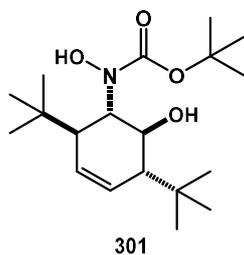
Page 189



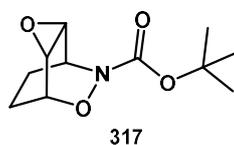
Page 190



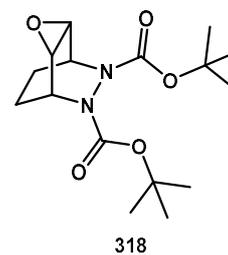
Page 191



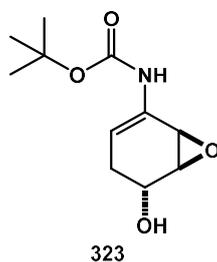
Page 191



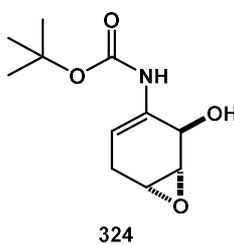
Page 192



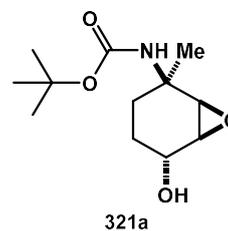
Page 193



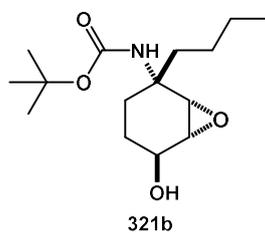
Page 194



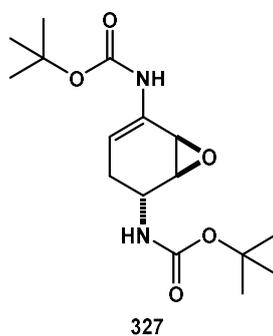
Page 195



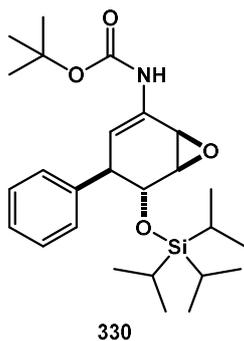
Page 195



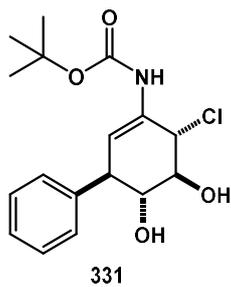
Page 196



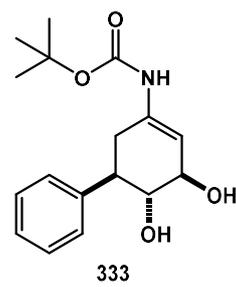
Page 197



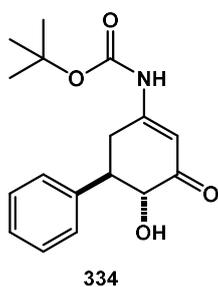
Page 198



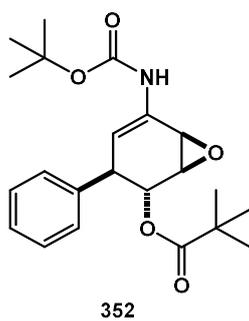
Page 199



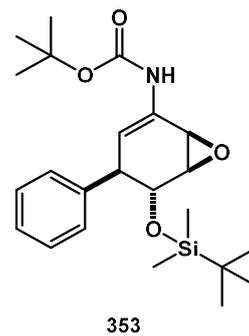
Page 200



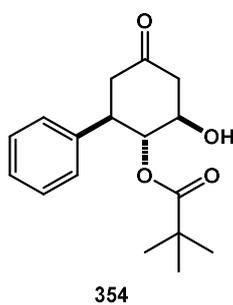
Page 201



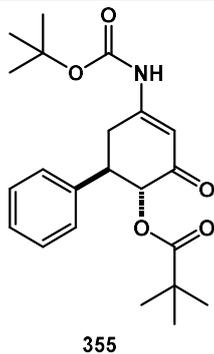
Page 202



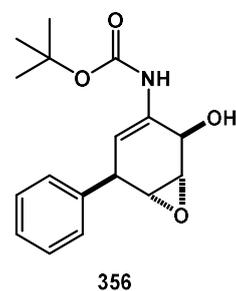
Page 203



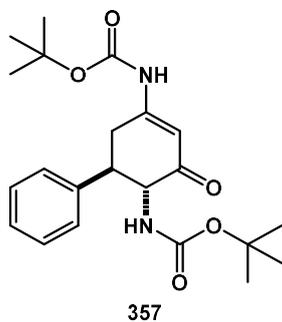
Page 204



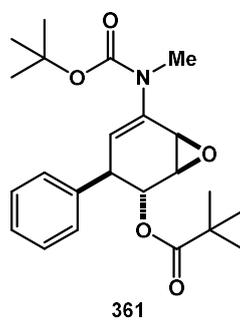
Page 205



Page 206



Page 207



Page 208

I. GENERAL INFORMATION

All reactions were performed using dried round-bottomed flasks. When appropriate, flasks were alternatively put *in vacuo* and flushed with argon, and reactions were carried out under an inert atmosphere of argon with anhydrous solvents, unless otherwise stated. Anhydrous tetrahydrofuran (THF), dichloromethane (DCM) and toluene were distilled under argon over sodium-benzophenone (for THF) and calcium hydride (for DCM and toluene). Every organolithium solutions were titrated with 2,2-diphenylacetic acid prior to use. *meta*-Chloroperoxybenzoic acid was purified prior to use by washing with a buffer solution of NaOH and KH₂PO₄ according to the literature.²¹⁸ All other chemicals and solvents were purchased from their commercial sources and used as received.

Reactions were monitored by analytical thin-layer chromatography (TLC) on silica gel 60 F254 plates and visualized under UV (254 nm) and/or by staining with KMnO₄ solution or phosphomolybdic acid hydrate solution (6%) in EtOH followed by heating.

Purifications were performed by column chromatography, using Macherey-Nagel Silica 60 0.063-0.2 mm or Macherey-Nagel Silica 60 M 0.04-0.063 mm.

¹H NMR spectra were recorded on Bruker DRX300 (300 MHz), Bruker AM360 (360 MHz) and Bruker 400 (400 MHz) instruments at 295 K. Chemical shifts (δ) are given in parts per million with respect to the residual protonated solvent (δ = 7.26 ppm for chloroform-*d*, δ = 3.31 ppm for methanol-*d*₄, δ = 2.05 ppm for acetone-*d*₆, δ = 2.50 ppm for dimethyl sulfoxide-*d*₆), which served as an internal standard.

¹³C NMR spectra were recorded on Bruker DRX300 (75 MHz), Bruker AM360 (90 MHz) and Bruker 400 (100 MHz) instruments, at 295 K. Chemical shifts are expressed with respect to the residual deuterated solvent (δ = 77.16 ppm for chloroform-*d*, δ = 49.00 ppm for methanol-*d*₄, δ = 29.84 ppm for acetone-*d*₆, δ = 39.52 ppm for dimethyl sulfoxide-*d*₆), which served as an internal standard.

³¹P NMR spectra were recorded on Bruker AC250 (100 MHz) and Bruker DRX300 (121 MHz) instruments, at 295 K.

Coupling constants (J) in hertz (Hz) were measured from one-dimensional spectra and multiplicities were abbreviated as following: br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

The molecules numbering has been determined arbitrarily for NMR attribution and does not reflect the official nomenclature.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded using Electrospray Ionization (ESI) or Atmospheric-Pressure Chemical Ionization (APCI) method with a Bruker Daltonics MicroTOF-Q instrument.

X-Ray analysis were performed by Régis Guillot at the ICMMO.

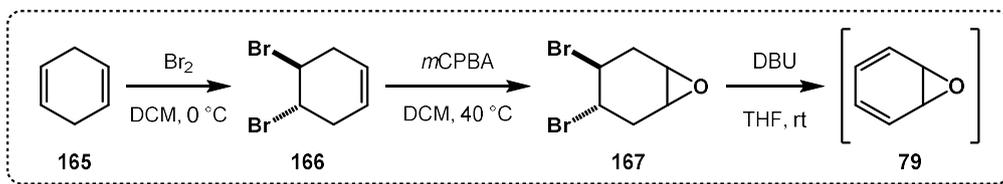
HPLC analyses were conducted on Dionex instrument (Ultimate 3000) in our laboratory. This instrument is principally composed of gradient pump, Peltier effect column oven and Diodes array detector. HPLC conditions were determined by injection of racemic. All enantiomeric excesses were determined by normal phase HPLC analyses with four different chiral stationary phase columns:

- Column Chiralpack AD-H (250 mm x 4.6 mm id); particules size: 5 μm
- Column Régis Type 'Pirkle', (*S,S*) Whelk-O 1 (250 mm x 4.6 mm id); particules size: 5 μm
- Column Chiralpack IC (250 mm x 4.6 mm id); particules size: 5 μm
- Column Chiralpack IF-3 (250 mm x 4.6 mm id); particules size: 5 μm

II. EXPERIMENTAL DATA OF PRODUCTS

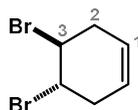
1. Benzene Oxide

Compounds **166**, **167** and **79** (prepared according to literature procedure^{82,144}).



To a solution of 1,4-cyclohexadiene **165** (5.67 mL, 60.0 mmol, 1 eq.) in DCM (50 mL) under argon at 0 °C was added bromine (3.21 mL, 62.4 mmol, 1.04 eq.) in DCM (20 mL) dropwise over 45 min at 0 °C. The reaction was stirred for 30 min at 0 °C. The solvent was removed *in vacuo* to obtain the brominated product **166** as an orange oil which was used in the next step without further purification.

Data for **166**.



166
C₆H₈Br₂
MW: 239.94

IUPAC name – 4,5-dibromocyclohex-1-ene

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.59–5.73 (m, 2H, CH 1), 4.43–4.60 (m, 2H, CH 3), 3.09–3.31 (m, 2H, CH₂ 2), 2.49–2.72 (m, 2H, CH₂ 2)

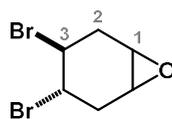
* **R_f** = 0.74 (100% PE)

* **Physical state** – Orange oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.^{82,144}

To a solution of crude brominated compound **166** in DCM (80 mL) under argon was added *m*CPBA (13.5 g, 78.0 mmol, 1.3 eq.). The reaction mixture was stirred at reflux for 24 h and then cooled to 0 °C and filtered. The filtrate was washed with 0.1M aq. Na₂S₂O₃ (40 mL) and saturated NaHCO₃ (3x30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (PE/EtOAc 90:10) to provide the desired epoxide **167** (13.9 g, 60.0 mmol, 90 % yield over 2 steps) as a white powder.

Data for 167.



167

$C_6H_8Br_2O$
MW: 255.94

IUPAC name – 3,4-dibromo-7-oxabicycloheptane

* **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.27–4.33 (m, 1H, CH 3), 4.16–4.23 (m, 1H, CH 3), 3.22–3.27 (m, 2H, CH 1), 2.99 (ddt, $J = 16.0, 4.6, 1.0$ Hz, 1H, CH_2 2), 2.89 (ddd, $J = 16.6, 6.4, 3.6$ Hz, 1H, CH_2 2), 2.65 (dd, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 1H, CH_2 2), 2.65 (ddd, $J = 16.0, 6.6, 3.1$ Hz, 1H, CH_2 2)

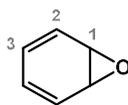
* **Rf** = 0.41 (PE/EtOAc 90:10)

* **Physical state** – White powder

Recorded data are consistent with previously recorded value.^{82,144}

To a solution of epoxide **167** (5 g, 19.5 mmol, 1 eq.) in dry THF (35 mL) at rt under argon was added dropwise DBU (11.6 mL, 78.0 mmol, 4 eq.) and the reaction mixture was stirred overnight at rt. Et_2O (20 mL) and saturated $NaHCO_3$ (40 mL) were added to dissolve the white solid and the two layers were separated. The aqueous fraction was extracted with Et_2O (2x10 mL). The organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ (2x15 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated carefully to obtain the desired diene **79** as a very volatile yellow oil. Benzene oxide **79** was stored as a solution in THF/ Et_2O in fridge and directly engaged as a crude mixture in the Diels-Alder reaction.

Data for 79.



79

C_6H_6O
MW: 94.11

IUPAC name – 7-oxabicyclohepta-2,4-diene

* **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.22–6.28 (m, 2H, CH 2 or 3), 5.89–5.97 (m, 2H, CH 2 or 3), 5.06–5.09 (m, 2H, CH 1)

* **Rf** = 0.27 (100% PE)

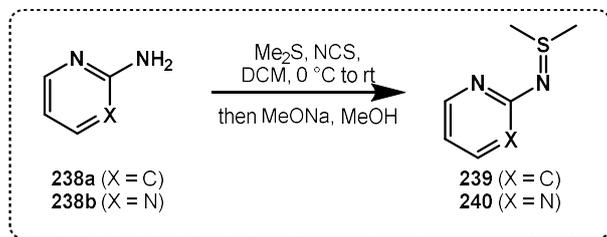
* **Physical state** – Yellow liquid

Recorded data are consistent with previously recorded value.^{82,144}

2. Cycloaddition Study

a. Dienophiles

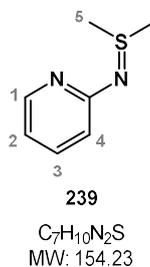
Compounds **239** and **240** (prepared according to literature procedure¹⁴⁵).



General Procedure A:

To a solution of corresponding amino heteroarene **238a** or **238b** (1.0 eq.) in DCM at 0 °C under argon was added Me₂S (1.1 eq.). A solution of *N*-chloro succinimide (1.2 eq.) in DCM was then added dropwise over 1 h. After addition completion, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at rt for 2 h. A solution of MeONa (1.7 eq., in MeOH) was then added. The mixture was stirred for 10 min before addition of water, and stirring continued for 2 h. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the corresponding crude sulfilimine **239** or **240**, which was used in the next step without further purification.

Data for **239**.



According to general procedure A, the reaction of 2-aminopyridine **238a** (2 g, 21.3 mmol, 1.0 eq.) in 20 mL of DCM, with Me₂S (1.71 mL, 23.4 mmol, 1.1 eq.), *N*-chloro succinimide (3.4 g, 25.6 mmol, 1.2 eq.) in DCM (60 mL), then with MeONa (2 g, 36.2 mmol, 1.7 eq. in 20 mL of MeOH) and 30 mL of water, afforded the sulfilimine **239** which was used without further purification.

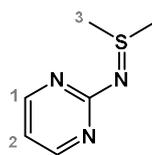
IUPAC name – 1,1-dimethyl-*N*-(pyridin-2-yl)-λ⁴-sulfanimine

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH 1), 7.32–7.38 (m, 1H, CH 3), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH 2), 6.49–6.53 (m, 1H, CH 4), 2.78 (s, 6H, CH₃ 5)

* **R_f** = 0.17 (DCM/MeOH 97:3)

* **Physical state** – Light yellow powder

Recorded data are consistent with previously recorded value.¹⁴⁵

Data for 240.

240

C₆H₉N₃S
MW: 155.22

According to general procedure A, the reaction of 2-aminopyrimidine **238b** (1 g, 10.6 mmol, 1.0 eq.) in 10 mL of DCM, with Me₂S (0.86 mL, 11.7 mmol, 1.1 eq.), *N*-chloro succinimide (1.7 g, 12.7 mmol, 1.2 eq.) in DCM (30 mL), then with MeONa (972 mg, 18.0 mmol, 1.7 eq. in 10 mL of MeOH) and 15 mL of water, afforded the sulfilimine **240** which was used without further purification.

IUPAC name – 1,1-dimethyl-*N*-(pyrimidin-2-yl)-λ⁴-sulfanimine

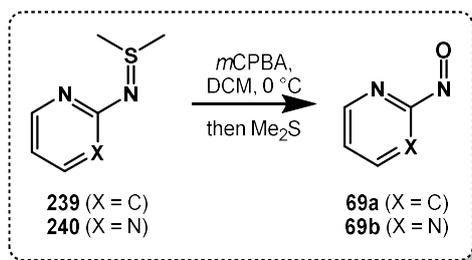
* ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH 1), 6.47 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH 2), 2.76 (s, 6H, CH₃ 3)

* R_f = 0.10 (DCM/MeOH 97:3)

* **Physical state** – Yellow oil

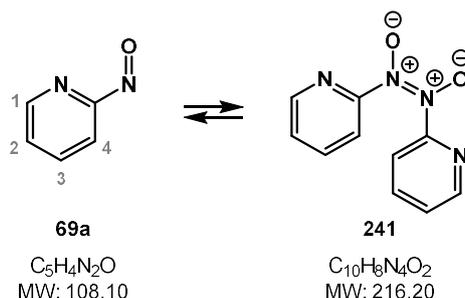
Recorded data are consistent with previously recorded value.¹⁴⁵

Compounds 69a and 69b (prepared according to literature procedure¹⁴⁵).

**General Procedure B:**

To a solution of the corresponding crude sulfilimine (1.0 eq.) in DCM (8 mL) at 0 °C under argon was added a solution of previously purified *m*CPBA (1.3 eq.) in DCM (2 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C before addition of Me₂S (0.5 eq.) and stirring continued for 30 min. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (2x10 mL) and the combined organic layers were washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated carefully *in vacuo* to give the corresponding crude nitroso arene which was used directly without further purification.

Data for **69a**.



The reaction of sulfilimine **239** (143 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq.) with *m*CPBA (209 mg, 1.21 mmol, 1.3 eq.) and Me₂S (34 μL, 0.47 mmol, 0.5 eq.) according to general procedure B afforded the nitroso arene **69a** (in mixture with dimer 2:3).

IUPAC name – 2-nitrosopyridine

* **¹H NMR – monomer 69a** – (360 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH 1), 8.08 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, CH 3), 7.67 (ddd, *J* = 7.6, 4.6, 1.0 Hz, 1H, CH 2), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH 4)

* **¹H NMR – dimer 241** – (360 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 2H), 7.93 (dt, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.86 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.31 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 2H)

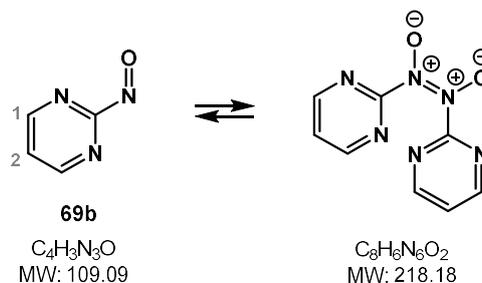
* **R_f (monomer 69a)** = 0.50 (EtOAc 100%)

* **R_f (dimer 241)** = 0.19 (EtOAc 100%)

* **Physical state** – Brown oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.^{145,151}

Data for **69b**.



The reaction of sulfinimine **240** (143 mg, 0.92 mmol, 1.0 eq.) with *m*CPBA (207 mg, 1.20 mmol, 1.3 eq.) and Me₂S (33 μL, 0.46 mmol, 0.5 eq.) according to general procedure B afforded the nitroso arene **69b** (in mixture with dimer 1:1).

IUPAC name – 2-nitrosopyrimidine

* **¹H NMR – monomer 69b** – (360 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, CH 1), 7.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH 2)

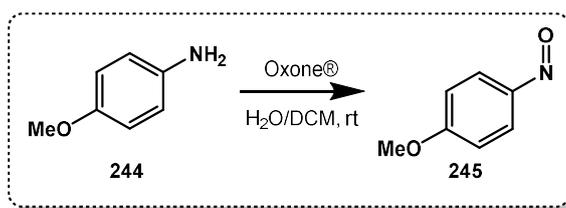
* **¹H NMR – dimer** – (360 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H)

* **R_f** = 0.32 (DCM/MeOH 97:3)

* **Physical state** – Orange oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.^{145,151}

Compound 245 (prepared according to literature procedure¹⁴⁹).



Para-anisidine **244** (100 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in DCM (8 mL) under argon and a solution of Oxone[®] (249 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq.) in water (8 mL) was added. The biphasic reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The organic phase was separated, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give the crude product **245** which was used directly without further purification.

Data for 245.



IUPAC name – 1-methoxy-4-nitrosobenzene

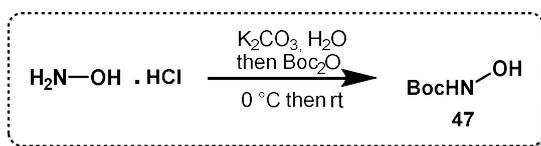
* ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, CH 1), 7.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, CH 2), 3.94 (s, 3H, CH₃ 3)

* **R_f** = 0.75 (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – Orange oil

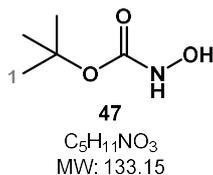
Recorded data are consistent with previously recorded value.^{145,149}

Compound 47 (prepared according to literature procedure^{144,219})



To a suspension of potassium carbonate (3.0 g, 21.6 mmol, 0.5 eq.) and hydroxylamine hydrochloride (3.0 g, 43.2 mmol, 1 eq.) in Et₂O (30 mL) was added water (1.6 mL, 86.4 mmol, 2 eq.) at rt and the reaction mixture was stirred until no further gas evolution (2 hours). The mixture was cooled down to 0 °C and a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate in Et₂O (10 mL) was added dropwise. The cooling bath was then removed, and the reaction mixture was allowed to stir for 19 h at rt before addition of water (50 mL). The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3x30 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the desired protected hydroxylamine **47** (3.8 g, quant.) as a slowly crystallizing colourless oil.

Data for 47.



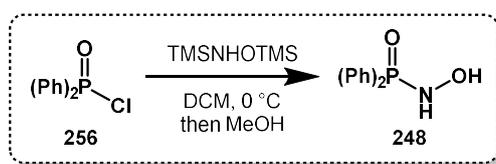
IUPAC name – *tert*-butyl hydroxycarbamate

* ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H, CH₃ 1)

* **Physical state** – Slowly crystallizing colourless oil

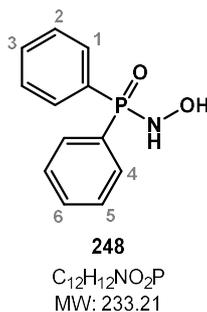
Recorded data are consistent with previously recorded value.^{144,219}

Compound 248 (prepared according to literature procedure¹⁵⁴).



N-Diphenylphosphinic chloride **256** (0.22 mL, 1.17 mmol, 1 eq.) was added dropwise to a stirred solution of *N,O*-bis(trimethylsilyl)hydroxylamine (0.30 mL, 1.40 mmol, 1.2 eq.) in DCM (1 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 1 h 30, during which time a white solid precipitated. The mixture was concentrated in *vacuo*, dissolved in toluene (2 mL) and concentrated to afford a white solid. MeOH (0.12 mL, 2.93 mmol, 2.5 eq.) and DCM (1 mL) were added and stirred for 1 h 30 resulting in a white solid. The crude product was filtered to give the desired phosphinyl hydroxylamine **248** (251 mg, 1.08 mmol) which was used without further purification.

Data for 248.



IUPAC name – *N*-hydroxy-*P,P*-diphenylphosphinic amide

* ¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, NH), 8.23 (d, *J* = 5.5, 1H, OH), 7.74–7.82 (m, 4H, CH 1 and 4), 7.45–7.58 (m, 6H, CH 2, 3, 5 and 6)

* ³¹P NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20.4

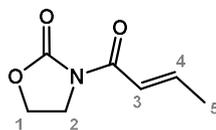
* **R_f** = 0.37 (EtOAc 100%)

* **Physical state** – White powder

Recorded data are consistent with previously recorded value.¹⁵⁴

quenched with an aqueous solution of saturated NH_4Cl , and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with aqueous saturated NaHCO_3 (30 mL), brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (PE/EtOAc, 60:40) to give the pure compound **267** (1.1 g, 7.09 mmol, 61% yield) as a white powder.

Data for **267**.



267
 $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$
 MW: 155.15

IUPAC name – (*E*)-3-(but-2-enyl)oxazolidin-2-one

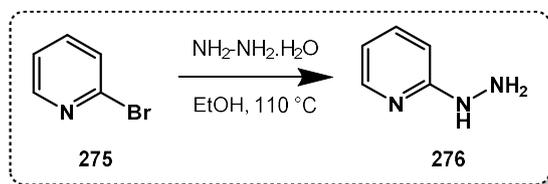
* $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.15–7.28 (m, 2H, CH 3,4), 4.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2 1), 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2 2), 1.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3 5)

* **R_f** = 0.27 (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – White powder

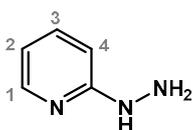
Recorded data are consistent with previously recorded value.¹⁵⁷

Compound 276 (prepared according to literature procedure¹⁶¹).



Hydrazine hydrate (9.3 mL, 190 mmol, 15 eq.) was added dropwise to a solution of 2-bromopyridine **275** (1.20 mL, 12.7 mmol, 1.0 eq.) in ethanol (20 mL). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 72 h before cooling at rt and ethanol was evaporated. Reaction mixture was then extracted with EtOAc (5x 10 mL) and combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to give the crude hydrazinopyridine **276**, which was directly engaged without further purification.

Data for **276**.



276
 $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3$
 MW: 109.13

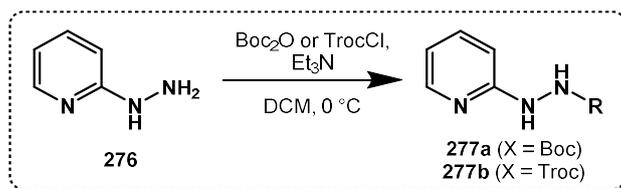
IUPAC name – 2-hydrazinopyridine

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (ddd, *J* = 5.1, 1.9, 0.9 Hz, 1H, CH 1), 7.45–7.50 (m, 1H, CH 3), 6.64–6.71 (m, 2H, CH 2 and 4), 5.91 (brs, 1H, NH), 3.70 (brs, 2H, NH₂)

* **Physical state** – Orange oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.¹⁶¹

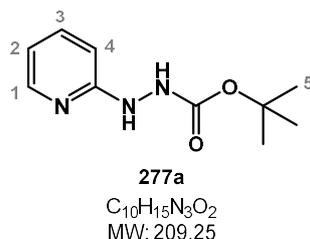
Compounds 277a and 277b (prepared according to literature procedure³²).



General Procedure C:

To a solution of 2-hydrazinopyridine **276** (300 mg, 2.75 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (15 mL) at 0 °C was added Et₃N (0.42 mL, 3.03 mmol, 1.1 eq.) and TrocCl (0.38 mL, 2.75 mmol, 1.0 eq) or Boc₂O (600 mg, 2.75 mmol, 1.0 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then 24 h at rt. Reaction mixture was then quenched with sat. NaHCO₃, and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the crude protected hydrazine **277a** or **277b** which was directly engaged in the next step without further purification.

Data for **277a**.



According to general procedure C, the reaction of 2-hydrazinopyridine **276** with Et₃N and Boc₂O, afforded the Boc-protected hydrazine **277a** which was used without further purification.

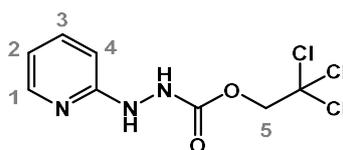
IUPAC name – *tert*-butyl 2-(pyridin-2-yl)hydrazine-1-carboxylate

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (ddd, *J* = 5.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H, CH 1), 7.51–7.56 (m, 1H, CH 3), 6.77 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H, CH 2), 6.71 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, CH 4), 6.64 (brs, 1H, NH), 6.40 (brs, 1H, NH), 1.44 (s, 9H, CH₃ 5)

* **R_f** = 0.46 (PE/EtOAc 50:50)

* **Physical state** – Orange oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.³²

Data for 277b.

277b
 $C_8H_8Cl_3N_3O_2$
 MW: 284.52

According to general procedure C, the reaction of 2-hydrazinopyridine **276** with Et_3N and TrocCl, afforded the Troc-protected hydrazine **277b** which was used without further purification.

IUPAC name – 2,2,2-trichloroethyl 2-(pyridin-2-yl)hydrazine-1-carboxylate

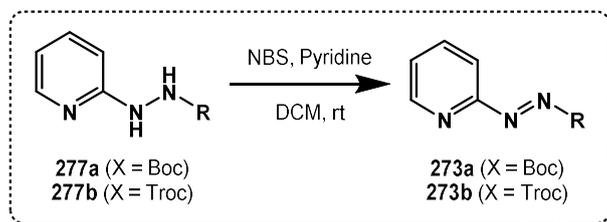
* 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (bd, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH 1), 7.54–7.60 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.8$ Hz, 1H, CH 3), 6.83 (ddd, $J = 7.5, 5.0, 0.8$ Hz, 1H, CH 2), 6.74 (bd, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH 4), 6.57 (brs, 1H, NH), 4.80 (s, 2H, CH_2 5), 2.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, NH)

* $R_f = 0.46$ (PE/EtOAc 50:50)

* **Physical state** – Orange oil

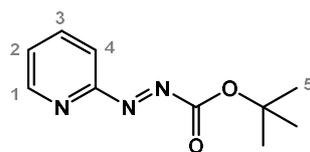
Recorded data are consistent with previously recorded value.³²

Compounds 273a and 273b (prepared according to literature procedure³²).

*General Procedure D:*

N-Bromosuccinimide (1.0 eq.) was slowly added to a suspension of corresponding semi-carbazide **277** (1.0 eq.) and pyridine (2.0 eq.) in DCM (0.3 M) at rt and the mixture was stirred for 1 h. The solution was then washed with 1M HCl (15 mL), saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (15 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (15 mL), and H_2O (15 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired oxidized product **273**.

Data for 273a.



273a
 $C_{10}H_{13}N_3O_2$
 MW: 207.23

According to general procedure D, the reaction of semi-carbazine **277a** (575 mg, 2.74 mmol, 1.0 eq.) in 9 mL of DCM, with pyridine (0.44 mL, 5.48 mmol, 2.0 eq.) and *N*-bromosuccinimide (488 mg, 2.74 mmol, 1.0 eq.) afforded the diazopyridine **273a** which was used without further purification.

IUPAC name – *tert*-butyl (*E*)-2-(pyridin-2-yl)diazene-1-carboxylate

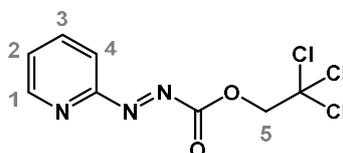
* 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (ddd, $J = 4.7, 1.9, 0.8$ Hz, 1H, CH 1), 7.95 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H, CH 3), 7.84 (dt, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H, CH 4), 7.49 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.0$ Hz, 1H, CH 2), 1.65 (s, 9H, CH_3 5)

* $R_f = 0.48$ (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – Orange oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.³²

Data for 273b.



273b
 $C_8H_6Cl_2N_3O_2$
 MW: 282.51

According to general procedure D, the reaction of semi-carbazine **277b** (636 mg, 2.24 mmol, 1.0 eq.) in 7 mL of DCM, with pyridine (0.36 mL, 4.48 mmol, 2.0 eq.) and *N*-bromosuccinimide (399 mg, 2.24 mmol, 1.0 eq.) afforded the diazopyridine **273b** which was used without further purification.

IUPAC name – 2,2,2-trichloroethyl (*E*)-2-(pyridin-2-yl)diazene-1-carboxylate

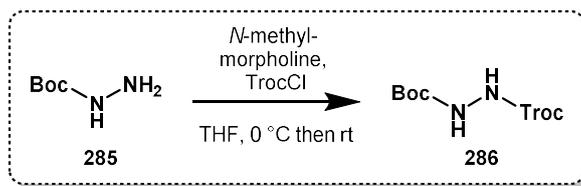
* 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (bd, $J = 4.7$ Hz, 1H, CH 1), 7.94–8.04 (m, 2H, CH 3 and 4), 7.56 (ddd, $J = 7.1, 4.7, 1.2$ Hz, 1H, CH 2), 5.07 (s, 2H, CH_2 5)

* $R_f = 0.48$ (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – Orange oil

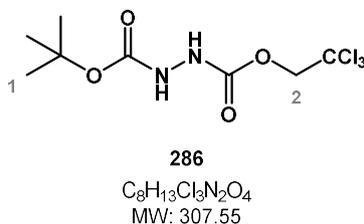
Recorded data are consistent with previously recorded value.³²

Compound 286 (prepared according to literature procedure¹⁶²).



To a solution of Boc-protected hydrazine **285** (500 mg, 3.78 mmol, 1.0 eq.) and *N*-methylmorpholine (0.42 mL, 3.78 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (8 mL) at 0 °C was added TrocCl (0.52 mL, 3.78 mmol, 1.0 eq.). The resulting reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 24 h before it was filtered and the solvent removed *in vacuo* to afford the desired diprotected hydrazine **286** which was used in the next step without further purification.

Data for **286**.



IUPAC name – 1-(*tert*-butyl) 2-(2,2,2-trichloroethyl) hydrazine-1,2-dicarboxylate

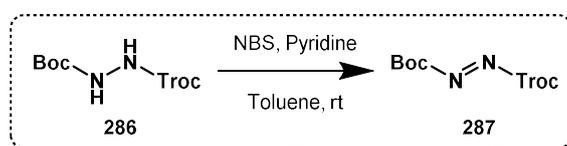
* ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 2H, CH₂ 2), 1.47 (s, 9H, CH₃ 1)

* R_f = 0.27 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – Orange oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.¹⁶²

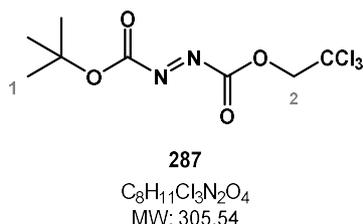
Compound 287 (prepared according to literature procedure¹⁶²).



To a suspension of diprotected hydrazine **286** (1.2 g, 3.90 mmol, 1.0 eq.) in toluene (5 mL) was added pyridine (0.31 mL, 3.90 mmol, 1.0 eq.) and *N*-bromosuccinimide (694 mg, 3.90 mmol, 1.0 eq.). After stirring at rt for 45 min, the mixture was diluted with toluene (5 mL) and sequentially washed with water, saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution, HCl 1M, saturated aqueous NaHCO₃ solution, water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*, affording the desired diazo product **287** still with some starting material. To complete the conversion, the mixture was diluted in toluene (5 mL) and pyridine (0.15 mL, 1.95 mmol, 0.5 eq.) and *N*-bromosuccinimide (347 mg,

1.95 mmol, 0.5 eq.) were added. Reaction mixture was stirred for 1.5 h, then was diluted with toluene (5 mL) and sequentially washed with water, saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution, HCl 1M, saturated aqueous NaHCO₃ solution, water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*, affording the desired diazo **287** as an orange oil which was used in next step without further purification.

Data for **287**.



IUPAC name – 1-(*tert*-butyl) 2-(2,2,2-trichloroethyl) (*E*)-diazene-1,2-dicarboxylate

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (s, 2H, CH₂ 2), 1.64 (s, 9H, CH₃ 1)

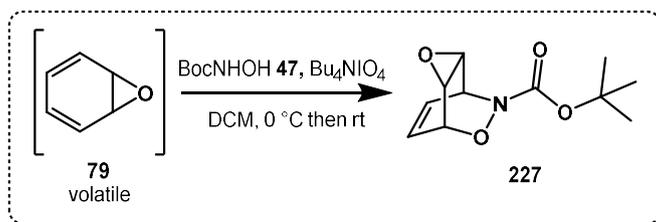
* **R_f** = 0.70 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – Orange oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.¹⁶²

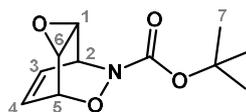
b. Cycloadditions with Benzene Oxide

Compound 227 (prepared according to literature procedure^{1,144}).



A solution of tetrabutylammonium periodate (2.45 g, 5.65 mmol, 0.5 eq.) in dry DCM (20 mL) was added dropwise a solution of *N*-Boc-hydroxylamine **47** (1.5 g, 11.3 mmol, 1.0 eq.) and crude benzene oxide **79** (22.6 mmol, 2 eq.) in DCM (30 mL) at 0 °C under argon. After 30 min, the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 15 h. 0.1 M aqueous Na₂S₂O₃ (20 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous fraction was extracted with DCM (3x 20 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (eluent PE/EtOAc 80:20) to yield the desired cycloadduct **227** (2.2 g, 9.77 mmol, 86 % yield over 2 steps) as a yellow powder.

Data for **227**.



227

C₁₄H₁₅NO₄

MW: 225.24

IUPAC name – *tert*-butyl (1*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-3,6-dioxo-7-azatricyclo[3.2.2.0(2,4)]non-8-ene-7-carboxylate

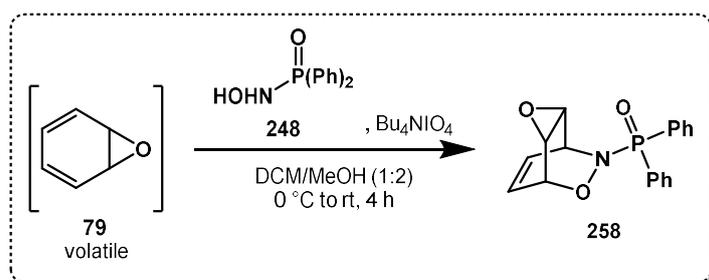
* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.13–6.23 (m, 2H, CH 3 and 4), 5.10–5.14 (m, 1H, CH 2 or 5), 5.04–5.07 (m, 1H, CH 2 or 5), 3.61 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH 1 or 6), 3.57 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH 1 or 6), 1.45 (s, 9H, CH₃ 7)

* **R_f** = 0.33 (EP/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – Yellow powder

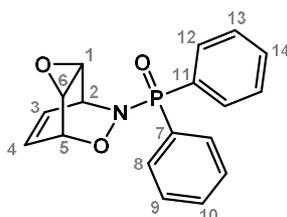
Recorded data are consistent with previously recorded value.^{1,144}

Compound 258.



A solution of *N*-hydroxy-*P,P*-diphenylphosphinic amide **248** (150 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq.) in methanol (12 mL) was added dropwise to a stirred mixture of tetrabutylammonium periodate (303 mg, 0.70 mmol, 1.1 eq.) and crude benzene oxide **79** (3.20 mmol, 5.0 eq.) in DCM (6 mL) at 0 °C under argon. After stirring at 0 °C for 6 h, the reaction mixture was quenched with 0.1 M aqueous Na₂S₂O₃ solution (10 mL) and the two layers were separated. The organic layer was extracted with DCM (4x 10 mL), washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude residue was then purified by column chromatography (EtOAc/PE 70:30) to yield the desired cycloadduct **258** (188 mg, 0.58 mmol, 90 % yield over 2 steps) as a light yellow powder.

Data for **258**.



258

$C_{18}H_{16}NO_3P$
MW: 325.30

IUPAC name – diphenyl((1*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-3,6-dioxa-7-azatricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-7-yl)phosphine oxide

* **¹H NMR** (360 MHz, acetone-*d*6) δ 7.83–7.94 (m, 4H, CH 8 and 12), 7.59–7.48 (m, 6H, CH 9, 10, 13 and 14), 6.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH 3 or 4), 5.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH 3 or 4), 4.95–4.99 (m, 1H, CH 2), 4.52–4.57 (m, 1H, CH 5), 3.65 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH 1 or 6), 3.58 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH 1 or 6)

* **¹³C NMR** (90 MHz, acetone-*d*6) δ 133.4 (d, *J* = 9.2 Hz, CH 8 or 12), 133.1 (d, *J* = 9.2 Hz, CH 8 or 12), 133.0 (d, *J* = 2.5 Hz, CH 10 or 14), 132.7 (d, *J* = 2.5 Hz, CH 10 or 14), 132.1 (C_q 7 or 11), 131.9 (C_q 7 or 11), 129.3 (d, *J* = 12.5 Hz, CH 9 or 13), 129.1 (d, *J* = 12.5 Hz, CH 9 or 13), 127.8 (d, *J* = 5.3 Hz, CH 3), 126.5 (CH 4), 75.0 (CH 5), 53.3 (CH 2), 42.6 (CH 6), 41.5 (d, *J* = 12.6 Hz, CH 1)

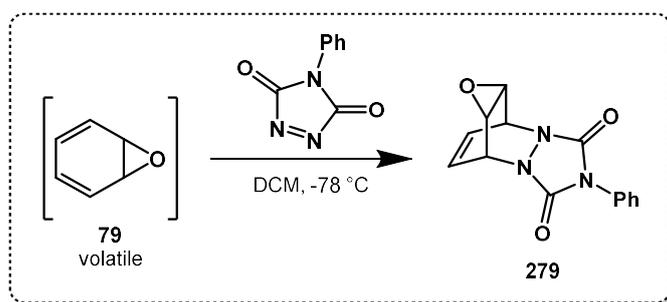
* **³¹P NMR** (121 MHz, acetone-*d*6) δ 27.7

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 326.0940 [M+Na]⁺, found: 326.0933

* **R_f** = 0.27 (PE/EtOAc 80:20)

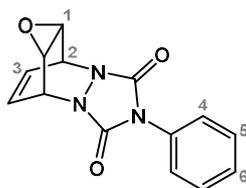
* **Physical state** – Light yellow powder

Compound 279 (prepared according to literature procedure⁹³).



To a solution of 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (150 mg, 0.86 mmol, 1 eq.) in dry DCM (8 mL) was added dropwise crude benzene oxide **79** (8.6 mmol, 10 eq.) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon. After stirring for 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (eluent PE/EtOAc 70:30) to yield the desired cycloadduct **279** (100 mg, 0.37 mmol, 43 % yield over 2 steps from compound **79**) as a white powder.

Data for **279**.



279

C₁₄H₁₁N₃O₃
MW: 269.26

IUPAC name – (1*aR*,2*S*,8*R*,8*aS*)-5-phenyl-1*a*,2,8,8*a*-tetrahydro-4*H*-2,8-ethenooxireno[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,2-*a*]pyridazine-4,6(5*H*)-dione

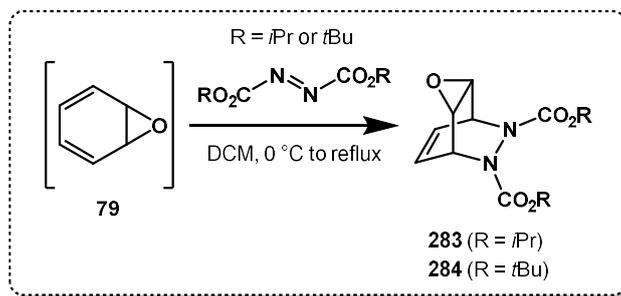
* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.48 (m, 5H, CH 4, 5 and 6), 6.16–6.21 (m, 2H, CH 3), 5.30–5.34 (m, 2H, CH 2), 3.72–3.75 (m, 2H, CH 1)

* **R_f** = 0.29 (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – White powder

Recorded data are consistent with previously recorded value.²²¹

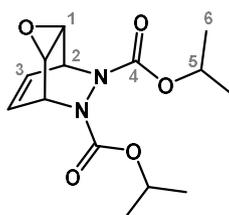
Compounds 283 and 284.



General Procedure E:

The crude benzene oxide **79** (5.0 eq.) was added dropwise to a solution of the corresponding azodicarboxylate (1.0 eq.) in DCM (0.1 M) under argon at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h, warmed up to rt for 20 h (for cycloadduct **283**) or for 72 h (for cycloadduct **284**), then was concentrated *in vacuo*. Crude residue was purified by column chromatography (PE/EtOAc 80:20) to yield the corresponding cycloadduct **283** or **284**.

Data for 283.



283

C₁₄H₂₀N₂O₅
MW: 296.32

The reaction of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD; 0.48 mL, 2.47 mmol, 1.0 eq.) with crude benzene oxide **79** (12.4 mmol, 5.0 eq.) according to general procedure E afforded the corresponding cycloadduct **283** (648 mg, 89 % yield over 2 steps) as a white powder.

IUPAC name – diisopropyl (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-3-oxa-6,7-diazatricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-ene-6,7-dicarboxylate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH 3), 5.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH 3), 5.14–5.21 (m, 2H, CH 2), 4.81–4.92 (m, 2H, CH 5), 3.55 (brs, 1H, CH 1), 3.39 (brs, 1H, CH 1), 1.13–1.18 (m, 12H, CH₃ 6)

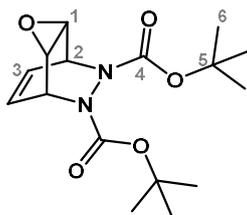
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (CO 4), 157.1 (CO 4), 130.7 (CH 3), 124.5 (CH 3), 70.4 (CH 5), 70.3 (CH 5), 54.3 (CH 2), 53.6 (CH 2), 42.4 (CH 1), 41.2 (CH 1), 21.7 (CH₃ 6), 21.6 (CH₃ 6)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 319.1264 [M+Na]⁺, found: 319.1264

* **R_f** = 0.27 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – White powder

Data for 284.



284

C₁₆H₂₄N₂O₅
MW: 324.38

The reaction of di-*tert*-butyl azodicarboxylate (DBAD; 1.0 g, 4.34 mmol, 1.0 eq.) with crude benzene oxide **79** (21.7 mmol, 5.0 eq.) according to general procedure E afforded the corresponding cycloadduct **284** (1.4 g, 99% yield over 2 steps) as a white powder.

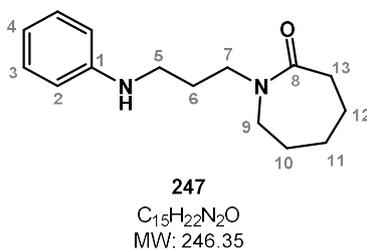
IUPAC name – di-*tert*-butyl (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-3-oxa-6,7-diazatricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-ene-6,7-dicarboxylate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH 3), 6.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH 3), 5.16–5.23 (m, 2H, CH 2), 3.61 (brs, 1H, CH 1), 3.46 (brs, 1H, CH 1), 1.47 (s, 9H, CH₃ 6), 1.41 (s, 9H, CH₃ 6)

- * **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, 323 K) δ 157.3 (CO 4), 156.5 (CO 4), 130.7 (CH 3), 124.7 (CH 3), 81.7 (C_q 5), 54.4 (CH 2), 53.7 (CH 2), 42.6 (CH 1), 41.5 (CH 1), 28.1 (CH₃ 6)
- * **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 325.1758 [M+H]⁺, found: 325.1747
- * **R_f** = 0.50 (PE/EtOAc 80:20)
- * **Physical state** – White powder

Compound 247.

This compound is a by-product observed during some cycloaddition reactions, resulting from DBU hydrolysis followed by the reaction of the hydrolysed product with benzene oxide.



IUPAC name – 1-(3-(phenylamino)propyl)azepan-2-one

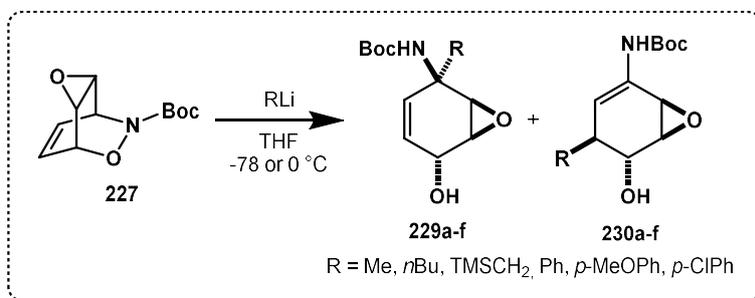
- * **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 7.13–7.18 (m, 2H, CH 2), 6.65–6.70 (m, 3H, CH 3 and 4), 3.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂ 7), 3.32–3.34 (m, 2H, CH₂ 9), 3.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂ 5), 2.52–2.55 (m, 2H, CH₂ 13), 1.60–1.82 (m, 8H, CH₂ 6, 10, 11 and 12)
- * **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (C_q 8), 148.0 (C_q 1), 129.3 (CH 2), 117.4 (CH 4), 113.3 (CH 3), 49.7 (CH₂ 9), 45.6 (CH₂ 7), 40.7 (CH₂ 5), 37.4 (CH₂ 13), 30.1 (CH₂ 10, 11 or 12), 28.7 (CH₂ 10, 11 or 12), 27.0 (CH₂ 6), 23.6 (CH₂ 10, 11 or 12)
- * **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 247.1805 [M+H]⁺, found: 247.1798
- * **R_f** = 0.55 (EtOAc/MeOH 95:5)
- * **Physical state** – Brown oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.¹⁵³

3. Fragmentation Study

a. Fragmentation of Cycloadducts with Nucleophilic Bases

Compounds 229a-f to 230a-f.



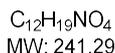
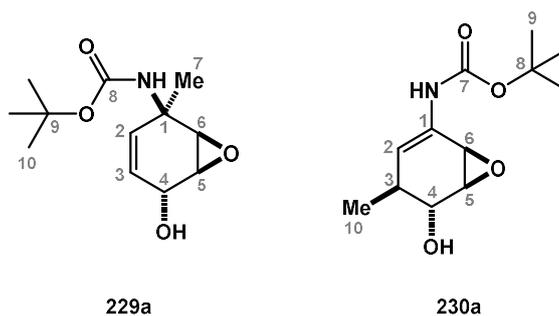
General Procedure F (for the synthesis of compounds 229a-d and 230a-d):

Bicyclic dihydrooxazine (1 eq.) was placed in a round-bottom flask which was evacuated then flushed with argon. THF (0.1 M) was then added and the mixture was cooled to -78 or 0 °C before dropwise addition of the organolithium compound (2.5 eq., titrated prior to use). The reaction mixture was stirred at -78 or 0 °C for corresponding time. Water (10 mL) was then added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography using the corresponding eluent afforded the desired 1,2 and 1,4-addition products.

General Procedure G (for the synthesis of compounds 229e-f and 230e-f):

Corresponding aryl bromide (1.10 mmol, 2.5 eq.) was added in a round-bottom flask previously flushed with argon *in vacuo*. THF (2 mL) was then added and the mixture was cooled to -78 °C before dropwise addition of the organolithium compound (2.5 eq. or 5 eq., titrated prior to use). After 30 min, a solution of bicyclic dihydrooxazine (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) with THF (2 mL) was added to the reaction and the resulted mixture was stirred for the corresponding time at -78 or 0 °C. Water (10 mL) was then added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography using the corresponding eluent afforded the desired 1,4-addition products.

Data for **229a** and **230a**.



The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (200 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.) with methyllithium (1.50 mL, 2.23 mmol, 2.5 eq., 1.50 M in Et₂O) for 10 min at 0 °C according to general procedure F afforded the two addition products **229a** and **230a** (129 mg, 60% yield) as a yellow oil.

The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (200 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.) with methyllithium (1.53 mL, 2.23 mmol, 2.5 eq., 1.45 M in Et₂O) for 30 min at -78 °C according to general procedure F afforded the two addition products **229a** and **230a** (141 mg, 67% yield) as a yellow oil.

Purification conditions are as follows: PE/EtOAc (60:40)

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-hydroxy-2-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate (**229a**)

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH 2), 5.57 (dd, *J* = 3.8, 10.4 Hz, 1H, CH 3), 4.86 (s, 1H, NH), 4.38 (brs, 1H, CH 4), 3.43 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.35 (brs, 1H, CH 5 or 6), 2.98 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 1.56 (s, 3H, CH₃ 7), 1.39 (s, 9H, CH₃ 10)

* **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.7 (CO 8), 130.9 (CH 2), 123.5 (CH 3), 79.8 (C_q 9), 62.2 (CH 4), 57.0 (CH 5 or 6), 55.0 (CH 5 or 6), 51.8 (C_q 1), 28.4 (CH₃ 10), 24.7 (CH₃ 7)

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,5*S*,6*R*)-5-hydroxy-4-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate (**230a**)

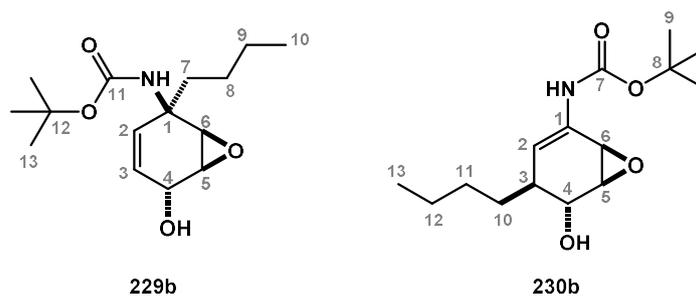
* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (s, 1H, NH), 5.63 (s, 1H, CH 2), 3.86 (brs, 1H, CH 4), 3.51–3.53 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.37– 3.39 (m, 1H, CH 5 or 6), 2.46 (brs, 1H, CH 3), 2.14 (s, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, CH₃ 9), 1.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃ 10)

* **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.0 (CO 7), 130.0 (C_q 1), 118.5 (CH 2), 81.0 (C_q 8), 69.2 (CH 4), 58.0 (CH 5 or 6), 49.5 (CH 5 or 6), 36.9 (CH 3), 28.4 (CH₃ 9), 20.6 (CH₃ 10)

* **R_f** = 0.21 (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – Yellow oil

These products were obtained as an inseparable mixture of 1,2-addition and 1,4-addition products, ratio 3:1. Recorded data are consistent with previously recorded value.^{1,144}

Data for **229b** and **230b**.

C₁₅H₂₅NO₄
MW: 283.37

The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (200 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.) with *n*-butyllithium (1.45 mL, 2.23 mmol, 2.5 eq., 1.52 M in hexane) for 30 min at 0 °C according to general procedure F afforded the two addition products **229b** and **230b** (125 mg, 50% yield) as a light yellow oil.

The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (200 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.) with *n*-butyllithium (1.53 mL, 2.23 mmol, 2.5 eq., 1.44 M in hexane) for 30 min at -78 °C according to general procedure F afforded the two addition products **229b** (29 mg, 12% yield) and **230b** (158 mg, 63% yield) as light yellow oils.

Purification conditions are as follows: PE/EtOAc (70:30)

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-butyl-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate (**229b**)

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 5.73 (ddd, *J* = 1.9, 4.4, 10.4 Hz, 1H, CH 3), 5.66 (dd, *J* = 1.5, 10.6 Hz, 1H, CH 2), 4.71 (brs, 1H, NH), 4.44 (brs, 1H, CH 4), 3.51 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.38–3.40 (m, 1H, CH 5 or 6), 2.04–2.14 (m, 1H, CH₂ 7), 1.92–2.01 (m, 1H, CH₂ 7), 1.76 (brs, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, CH₃ 13), 1.23–1.35 (m, 4H, CH₂ 8 and 9), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ 10)

* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 154.5 (CO 11), 129.8 (CH 2), 124.8 (CH 3), 79.8 (C_q 12), 62.6 (CH 4), 56.4 (CH 5 or 6), 55.2 (CH 5 or 6), 54.9 (C_q 1), 36.3 (CH₂ 7), 28.5 (CH₃ 13), 26.3 (CH₂ 8), 23.0 (CH₂ 9), 14.1 (CH₃ 10)

* **R_f** = 0.46 (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – Light yellow oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.¹

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-butyl-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate (**230b**)

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (brs, 1H, NH), 5.69 (brs, 1H, CH 2), 3.98 (brs, 1H, CH 4), 3.51–3.53 (m, 1H, CH 5 or CH 6), 3.40–3.42 (m, 1H, CH 5 or CH 6), 3.12 (brs, 1H, OH), 2.33–2.35 (m, 1H, CH 3), 1.45 (s, 9H, CH₃ 9), 1.23–1.32 (m, 6H, CH₂ 10, 11 and 12), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ 13)

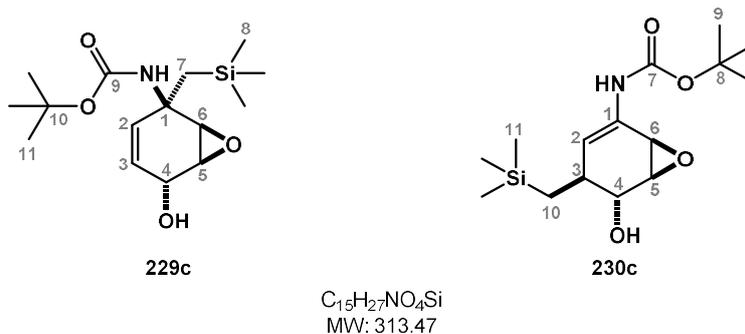
* ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) 153.7 (CO 7), 130.1 (C_q 1), 116.5 (CH 2), 80.8 (C_q 8), 67.7 (CH 4), 57.8 (CH 5 or 6), 49.4 (CH 5 or 6), 42.3 (CH 3), 35.4 (CH_2 10), 29.7 (CH_2 11), 28.4 (CH_3 9), 22.8 (CH_2 12), 14.1 (CH_3 13)

* R_f = 0.36 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – Light yellow oil

Recorded data are consistent with previously recorded value.¹

Data for **229c** and **230c**.



The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) with (trimethylsilyl)methyl lithium (1.16 mL, 1.10 mmol, 2.5 eq., 0.95 M in pentane) for 30 min at 0 °C according to general procedure F afforded the two addition products **229c** (11 mg, 8% yield) and **230c** (4 mg, 2% yield) as light yellow oils.

The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) with (trimethylsilyl)methyl lithium (1.26 mL, 1.10 mmol, 2.5 eq., 0.87 M in pentane) for 5 h at -78 °C according to general procedure F afforded the two addition products **229c** (23 mg, 17% yield) and **230c** (46 mg, 33% yield) as light yellow oils.

Purification conditions are as follows: PE/EtOAc (80:20)

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-hydroxy-2-((trimethylsilyl)methyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate (**229c**)

* ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.74 (dd, J = 1.5, 10.6 Hz, 1H, CH 2), 5.61 (ddd, J = 2.1, 4.7, 10.5 Hz, 1H, CH 3), 4.71 (s, 1H, NH), 4.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H, CH 4), 3.65 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.39–3.41 (m, 1H, CH 5 or 6), 1.77 (d, J = 14.6 Hz, 1H, CH_2 7), 1.70 (brs, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, CH_3 11), 1.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H, CH_2 7), 0.08 (s, 9H, CH_3 8)

* ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 154.6 (CO 9), 131.8 (CH 2), 123.2 (CH 3), 79.8 (C_q 10), 62.7 (CH 4), 57.4 (CH 5 or 6), 55.5 (CH 5 or 6), 54.2 (C_q 1), 28.5 (CH_3 11), 27.3 (CH_2 7), 0.5 (CH_3 8)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 336.1602 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, found: 336.1599

* R_f = 0.17 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – Light yellow oil

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-hydroxy-2-((trimethylsilyl)methyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)carbamate (**230c**)

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (s, 1H, CH 2), 5.67 (brs, 1H, NH), 3.92 (brs, 1H, CH 4), 3.53–3.56 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.42–3.44 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.08 (brs, 1H, OH), 2.42–2.48 (m, 1H, CH 3), 1.45 (s, 9H, CH₃ 9), 0.65–0.80 (m, 2H, CH₂ 10), -0.01 (s, 9H, CH₃ 11)

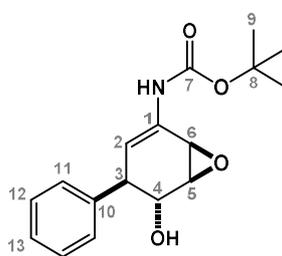
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (CO 7), 129.7 (C_q 1), 118.2 (CH 2), 80.8 (C_q 8), 70.1 (CH 4), 57.9 (CH 5 or 6), 49.3 (CH 5 or 6), 38.4 (CH 3), 28.4 (CH₃ 9), 24.2 (CH₂ 10), -0.68 (CH₃ 11)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 336.1602 [M+Na]⁺, found: 336.1605

* **R_f** = 0.11 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – Yellow oil

Data for **230d**.



230d
C₁₇H₂₁NO₄
MW: 303.36

The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) with phenyllithium (0.65 mL, 1.10 mmol, 2.5 eq., 1.69 M in (*n*Bu)₂O) for 30 min at 0 °C according to general procedure F afforded the 1,4-addition product **230d** (62 mg, 47% yield) as a yellow oil.

The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (1 g, 4.44 mmol, 1.0 eq.) with phenyllithium (6.2 mL, 11.1 mmol, 2.5 eq., 1.8 M in (*n*Bu)₂O) for 30 min at -78 °C according to general procedure F afforded the 1,4-addition product **230d** (1.2 g, 92% yield) as a crystallizing yellow oil.

Purification conditions are as follows: PE/EtOAc (70:30)

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-hydroxy-4-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate (**230d**)

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 7.22–7.32 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 6.64 (brs, 1H, NH), 5.74 (brs, 1H, CH 2), 4.07 (brs, 1H, CH 4), 3.71 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH 3), 3.51–3.54 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.44–3.46 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.30 (brs, 1H, OH), 1.49 (s, 9H, CH₃ 9)

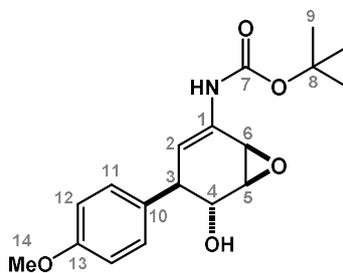
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 153.4 (CO 7), 141.8 (C_q 10), 131.8 (C_q 1), 128.7 (CH 11 or 12), 128.5 (CH 11 or 12), 126.9 (CH 13), 114.1 (CH 2), 80.9 (C_q 8), 71.2 (CH 4), 57.9 (CH 5 or 6), 49.0 (CH 5 or 6), 48.5 (CH 3), 28.3 (CH₃ 9)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 326.1363 [M+Na]⁺, found: 326.1353

* **Rf** = 0.15 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – White powder

Data for **230e**.



230e

C₁₈H₂₃NO₅
MW: 333.38

The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) with 4-bromoanisole (0.14 mL, 1.10 mmol, 2.5 eq.) and *tert*-butyllithium (1.38 mL, 2.20 mmol, 5 eq., 1.60 M in pentane) for 5 h at -78 °C according to general procedure G afforded the 1,4-addition product **230e** (69 mg, 47% yield) as a colourless oil.

Purification conditions are as follows: PE/Acetone (80:20)

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate (**230e**)

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH 11 or 12), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH 11 or 12), 6.45 (brs, 1H, NH), 5.71 (brs, 1H, CH 2), 4.00 (brs, 1H, CH 4), 3.76 (s, 3H, CH₃ 14), 3.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH 3), 3.52 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, CH 5 or 6), 3.45 (dd, *J* = 1.3, 3.8 Hz, 1H, CH 5 or 6), 2.93 (brs, 1H, OH), 1.47 (s, 9H, CH₃ 9)

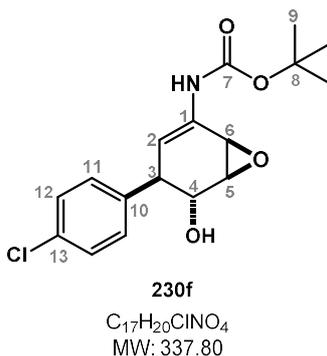
* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (C_q 13), 153.3 (CO 7), 133.7 (C_q 10), 131.7 (C_q 1), 129.7 (CH 11 or 12), 114.4 (CH 2), 114.0 (CH 11 or 12), 80.9 (C_q 8), 71.5 (CH 4), 58.0 (CH 5 or 6), 55.3 (CH₃ 14), 49.0 (CH 5 or 6), 47.8 (CH 3), 28.4 (CH₃ 9)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 356.1468 [M+Na]⁺, found: 356.1452

* **Rf** = 0.12 (PE/Acetone 80:20)

* **Physical state** – Colourless oil

Data for 230f.



The reaction of bicyclic dihydrooxazine **227** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) with 1-bromo-4-chlorobenzene (211 mg, 1.10 mmol, 2.5 eq.) and *n*-butyllithium (0.83 mL, 1.10 mmol, 2.5 eq., 1.33 M in hexane) for 5 h at -78 °C according to general procedure G afforded the 1,4-addition product **230f** (57 mg, 39% yield) as a colourless oil.

Purification conditions are as follows: PE/Acetone (90:10)

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-(4-chlorophenyl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate (**230f**)

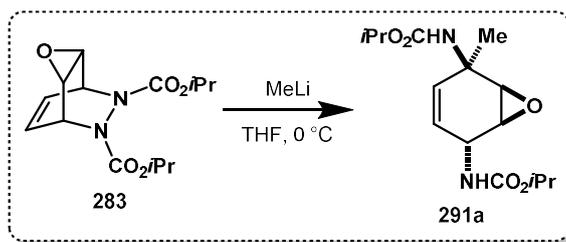
* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH 11 or 12), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH 11 or 12), 6.25 (brs, 1H, NH), 5.75 (brs, 1H, CH 2), 4.07 (dd, *J* = 1.9, 5.4 Hz, 1H, CH 4), 3.71 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH 3), 3.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH 6), 3.45 (dd, *J* = 1.5, 4.2 Hz, 1H, CH 5), 1.49 (s, 9H, CH₃ 9)

* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 153.1 (CO 7), 140.3 (C_q 10), 132.3 (C_q 1), 130.2 (CH 11 or 12), 128.8 (CH 11 or 12), 127.7 (C_q 13), 112.6 (CH 2), 81.2 (C_q 8), 71.4 (CH 4), 57.8 (CH 6), 49.0 (CH 5), 48.2 (CH 3), 28.4 (CH₃ 9)

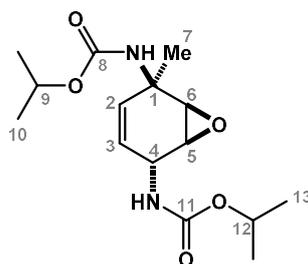
* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 360.0973 [M+Na]⁺, found: 360.0962

* **R_f** = 0.10 (PE/Acetone 85:15)

* **Physical state** – Colourless oil

Compound 291a.


Tetrahydropyridazine **283** (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) was placed in an adapted round-bottom flask which was flushed with argon *in vacuo*. THF (0.1 M) was then added and the mixture was cooled to 0 °C before dropwise addition of methyllithium (1.00 mL, 1.55 mmol, 2.5 eq., 1.50 M in Et₂O). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. Water (10 mL) was then added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/EtOAc, 80:20) afforded the 1,2-addition product **291a** (94 mg, 45% yield) as a colourless oil.

Data for 291a.

291a

C₁₅H₂₄N₂O₅
MW: 312.37

IUPAC name – diisopropyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-diyl)dicarbamate

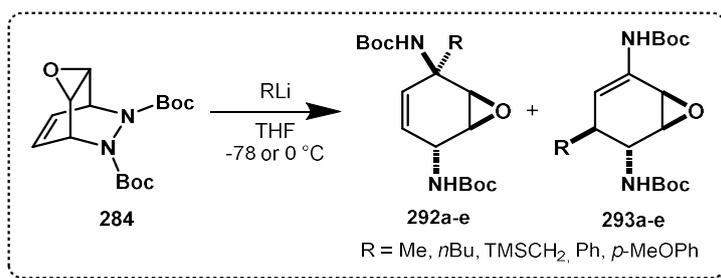
* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (dt, *J* = 1.6, 10.3 Hz, 1H, CH 2), 5.48 (ddd, *J* = 1.8, 4.8, 10.3 Hz, 1H, CH 3), 4.82–5.00 (m, 3H, NH, CH 9 and 12), 4.56 (brs, 1H, CH 4), 4.49 (brs, 1H, NH), 3.45–3.47 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.40 (brs, 1H, CH 5 or 6), 1.62 (s, 3H, CH₃ 7), 1.20–1.27 (m, 12H, CH₃ 10 and 13)

* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (CO 8 or 11), 154.9 (CO 8 or 11), 131.3 (CH 2), 121.6 (CH 3), 69.0 (CH 9 or 12), 68.2 (CH 9 or 12), 56.9 (CH 5 or 6), 54.3 (CH 5 or 6), 51.9 (C_q 1), 44.6 (CH 4), 24.7 (CH₃ 7), 22.2 (CH₃ 10 and 13)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 335.1577 [M+Na]⁺, found: 335.1566

* **R_f** = 0.20 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – Colourless oil

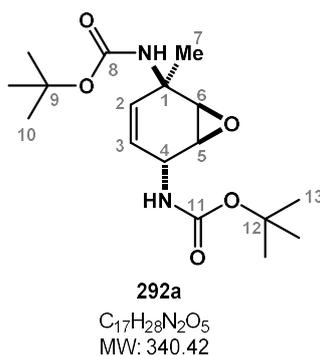
Compounds **292a-e** and **293a-e**.*General Procedure E (for the synthesis of compounds **292a-d** and **293a-d**):*

Tetrahydropyridazine **284** (1 eq.) was placed in an adapted round-bottom flask which was flushed with argon *in vacuo*. THF (0.1 M) was then added and mixture was cooled to -78 or 0 °C before dropwise addition of the organolithium compound (2.5 eq., titrated prior to use). The reaction mixture was stirred at -78 or 0 °C for corresponding time. Water (10 mL) was then added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography using the corresponding eluent afforded the desired 1,2 and 1,4-addition products **292** and **293**.

*General Procedure F (for the synthesis of compounds **292e** and **293e**):*

4-Bromoanisole (2.5 eq.) was added in a round-bottom flask previously flushed with argon *in vacuo*. THF (1.5 mL) was then added and mixture was cooled to -78 °C before dropwise addition of *n*-butyllithium (3 eq., 1.50 M in hexane). After 30 min, a solution of tetrahydropyridazine **284** (1.0 eq.) with THF (1.5 mL) was added to the reaction and the resulted mixture was stirred for the corresponding time at -78 or 0 °C. Water (10 mL) was then added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography using the corresponding eluent afforded the desired 1,2 and 1,4-addition products **292** and **293**.

Data for **292a**.



The reaction of tetrahydropyridazine **284** (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) with methyllithium (1.00 mL, 1.55 mmol, 2.5 eq., 1.50 M in Et₂O) for 15 min at 0 °C according to general procedure E afforded the 1,2-addition product **292a** (121 mg, 57% yield) as a colourless powder.

The reaction of tetrahydropyridazine **284** (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) with methyllithium (1.03 mL, 1.55 mmol, 5.0 eq., 1.50 M in Et₂O) for 6 h at -78 °C according to general procedure E afforded the 1,2-addition product **292a** (84 mg, 80% yield) as a colourless powder.

Purification conditions are as follows: PE/EtOAc (85:15)

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-diyl)dicarbamate (**292a**)

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH 2), 5.42–5.45 (m, 1H, CH 3), 4.83 (s, 1H, NH), 4.44–4.53 (m, 2H, NH and CH 4), 3.40–3.42 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.33–3.36 (m, 1H, CH 5 or 6), 1.58 (s, 3H, CH₃ 7), 1.43 (s, 9H, CH₃ 10 or 13), 1.40 (s, 9H, CH₃ 10 or 13)

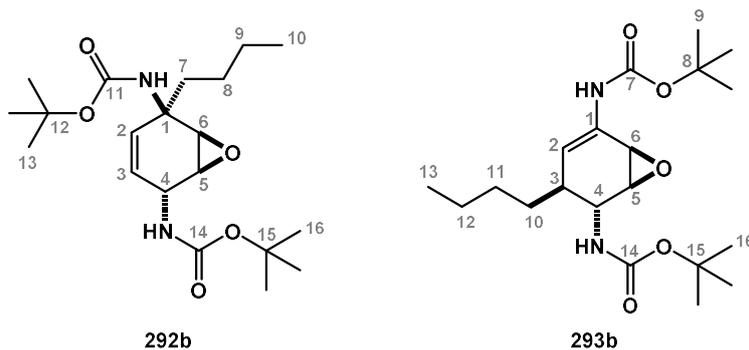
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (CO 8 or 11), 154.6 (CO 8 or 11), 131.2 (CH 2), 121.5 (CH 3), 80.3 (C_q 9 or 12), 79.7 (C_q 9 or 12), 56.9 (CH 5 or 6), 54.3 (CH 5 or 6), 51.7 (C_q 1), 44.2 (CH 4), 28.4 (CH₃ 10 or 13), 28.2 (CH₃ 10 or 13), 24.7 (CH₃ 7)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 363.1890 [M+Na]⁺, found: 363.1884

* **R_f** = 0.38 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – Colourless powder

Data for **292b** and **293b**.



$C_{20}H_{34}N_2O_5$
MW: 382.50

The reaction of tetrahydropyridazine **284** (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) with *n*-butyllithium (1.02 mL, 1.55 mmol, 2.5 eq., 1.52 M in hexane) for 30 min at 0 °C according to general procedure E afforded the two addition products **292b** (20 mg, 8% yield) and **293b** (30 mg, 13% yield) as colourless oils.

The reaction of tetrahydropyridazine **284** (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) with *n*-butyllithium (1.08 mL, 1.55 mmol, 2.5 eq., 1.44 M in hexane) for 30 min at -78 °C according to general procedure E afforded the two addition products **292b** (30 mg, 13% yield) and **293b** (95 mg, 40% yield) as colourless oils. Purification conditions are as follows: PE/EtOAc (85:15)

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-butyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-diyl)dicarbamate (**292b**)

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH 2), 5.54 (ddd, *J* = 1.9, 4.7, 10.4 Hz, 1H, CH 3), 4.72 (brs, 1H, NH), 4.55 (brs, 1H, CH 4), 4.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.46 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.34 (brs, 1H, CH 5 or 6), 2.04–2.14 (m, 1H, CH₂ 7), 1.86–1.95 (m, 1H, CH₂ 7), 1.45 (s, 9H, CH₃ 13 or 16), 1.42 (s, 9H, CH₃ 13 or 16), 1.29–1.39 (m, 2H, CH₂ 8 or 9), 1.18–1.26 (m, 2H, CH₂ 8 or 9), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ 10)

* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (CO 11 or 14), 154.5 (CO 11 or 14), 129.7 (CH 2), 122.9 (CH 3), 80.4 (C_q 12 or 15), 79.7 (C_q 12 or 15), 56.3 (CH 5 or 6), 54.7 (C_q 1), 54.7 (CH 5 or 6), 44.1 (CH 4), 36.2 (CH₂ 7), 28.4 (CH₃ 13 and 16), 26.3 (CH₂ 8), 22.9 (CH₂ 9), 14.1 (CH₃ 10)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 383.2540 [M+H]⁺, found: 383.2531

* **R_f** = 0.30 (PE/EtOAc 85:15)

* **Physical state** – Colourless oil

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-butyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-ene-2,5-diyl)dicarbamate
(**293b**)

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (brs, 1H, NH), 5.77 (brs, 1H, CH 2), 4.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH), 4.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH 4), 3.52 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.38 (brs, 1H, CH 5 or 6), 2.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH 3), 1.46 (s, 9H, CH₃ 9 or 16), 1.42 (s, 9H, CH₃ 9 or 16), 1.24–1.34 (m, 6H, CH₂ 10, 11 and 12), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ 13)

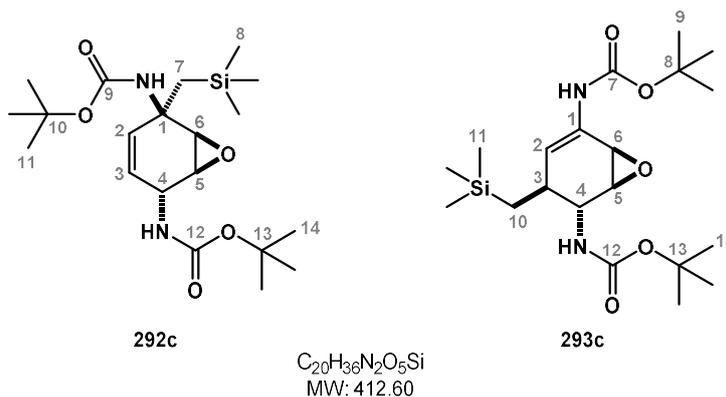
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (CO 7 or 14), 153.3 (CO 7 or 14), 130.4 (CH 2), 115.2 (C_q 1), 80.8 (C_q 8 or 15), 79.9 (C_q 8 or 15), 57.1 (CH 5 or 6), 48.8 (CH 5 or 6), 47.1 (CH 4), 41.0 (CH 3), 37.3 (CH₂ 10), 29.9 (CH₂ 11), 28.5 (CH₃ 9 or 16), 28.4 (CH₃ 9 or 16), 22.8 (CH₂ 12), 14.1 (CH₃ 13)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 383.2540 [M+H]⁺, found: 383.2530

* **R_f** = 0.24 (PE/EtOAc 85:15)

* **Physical state** – Colourless oil

Data for **292c** and **293c**.



The reaction of tetrahydropyridazine **284** (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) with (trimethylsilyl)methylolithium (1.78 mL, 1.55 mmol, 2.5 eq., 0.87 M in pentane) for 30 min at 0 °C according to general procedure E afforded the two addition products **292c** (35 mg, 13% yield) and **293c** (22 mg, 9% yield) as light yellow oils.

The reaction of tetrahydropyridazine **284** (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) with (trimethylsilyl)methylolithium (1.63 mL, 1.55 mmol, 2.5 eq., 0.95 M in pentane) for 1 h at -78 °C according to general procedure E afforded the two addition products **292c** (28 mg, 11% yield) and **293c** (29 mg, 11% yield) as colourless oils.

Purification conditions are as follows: PE/EtOAc (80:20)

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-((trimethylsilyl)methyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-diyl)dicarbamate (**292c**)

* **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH 2), 5.45 (ddd, *J* = 1.7, 5.0, 10.3 Hz, 1H, CH 3), 4.69 (brs, 1H, NH), 4.55 (brs, 1H, CH 4), 4.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.63 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.34–3.36 (m, 1H, CH 5 or 6), 1.75 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CH₂ 7a or b), 1.46 (s, 9H, CH₃ 11 or 13), 1.42 (s, 9H, CH₃ 11 or 13), 1.10 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH₂ 7a or b), 0.08 (s, 6H, CH₃ 8)

* **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (CO 9 or 12), 154.6 (CO 9 or 12), 132.0 (CH 2), 121.3 (CH 3), 80.5 (C_q 10 or 13), 79.8 (C_q 10 or 13), 57.3 (CH 5 or 6), 54.7 (CH 5 or 6), 54.2 (C_q 1), 44.3 (CH 4), 28.5 (CH₃ 11 or 14), 28.4 (CH₃ 11 or 14), 27.3 (CH₂ 7), 0.5 (CH₃ 8)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 435.2286 [M+Na]⁺, found: 435.2265

* **R_f** = 0.31 (PE/EtOAc 85:15)

* **Physical state** – Colourless oil

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,5*S*,6*R*)-4-((trimethylsilyl)methyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-ene-2,5-diyl)dicarbamate (**293c**)

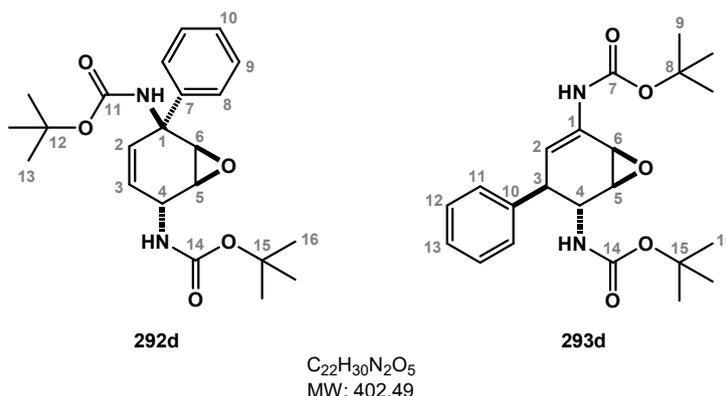
* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (s, 1H, NH), 5.75 (brs, 1H, CH 2), 4.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NH), 4.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH 4), 3.55 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.40 (brs, 1H, CH 5 or 6), 2.31–2.38 (m, 1H, CH 3), 1.47 (s, 9H, CH₃ 9 or 14), 1.43 (s, 9H, CH₃ 9 or 14), 0.84–0.88 (m, 2H, CH₂ 10), 0.00 (s, 9H, CH₃ 11)

* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (CO 7 or 12), 153.3 (CO 7 or 12), 130.0 (C_q 1), 116.8 (CH 2), 80.8 (C_q 8 or 13), 79.8 (C_q 8 or 13), 57.3 (CH 5 or 6), 49.6 (CH 5 or 6), 48.8 (CH 4), 37.0 (CH 3), 28.5 (CH₃ 9 or 14), 28.4 (CH₃ 9 or 14), 26.3 (CH₂ 10), -0.7 (CH₃ 11)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 435.2286 [M+Na]⁺, found: 435.2271

* **R_f** = 0.23 (PE/EtOAc 85:15)

* **Physical state** – Colourless oil

Data for 292d and 293d.

The reaction of tetrahydropyridazine **284** (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) with phenyllithium (0.46 mL, 0.78 mmol, 2.5 eq., 1.69 M in $(nBu)_2O$) for 30 min at 0 °C according to general procedure E afforded the two addition products **292d** and **293d** (32 mg, 26% yield) as a light yellow oil.

The reaction of tetrahydropyridazine **284** (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) with phenyllithium (0.55 mL, 0.78 mmol, 2.5 eq., 1.69 M in $(nBu)_2O$) for 48 h at -78 °C according to general procedure E afforded the two addition products **292d** (13 mg, 10% yield) and **293d** (36 mg, 29% yield) as yellow oils. Purification conditions are as follows: PE/Acetone (85:15)

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-diyl)dicarbamate (**292d**)

* **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.41 (m, 4H, CH 8 and 9), 7.28–7.33 (m, 1H, CH 10), 5.91 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH 2), 5.70 (ddd, $J = 1.7, 5.1, 10.2$ Hz, 1H, CH 3), 5.27 (brs, 1H, NH), 4.66 (brs, 1H, CH 4), 4.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 3.62 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.43–3.44 (m, 1H, CH 5 or 6), 1.46 (s, 18H, CH_3 13 and 16)

* **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1 (CO 11 or 14), 154.0 (CO 11 or 14), 141.7 (C_q 7), 129.1 (CH 2 and CH 8 or 9), 127.7 (CH 10), 125.6 (CH 8 or 9), 122.9 (CH 3), 81.6 (C_q 12 or 15), 80.6 (C_q 12 or 15), 57.7 (C_q 1), 57.3 (CH 5 or 6), 54.7 (CH 5 or 6), 44.1 (CH 4), 28.5 (CH_3 13 or 16), 28.3 (CH_3 13 or 16)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 425.2047 $[M+H]^+$, found: 425.2029

* **Rf** = 0.18 (PE/Acetone 90:10)

* **Physical state** – Yellow oil

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-ene-2,5-diyl)dicarbamate (**293d**)

* **¹H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26–7.29 (m, 4H, CH 11 and 12), 7.18–7.21 (m, 1H, CH 13), 6.30 (s, 1H, NH), 5.84 (brs, 1H, CH 2), 4.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 4.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH 4), 3.75 (brs, 1H, CH 3), 3.52 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.47 (brs, 1H, CH 5 or 6), 1.50 (s, 9H, CH_3 9 or 16), 1.46 (s, 9H, CH_3 9 or 16)

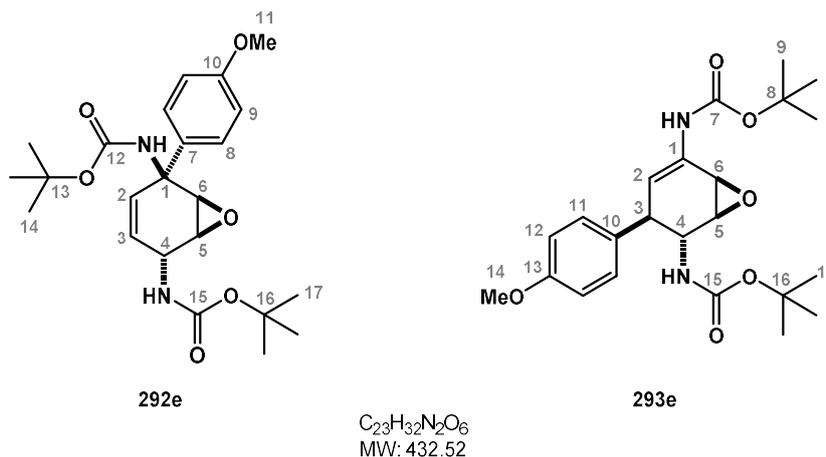
* ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 155.2 (CO 7 or 14), 153.2 (CO 7 or 14), 142.5 (C_q 10), 132.1 (C_q 1), 128.7 (CH 11 or 12), 128.3 (CH 11 or 12), 126.7 (CH 13), 112.0 (CH 2), 81.0 (C_q 8 or 15), 80.1 (C_q 8 or 15), 57.1 (CH 5 or 6), 50.9 (CH 4), 48.4 (CH 5 or 6), 46.2 (CH 3), 28.5 (CH_3 9 or 16), 28.4 (CH_3 9 or 16)

* HRMS m/z (ESI) calcd. for: 425.2047 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 425.2035

* R_f = 0.12 (PE/Acetone 90:10)

* Physical state – Yellow oil

Data for **292e** and **293e**.



The reaction of tetrahydropyridazine **284** (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) with 4-bromoanisole (0.10 mL, 0.78 mmol, 2.5 eq.) and *n*-butyllithium (0.55 mL, 0.93 mmol, 3 eq., 1.50 M in hexane) for 6 h at -78 °C according to general procedure F afforded the two addition products **292e** (12 mg, 9% yield) and **293e** (40 mg, 30% yield) as a colourless oil.

Purification conditions are as follows: PE/Acetone (90:10)

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene-2,5-diyl)dicarbamate (**292e**)

* ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH 8 or 9), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH 8 or 9), 5.93 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH 2), 5.68 (ddd, J = 1.9, 5.0, 10.2 Hz, 1H, CH 3), 5.24 (brs, 1H, NH), 4.62–4.68 (m, 1H, CH 4), 4.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, CH_3 11), 3.57 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.40–3.43 (m, 1H, CH 5 or 6), 1.46 (s, 9H, CH_3 14 or 17), 1.34 (brs, 9H, CH_3 14 or 17)

* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (C_q 10), 155.1 (CO 12 or 15), 154.0 (CO 12 or 15), 135.5 (C_q 7), 129.3 (CH 2), 126.7 (CH 8), 122.6 (CH 3), 114.5 (CH 9), 81.6 (C_q 13 or 16), 80.1 (C_q 13 or 16), 57.4 (CH 5 or 6), 55.4 (CH_3 11), 54.7 (CH 5 or 6), 51.0 (C_q 1), 44.1 (CH 4), 28.5 (CH_3 14 or 17), 28.3 (CH_3 14 or 17)

* HRMS m/z (ESI) calcd. for: 455.2153 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 455.2140

* R_f = 0.22 (PE/Acetone 85:15)

* Physical state – Colourless oil

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-(4-methoxyphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-ene-2,5-diyl)dicarbamate (**293e**)

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH 11), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH 12), 6.39 (brs, 1H, NH), 5.80 (brs, 1H, CH 2), 4.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH 4), 3.76 (s, 3H, CH₃ 14), 3.67 (brs, 1H, CH 3), 3.51 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.45–3.47 (m, 1H, CH 5 or 6), 1.49 (s, 9H, CH₃ 14 or 17), 1.45 (s, 9H, CH₃ 14 or 17)

* **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (CH₃ 14), 155.2 (CO 7 or 15), 153.2 (CO 7 or 15), 134.5 (C_q 10), 131.9 (C_q 1), 129.7 (CH 11), 113.6 (CH 12), 112.5 (CH 2), 81.0 (C_q 8 or 16), 80.1 (C_q 8 or 16), 57.1 (CH 5 or 6), 55.4 (CH₃ 14), 50.9 (CH 4), 48.4 (CH 5 or 6), 45.4 (CH 3), 28.5 (CH₃ 9 or 17), 28.4 (CH₃ 9 or 17)

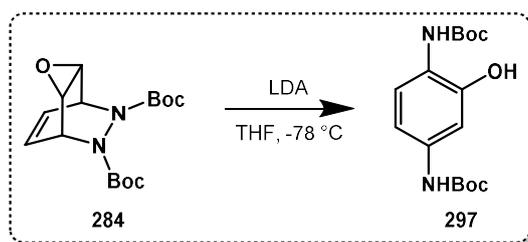
* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 455.2153 [M+Na]⁺, found: 455.2139

* **R_f** = 0.16 (PE/Acetone 85:15)

* **Physical state** – Colourless oil

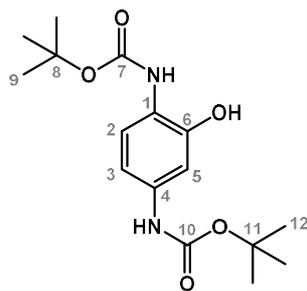
b. Fragmentation of Cycloadducts with Non Nucleophilic Bases

Compound 297.



Diisopropylamine (0.26 mL, 1.86 mmol, 3.0 eq., distilled prior to use) was added in a round-bottom flask previously flushed with argon *in vacuo*. THF (3 mL) was then added and the mixture was cooled to -78 °C before dropwise addition of *n*-butyllithium (1.03 mL, 1.55 mmol, 2.5 eq., 1.51 M in hexane). After 30 min, a solution of bicyclic dihydro-pyridazine (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) with THF (3 mL) was added to the reaction and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C. Water (10 mL) was then added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (DCM/MeOH 99:1) afforded **297** (80 mg, 40% yield).

Data for **297**.



297

C₁₆H₂₄N₂O₅
MW: 324.38

IUPAC name – di-*tert*-butyl (2-hydroxy-1,4-phenylene)dicarbamate

* **¹H NMR** (360 MHz, DMSO) δ 9.61 (brs, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, NH), 7.66 (s, 1H, OH), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH 2), 7.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH 5), 6.79 (dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz, 1H, CH 3), 1.46 (s, 9H, CH₃ 9 or 12), 1.44 (s, 9H, CH₃ 9 or 12)

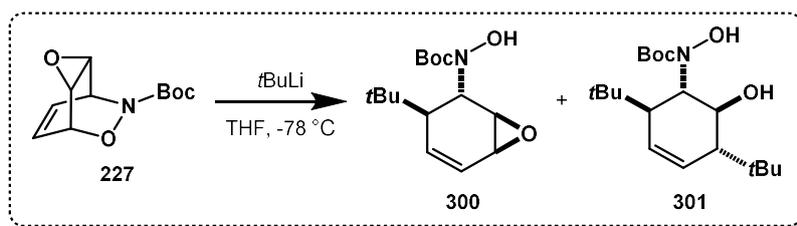
* **¹³C NMR** (90 MHz, DMSO) δ 153.2 (CO 7 or 10), 152.7 (CO 7 or 10), 147.9 (C_q 6), 135.7 (C_q 4), 121.5 (C_q 1), 120.7 (CH 2), 108.9 (CH 3), 105.8 (CH 5), 78.9 (C_q 8 or 11), 78.7 (C_q 8 or 11), 28.1 (CH₃ 9 or 12), 28.1 (CH₃ 9 or 12)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 347.1577 [M+Na]⁺, found: 347.1568

* **R_f** = 0.34 (PE/EtOAc 80:20)

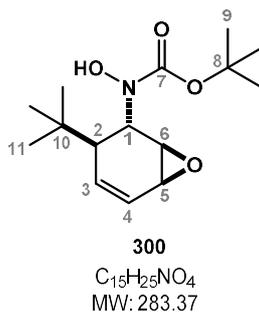
* **Physical state** – White powder

Compounds 300 and 301.



Bicyclic dihydrooxazine **227** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) was placed in an adapted round-bottom flask which was flushed with argon *in vacuo*. THF (0.1 M) was then added and mixture was cooled to -78 °C before dropwise addition of *tert*-butyllithium (0.69 mL, 1.10 mmol, 2.5 eq., 1.60 M in pentane). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min. Water (10 mL) was then added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/Acetone 90:10 with 1% Et₃N) afforded a mixture of **300** and **301** (56 mg, 45% yield, 1:2).

Data for 300.



IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,2*R*,3*R*,6*R*)-3-(*tert*-butyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)(hydroxy)carbamate

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (brs, 1H, OH), 6.04 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH 3 or 4), 5.92 (d, *J* = 4.6, 10.6 Hz, 1H, CH 3 or 4), 4.65 (s, 1H, CH 1), 3.34 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.23 (m, 1H, CH 5 or 6), 2.32 (brs, 1H, CH 2), 1.49 (s, 9H, CH₃ 9), 0.92 (s, 9H, CH₃ 11)

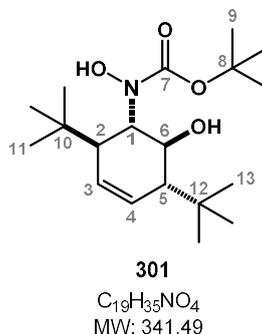
* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (CO 7), 133.7 (CH 3 or 4), 122.6 (CH 3 or 4), 82.8 (C_q 8), 56.1 (CH 5 or 6), 52.4 (CH 1), 49.4 (CH 2), 46.1 (CH 5 or 6), 34.0 (C_q 10), 28.5 (CH₃ 11), 28.4 (CH₃ 9)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 306.1676 [M+Na]⁺, found: 306.1669

* **R_f** = 0.26 (PE/Acetone 90:10)

* **Physical state** – White powder

Data for 301.



IUPAC name – *tert*-butyl ((1*R*,2*R*,5*R*,6*R*)-2,5-di-*tert*-butyl-6-hydroxycyclohex-3-en-1-yl)(hydroxy)carbamate

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (brs, 1H, N-OH), 5.63 (q, *J* = 10.8 Hz, 2H, CH 3 and 4), 3.87–4.00 (m, 2H, CH 1 and 6), 2.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, OH), 2.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH 2 or 5), 2.02–2.05 (m, 1H, CH 2 or 5), 1.47 (s, 9H, CH₃ 9), 0.99 (s, 9H, CH₃ 11 or 13), 0.97 (s, 9H, CH₃ 11 or 13)

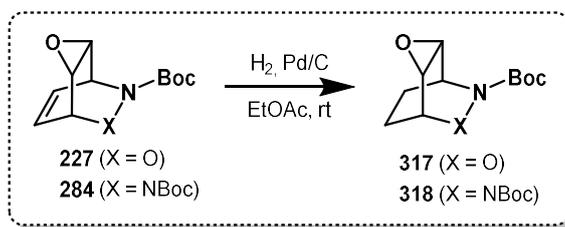
* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 158.1 (CO 7), 128.5 (CH 3 or 4), 128.2 (CH 3 or 4), 82.4 (C_q 8), 68.3 (CH 1 or 6), 64.0 (CH 1 or 6), 52.0 (CH 2 or 5), 45.3 (CH 2 or 5), 33.8 (C_q 10 or 12), 33.5 (C_q 10 or 12), 28.6 (CH₃ 9), 28.0 (CH₃ 11 and 13)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 364.2458 [M+Na]⁺, found: 364.2443

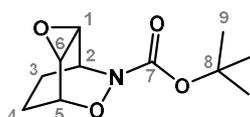
* **R_f** = 0.32 (PE/Acetone 90:10)

* **Physical state** – Crystallizing white/pink powder (Crystallization: slow evaporation of methanol)

c. Hydrogenation of Cycloadducts

Compounds **317** and **318**.*General Procedure G:*

Palladium on carbon (0.08 eq.) was added to a solution of the corresponding cycloadduct (1.0 eq.) in EtOAc (0.1 M). The reaction mixture was evacuated, flushed with hydrogen and stirred for 30 min at rt with hydrogen bubbled in the mixture. The reaction mixture was then filtered through a path of Celite® and concentrated *in vacuo* to yield the pure corresponding reduced product.

Data for **317**.**317**

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
MW: 227.26

Hydrogenation of cycloadduct **227** (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) in the presence of palladium on carbon (53 mg, 0.050 mmol, 0.08 eq.) according to general procedure G afforded the corresponding reduced cycloadduct **317** (202 mg, quant.) as a white powder.

IUPAC name – *tert*-butyl (1*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-3,6-dioxa-7-azatricyclo[3.2.2.0^{2,4}]nonane-7-carboxylate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (brs, 2H, CH 2 and 5), 3.51 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH 1 or 6), 3.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH 1 or 6), 1.59–1.78 (m, 4H, CH₂ 3 and 4), 1.36 (s, 9H, CH₃ 9)

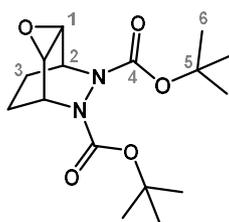
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (CO 7), 81.8 (C_q 8), 74.4 (CH 5), 51.6 (CH 2), 48.9 (CH₂ 1 or 6), 48.7 (CH 1 or 6), 28.1 (CH₃ 9), 22.9 (CH₂ 3 or 4), 21.4 (CH₂ 3 or 4)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 250.1050 [M+Na]⁺, found: 250.1042

* **R_f** = 0.33 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – White powder

Data for **318**.



318

C₁₆H₂₆N₂O₅
MW: 326.39

Hydrogenation of cycloadduct **284** (200 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.) in the presence of palladium on carbon (80 mg, 0.071 mmol, 0.08 eq.) according to general procedure G afforded the corresponding reduced cycloadduct **318** (202 mg, quant.) as a white powder.

IUPAC name – di-*tert*-butyl (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-3-oxa-6,7-diazatricyclo[3.2.2.0^{2,4}]nonane-6,7-dicarboxylate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (brs, 1H, CH 2), 4.43 (brs, 1H, CH 2), 3.50 (brs, 1H, CH 1), 3.50 (brs, 1H, CH 1), 1.49–1.78 (m, 4H, CH₂ 3), 1.38 (brs, 18H, CH₃ 6)

* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (CO 4), 155.7 (CO 4), 81.4 (C_q 5), 81.2 (C_q 5), 53.0 (CH 2), 51.7 (CH 2), 50.6 (CH 1), 48.9 (CH 1), 28.0 (CH₃ 6), 21.6 (CH₂ 3), 20.8 (CH₂ 3)

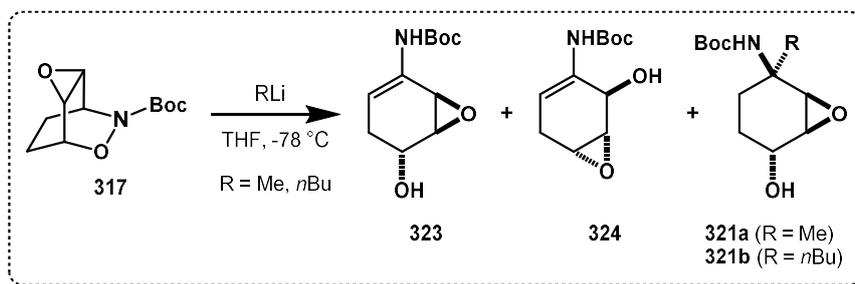
* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 349.1734 [M+Na]⁺, found: 349.1723

* **R_f** = 0.52 (PE/EtOAc 80:20)

* **Physical state** – White powder

d. Fragmentation of Hydrogenated Cycloadducts

Compounds **323**, **324** and **321a-b**.



*General Procedure H (for the synthesis of compounds **323**, **324** and **321a-b**):*

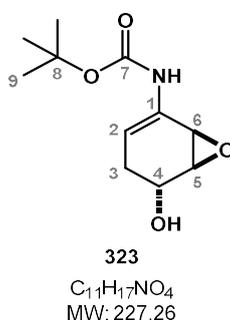
Bicyclic tetrahydrooxazine **317** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) was placed in an adapted round-bottom flask which was flushed with argon *in vacuo*. THF (0.1 M) was then added and the mixture was cooled to -78 °C before dropwise addition of the corresponding organolithium compound (2.5 or 5.0 eq.). The reaction mixture was stirred at -78 °C for corresponding time. Water (10 mL) was then

added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography afforded the desired products as colourless oils.

The reaction of bicyclic tetrahydrooxazine **317** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) with methyllithium (1.46 mL, 2.20 mmol, 5.0 eq., 1.50 M in Et₂O) for 2 h at -78 °C according to general procedure H afforded **323** (23 mg, 23% yield), **324** (20 mg, 20% yield), **321a** (40 mg, 37% yield) as three separated fractions.

Purification conditions are as follows: PE/Acetone 85:15

Data for **323**.



IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,5*S*,6*R*)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.09 (s, 1H, NH), 5.61 (m, 1H, CH 2), 4.35 (m, 1H, CH 4), 3.53–3.55 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.45–3.46 (m, 1H, CH 5 or 6), 2.29–2.33 (m, 2H, CH₂ 3), 1.76 (brs, 1H, OH), 1.47 (s, 9H, CH₃ 9)

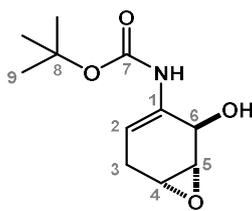
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 153.5 (CO 7), 130.5 (C_q 1), 109.5 (CH 2), 81.0 (C_q 8), 63.8 (CH 4), 55.9 (CH 5 or 6), 49.6 (CH 5 or 6), 28.8 (CH₂ 3), 28.4 (CH₃ 9)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 228.1230 [M+H]⁺, found: 228.1228

* **Rf** = 0.29 (PE/Acetone 75:25)

* **Physical state** – Colourless oil

Data for 324.



324

C₁₁H₁₇NO₄
MW: 227.26

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*R*,2*S*,6*S*)-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl)carbamate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (brs, 1H, NH), 5.07 (s, 1H, CH 2), 4.91 (brs, 1H, OH), 4.67 (s, 1H, CH 6), 3.42 (s, 1H, CH 4 or 5), 3.31 (s, 1H, CH 4 or 5), 2.64 (s, 2H, CH₂ 3), 1.47 (s, 9H, CH₃ 9)

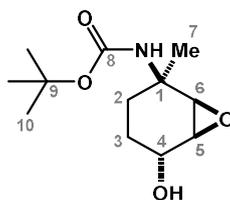
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 154.6 (CO 7), 132.5 (C_q 1), 107.3 (CH 2), 81.3 (C_q 8), 64.7 (CH 6), 54.7 (CH 4 or 5), 49.9 (CH 4 or 5), 28.4 (CH₃ 9), 24.6 (CH₂ 3)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 228.1230 [M+H]⁺, found: 228.1228

* **R_f** = 0.40 (PE/Acetone 75:25)

* **Physical state** – Colourless oil

Data for 321a.



321a

C₁₂H₂₁NO₄
MW: 243.30

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-hydroxy-2-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)carbamate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (s, 1H, NH), 4.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, OH), 4.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH 4), 3.31 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH 5), 2.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH 6), 2.12 (dt, *J* = 3.8, 14.1 Hz, 1H, CH₂ 2 or 3), 1.60 (dt, *J* = 3.2, 14.1 Hz, 1H, CH₂ 2 or 3), 1.44–1.51 (m, 2H, CH₂ 2 or 3), 1.42 (s, 9H, CH₃ 10), 1.29 (s, 3H, CH₃ 7)

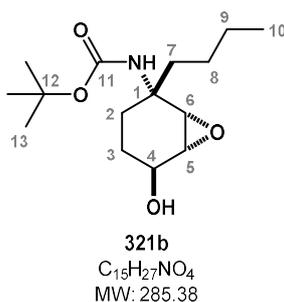
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 155.5 (CO 8), 80.5 (C_q 9), 64.6 (CH 4), 59.5 (CH 6), 54.5 (CH 5), 48.9 (C_q 1), 28.4 (CH₃ 10), 27.3 (CH₂ 2 or 3), 25.5 (CH₃ 7), 23.3 (CH₂ 2 or 3)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 266.1363 [M+Na]⁺, found: 266.1359

* **R_f** = 0.57 (PE/Acetone 75:25)

* **Physical state** – Colourless oil

Data for **321b**.



The reaction of bicyclic tetrahydrooxazine **227** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) with *n*-butyllithium (0.72 mL, 1.10 mmol, 2.5 eq., 1.52 M in hexane) for 15 min at -78 °C according to general procedure H afforded the two products **321b** (12 mg, 14% yield) as colourless oil.

Purification conditions are as follows: PE/AcOEt 70:30

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-butyl-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)carbamate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 4.91 (brs, 1H, NH), 4.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OH), 4.16 (dd, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H, CH 4), 3.31 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH 5), 3.01 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH 6), 2.05 (dt, *J* = 4.2, 14.3 Hz, 1H, CH₂ 2), 1.78–1.87 (m, 1H, CH₂ 7), 1.59 (tt, *J* = 3.3, 13.5 Hz, 1H, CH₂ 3), 1.42 (s, 9H, CH₃ 13), 1.22–1.39 (m, 7H, CH₂ 7, 8, 9 and CH₂ 2, 3), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ 10)

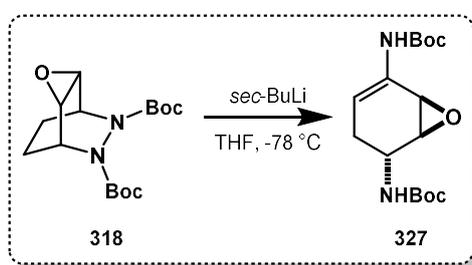
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (CO 11), 80.5 (C_q 12), 65.0 (CH 4), 58.3 (CH 5 or 6), 54.5 (CH 5 or 6), 51.2 (C_q 1), 38.5 (CH₂ 7), 28.5 (CH₃ 13), 26.5 (CH₂ 2 or 3), 25.2 (CH₂ 2 or 3), 23.2 (CH₂ 8 and 9), 14.1 (CH₃ 10)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 286.2013 [M+H]⁺, found: 286.2013

* **R_f** = 0.50 (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – Colourless oil

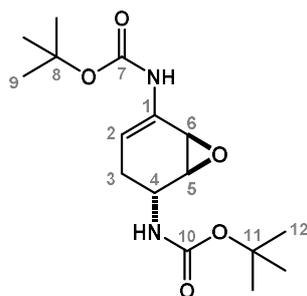
Compound 327.



Bicyclic tetrahydropyridazine **318** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) was placed in an adapted round-bottom flask which was flushed with argon *in vacuo*. THF (0.1 M) was then added and the mixture was cooled to -78 °C before dropwise addition of *sec*-butyllithium (0.71 mL, 0.78 mmol, 2.5 eq., 1.10 M in cyclohexane). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 45 min. Water (10 mL) was then

added to the mixture before warming up to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/Acetone 90:10) afforded the ene-carbamate **327** (53 mg, 53% yield).

Data for **327**.



327

C₁₆H₂₆N₂O₅
MW: 326.39

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*S*,5*S*,6*R*)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-ene-2,5-diyl)dicarbamate

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (s, 1H, NH), 5.62 (m, 1H, CH 2), 4.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH 4), 3.50 (m, 1H, CH 5 or 6), 3.39 (m, 1H, CH 5 or 6), 2.33 (ddd, *J* = 2.1, 6.1, 17.0 Hz, 1H, CH₂ 3), 2.09 (ddd, *J* = 2.0, 7.2, 17.0 Hz, 1H, CH₂ 3), 1.45 (s, 9H, CH₃ 9 or 12), 1.42 (s, 9H, CH₃ 12 or 9)

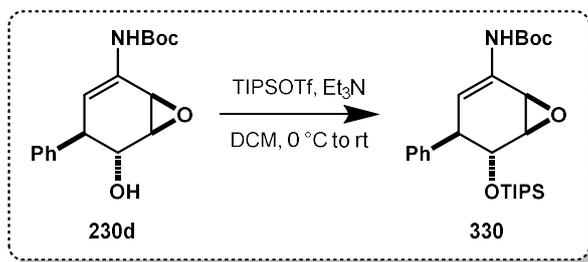
* **¹³C NMR** (90 MHz, CDCl₃) δ 155.3 (CO 7 or 10), 153.3 (CO 7 or 10), 130.7 (C_q 1), 109.0 (CH₂), 80.8 (C_q 8 or 11), 79.9 (C_q 8 or 11), 55.4 (CH 5 or 6), 49.2 (CH 5 or 6), 43.1 (CH 4), 28.5 (CH₃ 9 or 12), 28.4 (CH₃ 9 or 12), 26.2 (CH₂ 3)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 327.1914 [M+H]⁺, found: 327.1911

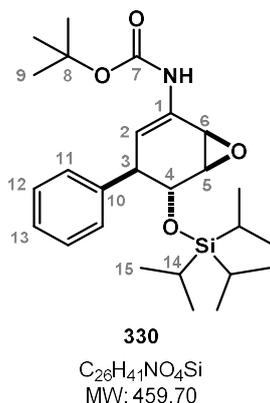
* **R_f** = 0.21 (PE/EtOAc 85:15)

* **Physical state** – Colourless oil

4. Substrates Functionalisation

Compound **330**.

To a solution of alcohol **230d** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) in DCM (1 mL) at 0 °C was added Et₃N (0.067 mL, 0.48 mmol, 3.0 eq.) followed by TIPSOTf (0.13 mL, 0.48 mmol, 3.0 eq.) and the mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The mixture was then allowed to slowly warm to ambient temperature and was quenched with sat. NH₄Cl (10 mL), extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organics were washed with sat. NaCl (5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to provide the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/Et₂O 95:5) afforded the desired protected product **330** (28 mg, 38% yield) as a light yellow oil.

Data for **330**.

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-phenyl-5-((triisopropylsilyl)oxy)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.31 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 6.20 (brs, 1H, NH), 5.69 (brs, 1H, CH 2), 4.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH 4), 3.70 (dd, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 1H, CH 3), 3.52–3.56 (m, 2H, CH 5 and 6), 1.50 (s, 9H, CH₃ 9), 1.08 (s, 3H, CH 14), 0.96–0.99 (m, 18H, CH₃ 15)

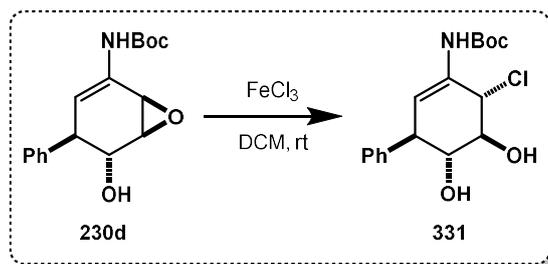
* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (CO 7), 142.6 (C_q 10), 131.7 (C_q 1), 129.1 (CH 11 or 12), 128.3 (CH 11 or 12), 126.8 (CH 13), 114.7 (CH 2), 80.8 (C_q 8), 73.2 (CH 4), 59.3 (CH 5 or 6), 49.6 (CH 5 or 6), 49.3 (CH 3), 28.4 (CH₃ 9), 18.0 (CH₃ 15), 17.8 (CH 14), 12.4 (CH₃ 15)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 460.2878 [M+H]⁺, found: 460.2853

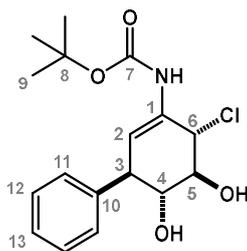
* **R_f** = 0.16 (PE/Et₂O 92:8)

* **Physical state** – Light yellow oil

Compound 331.



To a solution of enecarbamate **230d** (150 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (5 mL) was added FeCl_3 (80 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) at rt for 45 min. Reaction was then quenched with water (5 mL) and stirred for 1 h, before being extracted with DCM (3x5 mL). The combined organic fractions were washed with water (5 mL), brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to provide the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/Acetone 80:20) afforded the chlorinated product **331** (36 mg, 22% yield) as a yellow oil.

Data for **331**.**331**

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$
MW: 339.82

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-chloro-5,6-dihydroxy-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)carbamate

* $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21–7.34 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 6.07 (brs, 1H, NH), 5.92 (brs, 1H, CH 2), 4.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH 6), 3.97 (dd, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 1H, CH 5), 3.88 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH 4), 3.41 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H, CH 3), 3.06 (brs, 2H, OH), 1.47 (s, 9H, CH_3 9)

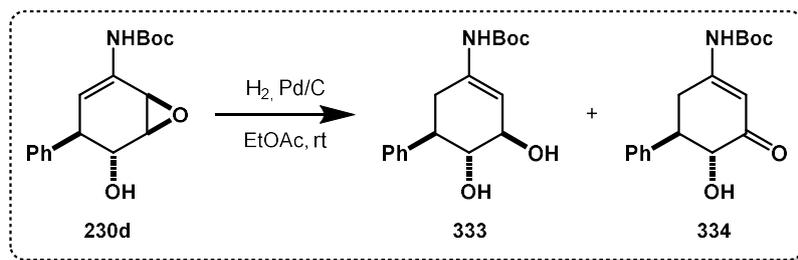
* $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.0 (CO 7), 141.9 (C_q 10), 131.1 (C_q 1), 128.8 (CH 11 or 12), 128.5 (CH 11 or 12), 127.3 (CH 13), 117.0 (CH 2), 81.0 (C_q 8), 73.1 (CH 4), 71.4 (CH 5), 61.2 (CH 6), 49.5 (CH 3), 28.4 (CH_3 9)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 362.1130 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 362.1119

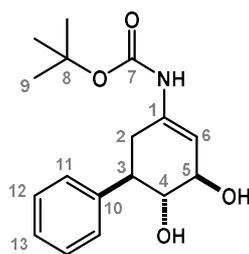
* **Rf** = 0.10 (PE/Acetone 80:20)

* **Physical state** – Yellow oil

Compound 333.



Enecarbamate **230d** (130 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.) and palladium on carbon (37 mg, 0.034 mmol, 0.08 eq.) were charged in a flask and flushed with argon. 4 mL of EtOAc was added to the flask and the reaction mixture was bubbled with hydrogen for 2 h at rt. The reaction was then filtered through a path of Celite[®] and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by silica gel column chromatography (PE/Acetone 80:20) afforded the two rearrangement products **333** (40 mg, 31% yield) and **334** (18 mg, 14% yield).

Data for 333.**333**

$C_{17}H_{23}NO_4$
MW: 305.37

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dihydroxy-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)carbamate

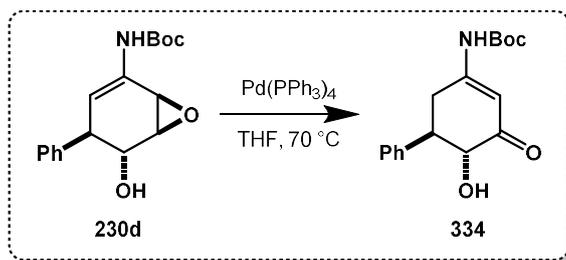
* **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.33 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 5.86 (s, 1H, NH), 5.66 (s, 1H, CH 6), 3.86 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH 4), 3.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH 5), 3.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH 3), 2.92 (brs, 1H, OH), 2.50 (dd, *J* = 16.6, 6.3 Hz, 1H, CH₂ 2), 2.38 (dd, *J* = 16.5, 10.5 Hz, 1H, CH₂ 2), 1.47 (s, 9H, CH₃ 9)

* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (CO 7), 142.8 (C_q 10), 130.2 (C_q 1), 128.6 (CH 11 or 12), 128.5 (CH 11 or 12), 127.0 (CH 13), 110.3 (CH 6), 80.4 (C_q 8), 78.0 (CH 5), 70.5 (CH 4), 48.9 (CH 3), 35.5 (CH₂ 2), 28.4 (CH₃ 9)

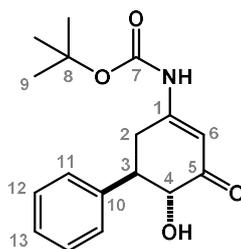
* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 328.1519 [M+Na]⁺, found: 328.1509

* **R_f** = 0.22 (PE/Acetone 70:30)

* **Physical state** – White powder

Compound 334.


Enecarbamate **230d** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol, 0.08 eq.) were charged in a flask and flushed with argon. 3 mL of THF was added to the flask and the reaction mixture was stirred at 70 °C overnight. Reaction was then quenched with water (5 mL) and extracted with DCM (3x5 mL). The combined organic fractions were washed with water (5 mL), brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to provide the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/EtOAc 80:20) afforded the α,β -unsaturated ketone **334** (81 mg, 81% yield) as a colourless oil.

Data for 334.

334

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
MW: 303.36

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*R*,6*R*)-6-hydroxy-5-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)carbamate

* **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29–7.40 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 6.73 (s, 1H, NH), 6.55 (s, 1H, CH 6), 4.35 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH 4), 3.98 (s, 1H, OH), 3.18 (dt, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H, CH 3), 2.83 (dd, $J = 17.7, 12.1$ Hz, 1H, CH_2 2), 2.67 (dd, $J = 17.7, 3.8$ Hz, 1H, CH_2 2), 1.51 (s, 9H, CH_3 9)

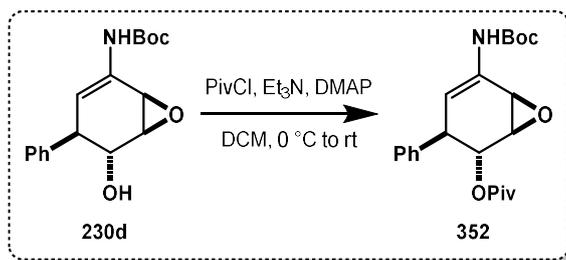
* **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 198.4 (CO 5), 155.7 (CO 7), 150.9 (C_q 1), 140.0 (C_q 10), 129.0 (CH 11), 127.6 (CH 12 and 13), 106.0 (CH 6), 82.2 (C_q 8), 74.6 (CH 4), 47.7 (CH 3), 36.5 (CH_2 2), 28.2 (CH_3 9)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 326.1363 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 326.1347

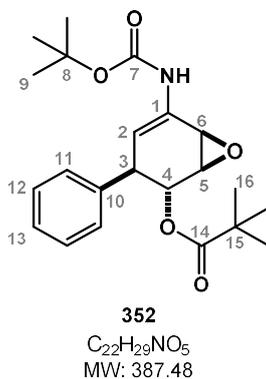
* **Rf** = 0.46 (PE/Acetone 70:30)

* **Physical state** – Colourless oil

Compound 352.



To a solution of alcohol **230d** (1 g, 3.30 mmol, 1.0 eq.), Et₃N (0.67 mL, 4.95 mmol, 1.5 eq.) and DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 0.05 eq.) in 8 mL of DCM was added dropwise pivaloyl chloride (0.61 mL, 3.30 mmol, 1.0 eq.) at 0 °C. After addition, the reaction was brought to room temperature and stirred for 4 h. The reaction was then quenched by adding NH₄Cl, and biphasic mixture was separated. Sat. aqueous NaHCO₃ was added and stirred for 30 min. After separation of the mixture, it was washed with NaHCO₃ (3x) and with brine (2x). Organic fraction was then dried on Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to provide the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/Acetone 95:5) afforded the protected product **352** (946 mg, 79% yield) as a white powder.

Data for 352.

IUPAC name – (1*S*,2*R*,3*R*,6*R*)-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl pivalate

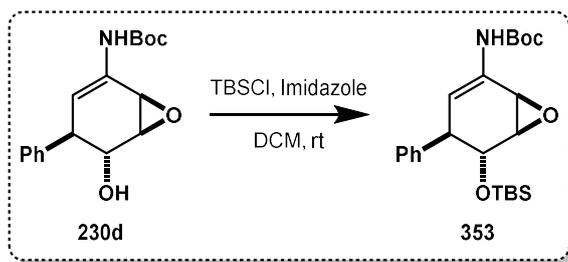
* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (brs, 2H, CH 11 or 12), 7.27 (brs, 2H, CH 11 or 12), 7.19–7.24 (m, 1H, CH 13), 6.63 (s, 1H, NH), 5.79 (brs, 1H, CH 2), 5.17 (dd, *J* = 5.5, 1.8 Hz, 1H, CH 4), 3.79 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH 3), 3.56 (dd, *J* = 4.1, 1.4 Hz, 1H, CH 5), 3.45 (brs, 1H, CH 6), 1.50 (s, 9H, CH₃ 9), 1.16 (s, 9H, CH₃ 16)

* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 177.6 (CO 14), 153.0 (CO 7), 141.2 (C_q 10), 131.8 (C_q 1), 128.7 (CH 11 or 12), 128.3 (CH 11 or 12), 126.9 (CH 13), 112.3 (CH 2), 80.7 (C_q 8), 72.1 (CH 4), 56.1 (CH 6), 48.8 (CH 5), 45.2 (CH 3), 38.7 (C_q 15), 28.3 (CH₃ 9), 27.0 (CH₃ 16)

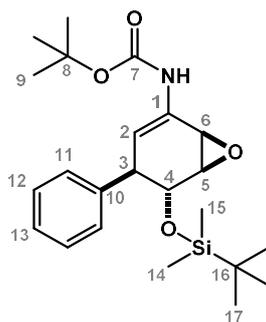
* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 388.2118 [M+H]⁺, found: 388.2089

* **R_f** = 0.27 (PE/EtOAc 90:10)

* **Physical state** – White powder

Compound 353.


To a solution of alcohol **230d** (1 g, 3.30 mmol, 1.0 eq.) in DCM (15 mL) at rt was added imidazole (348 mg, 5.12 mmol, 1.6 eq.) and TBSCl (646 mg, 4.29 mmol, 1.3 eq.). The mixture was stirred at rt overnight before it was quenched with sat. NaHCO_3 (to dissolve the solid, 10 mL) and extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic fractions were washed with sat. NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to provide the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/Acetone 95:5) afforded the protected product **353** (969 mg, 75% yield) as a white powder.

Data for 353.

353

$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$
MW: 417.62

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl)carbamate

* **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19–7.31 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 6.71 (brs, 1H, NH), 5.76 (brs, 1H, CH 2), 3.78 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H, CH 4), 3.65 (dd, $J = 8.3, 3.0$ Hz, 1H, CH 3), 3.52 (dd, $J = 4.3, 0.9$ Hz, 1H, CH 6), 3.47 (dd, $J = 1.3, 4.3$ Hz, 1H, CH 5), 1.51 (s, 9H, CH_3 9), 0.83 (s, 9H, CH_3 17), -0.12 (s, 3H, CH_3 14 or 15), -0.34 (s, 3H, CH_3 14 or 15)

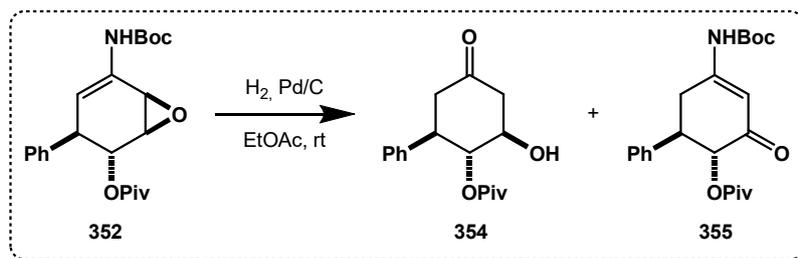
* **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 152.9 (CO 7), 142.6 (C_q 10), 132.2 (C_q 1), 128.9 (CH 11 or 12), 128.2 (CH 11 or 12), 126.8 (CH 13), 115.1 (CH 2), 80.6 (C_q 8), 74.0 (CH 4), 59.5 (CH 5 or 6), 49.4 (CH 5 or 6), 48.8 (CH 3), 28.4 (CH_3 9), 25.8 (CH_3 17), 18.0 (C_q 16), -5.2 (CH_3 14 or 15), -5.6 (CH_3 14 or 15)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 418.2408 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 418.2391

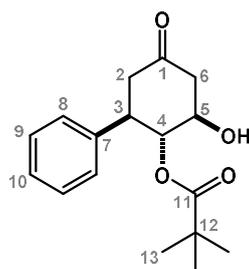
* **Rf** = 0.20 (PE/Acetone 90:10)

* **Physical state** – White powder

Compound 354.



O-Pivaloyl enecarbamate **352** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) and palladium on carbon (22 mg, 0.021 mmol, 0.08 eq.) were charged in a flask and flushed with argon. 2.5 mL of EtOAc was added to the flask and reaction mixture was bubbled with hydrogen for 20 min at rt. The reaction was then filtered through a path of Celite[®] and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by silica gel column chromatography (PE/Acetone 90:10) afforded the two products **354** (30 mg, 40% yield) and **355** (17 mg, 17% yield).

Data for 354.

354
C₁₇H₂₂O₄
MW: 290.36

IUPAC name – (1*R*,2*R*,6*R*)-2-hydroxy-4-oxo-6-phenylcyclohexyl pivalate

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.36 (m, 5H, CH 8, 9 and 10), 5.46 (dd, *J* = 10.8, 8.7 Hz, 1H, CH 4), 3.97–4.06 (m, 1H, CH 5), 3.03–3.13 (m, 1H, CH 3), 2.93 (ddd, *J* = 14.6, 5.6, 2.5 Hz, 1H, CH₂ 2 or 6), 2.71–2.84 (m, 2H, CH₂ 2 and 6), 2.61 (ddd, *J* = 14.7, 4.4, 2.5 Hz, 1H, CH₂ 2 or 6), 1.45 (brs, 1H, OH), 0.92 (s, 9H, CH₃ 13)

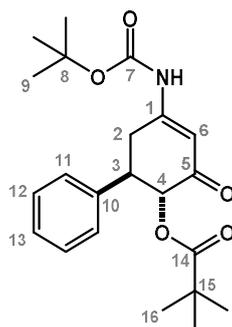
* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 205.7 (CO 1), 179.0 (CO 11), 139.2 (C_q 7), 128.8 (CH 8 or 9), 127.7 (CH 8 or 9), 127.6 (CH 10), 78.2 (CH 4), 71.5 (CH 5), 48.1 (CH₂ 2 or 6), 46.9 (CH₂ 2 or 6), 44.1 (CH 3), 38.8 (C_q 12), 26.8 (CH₃ 13)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 313.1410 [M+Na]⁺, found: 313.1401

* **R_f** = 0.26 (PE/Acetone 80:20)

* **Physical state** – White powder

Data for **355**.



355

C₂₂H₂₉NO₅
MW: 387.48

IUPAC name – (1*S*,2*R*,3*R*,6*R*)-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl pivalate

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.35 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 6.71 (brs, 1H, NH), 6.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH 6), 5.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, CH 4), 3.52 (td, *J* = 12.5, 5.2 Hz, 1H, CH 3), 3.00 (ddd, *J* = 17.7, 11.4, 1.8 Hz, 1H, CH₂ 2), 2.88 (dd, *J* = 17.7, 5.3 Hz, 1H, CH₂ 2), 1.50 (s, 9H, CH₃ 9), 0.99 (s, 9H, CH₃ 16)

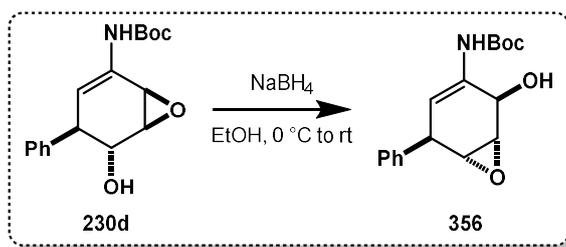
* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 192.5 (CO 5), 177.6 (CO 14), 154.2 (CO 7), 151.0 (C_q 1), 139.2 (C_q 10), 128.8 (CH 11 or 12), 127.6 (CH 11 or 12 and 13), 108.1 (CH 6), 82.7 (C_q 8), 75.0 (CH 4), 45.4 (CH 3), 38.7 (C_q 15), 36.3 (CH₂ 2), 28.3 (CH₃ 9), 27.0 (CH₃ 16)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 388.2119 [M+H]⁺, found: 388.2106

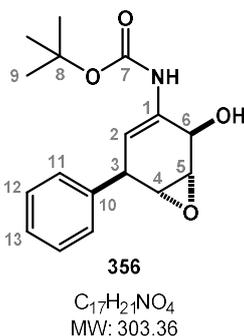
* **R_f** = 0.35 (PE/Acetone 80:20)

* **Physical state** – White powder

Compound 356.



To a solution of enecarbamate **230d** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.) in ethanol (3 mL) was added sodium borohydride (19 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq.) at 0 °C. After addition, the reaction was brought to room temperature and stirred 6 h. Even if the starting material was not fully converted, the reaction was quenched with water. DCM was added and biphasic mixture was separated. The aqueous fraction was extracted with DCM (3x20 mL) and the combined organic fractions were washed with sat. aqueous NH_4Cl , brine and was then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to provide the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/Acetone 90:10) afforded the switching epoxide product **356** (35 mg, 35% yield) as a white powder.

Data for 356.

IUPAC name – *tert*-butyl ((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-hydroxy-5-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl)carbamate

* **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.47 (m, 2H, CH 11 or 12), 7.34–7.39 (m, 2H, CH 11 or 12), 7.26–7.31 (m, 1H, CH 13), 6.45 (brs, 1H, NH), 5.34 (brs, 1H, OH), 5.13 (dd, $J = 5.7, 1.1$ Hz, 1H, CH 2), 4.85 (brs, 1H, CH 6), 3.92 (dd, $J = 5.6, 1.1$ Hz, 1H, CH 3), 3.54–3.56 (m, 1H, CH 4 or 5), 3.26–3.28 (m, 1H, CH 4 or 5), 1.49 (s, 9H, CH_3 9)

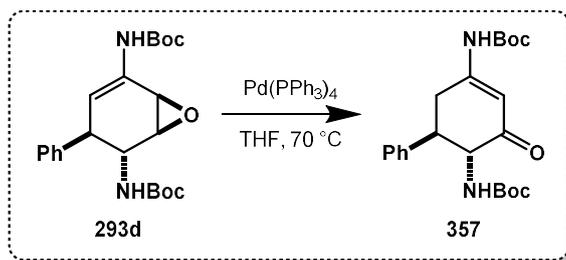
* **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 154.5 (CO 7), 139.6 (C_q 10), 132.5 (C_q 1), 129.0 (CH 11 or 12), 128.9 (CH 11 or 12), 127.5 (CH 13), 110.5 (CH 2), 81.4 (C_q 8), 64.3 (CH 6), 54.8 (CH 4 or 5), 54.2 (CH 4 or 5), 42.4 (CH 3), 28.3 (CH_3 9)

* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 304.1543 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 304.1538

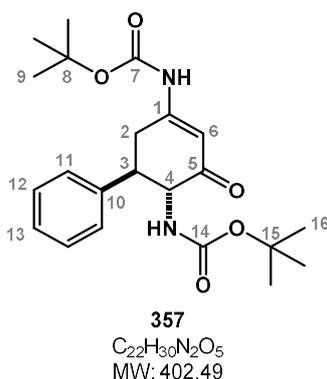
* **Rf** = 0.32 (PE/Acetone 80:20)

* **Physical state** – White powder

Compound 357.



Enecarbamate **293d** (32 mg, 0.080 mmol, 1.0 eq.) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8 mg, 0.0064 mmol, 0.08 eq.) were charged in a flask and flushed with argon. 1 mL of THF was added to the flask and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 2 h. Reaction was then quenched with water (5 mL) and extracted with DCM (3x5 mL). The combined organic fractions were washed with water (5 mL), brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to provide the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/EtOAc 80:20) afforded the α,β -unsaturated ketone **357** (23 mg, 72% yield) as a colourless oil.

Data for 357.

IUPAC name – di-*tert*-butyl ((1*R*,2*R*)-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2,5-diyl)dicarbamate

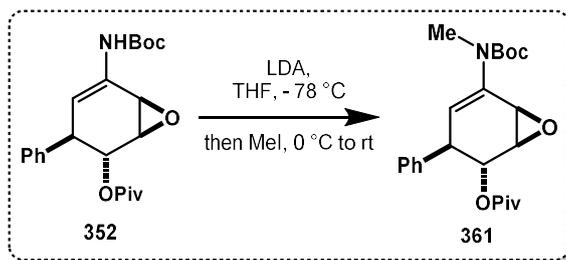
* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.34 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 6.67 (s, 1H, NH), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CH 6), 4.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.50 (bdt, J = 10.1 Hz, 1H, CH 4), 3.22 (dt, J = 4.2, 11.8 Hz, 1H, CH 3), 3.02 (ddd, J = 1.8, 11.8, 17.5 Hz, 1H, CH_2 2), 2.77 (dd, J = 4.3, 17.5 Hz, 1H, CH_2 2), 1.48 (s, 9H, CH_3 9 or 16), 1.24 (s, 9H, CH_3 9 or 16)

* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 195.5 (CO 5), 155.8 (CO 7 or 14), 154.5 (CO 7 or 14), 151.0 (C_q 1), 139.7 (C_q 10), 128.6 (CH 11 or 12), 128.2 (CH 11 or 12), 127.4 (CH 13), 108.2 (CH 6), 82.6 (C_q 8 or 15), 79.5 (C_q 8 or 15), 59.4 (CH 4), 47.2 (CH 3), 36.8 (CH_2 2), 28.2 (CH_3 9 and 16)

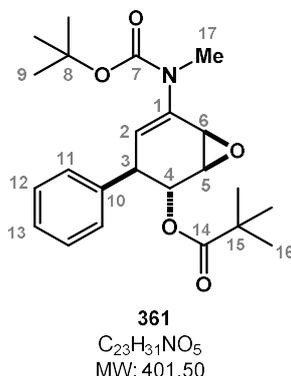
* **HRMS** m/z (ESI) calcd. for: 403.2227 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 403.2213

* **R_f** = 0.23 (PE/EtOAc 70:30)

* **Physical state** – Colourless oil

Compound 361.


A solution of *O*-Pivaloyl enecarbamate **352** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) in THF (3 mL) was cooled to -78 °C. A solution of lithium diisopropylamide (0.21 mL, 0.31 mmol, 1.2 eq., 1.5 M in THF/heptane/ethylbenzene) was added to the reaction mixture and was stirred at this temperature for 30 min before addition of methyl iodide (0.019 mL, 0.31 mmol, 1.2 eq.). The mixture was then stirred at -78 °C for 1 h and at 0 °C for 30 min. Reaction was then quenched with water (10 mL), extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic fractions were washed with sat. NaCl, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to provide the crude mixture. Purification of the residue by silica gel column chromatography (PE/Acetone 95:5) afforded the *N*-methylated product **361** (58 mg, 56% yield).

Data for 361.


IUPAC name – (1*S*,2*R*,3*R*,6*R*)-5-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl pivalate

* **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.35 (m, 5H, CH 11, 12 and 13), 5.56 (dd, *J* = 5.6, 1.7 Hz, 1H, CH 2), 5.33 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH 4), 3.77 (brs, 1H, CH 3), 3.53 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.47 (brs, 1H, CH 5 or 6), 3.20 (s, 3H, CH₃ 17), 1.54 (s, 9H, CH₃ 9), 1.21 (s, 9H, CH₃ 16)

* **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 177.8 (CO 14), 154.3 (CO 7), 140.6 (C_q 1 or 10), 139.6 (C_q 1 or 10), 129.1 (CH 11 or 12), 128.3 (CH 11 or 12), 127.1 (CH 13), 119.2 (CH 2), 81.1 (C_q 8), 71.3 (CH 4), 55.9 (CH 5), 50.2 (CH 6), 45.7 (CH 3), 38.9 (C_q 15), 37.0 (CH₃ 17), 28.5 (CH₃ 9), 27.1 (CH₃ 16)

* **HRMS** *m/z* (ESI) calcd. for: 402.2275 [M+H]⁺, found: 402.2259

* **R_f** = 0.31 (PE/Acetone 90:10)

* **Physical state** – Light yellow oil

5. X-Ray Analysis of Compound **301**

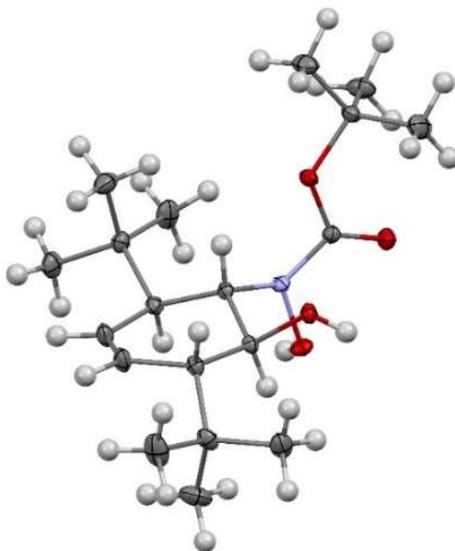


Figure 14: An ORTEP drawing of compound **301** – Thermal ellipsoids are shown at the 30% level

X-ray diffraction data for compound **301** were collected by using a Kappa X8 APPEX II Bruker diffractometer with graphite-monochromated MoK α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 200K. For compounds, the temperature of the crystal was maintained at the selected value by means of a 700 series Cryostream cooling device to within an accuracy of $\pm 1\text{K}$. The data were corrected for Lorentz polarization, and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97 and refined against F^2 by full-matrix least-squares techniques using SHELXL-2018²²² with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.²²³

The crystal data collection and refinement parameters are given in **table 13**.

CCDC 2242037 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Table 13: Crystallographic data and structure refinement details

Compound	301
CCDC	2242037
Empirical Formula	C ₁₉ H ₃₅ N O ₄
<i>M_r</i>	341.48
Crystal size, mm ³	0.02 x 0.09 x 0.28
Crystal system	triclinic
Space group	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	6.1122(6)
<i>b</i> , Å	12.6271(14)
<i>c</i> , Å	13.7702(15)
α , °	108.752(6)
β , °	101.746(6)
γ , °	93.119(5)
Cell volume, Å ³	977.02(18)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	2 ; 1
<i>T</i> , K	200(1)
Radiation type ; wavelength Å	MoK α ; 0.71073
<i>F</i> ₀₀₀	376
μ , mm ⁻¹	0.080
range, °	1.606 - 31.579
Reflection collected	32 998
Reflections unique	6 382
<i>R</i> _{int}	0.0365
GOF	1.059
Refl. obs. (<i>I</i> >2(<i>I</i>))	4 678
Parameters ; restraints	228 ; 0
w <i>R</i> ₂ (all data)	0.1353
<i>R</i> value (<i>I</i> >2(<i>I</i>))	0.0480
Largest diff. peak and hole (e ⁻ .Å ⁻³)	0.349 ; -0.244

RÉFÉRENCES

- (1) Campagne, R.; Schäkel, F.; Guillot, R.; Alezra, V.; Kouklovsky, C. *Org. Lett.* **2018**, *20* (7), 1884–1887.
- (2) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460* (1), 98–122.
- (3) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1668–1698.
- (4) Tietze, L. F.; Ketschau, G. Hetero Diels-Alder Reactions in Organic Chemistry. In *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I*; Metz, P., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 1997; pp 1–120.
- (5) Weinreb, S. M.; Staib, R. R. *Tetrahedron* **1982**, *38* (21), 3087–3128.
- (6) Gresham, T. L.; Steadman, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (2), 737–738.
- (7) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (44), 7831–7834.
- (8) Kerwin, J. F.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (37), 3739–3742.
- (9) Danishefsky, S.; Kitahara, T.; McKee, R.; Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (21), 6715–6717.
- (10) McKay, W. R.; Proctor, G. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, No. 0, 2443–2450.
- (11) Friedrich, K.; Gallmeier, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (31), 2971–2972.
- (12) Yamamoto, H.; Kawasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80* (4), 595–607.
- (13) Paquette, L. A.; Branan, B. M.; Rogers, R. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (6), 1852–1855.
- (14) Gillis, B. T.; Hagarty, J. D. *J. Org. Chem.* **1967**, *32* (2), 330–333.
- (15) Sheppard, W. A.; Webster, O. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (8), 2695–2697.
- (16) Ahern, M. F.; Leopold, A.; Beadle, J. R.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (2), 548–554.
- (17) Ahern, M. F.; Gokel, G. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, No. 22, 1019–1020.
- (18) Cohen, S. G.; Zand, Robert. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (4), 586–591.
- (19) Pirsch, J.; Jörgl, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, *68* (7), 1324–1330.
- (20) Franzus, B. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (11), 2954–2960.
- (21) Bodnar, B. S.; Miller, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (25), 5630–5647.
- (22) Wichterle, O. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1947**, *12*, 292–304.
- (23) Kirby, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6* (1), 1–24.
- (24) Hall, A.; Bailey, P. D.; Rees, D. C.; Rosair, G. M.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, No. 3, 329–342.
- (25) Calvet, G.; Dussaussois, M.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C. *Org. Lett.* **2004**, *6* (14), 2449–2451.
- (26) Calvet, G.; Guillot, R.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (24), 4395–4401.
- (27) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, No. 6, 535–551.
- (28) Eschenbrenner-Lux, V.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (42), 11146–11157.
- (29) Vermeeren, P.; Hamlin, T. A.; Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (15), 6201–6206.
- (30) Oelke, A. J.; France, D. J.; Hofmann, T.; Wuitschik, G.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28* (8), 1445–1471.
- (31) Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (6), 1466–1526.
- (32) Kawasaki, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (51), 16482–16483.
- (33) Liu, B.; Li, K.-N.; Luo, S.-W.; Huang, J.-Z.; Pang, H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (9), 3323–3326.
- (34) Liu, B.; Liu, T.-Y.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2014**, *16* (23), 6164–6167.
- (35) Momiyama, N.; Tabuse, H.; Noda, H.; Yamanaka, M.; Fujinami, T.; Yamanishi, K.; Izumiseki, A.; Funayama, K.; Egawa, F.; Okada, S.; Adachi, H.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (35), 11353–11359.
- (36) Felber, H.; Kresze, G.; Braun, H.; Vasella, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (47), 5381–5382.
- (37) Felber, H.; Kresze, G.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69* (5), 1137–1146.
- (38) Flower, K. R.; Lightfoot, A. P.; Wan, H.; Whiting, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, No. 18, 2058–2064.

- (39) Lightfoot, A. P.; Pritchard, R. G.; Wan, H.; Warren, J. E.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2002**, No. 18, 2072–2073.
- (40) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, No. 9, 2031–2043.
- (41) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (13), 4128–4129.
- (42) Jana, C. K.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (34), 6542–6544.
- (43) Jana, C. K.; Grimme, S.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (36), 9078–9084.
- (44) Li, J.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (10), 1657–1659.
- (45) Lu, Y.; Zhou, Y.; Zhang, J.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (1), 186–191.
- (46) Dumoulin, A.; Masson, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (21), 10154–10159.
- (47) Pous, J.; Courant, T.; Bernadat, G.; Iorga, B. I.; Blanchard, F.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (37), 11950–11953.
- (48) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Schuld, C. L.; Kallio, R. E. *Biochem.* **1968**, *7* (11), 3795–3802.
- (49) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Hand, M. V.; Grocock, M. R.; Kerley, N. A.; Dalton, H.; Chima, J.; Sheldrake, G. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, No. 11, 974–976.
- (50) Boyd, D. R.; Sheldrake, G. N. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15* (3), 309–324.
- (51) Lewis, S. E. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (22), 2821–2830.
- (52) Taher, E. S.; Banwell, M. G.; Buckler, J. N.; Yan, Q.; Lan, P. *Chem. Rec.* **2018**, *18* (2), 239–264.
- (53) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Synlett* **2009**, No. 5, 685–703.
- (54) Jenkins, G. N.; Ribbons, D. W.; Widdowson, D. A.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, No. 20, 2647–2655.
- (55) Łysek, R.; Vogel, P. *Tetrahedron* **2006**, *62* (12), 2733–2768.
- (56) Hudlicky, T.; Rinner, U.; Gonzalez, D.; Akgun, H.; Schilling, S.; Siengalewicz, P.; Martinot, T. A.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (25), 8726–8743.
- (57) Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F.; Pettit, G. R.; Groszek, G.; Hollingshead, M.; Kirsí, J. J.; Shannon, W. M.; Schubert, E. M.; DaRe, J.; Ugarkar, B.; Ussery, M. A.; Phelan, M. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55* (11), 1569–1581.
- (58) Fitzgerald, D. B.; Hartwell, J. L.; Leiter, J. J. *Natl. Cancer Inst.* **1958**, *20* (4), 763–774.
- (59) Jimenez, A.; Santos, A.; Alonso, G.; Vazquez, D. *Biochim. Biophys. Acta, Nucleic Acids Protein Synth.* **1976**, *425* (3), 342–348.
- (60) Borra, S.; Lapinskaite, R.; Kempthorne, C.; Liscombe, D.; McNulty, J.; Hudlicky, T. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81* (6), 1451–1459.
- (61) Kuo, C. H.; Wendler, N. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (22), 2291–2294.
- (62) Werbitzky, O.; Klier, K.; Felber, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1990**, No. 3, 267–270.
- (63) Schürle, K.; Beier, B.; Piepersberg, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, No. 10, 2407–2412.
- (64) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (43), 6077–6080.
- (65) Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivo, H. F.; Andersen, C.; Nugent, T.; Price, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, No. 12, 2907–2917.
- (66) Okumura, M.; Sarlah, D. *Synlett* **2018**, *29* (07), 845–855.
- (67) Pilgrim, S.; Kociok-Köhn, G.; Lloyd, M. D.; Lewis, S. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (16), 4799–4801.
- (68) Griffen, J. A.; White, J. C.; Kociok-Köhn, G.; Lloyd, M. D.; Wells, A.; Arnot, T. C.; Lewis, S. E. *Tetrahedron* **2013**, *69* (29), 5989–5997.
- (69) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (3), 1195–1220.
- (70) Hudlicky, T. Synthesis of Conduritol Epoxides and Aziridines and Methods of Using Such to Synthesize Higher Disaccharides. WO1995035303A1, December 28, 1995.
- (71) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (24), 9694–9696.
- (72) Vshyvenko, S.; W’Giorgis, Z.; Weber, A.; Neverova, N.; Hedberg, B.; Hudlicky, T. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (1), 83–87.
- (73) Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (16), 3077–3080.
- (74) Myers, A. G.; Zheng, B. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37* (28), 4841–4844.
- (75) Lapinskaite, R.; Ghavre, M.; Rintelmann, C. L.; Bedard, K.; Paz, H. E. D.; Hudlicky, T. *Synlett* **2017**, *28* (20), 2896–2900.

- (76) Hudlicky, T.; R. Adams, D.; Van Kempen, J.; R. Hudlicky, J. *Heterocycles* **2014**, *88* (2), 1255.
- (77) Hudlicky, T. *ACS Omega* **2018**, *3* (12), 17326–17340.
- (78) Vogel, E.; Günther, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6* (5), 385–401.
- (79) Vogel, E.; Böll, W. A.; Günther, H. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6* (10), 609–615.
- (80) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Clarke, D. A. *Chem. Commun.* **1996**, No. 1, 45–46.
- (81) Vogel, E.; Schubart, R.; Böll, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3* (7), 510–510.
- (82) Gillard, J. R.; Newlands, M. J.; Bridson, J. N.; Burnell, D. J. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1337–1343.
- (83) Siddiqi, Z.; Wertjes, W. C.; Sarlah, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (22), 10125–10131.
- (84) Kasperek, G. J.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (1), 198–202.
- (85) Bruice, T. C.; Bruice, P. Y. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9* (10), 378–384.
- (86) Bertozzi, F.; Crotti, P.; Moro, F. D.; Feringa, B. L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Chem. Commun.* **2001**, No. 24, 2606–2607.
- (87) Jeffrey, A. M.; Yeh, H. J. C.; Jerina, D. M.; DeMarinis, R. M.; Foster, C. H.; Piccolo, D. E.; Berchtold, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (22), 6929–6937.
- (88) Foster, C. H.; Berchtold, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (22), 7939–7939.
- (89) Cossu, S.; Battaglia, S.; De Lucchi, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (12), 4162–4163.
- (90) Henderson, A. P.; Mutlu, E.; Leclercq, A.; Bleasdale, C.; Clegg, W.; Henderson, R. A.; Golding, B. T. *Chem. Commun.* **2002**, No. 17, 1956–1957.
- (91) Rastetter, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (20), 6350–6353.
- (92) Seçen, H.; Sütbeyaz, Y.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (9), 1323–1326.
- (93) Matías, D. M.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (8), 4859–4866.
- (94) Kouklovsky, C.; Vincent, G. 8.14 Reduction of NN, N–N, N–O, and O–O Bonds. In *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)*; Knochel, P., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2014; pp 493–534.
- (95) Kwart, Harold.; King, Kenneth. *Chem. Rev.* **1968**, *68* (4), 415–447.
- (96) Ripoll, J. L.; Rouessac, A.; Rouessac, F. *Tetrahedron* **1978**, *34* (1), 19–40.
- (97) Ichihara, A. *Synthesis* **1987**, *1987* (03), 207–222.
- (98) Stajer, G.; Csende, F.; Fulop, F. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7* (14), 1423–1432.
- (99) Reinhoudt, D. N.; Kouwenhoven, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15* (25), 2163–2166.
- (100) Schmidt, V. A.; Alexanian, E. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (5), 1672–1674.
- (101) Miyabe, H.; Fujii, K.; Naito, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (2), 381–390.
- (102) LeBel, N. A.; Ojha, N. D.; Menke, J. R.; Newland, R. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (18), 2896–2898.
- (103) Vincent, G.; Guillot, R.; Kouklovsky, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (6), 1350–1353.
- (104) Chiara, J. L.; Destabel, C.; Gallego, P.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (1), 359–360.
- (105) Keck, G. E.; Wager, T. T.; McHardy, S. F. *Tetrahedron* **1999**, *55* (40), 11755–11772.
- (106) Kurosaki, Y.; Shirokane, K.; Oishi, T.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2012**, *14* (8), 2098–2101.
- (107) Gong, J.; Lin, G.; Sun, W.; Li, C.-C.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (47), 16745–16746.
- (108) Cesario, C.; Tardibono, L. P. Jr.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (1), 448–451.
- (109) Morozov, D. A.; Kirilyuk, I. A.; Gatilov, Y. V.; Bagryanskaya, I. Y.; Bozhko, J. Y.; Komarov, D. A.; Grigor'ev, I. A. *Synthesis* **2010**, *2010* (02), 343–348.
- (110) Yus, M.; Radivoy, G.; Alonso, F. *Synthesis* **2001**, *2001* (06), 0914–0918.
- (111) Mill, S.; Hootelé, C. *Can. J. Chem.* **1996**, *74* (12), 2434–2443.
- (112) Keck, G. E.; Fleming, S.; Nickell, D.; Weider, P. *Synth. Comm.* **1979**, *9* (4), 281–286.
- (113) Li, F.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (14), 5221–5227.
- (114) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (23), 3351–3354.
- (115) Lee, W.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (13), 4516–4519.
- (116) Sancibrao, P.; Karila, D.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (12), 4333–4336.
- (117) Lathbury, D.; Gallagher, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (50), 6249–6252.
- (118) Oppolzer, W.; Petrzilka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (21), 6722–6723.
- (119) Mellor, J. M.; Smith, N. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, No. 0, 2927–2931.
- (120) Bataille, P.; Paterne, M.; Brown, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9* (12), 2181–2192.

- (121) Guerra, F. M.; Mish, M. R.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2* (26), 4265–4267.
- (122) Bournaud, C.; Chung, F.; Luna, A. P.; Pasco, M.; Errasti, G.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Synthesis* **2009**, No. 6, 869–887.
- (123) Enders, D.; Díez, E.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Muñoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (17), 6329–6336.
- (124) Denmark, S. E.; Nicaise, O.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (25), 6219–6223.
- (125) Ding, H.; Friestad, G. K. *Org. Lett.* **2004**, *6* (4), 637–640.
- (126) Kobayashi, S.; Hirabayashi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (29), 6942–6943.
- (127) Enders, D.; Funabiki, K. *Org. Lett.* **2001**, *3* (10), 1575–1577.
- (128) Friestad, G. K.; Ding, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (23), 4491–4493.
- (129) Zhang, Y.; Tang, Q.; Luo, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (13), 4977–4982.
- (130) Galvani, G.; Calvet, G.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (6), 1063–1070.
- (131) Galvani, G.; Lett, R.; Kouklovsky, C. *Synlett* **2015**, *26* (10), 1340–1344.
- (132) Yang, B.; Miller, M. J. *Org. Lett.* **2010**, *12* (2), 392–395.
- (133) Al-Harrasi, A.; Reissig, H.-U. *Synlett* **2005**, No. 7, 1152–1154.
- (134) Fernández, R.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Magriz, A.; Martín-Zamora, E.; Díez, E.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10* (3), 737–745.
- (135) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Monge, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (16), 2893–2897.
- (136) Adam, W.; Pastor, A.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2000**, *2* (9), 1295–1297.
- (137) Magnus, P.; Garizi, N.; Seibert, K. A.; Ornholt, A. *Org. Lett.* **2009**, *11* (24), 5646–5648.
- (138) Touré, B. B.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (24), 8429–8436.
- (139) Callier-Dublanchet, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (48), 8791–8794.
- (140) Winter, A. H.; Thomas, S. I.; Kung, A. C.; Falvey, D. E. *Org. Lett.* **2004**, *6* (25), 4671–4674.
- (141) Zhu, M.; Zheng, N. *Synthesis* **2011**, No. 14, 2223–2236.
- (142) Galvani, G.; Lett, R.; Kouklovsky, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (46), 15604–15614.
- (143) Sancibrao, P.; Gori, D.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (18), 5557–5560.
- (144) Campagne, R. *Approches Vers La Synthèse d'alcaloïdes : Par Insertion C-H et Par Une Nouvelle Réaction de Fragmentation de Cycloadduits de Nitroso Diels-Alder*. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay (ComUE), 2017.
- (145) Taylor, E. C.; Tseng, C. P.; Rampal, J. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (3), 552–555.
- (146) Beaudoin, D.; Wuest, J. D. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (1), 258–286.
- (147) Moskalenko, G. G.; Sedova, V. F.; Mamaev, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, *22* (11), 1232–1236.
- (148) Moskalenko, G. G.; Sedova, V. F.; Mamaev, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25* (7), 805–811.
- (149) Rustler, K.; Nitschke, P.; Zahnbrecher, S.; Zach, J.; Crespi, S.; König, B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (6), 4079–4088.
- (150) Priewisch, B.; Rück-Braun, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (6), 2350–2352.
- (151) Maji, B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (50), 15957–15963.
- (152) Lin, W.; Gupta, A.; Kim, K. H.; Mendel, D.; Miller, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11* (2), 449–452.
- (153) Surendra Babu, G. V.; Srinivas, K.; Mohan Rao, M.; Sridhar, B.; Sai Prathima, P. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8* (1), 103–106.
- (154) Ware, R. W.; King, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (28), 6769–6770.
- (155) Gamble, M. P.; Smith, A. R. C.; Wills, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (17), 6068–6071.
- (156) Wu, G.-J.; Tan, D.-X.; Han, F.-S. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (23), 4354–4370.
- (157) Lauzon, S.; Keipour, H.; Gandon, V.; Ollevier, T. *Org. Lett.* **2017**, *19* (23), 6324–6327.
- (158) Johannsen, M.; Yao, S.; Graven, A.; Jørgensen, K. A. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70* (5), 1117–1122.
- (159) Faller, J. W.; Lavoie, A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630* (1), 17–22.
- (160) Crosignani, S.; Desimoni, G.; Faita, G.; Righetti, P. *Tetrahedron* **1998**, *54* (51), 15721–15730.

- (161) Gandikota, N. M.; Bolla, R. S.; Viswanath, I. V. K.; Bethi, S. *Asian J. Chem.* **2017**, *29* (9), 1920–1924.
- (162) Oelke, A. J.; France, D. J.; Hofmann, T.; Wuitschik, G.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (35), 6139–6142.
- (163) Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (9), 7130–7178.
- (164) Tai, O.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2017**, *19* (15), 3966–3969.
- (165) Eastham, J. F.; Gibson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (14), 2171–2172.
- (166) Gessner, V. H.; Däschlein, C.; Strohmam, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (14), 3320–3334.
- (167) Rathman, T. L.; Bailey, W. F. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13* (2), 144–151.
- (168) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (25), 3333–3336.
- (169) Kissel, C. L.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (13), 2060–2063.
- (170) Thies, R. W.; Chiarello, R. H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (8), 1342–1344.
- (171) Saravanan, P.; DattaGupta, A.; Bhuniya, D.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **1997**, *53* (5), 1855–1860.
- (172) Crotti, S.; Bertolini, F.; Bussolo, V. di; Pineschi, M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (8), 1828–1830.
- (173) Dubey, S. K.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (12), 2080–2086.
- (174) Berti, F.; Menichetti, A.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Pineschi, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54* (4), 458–468.
- (175) Crotti, S.; Berti, F.; Pineschi, M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5152–5155.
- (176) Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30* (5), 219–225.
- (177) Acevedo, O.; Armacost, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (6), 1966–1975.
- (178) Israel, R. J.; Murray, R. K. Jr. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (10), 1573–1577.
- (179) Zhang, J.; Sliskovic, D. R.; Ducker, C. E. Benzamide and Naphthamide Derivatives Inhibiting Nuclear Factor- κ B (NF- κ B). WO2010127058A1, November 4, 2010.
- (180) Narita, K.; Fujisaki, N.; Sakuma, Y.; Katoh, T. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (3), 655–663.
- (181) George, N.; Ofori, S.; Parkin, S.; Awuah, S. G. *RSC Adv.* **2020**, *10* (40), 24017–24026.
- (182) Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (3), 870–876.
- (183) Zhang, A. J.; Russell, D. H.; Zhu, J.; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (41), 7439–7442.
- (184) Wei, Y.; Perez, L. J.; Ng, W.-L.; Semmelhack, M. F.; Bassler, B. L. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6* (4), 356–365.
- (185) López-Soria, J. M.; Pérez, S. J.; Hernández, J. N.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *RSC Adv.* **2014**, *5* (9), 6647–6651.
- (186) Evarts, J. B.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (22), 3673–3675.
- (187) Bobinski, T. P.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (28), 4155–4158.
- (188) Suzuki, M.; Oda, Y.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (6), 1623–1625.
- (189) Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, No. 25, 4717–4741.
- (190) Banwell, M. G.; Haddad, N.; Hudlicky, T.; Nugent, T. C.; Mackay, M. F.; Richards, S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, No. 12, 1779–1792.
- (191) Marion, F.; Calvet, S.; Marié, J.-C.; Courillon, C.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, No. 2, 453–462.
- (192) Courillon, C.; Le Fol, R.; Vandendris, E.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (31), 5493–5496.
- (193) Bideau, F. L.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6* (3), 697–700.
- (194) Gilloir, F.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (27), 3859–3862.
- (195) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (2), 292–301.
- (196) Thomas, J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *101* (3), 249–258.
- (197) St John-Campbell, S.; Sheppard, T. D. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364* (16), 2674–2700.
- (198) Pérez Luna, A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (41), 12098–12099.
- (199) Pérez Luna, A.; Ceschi, M.-A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P.; Gougeon, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Marabout, B.; Sevrin, M.; George, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (10), 3522–3524.
- (200) Alexakis, A.; Polet, D.; Bournaud, C.; Bonin, M.; Micouin, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (22), 3672–3675.

- (201) Whitesell, J. K.; Felman, S. W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (4), 755–756.
- (202) Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* (26), 2521–2524.
- (203) O'Brien, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, No. 8, 1439–1458.
- (204) Harrison-Marchand, A.; Barozzino-Consiglio, G.; Maddaluno, J. *Chem. Rec.* **2017**, *17* (6), 622–639.
- (205) Andersson, P. G.; Johansson, F.; Tanner, D. *Tetrahedron* **1998**, *54* (38), 11549–11566.
- (206) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Stiff, C. M.; Nicaise, O. J.-C.; Kranz, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (7–8), 1023–1045.
- (207) Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (21), 2282–2316.
- (208) Strohmman, C.; Strohfeltdt, K.; Schildbach, D.; McGrath, M. J.; O'Brien, P. *Organometallics* **2004**, *23* (23), 5389–5391.
- (209) McGrath, M. J.; Bilke, J. L.; O'Brien, P. *Chem. Commun.* **2006**, No. 24, 2607–2609.
- (210) Carbone, G.; O'Brien, P.; Hilmersson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (43), 15445–15450.
- (211) Archer, R. M.; Hutchby, M.; Winn, C. L.; Fossey, J. S.; Bull, S. D. *Tetrahedron* **2015**, *71* (46), 8838–8847.
- (212) Surman, M. D.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (7), 2466–2469.
- (213) Yang, B.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (6), 889–891.
- (214) Yang, B.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (20), 7990–7993.
- (215) Machin, B. P.; Ballantine, M.; Mandel, J.; Blanchard, N.; Tam, W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (19), 7261–7266.
- (216) Rambaud, F.; Guillot, R.; Alezra, V.; Kouklovsky, C. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (11), 7152–7161.
- (217) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (25), 7548–7564.
- (218) Horn, A.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 20–21, 2531–2536.
- (219) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Ratera Bastardas, I.; Tolomelli, A. *Tetrahedron* **1998**, *54* (28), 8217–8222.
- (220) Li, W.; Li, J.; Wan, Z.-K.; Wu, J.; Masefski, W. *Org. Lett.* **2007**, *9* (22), 4607–4610.
- (221) Berti, F.; Menichetti, A.; Favero, L.; Marchetti, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (19), 12221–12228.
- (222) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. A.* **2008**, *64* (Pt 1), 112–122.
- (223) Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32* (4), 837–838.

Titre : Développement d'une nouvelle séquence réactionnelle de cycloaddition-fragmentation

Mots clés : Synthèse organique, synthèse asymétrique, hétéro Diels-Alder, stéréosélectivité, fragmentation

Résumé :

Les cycloadditions de Diels-Alder sont encore aujourd'hui souvent utilisées par les chimistes organiciens pour la synthèse de systèmes cycliques très substitués. Les hétérocycloadditions comme la nitroso Diels-Alder ont également beaucoup été reportées pour former des 3,6-dihydro-2*H*-oxazines au sein desquelles la liaison N-O peut être fragmentée. En 2018, notre groupe a décrit une nouvelle méthode permettant d'accéder à des dérivés de cyclohexanes très fonctionnalisés. Cette séquence réactionnelle implique une première étape de nitroso Diels-Alder avec l'oxyde de benzène, suivie d'une fragmentation en milieu basique avec un contrôle total de la configuration relative de tous les centres stéréogènes. Ces résultats ont montré un potentiel synthétique intéressant, qui nous a incité à approfondir les études sur le champ d'application de cette séquence.

Nous avons tout d'abord choisi de nous orienter vers l'utilisation de l'oxyde de benzène en Diels-Alder pour lequel peu de réactions sont connues, afin d'exploiter sa réactivité en tant que diène. Nous avons étendu ces cycloadditions, non seulement à divers dérivés nitroso, mais également à d'autres hétérodiénophiles. Nous avons également étudié la fragmentation de ces cycloadduits en utilisant différentes bases afin de former une variété de cyclohexènes oxydés polyfonctionnalisés avec un contrôle total de la diastéréosélectivité. Pendant cette étude, une nouvelle fragmentation a été découverte, en exploitant une réactivité inattendue du *tert*-butyllithium. De plus, le rôle de l'insaturation des cycloadduits pendant la fragmentation a été étudié. Enfin, les produits de fragmentation ont été fonctionnalisés afin de rendre compte de leur potentiel synthétique et de conduire à une plus large diversité moléculaire.

Title: Development of a New Cycloaddition-Fragmentation Sequence

Keywords: Organic synthesis, asymmetric synthesis, hetero Diels-Alder, stereoselectivity, fragmentation

Abstract:

Diels-Alder cycloadditions have been commonly used by organic chemists to synthesize substituted cyclic systems. Hetero-cycloadditions such as nitroso Diels-Alder have also already been reported to form 3,6-dihydro-2*H*-oxazines in which the NO bond could be cleaved. In 2018, our group have reported a new entry into highly functionalized cyclohexane derivatives by a sequence involving a nitroso Diels-Alder cycloaddition with benzene oxide, followed by a base-mediated fragmentation, with complete control of relative configuration of every stereogenic centers. These results showed an interesting synthetic potential, which prompted us to undergo further studies on the scope and application of this sequence.

We first chose to focus on the use of benzene oxide for Diels-Alder cycloadditions in order to assess the synthetic potential of these reactions with this diene, for which few reactions are known. We have extended it, not only to different nitroso derivatives, but also to other hetero-dienophiles. We have also studied the fragmentation of these cycloadducts using a variety of bases to form a diversity of functionalized cyclohexene oxide derivatives with complete control of diastereoselectivity. During this study, a new type of fragmentation has been discovered showing an unexpected reactivity of *tert*-butyllithium. Moreover, the role of the cycloadduct insaturation during this fragmentation has been investigated. Finally, functionalization of the diverse fragmentation products has been studied to emphasize the synthetic potential of these compounds and to give access to a larger molecular diversity.