

Université de Montréal

***Les N-hydroxycarbonyles en synthèse organique :
Réactions d'aziridination catalytique***

par
Sylvain Lectard

Département de chimie
Facultés des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (PhD)
en chimie

Novembre 2006

©Sylvain Lectard, 2006



QD

3

U51

2007

V.014

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des Arts et des sciences

Cette thèse intitulée

***Les N-hydroxycarbonyles en synthèse organique :
Réactions d'aziridination catalytique***

Présentée par
Sylvain Lectard

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur : André B. Charette

Directrice de recherche : H. Lebel

Membre du jury : Yvan Guindon

Examineur externe : Robert H. Dodd

Représentant du doyen de la FES : André B. Charette

Thèse acceptée le : _____

À mes parents et à tous ceux qui m'ont aidé et soutenu durant ces années.

Ce n'est pas assez d'avoir l'esprit bon, mais le principal est de l'appliquer bien.

René Descartes

Les convictions sont des ennemis de la vérité plus dangereux que les mensonges.

Nietzsche

La victoire sur soi est la plus grande des victoires.

Platon

Résumé

La présente thèse décrit le développement et la mise en œuvre d'une nouvelle méthodologie de synthèse catalytique d'aziridines *via* une réaction d'addition d'un métallonitrène sur une oléfine. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'utilisation des *N*-hydroxycarbonyles. Cette fonctionnalité possède une liaison azote oxygène que nous souhaitons employer comme un précurseur d'un métallonitrène, évitant ainsi l'utilisation de réactif d'iode hypervalent.

Parmi les *N*-hydroxycarbonyles, nous avons commencé cette étude en utilisant les acides hydroxamiques et les hydroxamates *O*-substitués. Nous avons préparé une série d'acides hydroxamiques et d'hydroxamates *O*-substitués à partir des acides correspondants.

Bien que de nombreuses conditions aient été appliquées, nous n'avons jamais observé la formation de l'hétérocycle désiré à partir des acides hydroxamiques ou des hydroxamates. Cependant, nous avons observé la formation d'un amide lorsqu'un *O*-benzylhydroxamate est employé en présence d'un complexe de palladium. Le mécanisme que nous proposons pour cette transformation implique une étape d'addition oxydante dans le lien azote oxygène.

Des résultats similaires ont été obtenus lorsque des dérivés *O*-acylhydroxamates sont utilisés. En outre, ces composés se dégradent partiellement en isocyanate *via* le réarrangement de Lossen. De même, la préparation de *O*-sulfonylhydroxamates n'a pas été possible, puisque le réarrangement de Lossen était spontané dans ce cas.

L'utilisation de dérivés *N*-hydroxycarbamates et plus précisément les *N*-tosyloxycarbamates, a permis d'observer la formation des aziridines désirées. Ainsi, nous avons montré qu'en présence d'une quantité catalytique de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, une réaction d'aziridination intramoléculaire est efficace avec plusieurs *N*-tosyloxycarbamates allyliques.

De même, nous avons réalisé cette réaction en présence de plusieurs complexes de cuivre-pyridine lesquels ont été caractérisés par rayons X.

Toutefois, nous avons observé que les dérivés homoallyliques conduisent aux aziridines correspondantes avec des rendements modérés. En outre lorsqu'un dimère de rhodium est employé, nous avons isolé des produits issus d'une réaction d'insertion dans lien C-H.

Afin de développer une réaction intermoléculaire, divers *N*-tosyloxycarbamates ont été préparés. Le *N*-tosyloxycarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle s'est révélé le plus efficace. En présence de complexes de cuivre, diverses aziridines aromatiques ont été isolées. En revanche, l'aziridination d'oléfines aliphatiques n'a pas donné de résultats et des conditions permettant la mise en œuvre de cette réaction sont à déterminer.

Les premiers essais d'aziridination énantiosélective ont montré que les ligands bis(oxazolines), sous forme énantio pure, sont des ligands favorables à la réaction. Ainsi, l'aziridination du styrène a été réalisée avec un bon rendement et des énantiosélectivités modérées.

Le mécanisme que nous proposons pour cette transformation implique la génération *in situ* d'une espèce métallonitrène qui réagit avec une oléfine.

Les *N*-tosyloxycarbamates nécessaires sont aisément accessibles. En outre les conditions réactionnelles que nous avons développées ne nécessitent pas l'emploi de solvants anhydres ou distillés. Par ailleurs la réaction n'est pas sensible à l'air ou à l'humidité. Ainsi, aucune précaution particulière n'est nécessaire. De plus, les sous-produits de la réaction d'aziridination peuvent être facilement éliminés par simple filtration, simplifiant les étapes de purification.

Mots clés :

N-hydroxycarbonyles
N-tosyloxycarbamates
catalytique
aziridination
dimère de rhodium
cuivre
nitrène

Abstract

This work presents the development and application of a new methodology for catalytic aziridination *via* reaction of a metal-nitrene species into an olefin. In this context, we were interested in using *N*-hydroxycarbonyl derivatives. This function possesses a nitrogen oxygen bond, which we liked to use in the preparation *in situ* of the metal-nitrene species.

We have started this study by using hydroxamic acids or *O*-substituted hydroxamates. Thus, we have prepared several hydroxamic acids and hydroxamates from the corresponding carboxylic acids.

A variety of reaction conditions have been applied, although we never observed the formation of the desired heterocyclic compound. However, we have observed the formation of an amide when an *O*-benzylhydroxamate was used in the presence of a palladium complex. We believe that the reaction mechanism may involve an oxidative addition into the nitrogen oxygen bond of the hydroxamate derivative.

Similar results have been obtained with *O*-acylhydroxamate derivatives. In this specific case, we have observed that degradation occurred leading to the formation of an isocyanate *via* a Lossen rearrangement. It appeared impossible to synthesize *O*-sulfonylhydroxamates, since a spontaneous Lossen rearrangement occurred with these derivatives.

N-hydroxycarbamates, and more specifically *N*-tosyloxycarbamates, have led to the desired aziridines. Thus, we have discovered that aziridines can be easily synthesised in good yields from allylic *N*-tosyloxycarbamates through a rhodium-catalyzed reaction.

We have also investigated the use of copper as a viable catalyst. We have found that several copper-pyridine complexes are efficient catalysts for this transformation leading to the corresponding aziridines in good yields when allylic *N*-tosyloxycarbamates are used. We were able to perform X-ray crystal analyses of these complexes, thus proving their structures.

We were able to isolate several aziridines from homoallylic *N*-tosyloxycarbamates. However, chemical yields were lower. With the rhodium-catalyzed reaction, the required aziridines were isolated along with C-H insertion product and in similar yields.

We have also developed an intermolecular version of the reaction. Thus, several *N*-tosyloxycarbamates have been prepared and tested. The 2,2,2-trichloroethoxy-*N*-tosyloxycarbamate derivative proved to be ideal for this transformation. Copper-pyridine complexes were found to be far more efficient than rhodium dimers. A variety of aromatic aziridines have been prepared using the copper-catalyzed reaction. While the reaction conditions are efficient when substituted styrene derivatives are used, aliphatic olefins remain inactive. Practical conditions remain to be found for those substrates.

We have performed several enantioselective intermolecular copper-catalyzed aziridinations. Using styrene as representative substrate, we have found that enantiopure bis(oxazoline) ligands allow good yields of aziridines and moderate enantiomeric excesses. We believe the reaction mechanism involves the *in situ* generation of a metal-nitrene species which reacts with the olefin.

Finally, the required *N*-tosyloxycarbamates are easily prepared. Reaction conditions are simple and do not require the use of anhydrous or purified solvents. The reaction can also be performed in the presence of air and moisture without detrimental effect. By-products are also easily separated from the reaction mixture by simple filtration, simplifying purification steps.

Key Words :

N-hydroxycarbonyls
N-tosyloxycarbamates
catalytic
aziridination
rhodium dimer
copper
nitrene species

Table des matières

Résumé.....	I
Abstract.....	III
Table des matières.....	V
Liste des figures.....	X
Liste des schémas.....	XI
Liste des tableaux.....	XIV
Liste des abréviations.....	XVII
Remerciements.....	XXII
AVANT-PROPOS.....	1
CHAPITRE 1.....	4
1.1. Aziridines et produits naturels.....	4
1.2. Utilités synthétiques.....	5
1.3. Préparation des aziridines.....	7
1.3.1. À partir des 1,2-aminoalcools, des 1,2-azidoalcools, des 1,2-diols.....	7
1.3.2. Réaction de Gabriel-Cromwell.....	9
1.3.3. Réaction de aza-Darzens.....	10
1.3.4. Addition sur des imines.....	11
1.3.5. Réaction d'aziridination utilisant les acides hydroxamiques.....	13
1.4. Les nitrènes : propriétés et utilisations.....	14
1.4.1. Propriétés physiques et chimiques des nitrènes ^{16,17}	15
1.4.2. Utilisation des azotures.....	16

1.4.3.	Emploi des chloramines et bromamines	18
1.4.4.	Utilisation de <i>N</i> -sulfonylphényliminoiodinanes	19
1.4.5.	Génération in situ de RSO ₂ NiPh.....	23
1.4.6.	Réactifs alternatifs.....	26
1.4.7.	Considérations mécanistiques	28
1.5.	Application des <i>N</i> -hydroxycarbamates	31
1.5.1.	Premiers résultats	31
1.5.2.	Application à la synthèse d'aziridines.....	32
1.5.3.	Considérations mécanistiques	35
1.5.4.	Réaction d'aminohydroxylation des <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates	37
1.6.	Conclusion	38
CHAPITRE 2		41
2.1.	Éléments bibliographiques	41
2.1.1.	Intérêt biologique des <i>N</i> -hydroxycarbonyles	41
2.1.2.	Propriétés physiques et structures	43
2.1.3.	Application en synthèse des <i>N</i> -hydroxycarbonyles	43
2.1.3.1.	Interaction avec les métaux de transition	43
2.1.3.2.	Réactivité des dérivés <i>N</i> -hydroxycarbonyles	45
2.1.4.	Réaction de aza-heck :réaction d'addition oxydante dans une oxime	48
2.2.	Réactivité recherchée	48
2.3.	Préparation des acides hydroxamiques et hydroxamates <i>O</i> -substitués	49
2.3.1.	Préparation des hydroxylamines <i>O</i> -substituées	51
2.3.2.	Synthèse d'acides hydroxamiques et d'hydroxamates.....	53

2.4.	Application en présence de complexes métalliques.....	59
2.4.1.	Études préliminaires en version intermoléculaire.....	59
2.4.2.	Interactions hydroxamates et métaux de transition.....	60
2.5.	<i>O</i> -acylhydroxamates, <i>O</i> -sulfonylhydroxamates et complexes métalliques	68
2.6.	Conclusion	73
CHAPITRE 3		75
3.1.	Rappels mécanistiques	75
3.2.	Préparation des <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates.....	77
3.3.	Aziridinations intramoléculaires catalysées par des complexes de rhodium ...	80
3.3.1.	Optimisation du solvant	80
3.3.2.	Optimisation du catalyseur.....	81
3.3.3.	Optimisation de la base	83
3.3.4.	Température et résultats	84
3.4.	Aziridinations intramoléculaires catalysées par des complexes de cuivre.....	88
3.4.1.	Optimisation du catalyseur.....	88
3.4.2.	Optimisation des autres paramètres et résultats.	91
3.4.3.	Analyse par Rayons X des complexes	94
3.5.	Préparations de <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates et aziridination en un seul pot	97
3.5.1.	Tosylation et aziridination de <i>N</i> -hydroxycarbamates	97
3.5.2.	Génération d'un dérivé sulfonylé et aziridination.....	102
3.6.	Conclusion	104
CHAPITRE 4		106
4.1.	Problématique	106

4.2.	Préparation des réactifs	107
4.3.	Aziridinations intermoléculaires	108
4.3.1.	Essais préliminaires.....	108
4.3.2.	Optimisation du solvant	109
4.3.3.	Optimisation du catalyseur.....	110
4.3.4.	Optimisation complémentaire	111
4.3.5.	Résultats des aziridinations intermoléculaires avec différents styrènes	114
4.4.	Considérations Mécanistiques.....	117
4.5.	Aziridination d'oléfines aliphatiques	122
4.7.	Aziridinations énantiosélectives.....	126
4.7.1.	Éléments Bibliographiques	126
4.7.1.1.	Aziridinations avec les iminoiodinanes catalysées par le cuivre	126
4.7.1.2.	Aziridinations avec les iminoiodinanes catalysées par le rhodium.....	128
4.7.1.3.	Autres catalyseurs et autres sources de métallonitrènes	129
4.7.2.	Aziridinations intermoléculaires énantiosélectives.....	131
4.8.	Conclusion	135
CHAPITRE 5	136
5.1.	Conclusion	136
5.2.	Perspectives.....	137
5.2.1.	Modification du catalyseur et du réactif.....	137
5.2.2.	Précurseurs de métallonitrènes alternatifs.....	138
5.2.3.	Réactions catalytiques diastéréo- et énantiosélectives.....	139
5.2.4.	Étude du mécanisme de la réaction d'aziridination	141

5.2.5. Synthèse de sulfilimines et sulfoxymines	143
PARTIE EXPERIMENTALE.....	145
Procédures générales.....	148
Synthèse des catalyseurs	169
Procédure générale et caractérisation des hydroxylamines.....	170
Préparation et caractérisation des acides carboxyliques, de leurs intermédiaires de synthèse et de leurs dérivés	174
Préparation et caractérisation des hydroxamates <i>O</i> -substitués	178
Préparation et caractérisation des <i>O</i> -acylhydroxamates	182
Préparation et caractérisation des <i>N</i> -hydroxycarbamates	189
Préparation et caractérisation des <i>N</i> -tosyloxycarbamates	195
Préparation et caractérisation des aziridines (aziridinations intramoléculaires).....	203
Préparation et caractérisation des <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates employés lors des aziridinations intermoléculaires	212
Préparation et caractérisation des aziridines (aziridinations intermoléculaires).....	216
Préparation et caractérisation des ligands	222
Analyses par diffraction des rayons X	227
Références	260

Liste des figures

Figure 1 : Produits naturels comportant une aziridine	4
Figure 2 : Coordination des aziridines avec un acide de Lewis.....	6
Figure 3 : Exemples d'iminoiodinanes	21
Figure 4 : Structure de réactifs d'iode hypervalent.....	24
Figure 5 : Réactifs considérés par Malacria et Dauban et Dodd.....	28
Figure 6 : Structures de quelques produits naturels	41
Figure 7 : Inhibiteurs de métalloprotéinases	42
Figure 8 : Mode de coordination principal des acides hydroxamiques.....	42
Figure 9 : Structures des ferrioxamines	43
Figure 10 : Structures des acides hydroxamiques	43
Figure 12 : États de transition conduisant à l'aziridine 75	94
Figure 13 : Structure cristalline de 83	95
Figure 14 : Structure cristalline de 84 préparés le MeOH	95
Figure 15 : Structure cristalline de 84 préparés le Benzène.....	96
Figure 16 : Structures cristallines de 85	97
Figure 17 : Stabilisation du métallonitrène <i>via</i> une interaction avec un groupement voisin.....	121
Figure 18 : Complexes de manganèse et de ruthénium	130
Figure 19 : Bis(imines) testées lors de réactions d'aziridination énantiosélective	131
Figure 20 : Bis(oxazolines) testées lors de réactions d'aziridination énantiosélective..	132
Figure 21 : Autres ligands et complexes.....	133
Figure 22 : Exemples d'interactions avec un groupement voisin	138

Liste des schémas

Schéma 1 : Réactions possibles à partir des <i>N</i> -hydroxycarbonyles	2
Schéma 2 : Ouverture des aziridines	5
Schéma 3 : Ouverture électrocyclique d'aziridines	6
Schéma 4 : Méthodes de préparation des aziridines	7
Schéma 5 : Méthodes de Gabriel et de Wenker	8
Schéma 6 : Préparation à partir des époxydes.....	8
Schéma 7 : Préparation d'aziridines à partir des 1,2-diols.....	9
Schéma 8 : Modèles d'états de transition.....	10
Schéma 9 : Addition de carbènes ou d'ylures sur une imine	11
Schéma 10 : Mécanisme de formation d'aziridines par les ylures de soufre.....	13
Schéma 11 : Génération de nitrènes.....	14
Schéma 12 : État des nitrènes.....	15
Schéma 13 : Addition des nitrènes sur les oléfines.....	16
Schéma 14 : Les iminoiodinanes, précurseurs de métallonitrènes.....	20
Schéma 15 : Stéréosélectivité de la réaction d'aziridination catalysée par des complexes de rhodium	25
Schéma 16 : Aziridination et interaction avec un groupement voisin	26
Schéma 17 : Addition de métallonitrène intramoléculaire de dérivés indoles.....	27
Schéma 18 : Mécanismes postulés de la réaction d'aziridination.....	29
Schéma 19 : Diagramme d'énergies des intermédiaires réactionnels.....	30
Schéma 20 : Dégradation possible des azidoformiates et des <i>N</i> -arylsulfonyloxycarbamates	31

Schéma 21 : Dégradation de <i>N</i> -nosyloxycarbamates.....	36
Schéma 22 : Comparaison de la réactivité des azidoformiates et des <i>N</i> - tosyloxycarbamates.....	36
Schéma 23 : Comparaison de la méthodologie de Tardella, de l'emploi des iminoiodinanes et de la génération de métallonitrène proposée	40
Schéma 24 : Mécanisme du réarrangement de Lossen	46
Schéma 25 : Oxydation des <i>N</i> -hydroxycarbonyles	47
Schéma 26 : Réduction des <i>O</i> -alkylhydroxamates	47
Schéma 27 : Réactions d'aza-Heck avec des oximes <i>O</i> -substituées.....	48
Schéma 28 : Réactivité recherchée	49
Schéma 29 : Voies de synthèse des acides hydroxamiques	50
Schéma 30 : <i>O</i> -substitutions possibles des acides hydroxamiques.....	50
Schéma 31 : Préparation de la <i>O</i> -phénylhydroxylamine 11	52
Schéma 32 : Séquence réactionnelle pour la préparation de l'acide 12	53
Schéma 33 : Tentative de préparation de l'acide hydroxamique 15 <i>via</i> le chlorure d'acide 16	54
Schéma 34 : Préparation de l'acide hydroxamique 15 <i>via</i> l'hydrolyse d'un ester.....	56
Schéma 35 : Réaction intramoléculaire envisagée.....	60
Schéma 36 : Mécanisme de formation de l'amide 26	61
Schéma 37 : Dégradation des (2-méthoxypropyl)hydroxamates	65
Schéma 38 : Préparation du <i>O</i> -phénylhydroxamate 28	67
Schéma 39 : Amination catalytique de sulfures.....	71
Schéma 40 : Préparation de 1-acyl-2-alkylhydrazines.....	72
Schéma 41 : Préparation et réarrangement des <i>O</i> -sulfonylhydroxamates	73

Schéma 42 : Application des carbamates et des azidoformiates dans des réactions d'aziridination	74
Schéma 43 : Aziridinations catalytiques	75
Schéma 44 : Préparation de l'alcool allylique 33	77
Schéma 45 : Préparation des alcools allyliques 35 et 36	78
Schéma 47 : Mécanisme de formation de 87 et 88	101
Schéma 48 : Méthodes de préparation des carbamates.....	102
Schéma 49 : Voie hypothétique de génération d'un nitrene	102
Schéma 50 : Problématique d'une réaction d'aziridination intermoléculaire.....	107
Schéma 51 : Déprotonation des <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates	118
Schéma 52 : Voie postulée pour la génération d'un métallonitrène	118
Schéma 53 : Proposition de mécanisme pour la réaction d'aziridination	122
Schéma 54 : Variation des aziridines	139
Schéma 55 : Hydroxylamines <i>N,O</i> -disubstituées, précurseurs de métallonitrènes.....	139
Schéma 56 : Aziridinations d'azidoformiates diastéréosélectives.....	140
Schéma 57 : Préparation d'un <i>N</i> -tosyloxycarbonate chiral.....	141
Schéma 58 : Utilisation du <i>trans</i> -2-phényl-1-vinylcyclopropane.....	142
Schéma 59 : Préparation du <i>N</i> -tosyloxycarbonate de (<i>E</i>)-3-(2-phénylcyclopropyl)allyle	143
Schéma 60 : Préparation de sulfilimines et de sulfoxymines.....	144

Liste des tableaux

Tableau 1 : Aziridinations catalytiques asymétriques.....	13
Tableau 2 : Aziridinations thermiques d'azidoformiates.....	17
Tableau 3 : Aziridinations catalytiques selon Sharpless.....	19
Tableau 4 : Réactivité de ligands polydentates.....	21
Tableau 5 : Addition de Michael de <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates.....	33
Tableau 6 : Aziridinations diastéréosélectives d'oléfines prochirales.....	34
Tableau 7 : Aminohydroxylation dirigée.....	38
Tableau 8 : Préparation d'hydroxylamines <i>O</i> -substituées.....	52
Tableau 9 : Application de la méthode de Reddy à l'acide 12	54
Tableau 10 : Autres méthodologies appliquées en vue de la synthèse de l'acide hydroxamique 15	55
Tableau 11 : Synthèse d'hydroxamates dérivés de l'acide 12	57
Tableau 12 : Déprotection du <i>O</i> -benzylhydroxamate 18	58
Tableau 13 : Premiers essais avec l'acide benzohydroxamique.....	59
Tableau 14 : Réaction catalytique de 18 en présence de complexes de palladium.....	61
Tableau 15 : Réaction de 18 catalysée par des métaux de transition.....	62
Tableau 16 : Effet des ligands avec le Pd(OAc) ₂	63
Tableau 17 : Variation des ligands avec le [PdCl(allyl)] ₂	63
Tableau 18 : Réaction de 21 en présence d'un complexe de palladium et de divers ligands.....	64
Tableau 19 : Réaction de 21 en présence de Pd(OAc) ₂ et divers ligands.....	65
Tableau 20 : Réaction de 21 en présence de [PdCl(allyl)] ₂ et de divers ligands.....	66

Tableau 21 : Réaction de 21 en présence de complexes de cuivre	66
Tableau 22 : Réactions de l'hydroxamate 28 avec divers complexes organométalliques	67
Tableau 23 : Réactions de l'hydroxamate 28 avec divers complexes organométalliques	68
Tableau 24 : Réaction de 29 en présence d'un complexe palladium	69
Tableau 25 : Réaction de 29 en présence divers métaux et bases	70
Tableau 26 : Réaction de 30 en présence de complexes de cuivre et de rhodium	70
Tableau 27 : Réaction de 30 en présence du palladium ou du nickel	71
Tableau 28 : Choix d'un <i>N</i> -hydroxycarbamate <i>O</i> -substitué (K. Huard).....	76
Tableau 29 : Préparation des <i>N</i> -tosyloxycarbamates	79
Tableau 30 : Optimisation du solvant	81
Tableau 31 : Optimisation du dimère de rhodium	82
Tableau 32 : Optimisation de la stoechiométrie du catalyseur	82
Tableau 33 : Optimisation de la base	83
Tableau 34 : Aziridinations intramoléculaires de dérivés allyliques catalysées par un dimère rhodium	86
Tableau 35 : Aziridinations intramoléculaires de dérivés homoallyliques	87
Tableau 36 : Optimisation du catalyseur.....	88
Tableau 37 : Emploi de complexes de cuivre	90
Tableau 38 : Réaction d'aziridination en présence d'un excès de pyridine.....	90
Tableau 39 : Diminution de la quantité de catalyseur.....	91
Tableau 40 : Aziridinations intramoléculaires catalysées par un complexe de cuivre	92
Tableau 41 : Aziridinations intramoléculaires de dérivés homoallyliques	93

Tableau 42 : Essais préliminaires.....	98
Tableau 43 : Autres complexes	98
Tableau 44 : Aziridinations catalytiques en présence de tamis moléculaire.....	99
Tableau 45 : Aziridinations catalytiques en absence de tamis moléculaire	100
Tableau 46 : Aziridinations en un seul pot, essais de catalyseur	103
Tableau 47 : Aziridinations en un seul pot, catalyseurs de transfert de phase.....	103
Tableau 48 : Essais préliminaires.....	109
Tableau 49 : Optimisation du solvant	110
Tableau 50 : Optimisation du catalyseur.....	111
Tableau 51 : Optimisation complémentaire	113
Tableau 52 : Aziridinations intermoléculaires dans des solvants aromatiques alternatifs	114
Tableau 53 : Aziridinations intermoléculaires catalysées par un complexe de cuivre ..	116
Tableau 54 : Influence du groupement sulfonyle.....	119
Tableau 55 : Essais préliminaires.....	123
Tableau 56 : Essais de catalyseurs	123
Tableau 57 : Essais de solvants.....	124
Tableau 58 : Essais de bases	125
Tableau 59 : Aziridinations catalytiques énantiosélectives	128
Tableau 60 : Aziridinations catalytiques énantiosélectives intramoléculaires.....	129
Tableau 61 : Aziridinations catalytiques énantiosélectives	130
Tableau 62 : Aziridinations énantiosélectives utilisant des ligands bis(imines).....	131
Tableau 63 : Aziridinations énantiosélectives utilisant des ligands bis(oxazolines)	133
Tableau 64 : Aziridinations intermoléculaires énantiosélectives, autres ligands.....	134

Liste des abréviations

$[\alpha]_D^{25}$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
[O]	oxydation
Ac	acétyle
Å	angström
acac	acétylacétonate
AL	acide de Lewis
Ar	aryle
arom	aromatique
atm	Atmosphère(s)
BArF	tetrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bipy	2,2'-bipyridine
Bn	benzyle
box	Bis(oxazoline)
br	large (<i>broad</i>)
Bu	butyle
<i>c</i>	concentration en g / 100 mL
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
CAM	molybdate d'ammonium et de sulfate cérique
cap	caprolactame
CCM	chromatographie sur couche mince
Cbz	benzyloxycarbonyle
CDMT	2-chloro-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazole
cm	centimètre(s)

CDI	carbonyle diimidazole
CMPI	iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium (<i>2-chloro-1-méthylpyridium iodide</i>)
δ	déplacement chimique
d	doublet
Δ	chauffage
dba	(<i>E,E</i>)-dibenzylidène acétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEAD	diéthylazodicarboxylate
déc	décomposition
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIB	diacétoxyiodobenzène
DIPCDI	diisopropylcarbodiimine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS	sulfure de diméthyle
DPPA	Azoture de diphenylphosphonate (<i>diphenylphosphoryl azide</i>)
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	diphénylphosphinoferrrocène
DTBB	4,4'-di- <i>tert</i> -butyldiphényle
ed	excès diastéréoisomère
EDA	diazoacétate d'éthyle
ee	excès énantiomère
équiv.	équivalent(s)
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
éther	diéthyléther
ESI	<i>electron Spray Ionization</i>

FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	gramme(s)
GC	chromatographie en phase gazeuse
GP	groupement protecteur
<i>gem</i>	géminal
h	Heure(s)
HMDS	hexaméthylidisilyle
HRMS	spectre de masse de haute résolution (<i>high-resolution mass spectrum</i>)
h ν	irradiation lumineuse (ultraviolet)
HoBt	<i>N</i> -hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
IMes	Bis(1,3-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPr	Bis(1,3-(1,3-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	spectroscopie infrarouge (<i>infrared</i>)
<i>J</i>	constante de couplage
L	Ligand ou litre(s)
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant (<i>leaving group</i>)
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
<i>m</i> CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
Mes	2,3,5-triméthylbenzènesulfonyle (mésityle)
mg	milligramme(s)
MHz	mégahertz
min	Minute(s)
mL	Millilitre(s)

mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole(s)
mol%	pourcentage molaire
Ms	méthanesulfonyle (mésyle)
<i>n</i>	normal
μL	microlitre(s)
naph	naphtyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nm	nanomètre
NMM	<i>N</i> - méthylmorpholine
NOE	effet Overhauser nucléaire
Ns	<i>p</i> -nitrobenzènesulfonyle (nosyle)
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oct	octanoate
<i>p</i>	<i>para</i>
pé	point d'ébullition
pf	point de fusion
Pd/C	palladium sur charbon activé
PG	groupement protecteur
Ph	phényle
ppm	partie par million
Pr	propyle
Py	pyridine
q	quadruplet
R	groupement général
<i>R</i>	rictus
rac	racémique
RCM	fermeture de cycle par métathèse (Ring-Closing Metathesis)
rd	rapport diastéréoisomérique
<i>R_f</i>	mobilité relative sur CCM

RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>s</i>	sec
<i>S</i>	sinister
sec	seconde
ses	2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyle
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxyde
TCT	2,4,6-trichro-1,3,5-triazine
tf	trifluorométhylsulfonyle (triflate)
TFA	acide trifluoroacétique
tfacac	trifloroacétoacétate
tfacam	trifluoroacétamide
THF	tétrahydrofurane
TM	tamis moléculaire
TMEDA	tetraméthyléthylène diamine
TPA	triphénylacétate
Tr	trityle (triphénylméthyle)
<i>T_r</i>	temps de rétention
Ts	<i>p</i> -méthylbenzènesulfonyle (tosyle)
TPP	5,10,15,20-tetraphényl-21 <i>H</i> ,23 <i>H</i> -porphyrine
X _c	auxiliaire chiral

Remerciements

Écrire cette page de remerciements est un exercice délicat, de nombreuses personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce doctorat. Si quelqu'un devait être omis, je m'en excuse.

Il me faut tout d'abord remercier le professeur Hélène Lebel qui m'a permis de venir au Québec et de travailler au sein de son groupe de recherche pendant plus de quatre ans. Par la même occasion, je voudrais remercier l'Université de Montréal et le département de chimie de m'avoir octroyé une bourse d'étude.

Je dois remercier également Michel Couturier (Pfizer) qui est à l'origine du projet de recherche qui fait l'objet de cette thèse.

Je ne peux passer sous silence les diverses personnes qui ont composé et composent encore le groupe de recherche. Ainsi, je commencerais par remercier Danielle Guay, Caroline Proulx, Sally Rodrigo et Valérie Paquet qui ont terminé leurs études graduées. Je tiens à remercier plus particulièrement Grégory Stoklosa avec qui j'ai partagé une hotte durant les premiers mois de mon doctorat et dont le sens pratique a souvent été utile. Je voudrais également citer Maria Sanchez-Salvatori et Mikaël Berthod qui ont réalisé des études post-doctorales au sein du groupe en collaboration avec le groupe du professeur André B. Charette.

Il me faut citer Lise Bréthous, Kim Huard et Chehla Ladjel que j'ai côtoyées pendant plus de la moitié de mon doctorat. Je voudrais remercier Michaël Parmentier qui a pris le temps de relire un chapitre de cette thèse afin d'y déceler les dernières erreurs orthographiques. De même, merci à Olivier Leogane avec qui j'ai partagé le laboratoire G735 durant plusieurs sessions et qui a bien voulu relire et corriger plusieurs chapitres du présent ouvrage. Je citerais Nicolas Lévaray avec qui j'ai entretenu de bons rapports au laboratoire comme à l'extérieur.

Je voudrais enfin remercier Michaël Davi qui a également passé du temps sur plusieurs chapitres et avec qui j'ai eu le plaisir de passer du temps hors du cadre du laboratoire. Je souhaite enfin exprimer ma gratitude à Alexandre Clavel qui a commencé

son doctorat quelques jours avant moi et qui a donc traversé des difficultés parallèles aux miennes au cours de ces quatre années. Je lui souhaite bonne chance lors de son retour en France.

Je voudrais remercier à présent plusieurs groupes de recherche que j'ai côtoyé plus étroitement. Tout d'abord, je me dois de souligner l'apport du groupe du professeur André B. Charette avec lequel nous entretenons de bons rapports. Je me dois de remercier ces membres pour leur disponibilité et qui m'ont souvent dépanné lorsque j'ai eu besoin d'un produit, d'un équipement spécifique ou d'une bonbonne d'argon.

Je tiens à citer ici le groupe du professeur Garry Hanan. Essentiellement anglophone, les membres de ce groupe ont accepté de relire CV et résumé de mes recherches lorsque que j'ai cherché un laboratoire d'accueil pour réaliser un post-doc et pour mes dossiers de bourses post-doctorales.

Je voudrais souligner ici le travail des différents services d'analyses de l'université. Tout d'abord, le service de RMN, dont les membres m'ont permis de réaliser plusieurs expériences spécifiques à la toute fin de mon doctorat. Merci au service d'analyse par diffraction des rayons X et plus particulièrement à Francine Bélanger-Gariépy qui a réalisé les structures qui sont présentées ici. Enfin, je remercie le service d'analyse par spectroscopie de masse.

Pour terminer, je remercie mes parents, mon frère, mes sœurs et ma famille pour leur soutien et leur compréhension. Je remercie également tous mes amis qui m'ont encouragé et aussi remonté le moral lors des périodes de doute. Je ne les ai vus que très ponctuellement au cours de ce doctorat, mais ils ont toute ma gratitude. Je souhaite enfin remercier Olivier Piva et Fabienne Fache du groupe Cheops (Lyon) avec qui j'ai gardé de bonnes relations.

Sans l'apport, l'aide et le soutien de tous, rien n'aurait été possible. Un grand merci à tous qui avez contribué à la réalisation de cette thèse.

AVANT-PROPOS

La catalyse est connue depuis le début du XIX^{ième} siècle ; le terme catalyse fut initialement introduit par Berzélius. Bien que le phénomène soit dès lors pris en compte, il faudra attendre Prettre, en 1946, pour qu'une ébauche d'explication apparaisse. Depuis, l'importance de la catalyse n'a cessé de croître.

Au cours des dernières décennies, la synthèse organique a connu des avancées majeures grâce à l'utilisation de la catalyse. L'attribution du prix Nobel de chimie en 2001 aux professeurs Knowles^{1a}, Noyori^{1b} et Sharpless^{1c} pour le développement de réactions catalytiques asymétriques, puis aux professeurs Chauvin^{2a}, Schrock^{2b} et Grubbs^{2c} en 2005 pour le développement de la réaction de métathèse des oléfines montre l'importance de la catalyse aussi bien au niveau académique qu'industriel.

De très nombreuses réactions catalytiques ont été développées permettant la préparation d'intermédiaires de synthèse fonctionnalisés. Le développement des réactions de couplage catalytique au palladium, des réactions d'hydrogénation ou d'époxydation a permis de réaliser efficacement la synthèse totale de plusieurs produits naturels.³ La réaction de métathèse notamment a permis d'envisager des analyses rétrosynthétiques impossibles auparavant.⁴ Enfin, l'organocatalyse⁵ et la catalyse enzymatique sont également des domaines de recherche en essor.

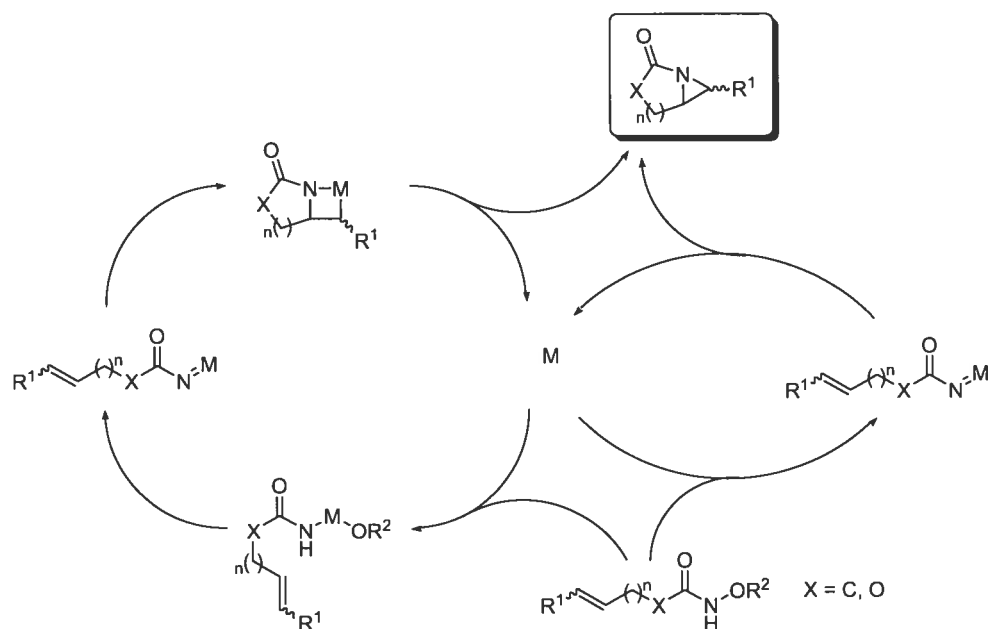
Au sein du groupe du Pr. Lebel, nous travaillons sur l'activation de produits azotés par les métaux de transition. Ainsi, une réaction de méthylation catalysée par des complexes de rhodium et de ruthénium, utilisant le triméthylsilyldiazométhane et la triphénylphosphine en présence de propan-2-ol a été développée par Valérie Paquet.⁶ Actuellement, Michaël Davi poursuit l'étude de cette transformation avec des catalyseurs de cuivre.⁷ Enfin Olivier Leogane a développé une réaction de réarrangement de Curtius catalysée par le zinc.⁸

Dans ce contexte, nous avons voulu tirer partie de la liaison azote oxygène des *N*-hydroxycarbonyles pour développer de nouvelles réactions catalytiques conduisant à la formation d'aziridines. Deux modes de réactivités ont été envisagés (Schéma 1).

Une addition oxydante dans le lien azote oxygène est envisageable comme l'a observée Narasaka.⁹ Par élimination du résidu R²O⁻, une espèce métallonitrène devrait être

générée. La formation d'un azamétallacyclobutane par métathèse conduirait à une aziridine après élimination réductrice. Il est également possible de considérer que le résidu R^2O^- est éliminé immédiatement pour conduire, en présence d'un métal, à une espèce métallonitrène. Une aziridine est formée par réaction de l'espèce métallonitrène.

Schéma 1 : Réactions possibles à partir des *N*-hydroxycarbonyles



Bien que la dégradation d'un *N*-hydroxycarbone en nitrène libre en milieu basique ait été observée en 1965 par Lwowski,¹⁰ aucune méthode basée sur les catalyseurs organométalliques n'a été développée avec ces espèces. En effet jusqu'à présent l'utilisation des *N*-hydroxycarbonyles comme précurseurs de réactifs d'aziridination se limite aux alcènes comportant des groupements électroattracteurs. Autrement, des réactions non sélectives sont observées. L'avantage de la méthode envisagée utilisant des catalyseurs organométalliques est, d'une part d'élargir le nombre d'alcènes compatibles et d'autre part, d'éviter l'utilisation des réactifs d'iode hypervalent, lesquels sont habituellement utilisés pour l'oxydation des composés aminés et la génération de métallonitrènes.

Par ailleurs, deux autres produits peuvent être obtenus, à partir de ces métallonitrènes. Ceux-ci sont connus pour réaliser des réactions d'insertion dans les liens C-H. Cette transformation ne sera pas développée ici et constitue le travail de thèse de Kim

Huard. Il a aussi été envisagé qu'une réaction d'aminohydroxylation dirigée puisse avoir lieu si une réaction d'addition-insertion intervient après l'addition oxydante. Cette réaction ne fait pas l'objet de la présente thèse. Toutefois, une telle réactivité a été récemment rapportée.¹¹

L'objet de ce travail de thèse est donc le développement d'une nouvelle réaction catalytique permettant la synthèse d'aziridines à partir de dérivés *N*-hydroxycarbonyles.

CHAPITRE 1

Aziridines: intérêts biologiques et synthétiques

1.1. Aziridines et produits naturels

Les aziridines forment une classe de composés importants. Plusieurs produits naturels comportent cette fonctionnalité. La miraziridine A, un inhibiteur de protéases, est un peptide isolé de l'éponge *Theonella mirabilis*.¹² Les azinomycines A et B ont été isolées de *Streptomyces griseofuscus* S42227 et possèdent des activités antitumorales et antibiotiques.¹³ FR 900482, isolé de *Streptomyces sandaensis* N° 6897 présente également des activités antitumorales et antibiotiques. Dernières aziridines isolées de *Streptomyces verticillianus*, les mitomycines A-C, porfiromycine et mitiromycine ont démontré les mêmes activités (Figure 1).¹⁴

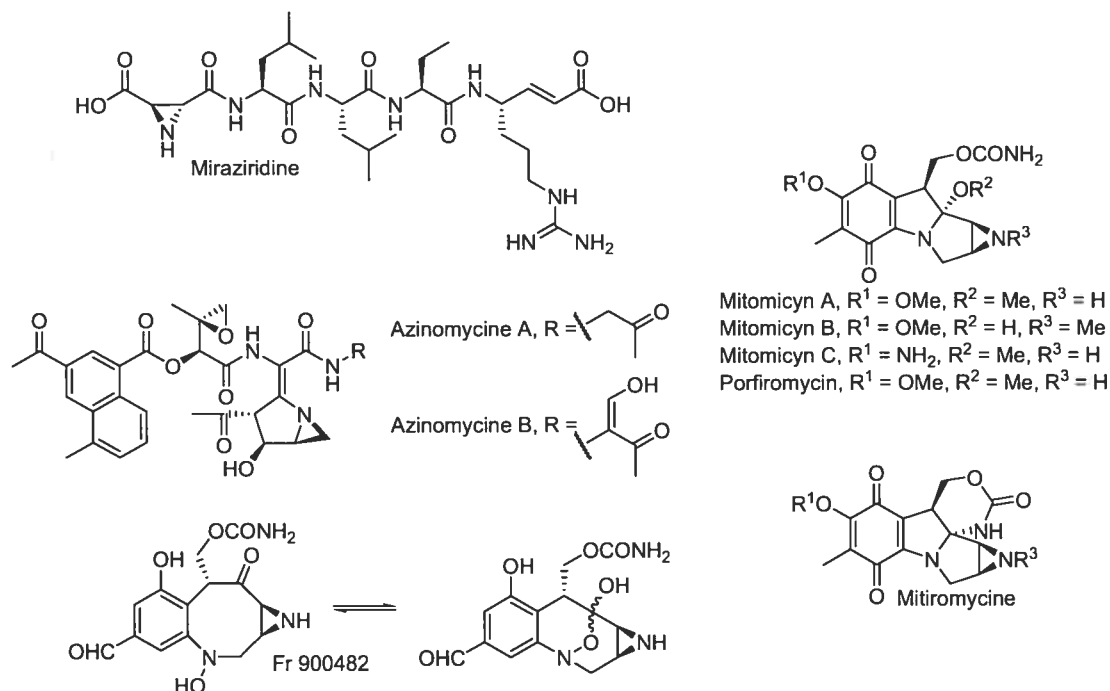


Figure 1 : Produits naturels comportant une aziridine

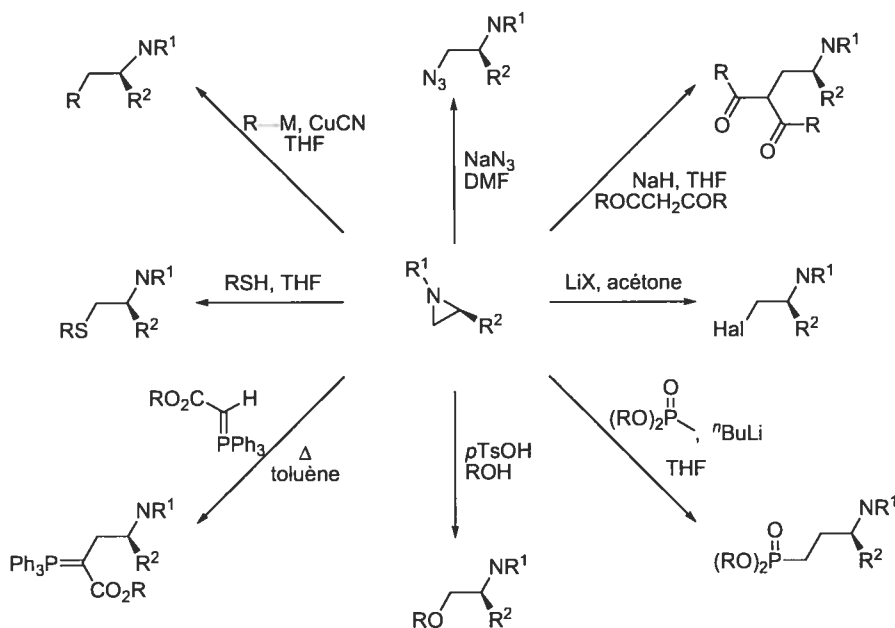
De plus, plusieurs aziridines synthétiques possédant activités biologiques ont été préparées.¹⁵ Ainsi les aziridines sont des cibles particulièrement intéressantes et il est important de disposer de méthodes efficaces qui en permettent la synthèse, qu'elles soient racémiques, diastéréo- ou énantiosélectives.

1.2. Utilités synthétiques

Les aziridines sont l'équivalent azoté des époxydes. Ce sont des composés qui peuvent être ouverts par divers nucléophiles. La nature du substituant porté par l'azote permet de faciliter ou non l'ouverture. Des nucléophiles classiques peuvent être employés : espèces organométalliques, amines, alcools, thiols (Schéma 2). L'ouverture des aziridines peut, en outre, être particulièrement régio- et stéréosélective. L'activité biologique de ces composés provient d'ailleurs vraisemblablement de cette propriété.¹⁶

La tension de cycle d'une aziridine, estimée à 111 kJ mol^{-1} (similaire aux époxydes) et la présence d'un hétéroatome électronégatif expliquent la facilité avec laquelle l'hétérocycle peut être ouvert.¹⁷

Schéma 2 : Ouverture des aziridines



Le substituant porté par l'azote module la réactivité des aziridines ainsi que le mode de coordination des acides de Lewis. Les groupements non chélatants ne favorisent pas l'ouverture des aziridines et les acides de Lewis restent coordonnés à l'azote. En revanche, la présence d'un groupement électroattracteur permet une ouverture efficace et la coordination des acides de Lewis s'effectue *via* le substituant dans ce cas (Figure 2).¹⁷

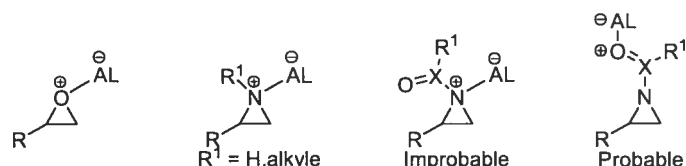
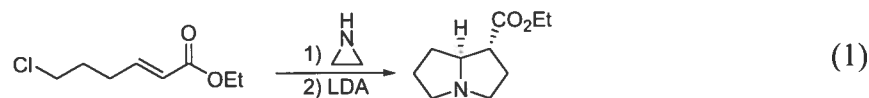


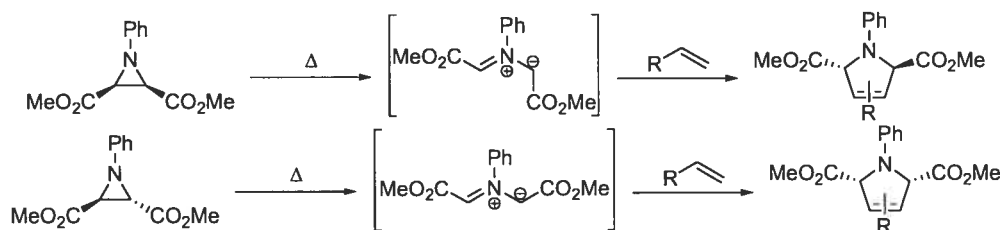
Figure 2 : Coordination des aziridines avec un acide de Lewis

L'ouverture des aziridines est également possible *via* la formation d'un ion aziridinium. Ce dernier, généré *in situ*, est une forme particulièrement réactive en raison de la présence d'un azote quaternaire chargé qui permet une forte polarisation des liaisons carbone azote de l'hétérocycle (Équation 1).¹⁷



Un dernier mode d'ouverture passe par la génération d'un ylure. Sous des conditions thermiques, l'aziridine est ouverte *via* une réaction électrocyclique pour conduire à un ylure. Ce dernier réagit *in situ* avec une oléfine selon une réaction de cyclisation dipolaire 1,3. Des pyrrolidines sont ainsi formées. La réaction, sous contrôle orbitalaire, est stéréospécifique (Schéma 3).¹⁷

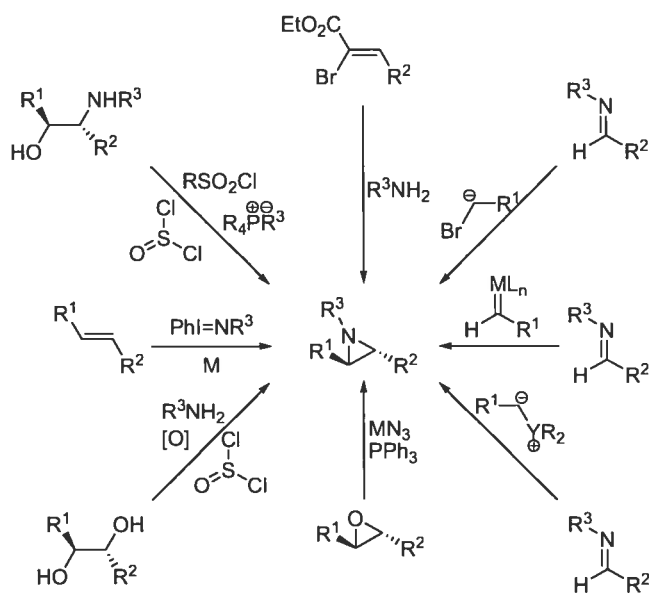
Schéma 3 : Ouverture électrocyclique d'aziridines



1.3. Préparation des aziridines

Bien que la réactivité des aziridines et des époxydes soit similaire, il n'en est rien pour les méthodes de préparation. En effet, l'utilisation d'analogues azotés aux peracides, peroxydes ou dioxiranes ne permet pas de les préparer. Diverses méthodes spécifiques ont toutefois été développées, mais demeurent généralement distinctes des stratégies employées lors de la préparation des époxydes (Schéma 4).

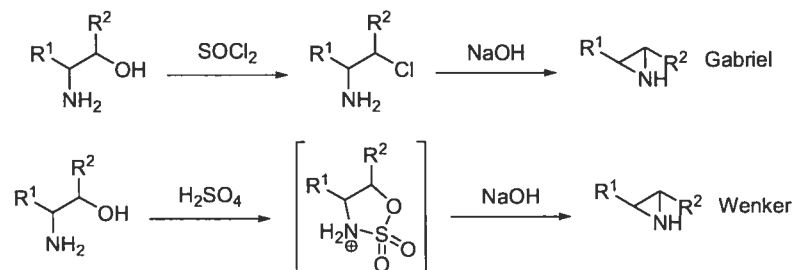
Schéma 4 : Méthodes de préparation des aziridines



1.3.1. À partir des 1,2-aminoalcools, des 1,2-azidoalcools, des 1,2-diols

L'utilisation des 1,2-aminoalcools est la méthode de préparation la plus ancienne. Dès 1888, Gabriel a observé que les aziridines peuvent être obtenues à partir d'éthanolamine et ce en deux étapes : chloration et cyclisation.¹⁸ De façon similaire, Wenker synthétisa plusieurs grammes d'éthylène imines à partir d'éthanolamines en présence d'acide sulfurique concentré (Schéma 5).¹⁹ Ces méthodes de synthèse ne sont toutefois pas générales : les alcools tertiaires notamment subissent une réaction d'élimination conduisant à l'alcène correspondant. La réaction est toutefois stéréosélective. Les inconvénients de ces deux réactions ont été contournés en utilisant des méthodes d'activation plus efficaces et notamment des conditions similaires à celles de Mitsunobu.

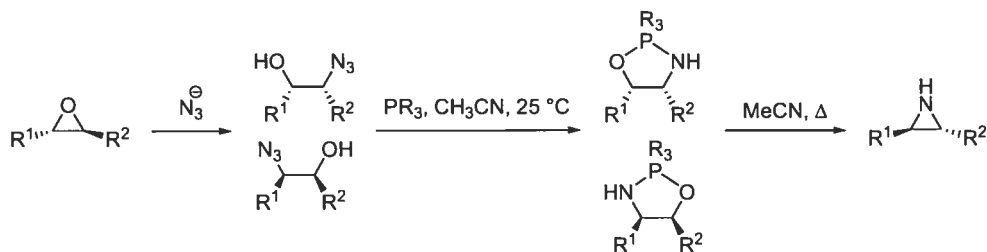
Schéma 5 : Méthodes de Gabriel et de Wenker



La préparation d'aziridines peut être réalisée à partir de l'époxyde correspondant.^{16,17} Le nombre de méthodes existantes pour les préparer sous forme racémique ou énantiopure permet de préparer une vaste gamme d'aziridines.

L'ouverture d'un époxyde par un azoture, suivie par une réaction de Staudinger conduit à une oxazaphospholidine qui, après réarrangement, donne l'aziridine souhaitée. La réaction est stéréosélective, compatible avec une large gamme de fonctionnalités et les rendements sont le plus souvent excellents (Schéma 6).

Schéma 6 : Préparation à partir des époxydes

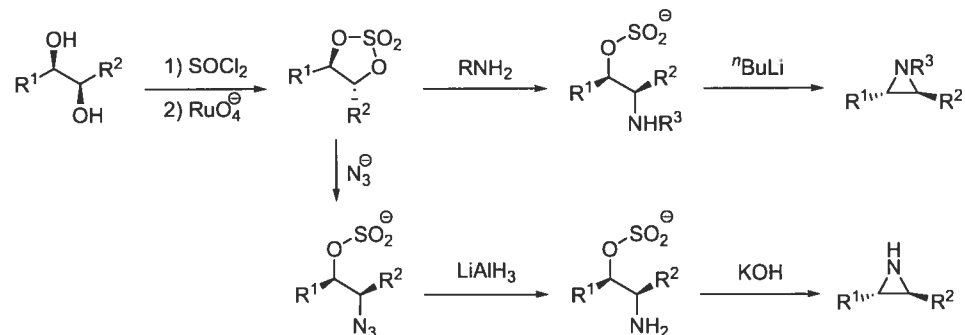


Une voie d'accès apparentée à la précédente est l'utilisation des 1,2-diols.¹⁶ Comme dans le cas des époxydes, il s'agit là d'intermédiaires qui peuvent être obtenus par de nombreuses réactions tant sous formes racémiques qu'énantioenrichies. La réaction étant stéréospécifique, la stéréochimie de l'aziridine est prévisible à partir de la stéréochimie de l'époxyde.

Le diol est converti en sulfate cyclique qui est ouvert par un azoture ou une amine primaire ou secondaire. Dans le cas où un azoture est employé, l'intermédiaire doit être

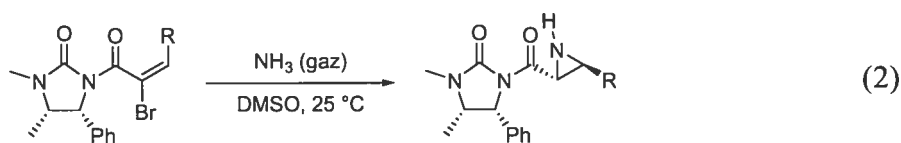
réduit en amine. La cyclisation est ensuite réalisée en milieu alcalin. La réaction est stéréosélective et les aziridines sont obtenues avec de bons rendements (Schéma 7).

Schéma 7 : Préparation d'aziridines à partir des 1,2-diols



1.3.2. Réaction de Gabriel-Cromwell

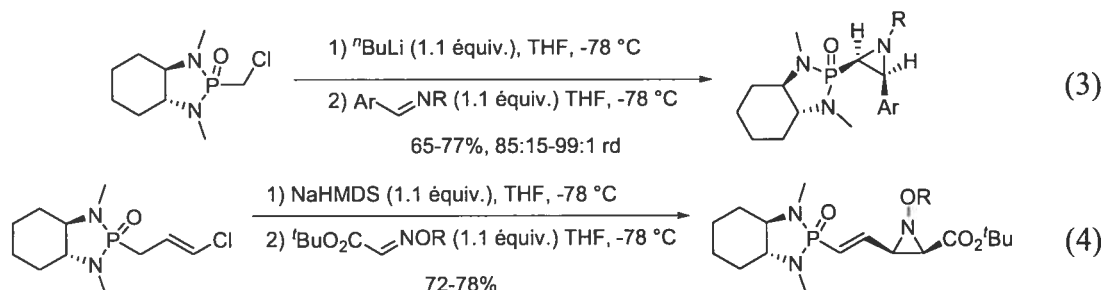
Les α -bromoacrylates sont des précurseurs efficaces pour la synthèse d'aziridines. En effet, ce sont de bons accepteurs de Michael sur lesquels des amines s'additionnent efficacement. Après l'addition, une réaction de cyclisation *via* la substitution du brome intervient. La stéréochimie de l'aziridine dépend de la stéréochimie de l'acrylate. Plusieurs exemples diastéréosélectifs ont été rapportés. Il est possible d'utiliser un auxiliaire chiral tel une imidazolidin-2-one chirale (Équation 2) ou un sultame d'Oppolzer pour contrôler parfaitement la stéréochimie relative et absolue de l'aziridine.²⁰



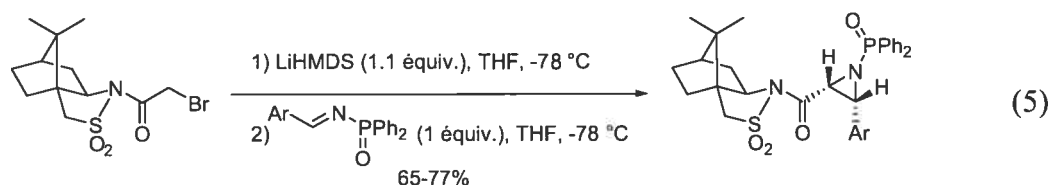
De façon similaire, les sulfilimines sont en mesure de conduire à des aziridines *via* une addition de Michael. L'énolate généré attaque sur l'azote pour éliminer un sulfure.²¹ Comme les sulfilimines sont des espèces chirales, il est possible d'obtenir des aziridines énantiomériques. Cependant, malgré l'obtention de bons rendements, les excès énantiomères demeurent modestes.²²

1.3.3. Réaction de aza-Darzens

Hanessian a rapporté que la réaction d'un chlorométhylphosphoramide chiral sur une imine en milieu basique permet la synthèse d'aziridines avec de bons rendements et de bonnes sélectivités (Équations 3 et 4).²³

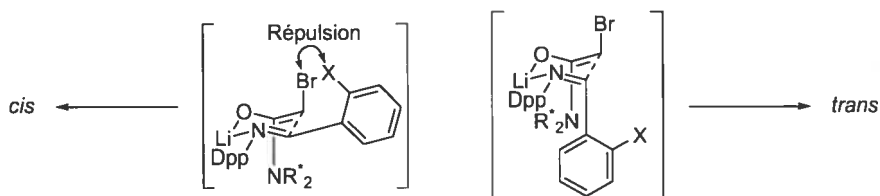


Sweeney *et al.* ont rapporté que l'utilisation d'un bromoacétamide dérivé du sultame d'Oppolzer permet l'obtention d'aziridines avec des diastéréosélectivités faciales supérieures à 95% (Équation 5).²⁴



La réaction conduit sélectivement à l'isomère *cis* sauf si le benzyldène est substitué en position 2. L'introduction d'un groupement méthoxy, d'un atome de brome ou d'iode en position 2, conduit uniquement à l'isomère *trans*.²⁵ L'inversion est probablement due à des causes stériques. Un état de transition de type Zimmerman-Traxler a été postulé. Le bromoénolate initialement formé est de configuration *Z*. La présence en position 2 du benzyldène (en position pseudo-équatoriale) d'un substituant peut entraîner une gêne stérique. C'est pourquoi le groupement benzyldène adoptera plutôt une position pseudo-axiale (Schéma 8).

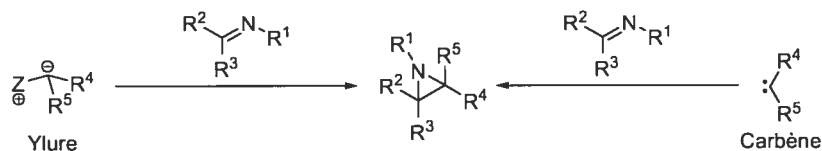
Schéma 8 : Modèles d'états de transition



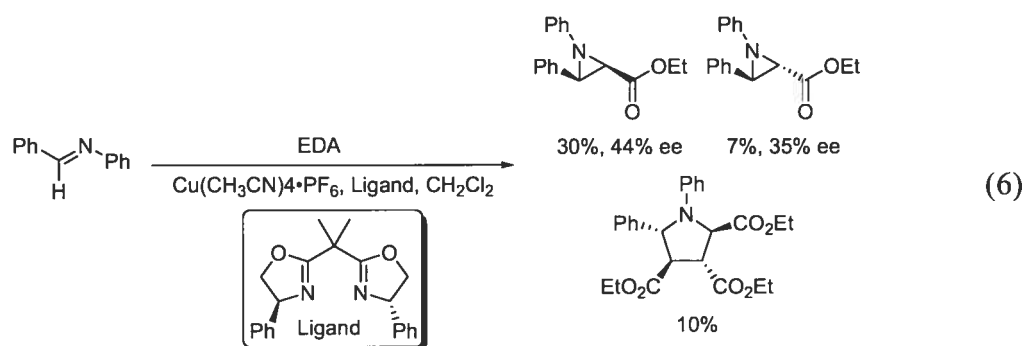
1.3.4. Addition sur des imines

L'addition d'un carbène ou d'un réactif équivalent à un carbène, *i.e.* un ylure, sur une imine conduit à la formation simultanée d'un lien C-N et d'un lien C-C (Schéma 9). C'est un procédé connu depuis 1971.²⁶ Les métallocarbènes générés *via* la décomposition des composés diazoïques en présence de complexes organométalliques conduisent aux aziridines par réaction avec les imines. Cette transformation a été rapportée dès 1972 par Baret *et al.* La réaction est effectuée avec le diazoacétate d'éthyle en présence de cuivre métallique.²⁷

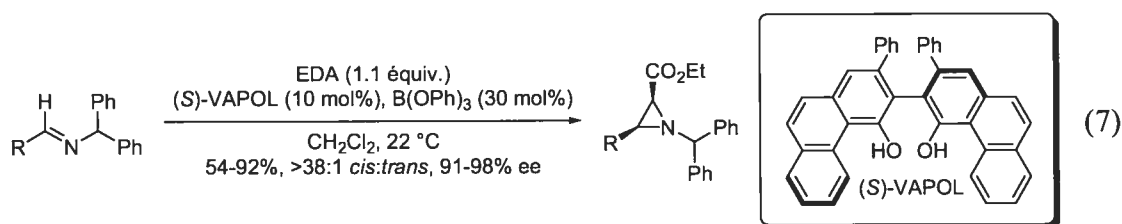
Schéma 9 : Addition de carbènes ou d'ylures sur une imine



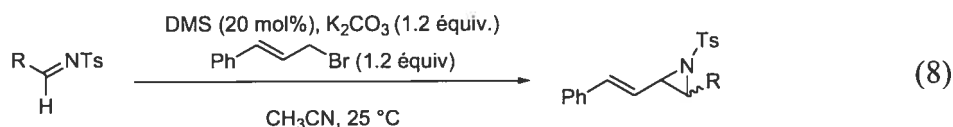
Des approches énantiosélectives ont par la suite été rapportées par Müller²⁸ et Jørgensen.²⁹ Des mélanges racémiques ont cependant été obtenus. En revanche, Jacobsen a pu observer une induction asymétrique avec le diazoacétate d'éthyle, un catalyseur de cuivre cationique et une bis(oxazoline) énantio pure (Équation 6).³⁰



Wulff *et al.* ont rapporté que l'addition nucléophile du diazoacétate d'éthyle sur une imine catalysée par un acide de Lewis chiral suivie par l'élimination d'azote (N_2), conduit à des aziridines avec de bons excès énantiomères.³¹ Cette réaction avait été introduite par Brookhart et Templeton quelques années auparavant.³² L'acide de Lewis est préparé à partir d'un dérivé du BINOL et de trihydrure de bore ou de triphénylborate, ce dernier donnant de meilleurs résultats. La réaction permet d'obtenir des aziridines avec des sélectivités *cis:trans* supérieures à 50:1 et des excès énantiomères supérieurs à 90% (Équation 7).

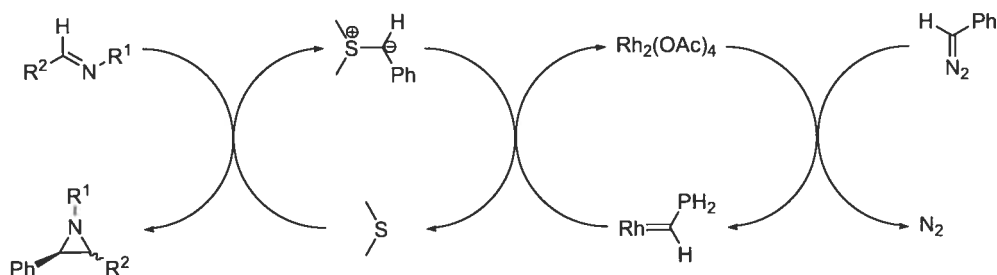


La préparation des aziridines en utilisant des ylures de soufre est une voie connue depuis 1963 grâce aux travaux de Franzen et de Driesen.³³ Tewari *et al.* ont décrit une procédure utilisant un catalyseur de transfert de phase.³⁴ Dai a rapporté en 1996 que la préparation de l'ylure de soufre peut être effectuée *in situ* avec une quantité catalytique de diméthylsulfure (Équation 8).³⁵



Aggarwal *et al.* ont rapporté que des ylures de soufre chiraux peuvent être générés catalytiquement par la réaction d'un métallocarbène avec des sulfures chiraux. Le carbène provient de la dégradation du phényldiazométhane en présence d'un dimère de rhodium. L'ylure ainsi formé peut réagir avec un carbonyle pour donner l'époxyde correspondant. Cette méthode de formation d'ylures chiraux a été appliquée à la synthèse d'aziridines (Schéma 10).³⁶

Schéma 10 : Mécanisme de formation d'aziridines par les ylures de soufre



En utilisant un sulfure dérivé du camphre et en présence d'un dimère de rhodium, des rendements de 44 à 94% ont été obtenus et des excès énantiomères de 85 à 95%, avec des sélectivités *cis:trans* de 1:3. La réaction est compatible avec une large gamme d'imines protégées ou de dérivés diazoïques. Aggarwal *et al.* ont par la suite rapporté la génération *in situ* du composé diazoïque *via* la dégradation d'une tosylhydrazone (Tableau 1).³⁷

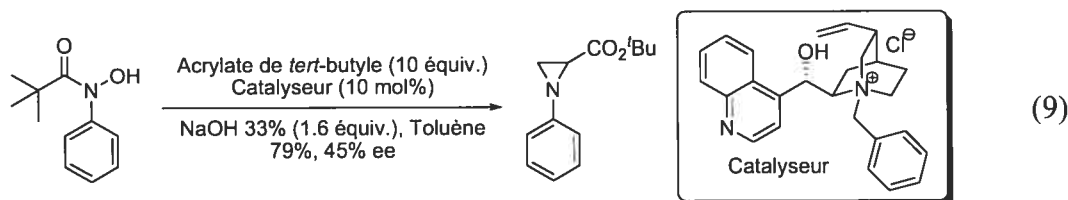
Tableau 1 : Aziridinations catalytiques asymétriques

Entrée	R ¹	R ²	<i>trans:cis</i>	Rendements (%)	ee (<i>trans:cis</i> , %)
1	Ph	TcBoc	6:1	56	94:90
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	Ses	2:1	82	98:81
3	^c C ₆ H ₁₁	Ses	2.5:1	50	98:89
4	^t Bu	Ts	2:1	53	73:95
5	(<i>E</i>)-PhCH=CH	Ses	8:1	59	94
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -	Ses	2.5:1	60	92:72
7	3-furyl	Ts	8:1	72	95

1.3.5. Réaction d'aziridination utilisant les acides hydroxamiques

Prabhakar a démontré que les acides hydroxamiques peuvent être utilisés dans la synthèse d'aziridines. La réaction est cependant limitée aux esters α,β -insaturés et utilise un catalyseur de transfert de phase. Ils ont aussi montré que l'utilisation de sels d'ammonium quaternaire chiraux dérivés de la cinchonine permet un certain transfert de chiralité.³⁸ Le mécanisme postulé passe *via* la formation d'une oxaziridine. L'ouverture de

celle-ci peut conduire à une *O*-acylhydroxylamine qui effectue une addition de Michael sur l'oléfine suivie par une cyclisation (Équation 9).

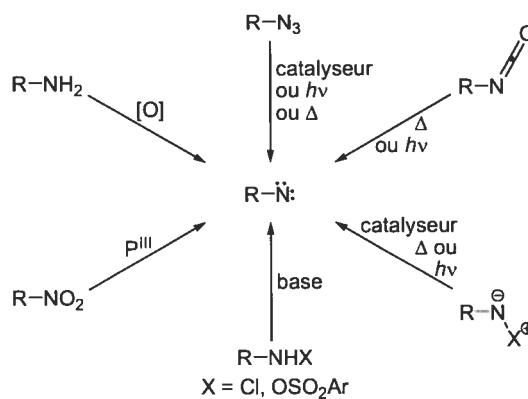


1.4. Les nitrènes : propriétés et utilisations

Au cours de la dernière décennie, la synthèse des aziridines *via* la réaction d'une espèce métallonitrène sur une oléfine a fait l'objet de nombreux travaux qui ont permis un développement important de cette transformation. Les réactions d'aziridination utilisant ces espèces sont, d'un point de vue conceptuel, les voies de synthèse les plus proches des réactions d'époxydation employant un métal oxo, comme l'époxydation de Jacobsen. En outre, plusieurs méthodologies permettant la préparation d'aziridines énantiométriquement enrichies ont été publiées. Ce point spécifique fera l'objet d'un développement ultérieur.*

Diverses méthodologies ont été développées pour générer un nitrène libre. Ainsi, les azotures, les isocyanates, les bromamines ou chloramines, les groupements nitro ou amines sont susceptibles de conduire à un nitrène libre (Schéma 11).

Schéma 11 : Génération de nitrènes



* Voir Chapitre 4, § 4.7.1.

1.4.1. Propriétés physiques et chimiques des nitrènes^{16,17}

Les nitrènes libres sont des espèces monovalentes, neutres et électrodéficientes. Bien que quelques nitrènes libres possèdent une stabilité suffisante pour permettre des analyses spectroscopiques à basses températures, ce sont des espèces hautement réactives. Les nitrènes libres interviennent dans des réactions d'aziridination et d'insertion dans des liens C-H. En présence de nucléophiles tels que des sulfures, des sulfoxydes ou des phosphines, des ylures sont générés. Enfin, les nitrènes libres sont susceptibles de se réarranger vers des imines de façon similaire au réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell.

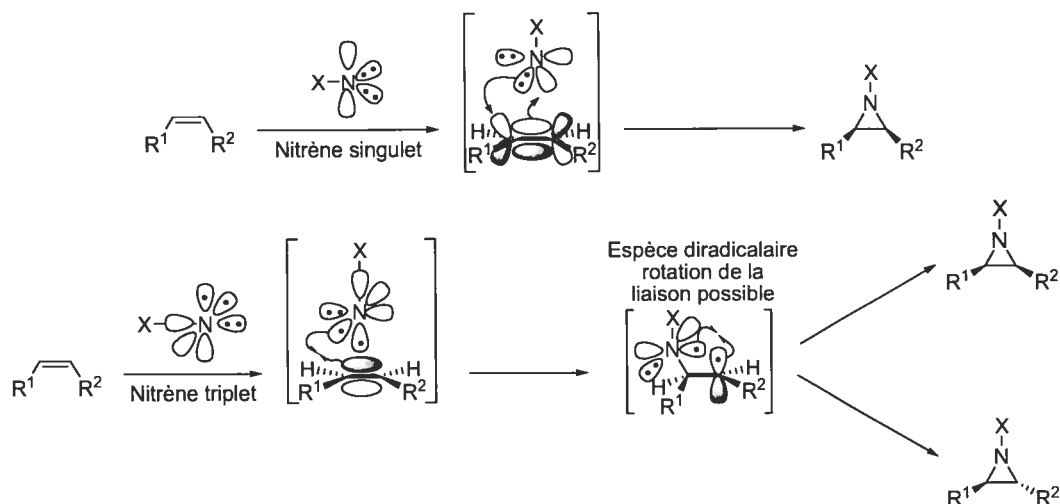
Les nitrènes libres peuvent exister sous deux états : singulet et triplet. L'état singulet se caractérise par la présence de deux orbitales remplies et d'une orbitale *p* vide. Lors du passage à l'état triplet, un électron est transféré de l'une des orbitales remplies vers l'orbitale *p* vide. Ainsi, une orbitale est remplie et deux orbitales sont à demi remplies (Schéma 12).¹⁷

Schéma 12 : État des nitrènes



Le plus souvent les nitrènes libres sont préparés à l'état singulet. Ils se réarrangent rapidement vers l'état triplet énergétiquement plus favorable. Seuls les nitrènes libres à l'état singulet réagissent de façon stéréospécifique. Lors de la réaction d'un nitrène libre singulet sur une oléfine, l'addition est concertée. En revanche, les nitrènes libres triplets réagissent par un mécanisme radicalaire en deux étapes (Schéma 13). Au cours du processus, la stéréochimie de l'oléfine initiale peut être perdue.

Schéma 13 : Addition des nitrènes sur les oléfines



La formation de nitrène à l'état libre triplet est également la cause de la formation de nombreux produits secondaires. Outre la perte de la stéréochimie des oléfines employées, l'intermédiaire nitrène libre est capable d'arracher un atome d'hydrogène au substrat, au solvant ou aux produits. Les radicaux ainsi formés peuvent se recombiner pour conduire à des produits d'insertion ou se recombinaison. L'abstraction d'un second atome d'hydrogène est également possible et conduit à la formation d'un groupement NH_2 .

La stabilité des nitrènes libres dépend fortement du substituant porté par l'azote. En raison de l'instabilité des nitrènes libres, le développement de réactions les utilisant est limité. En présence d'un complexe organométallique (Cu, Rh, Mn, Ru...), une espèce métallonitrène est obtenue. La présence du métal permet une stabilisation de l'état singulet et ainsi d'envisager des réactions d'aziridination ou d'insertion chimio- et stéréosélectives. Contrairement aux nitrènes libres, de nombreuses réactions utilisant les métallonitrènes ont été développées.

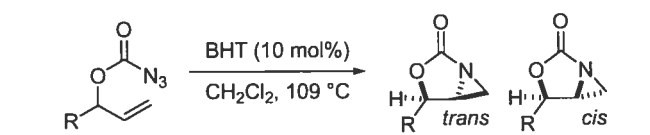
1.4.2. Utilisation des azotures


La décomposition des azidoformiates a été rapportée par Lwowski en 1963³⁹ et la dégradation photochimique des azotures d'acyles a été étudiée par Schuster en 1987.⁴⁰ La dégradation thermique des azotures a été employée dans de nombreux cas. Citons la dégradation de l'azidoformiate de supermésityle et la réaction du nitrène libre formé avec

un fullerène C₆₀.⁴¹ Le fullerène a incorporé un seul nitrène *i.e.* une seule aziridine a été formée. Une oxazoline formée thermiquement à partir de l'aziridine a également été observée. La transformation a été réalisée avec un rendement global de 70% et dans un ratio de 9:1 aziridine:oxazoline.

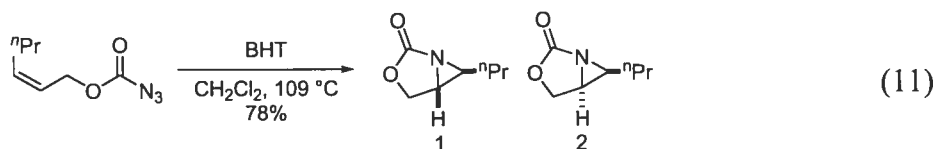
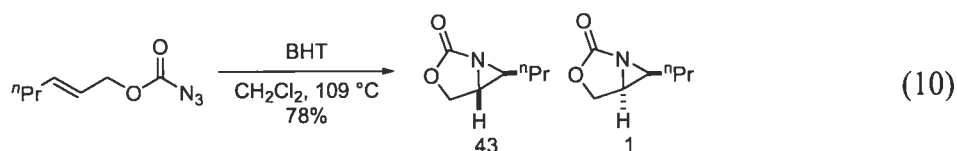
Plus récemment, Bergmeier a décrit des réactions d'aziridination intramoléculaire.⁴² Lorsque l'azidoformiate dérive d'un alcool secondaire allylique, la réaction d'aziridination conduit à la formation d'aziridines *cis* et *trans*. L'aziridine *trans* est majoritaire dans tous les cas et la sélectivité est liée à l'encombrement stérique (Tableau 2).

Tableau 2 : Aziridinations thermiques d'azidoformiates



Entrée	R	<i>trans</i> : <i>cis</i>	Rendement (%)
1	BnOCH ₂	3:1	70
2	PhCH ₂ CH ₂	3:1	67
3		11:1	75
4	^t Bu	1:0	84

La réaction n'est toutefois pas stéréospécifique. La stéréochimie des oléfines *Z* est perdue au cours de la réaction, ce qui indique la formation d'un nitrène libre triplet (Équations 10 et 11).



Les azotures de sulfonyle sont utilisés en aziridination depuis 1967.⁴³ Kwart *et al.* ont été les premiers à avoir observé la décomposition de l'azoture de benzènesulfonyle (sous forme d'un complexe avec le cuivre) en présence de cuivre à 100 °C et de cyclohexène. Parmi les produits obtenus, l'aziridine correspondante a été identifiée. Le développement de cette réaction n'a connu qu'un succès limité. Quelques versions énantiosélectives ont été rapportées. Cependant, l'irradiation de l'azoture pour initier sa décomposition en nitrène et la présence d'un complexe organométallique chiral (Cu, Rh ou Ru) pour induire un excès énantiomère ont longtemps été nécessaires.⁴⁴ Ce n'est que récemment que Katsuki a rapporté une réaction d'aziridination catalytique énantiosélective ne nécessitant pas l'irradiation de l'azoture.⁴⁵

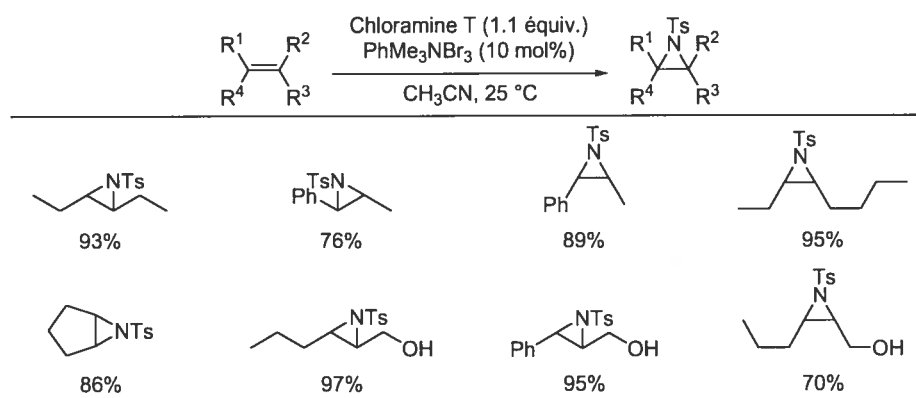
Récemment Zhang *et al.* ont rapporté l'utilisation du DPPA comme précurseur de métallonitrène phosphorylé.⁴⁶ En présence de Co(TTP) à 100 °C dans le chlorobenzène, divers styrènes conduisent aux aziridines correspondantes avec des rendements modérés (24 à 68%).

1.4.3. *Emploi des chloramines et bromamines*

L'étude de ces précurseurs a connu un intérêt important ces dernières années. Komatsu *et al.* furent les premiers à rapporter l'utilisation de la chloramine T comme source d'azote pour les réactions d'aziridination.⁴⁷ Peu après, Sharpless publia ses travaux dans ce domaine.⁴⁸ Dans les deux cas, un catalyseur s'est révélé nécessaire. Komatsu a utilisé le chlorure de cuivre, alors que Sharpless a utilisé $\text{PhMe}_3\text{NBr}_3$ (Tableau 3). Taylor rapporta peu après que la chloramine T sous forme hydratée est utilisable conjointement avec un catalyseur de fer ou de manganèse.⁴⁹ Enfin, il faut ajouter que si Komatsu et Taylor génèrent une espèce métallonitrène, l'aziridination selon les conditions de Sharpless passe par un pont bromonium qui est ouvert par la chloramine T.*

* Bien que l'aziridination ne passe pas *via* une espèce nitrène, l'objectif de Sharpless était bel et bien d'obtenir *in situ* un intermédiaire métallonitrène.

Tableau 3 : Aziridinations catalytiques selon Sharpless

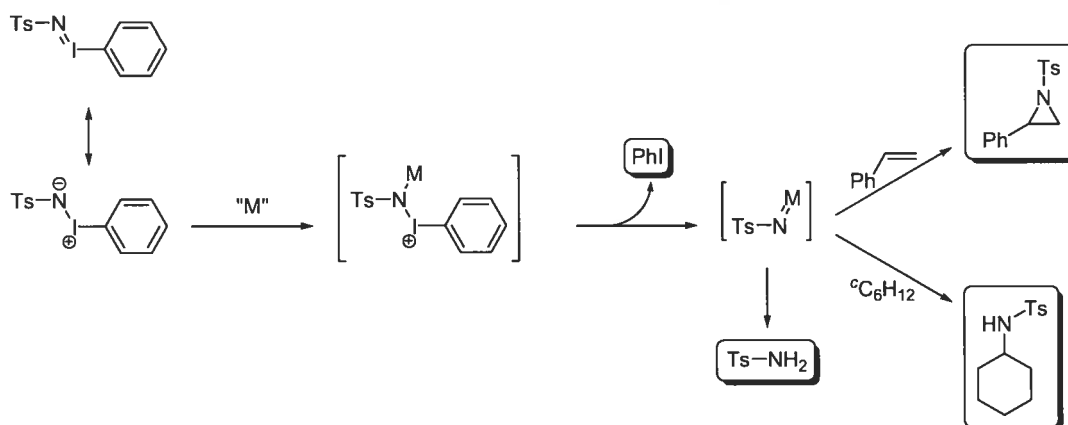


Susalai *et al.* ont publié des variantes de la réaction en utilisant le tribromure de pyridinium⁵⁰ ou le bromosuccinimide.⁵¹ Dauban et Dodd ont plus récemment étendu la procédure à la synthèse d'aziridines bicycliques.⁵² Récemment, Zhang a rapporté l'utilisation de complexes de fer-porphyrine en association avec la bromamine T.⁵³ Il a, par ailleurs, rapporté que dans les mêmes conditions, le complexe de fer peut être remplacé par un complexe de cobalt.⁵⁴ Doyle a décrit l'utilisation d'un dimère de rhodium, $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$.⁵⁵ Ce dernier utilisé en présence de tosylamide, de *N*-bromosuccinimide et de K_2CO_3 permet l'aziridination d'une gamme d'oléfines aromatiques, aliphatiques ou cycliques. Dans ce cas ci également, l'intermédiaire réactionnel ne semble pas être une espèce métallonitrène. L'utilisation de catalyseurs supportés a également été rapportée récemment par Chanda.⁵⁶

1.4.4. Utilisation de *N*-sulfonylphényliminoiodinanes

Les composés comportant un iode hypervalent sont connus depuis le XIX^{ème} siècle avec la préparation du iodosobenzène. Il a fallu cependant attendre 1975 pour que les iminoiodinanes soient préparés. C'est une décennie plus tard qu'il a été montré que ces dérivés sont des précurseurs de métallonitrènes. En effet, des réactions d'aziridinations et d'insertion dans un lien C-H ont été rapportées avec des complexes de Mn^{III} ou de Fe^{III} et TsNIPh (Schéma 14).⁵⁷ Le sous-produit de cette transformation est le iodobenzène généré de façon stoechiométrique. Un produit de dégradation a également été identifié, le *p*-toluènesulfonamide.

Schéma 14 : Les iminoiodinanes, précurseurs de métallonitrènes



Ce n'est qu'après les résultats obtenus par Evans que l'utilisation des iminoiodinanes prit son essor. Evans rapporta en effet que le nitrène de cuivre dérivé de TsNIPh et de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ réagit avec les oléfines pour donner les aziridines correspondantes.⁵⁸ En raison de la faible aptitude des nitrènes de cuivre à réaliser des réactions d'insertion dans les liens C-H, la réaction est particulièrement chimiosélective. Il a également été montré que les dimères de rhodium peuvent donner des métallonitrènes qui réagissent dans un cycle catalytique pour donner des aziridines.⁵⁹ Toutefois, les nitrènes de rhodium peuvent également donner des insertions dans les liens C-H et les problèmes de chimiosélectivité sont fréquents.

L'utilisation des iminoiodinanes présente cependant un inconvénient : le réactif employé, TsNIPh . En effet, ce dernier existe sous forme polymérique et est insoluble dans la plupart des solvants organiques. C'est pourquoi des réactifs analogues ont été développés afin d'augmenter sa solubilité et/ou sa réactivité. Les modifications ont porté sur les substituants des groupements aryles (Figure 3). Le réactif le plus courant reste cependant TsNIPh . Les aziridines obtenues comportent un groupement tosylé dont le clivage est souvent réalisé dans des conditions réductrices⁶⁰ qui peuvent conduire à la dégradation ou à l'ouverture de l'hétérocycle.⁶¹ L'utilisation de la chloramine T et de la bromamine T qui conduisent à la préparation d'aziridines *N*-tosylée présente, par ailleurs, le même inconvénient.

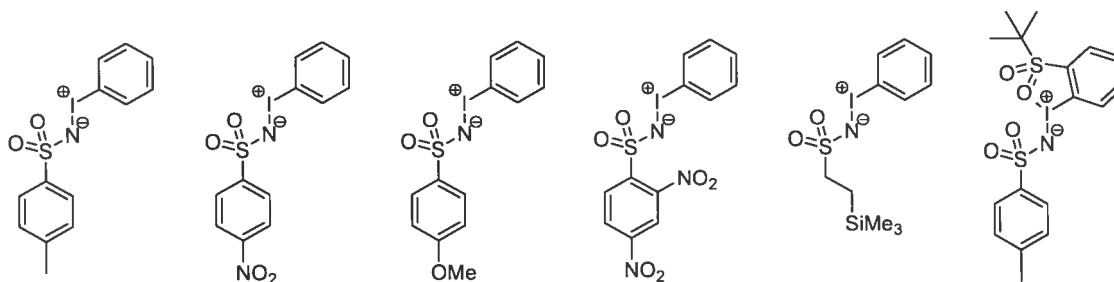
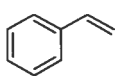
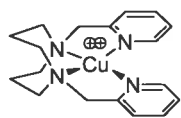
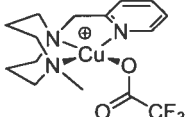


Figure 3 : Exemples d'iminoiodinanes

Par ailleurs, divers complexes organométalliques sont régulièrement rapportés afin de former des métallonitrènes plus réactifs et plus sélectifs. Cependant, l'utilisation de complexes de cuivre représente la majorité des études réalisées sur cette réaction. Outre le choix du métal, les ligands ont aussi une influence importante.

Halfen a par exemple étudié l'influence de la denticité de deux ligands polydentates de structures analogues.⁶² Le passage d'un ligand tétradentate à un analogue tridentate a permis de générer un nitrène de cuivre beaucoup plus actif (Tableau 4). La différence de réactivité est probablement due à un problème de dissociation d'une pyridine au moment de la formation du métallonitrène.

Tableau 4 : Réactivité de ligands polydentates

Entrée	catalyseur	Styrène (n equiv.)	Temps (h)	Rendement (%)
1		5	1	92
2		20	8	80
3		3.8	1.5	99

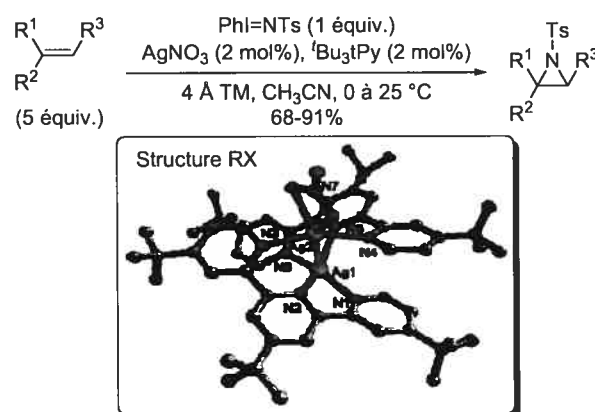
Warren a montré que les β -dicétimides sont des ligands efficaces pour la réaction d'aziridination.⁶³ Les ligands salen et salan permettent également de synthétiser des aziridines avec de bons rendements ainsi que Kühn l'a récemment rapporté.⁶⁴ Czopp *et al.*

se sont intéressés aux ligands de type poly(pyrazolyl)borate.⁶⁵ Le but de la préparation de ces complexes était l'amélioration des rendements dans le cas des oléfines non aromatiques. Ces complexes n'ont toutefois pas permis d'améliorations notables.

Vedernikov *et al.* ont publié les structures de plusieurs complexes de cuivre permettant une augmentation de l'efficacité du transfert du métallonitrène sur une oléfine. Les auteurs ont ainsi décrit des ligands dérivés de la pyridine : tripyridineméthane⁶⁶ et [2.1.1]-(2,6)-pyridinenophane.⁶⁷ Lorsque ce dernier est employé avec CuCl ou CuCl₂, en présence de tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate de sodium (NaBarF), le complexe cationique ainsi généré s'est révélé particulièrement efficace pour les réactions d'aziridination. Plus récemment, ils ont rapporté un complexe de cuivre beaucoup plus simple, le Cu(Py)₂Cl₂, lequel permet des réactions d'aziridination particulièrement rapides et efficaces.⁶⁸ Ce complexe peut être employé seul ou en présence de tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate de sodium (NaBarF). La formation du complexe cationique permet des conversions complètes en quelques minutes. En outre, il est possible d'employer l'oléfine et l'iminoiodinane en quantité stoechiométrique avec seulement 1 mol% de cuivre.

Les premières observations, ont montré que le fer permet l'aziridination de quelques oléfines. Hossain a rapporté que le complexe de fer, $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})_2(\text{THF})]^+[\text{BF}_4]^-$, est actif en aziridination.⁶⁹ Che a également montré que des complexes de fer et de manganèse avec des porphyrines électrodéficientes (tétra(pentafluorophényl)porphyrine) catalysent les réactions d'aziridination.⁷⁰

Une avancée récente est l'utilisation d'un complexe d'argent. He *et al.* ont ainsi rapporté que AgNO₃ et la 4,4',4''-tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpyridine ('Bu₃Py) forme un complexe très actif en aziridination.⁷¹ Ce complexe, dont une structure aux rayons X a été obtenue, est un dimère d'argent comportant deux ligands. Chaque ligand est complexé aux deux atomes d'argent. Il s'agit là du premier exemple de catalyseur d'aziridination utilisant l'argent (Équation 12).



(12)

Le premier exemple de réaction intramoléculaire a été développé par Dauban et Dodd. Les iminoiodinanes ont été préparés à partir de divers sulfonamides comportant une oléfine. Les iminoiodinanes sont utilisés immédiatement sans purification.⁷²

Tous ces exemples ont en commun l'utilisation de RSO_2NIPh . Cette famille de réactifs, outre une préparation difficile, est insoluble dans quasiment tous les solvants organiques. De plus, l'application de ce procédé en version intramoléculaire est problématique. C'est pourquoi, il est nécessaire de développer une voie permettant de préparer ce réactif *in situ*.

1.4.5. Génération *in situ* de RSO_2NIPh

Dauban et Dodd furent les premiers à réaliser la génération d'un iminoiodinane *in situ* et à le faire réagir avec une oléfine en présence d'un catalyseur de cuivre pour donner l'aziridine correspondante.⁷³ La génération de l'iminoiodinane a été réalisée *in situ* en employant un réactif d'iode hypervalent. Les réactifs plus fréquemment utilisés sont l'iodosobenzène et l'acétoxyiodobenzène (Figure 4). Cependant, cette procédure engendre la formation d'une quantité stoechiométrique d'iodobenzène, sous-produit halogéné qu'il faut séparer par la suite. En outre, l'iodosobenzène n'est pas un réactif disponible commercialement. L'utilisation du diacétoxyiodobenzène implique la formation d'acide acétique susceptible d'ouvrir l'aziridine formée. En outre, lorsqu'un dimère de rhodium est employé, un échange de ligands est possible diminuant l'efficacité du complexe.⁷⁴

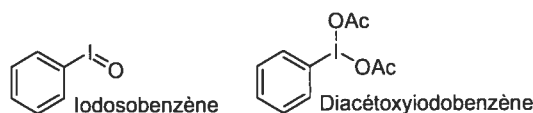
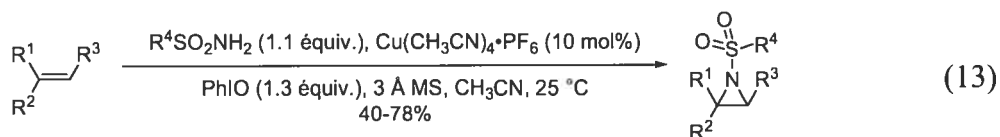
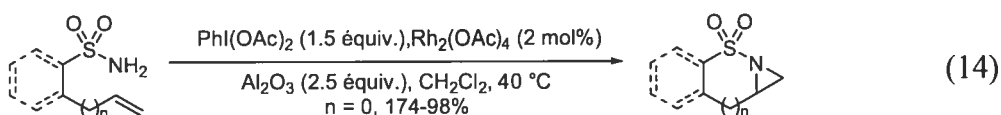


Figure 4 : Structure de réactifs d'iode hypervalent

L'utilisation de *p*-méthylbenzènesulfonamide, de *p*-méthoxybenzènesulfonamide ou de 2-(triméthylsilyl)éthanesulfonamide en présence de iodosobenzène, de tamis moléculaire (3 Å) et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\cdot\text{PF}_6$ conduit à la formation d'un nitrène de cuivre qui réagit avec l'oléfine présente dans le milieu (Équation 13). La réaction a également été réalisée dans des conditions similaires, de façon intramoléculaire en utilisant des sulfonamides comportant une insaturation. Dans la plupart des cas, des rendements similaires à ceux observés avec les iminoiodinanes correspondants sont obtenus. Par la suite, ces conditions ont été appliquées aux sulfamates. Là encore, de bons rendements ont été obtenus dans le cas de réactions intramoléculaires.⁷⁵

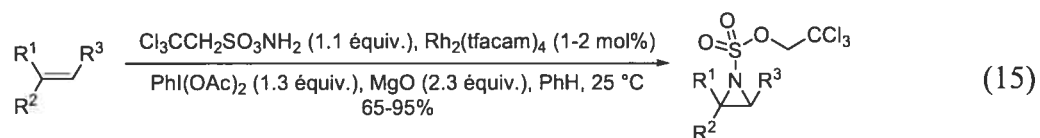


Che *et al.* ont appliqué des conditions similaires à celles développées par Dauban et Dodd, mais en employant $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (Équation 14).⁷⁶ Che *et al.* rapportèrent par la suite l'utilisation d'un catalyseur de ruthénium porphyrine pour la réalisation d'aziridinations intra- ou intermoléculaires à partir de sulfamates et de sulfonamides.⁷⁷



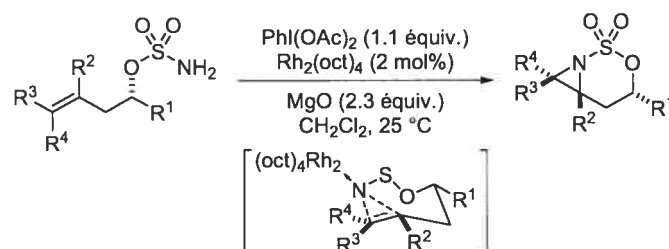
Une avancée importante a été réalisée lorsque Du Bois *et al.* ont rapporté l'utilisation du 2,2,2-trichloroéthylsulfamate comme précurseur de métallonitrène.⁷⁸ Utilisé en présence de $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CONH})_4$, d'oxyde de magnésium et de diacétoxyiodobenzène, ce réactif permet la synthèse d'aziridines avec de bons rendements et une bonne

chimiosélectivité. En outre, le sulfamate et l'oléfine sont employés en quantité quasi stoechiométrique (Équation 15).



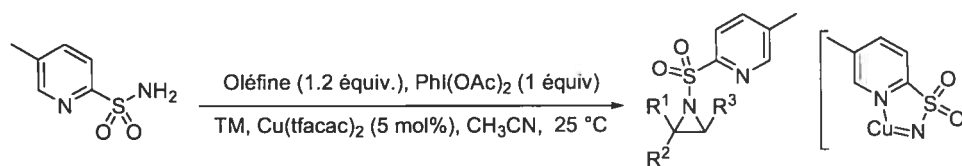
Du Bois a également rapporté une variante intramoléculaire de cette transformation.⁷⁹ Les conditions réactionnelles sont identiques aux précédentes à l'exception du catalyseur ($\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$). Du Bois a étudié la stéréosélectivité de la réaction. Les sulfamates sont préparés à partir d'alcools secondaires homoallyliques afin de déterminer l'influence de ce centre stéréogène. Les rendements sont supérieurs à 84% et les sélectivités varient de 10:1 à 2.5:1 (Schéma 15).

Schéma 15 : Stéréosélectivité de la réaction d'aziridination catalysée par des complexes de rhodium

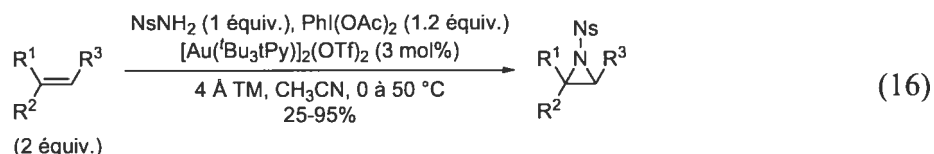


En 2004, Che a supposé que l'utilisation d'un sulfonamide comportant une pyridine pourrait permettre une coordination intramoléculaire de l'intermédiaire métallonitrène.⁸⁰ Il est apparu que cette coordination a un effet activateur, probablement *via* la stabilisation du métallonitrène (Schéma 16). Les aziridines sont obtenues avec de bons rendements, bien que les oléfines aliphatiques soient moins réactives. La réaction du (*E*)- β -méthylstyrène conduit sélectivement à une aziridine *trans*. En revanche, le (*Z*)- β -méthylstyrène conduit à un mélange d'aziridines *cis* et *trans*, ce qui semble indiquer un mécanisme radicalaire.

Schéma 16 : Aziridination et interaction avec un groupement voisin



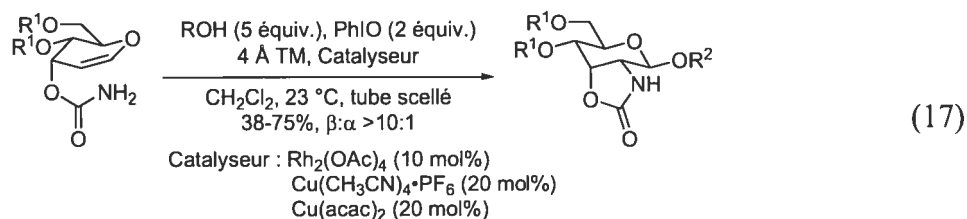
He *et al.* ont rapporté la première réaction d'aziridination catalysée avec un complexe d'or.⁸¹ Le complexe employé est préparé à partir de triflate d'or et de la 4,4',4''-tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpyridine (*t*Bu₃tPy). Il semble à la suite d'expériences de spectroscopie de masse (électrospray) que le complexe obtenu est un dimère comportant deux ligands, deux atomes d'or et deux résidus triflates. Ce résultat est à relier au complexe d'argent précédemment rapporté.⁷¹ La réaction d'aziridination d'oléfines aromatiques ou aliphatiques a été réalisée efficacement. Les oléfines aliphatiques sont cependant moins réactives. La réaction passe probablement par des intermédiaires radicalaires. En effet, le (*Z*)-stilbène conduit exclusivement à l'aziridine *trans*. Un exemple intramoléculaire a également été rapporté (Équation 16).



1.4.6. Réactifs alternatifs

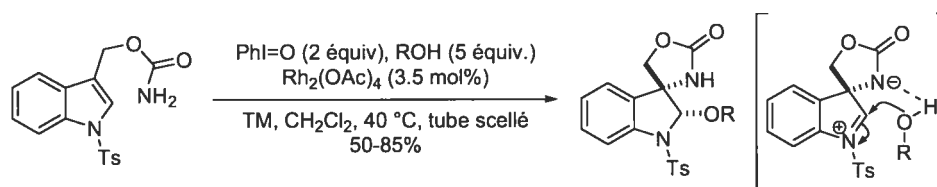
L'utilisation de carbamates à la place des sulfamates ou des sulfonamides comme précurseurs de métallonitrènes pour les réactions d'aziridination a été rapportée initialement par Rojas.⁸² Du Bois avait précédemment réalisé diverses insertions dans des liens C-H en utilisant des carbamates, le diacétoxyiodobenzène comme oxydant et le Rh₂(Ph₃CCOO)₄ comme catalyseur.⁸³ La réaction développée par Rojas a été appliquée à la synthèse de glycols. Le produit obtenu ne comporte pas d'aziridine. Cette dernière a été ouverte *in situ* par l'alcool présent dans le milieu avec une excellente sélectivité pour donner le produit β (Équation 17). Lorsque la réaction est réalisée avec le Rh₂(OAc)₄, le diacétoxyiodobenzène et en absence d'alcool, l'acide acétique généré joue le rôle de nucléophile. Par contre, la sélectivité α:β est faible (~1:2.5). Dans ce cas, l'aziridine peut être ouverte selon deux

mécanismes distincts. Un groupement acétate, généré lors de la formation de l'iminoiodinane peut attaquer l'aziridine de façon intermoléculaire. Par ce chemin réactionnel, le produit β est obtenu. Cependant, un groupement acétate peut également être délivré depuis le complexe de rhodium toujours coordonné à l'aziridine, ce qui fournit le produit α .

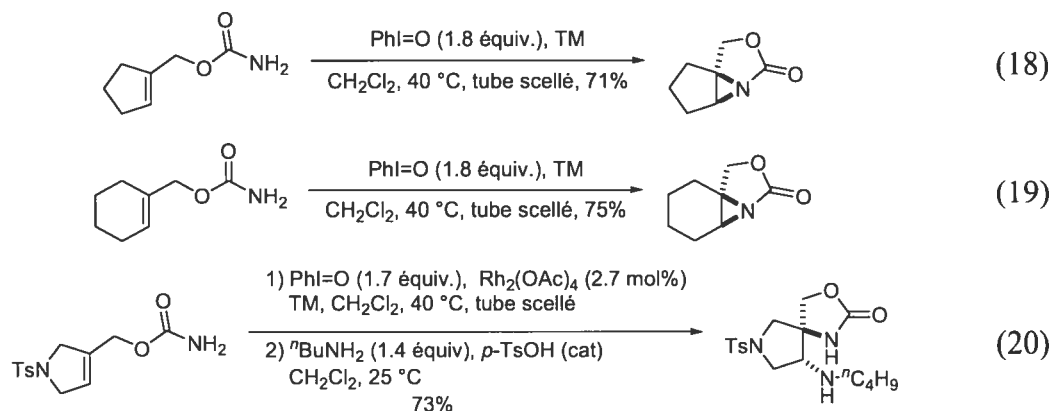


Padwa *et al.* ont également observé ce phénomène en utilisant le carbamate dérivé du 3-formylindole.⁸⁴ Le carbamate réagit normalement en présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et de diacétoxyiodobenzène (Schéma 17). L'aziridine est probablement formée *in situ*. Un réarrangement de type Ferrier intervient cependant, conduisant à son ouverture. Un nucléophile attaque alors l'intermédiaire. L'attaque de ce dernier est dirigée par la présence d'un azote chargé négativement qui interagit avec l'hydrogène acide du nucléophile. Une stéréochimie *cis* est ainsi obtenue.

Schéma 17 : Addition de métallonitrène intramoléculaire de dérivés indoles



Padwa a appliqué ces conditions sur des carbamates dérivés d'alcools allyliques. Il a pu isoler les aziridines correspondantes avec de bons rendements (Équations 18-20).^{84,85} Toutefois, la présence du catalyseur n'est pas indispensable dans tous les cas.



Malacria *et al.* ont considéré l'utilisation de sulfonimidamides (Figure 5) comme précurseurs de métallonitrènes.⁸⁶ Ces composés comportant un atome de soufre stéréogène, ils ont supposé que la présence de ce groupement chiral serait en mesure d'induire une diastéréosélectivité. En utilisant l'iodosobenzène comme oxydant en présence de Cu(OTf)₂, les sulfonimidamides réagissent efficacement avec des sulfures, des sulfoxydes ou des oléfines pour donner les sulfilimines, les sulfoxymines ou les aziridines correspondantes avec des rendements modérés à excellents (43 à 80%). Les diastéréosélectivités obtenues demeurent modérées (4 à 50% de).

Dauban et Dodd ont rapporté peu après une approche apparentée, mais ont employé un sulfonimidamide différent (Figure 5).⁸⁷ Dans des conditions similaires (iododosobenzène, Cu(CH₃CN)₄·PF₆ dans l'acétonitrile), diverses aziridines sont obtenues avec des rendements (35 à 96 %) et des diastéréosélectivités du même ordre de grandeur (<10 à 50% de).

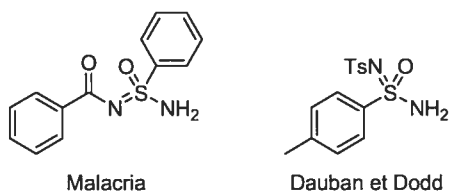


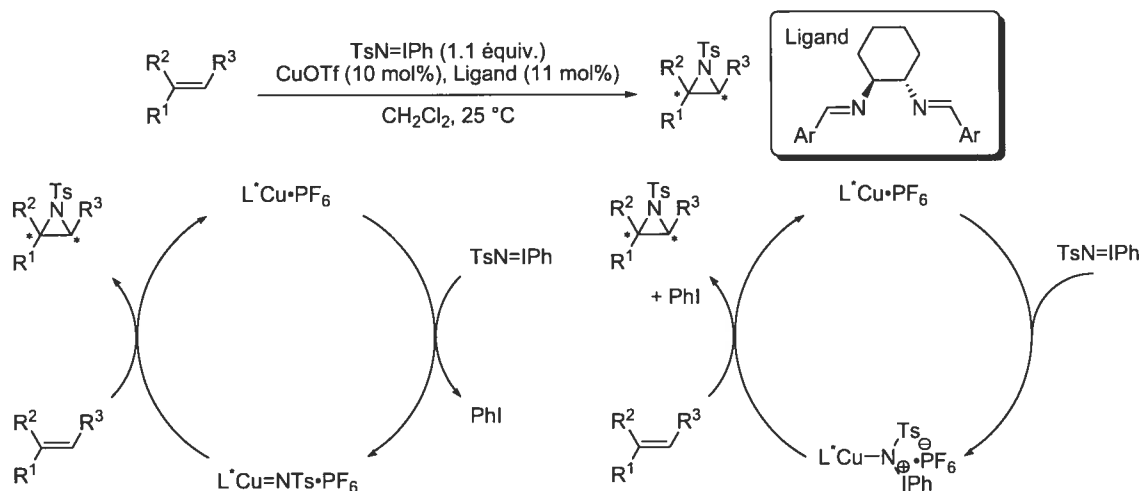
Figure 5 : Réactifs considérés par Malacria et Dauban et Dodd

1.4.7. Considérations mécanistiques

Diverses études mécanistiques ont été réalisées sur la réaction de TsNIPh sur une oléfine en présence d'un catalyseur de cuivre comportant des ligands chiraux de types diimines.

Les premières évidences du mécanisme ont été rapportées par Jacobsen lors de l'étude de sa méthodologie d'aziridination énantiosélective.⁸⁸ Deux mécanismes ont été postulés (Schéma 18).

Schéma 18 : Mécanismes postulés de la réaction d'aziridination



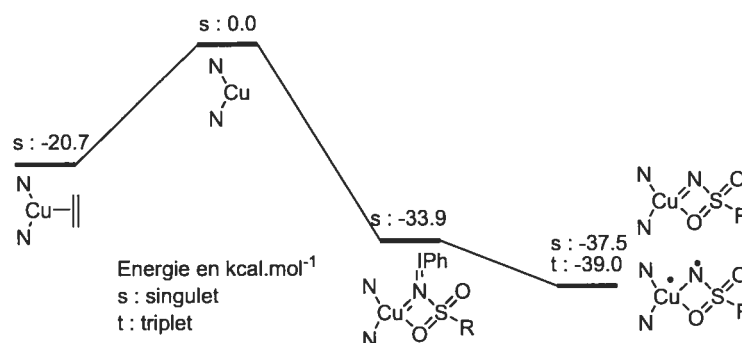
Il a tout d'abord \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 que la d\u00e9gradation photochimique de l'azoture de tosyloxy, connue pour g\u00e9n\u00e9rer des esp\u00e8ces nitr\u00e8nes, conduit aux m\u00eames r\u00e9sultats (rendement et \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9) en pr\u00e9sence du catalyseur chiral. L'\u00e9tat d'oxydation du cuivre ne semble pas non plus avoir d'influence majeure sur la r\u00e9action.⁸⁸ Jacobsen a par ailleurs compar\u00e9 les r\u00e9actions d'aziridination et de cyclopropanation utilisant le diazoac\u00e9tate d'\u00e9thyle. Il a pu observer que les \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9s observ\u00e9es avec des ligands diimines diversement substitu\u00e9s suivent les m\u00eames variations. Ceci semble sugg\u00e9rer que les r\u00e9actions d'aziridination et de cyclopropanation passent non seulement par des m\u00e9canismes similaires, mais \u00e9galement par des \u00e9tats de transition de structures similaires. Enfin, Jacobsen a observ\u00e9 que la disparition de l'oléfine suit une loi de vitesse de pseudo premier ordre. La cin\u00e9tique de la r\u00e9action n'est influenc\u00e9e ni par la vitesse d'agitation, ni par la quantit\u00e9 de TsNIPh, mais d\u00e9pend fortement de la concentration en ligand : une acc\u00e9l\u00e9ration de la r\u00e9action intervient en pr\u00e9sence du ligand. Ces observations indiquent fortement la formation d'un interm\u00e9diaire métallonitrène. Jacobsen postule en outre l'existence d'un couple $\text{Cu}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{I}}$. Ces observations, bien que sp\u00e9cifiques \u00e0 ce syst\u00e8me, soulignent la formation d'une esp\u00e8ce métallonitrène. Au contraire de Jacobsen, Evans^{58b} puis P\u00e9rez⁸⁹ ont

suggéré un système catalytique faisant appel à un Cu^{II} dont le degré d'oxydation demeure inchangé.

Une deuxième étude, plus théorique, a été réalisée par Andersson et Norrby sur le système de Jacobsen.⁹⁰ Les calculs théoriques confirment l'hypothèse d'un couple $\text{Cu}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{I}}$. Les deux intermédiaires métallonitrènes, dans leurs états singulet et triplet ont été identifiés comme des intermédiaires probables dont la différence d'énergie est faible (1.5 kcal mol⁻¹ en faveur de l'état triplet) (Schéma 19). Ce calcul est concordant avec la non-stéréospécificité de la réaction lorsque des oléfines acycliques *cis* sont employées. Par ailleurs, les calculs ont montré la présence d'une interaction supplémentaire dans ces intermédiaires : l'un des atomes d'oxygène du groupement tosyle vient se coordonner au cuivre (Schéma 19). L'intermédiaire réactionnel comportant toujours le résidu iodobenzène est légèrement moins stable que les deux intermédiaires métallonitrènes (3.6 kcal mol⁻¹ par rapport à l'état singulet) (Schéma 19).

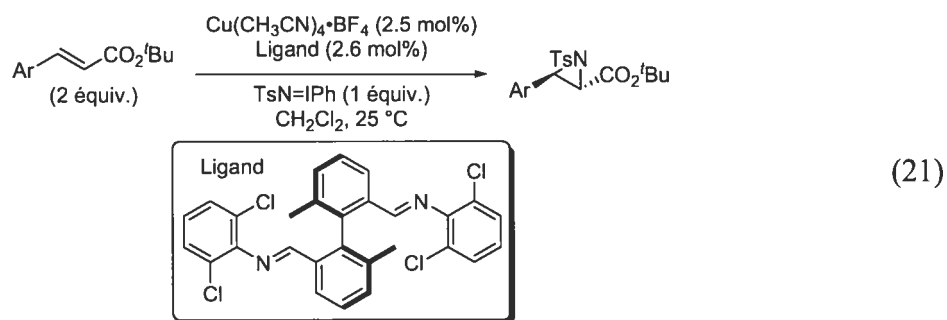
Les calculs suggèrent également que l'étape cinétiquement déterminante est la formation de l'intermédiaire métallonitrène. Enfin, une étude cinétique indique que la réaction est d'ordre 0 pour l'oléfine, bien que le système ait une cinétique apparente d'ordre 1. Cet écart pourrait provenir de la décomposition de l'espèce catalytique par l'aziridine formée.

Schéma 19 : Diagramme d'énergies des intermédiaires réactionnels



Deeth et Scott ont également effectué des calculs théoriques afin de déterminer l'état de transition de leur système catalytique.⁹¹ Le système considéré est assez proche de celui de Jacobsen : le ligand utilisé est également une diimine, mais de structure plus

complexe. L'apport de cette étude réside dans la structure de l'intermédiaire métallonitrène. Alors qu'Andersson et Norrby ont observé la présence d'une interaction entre le groupement sulfone et le métal, Deeth et Scott postulent une interaction entre le groupement sulfone et l'azote du métallonitrène, interaction conduisant à un cycle à trois chaînons (Équation 21).

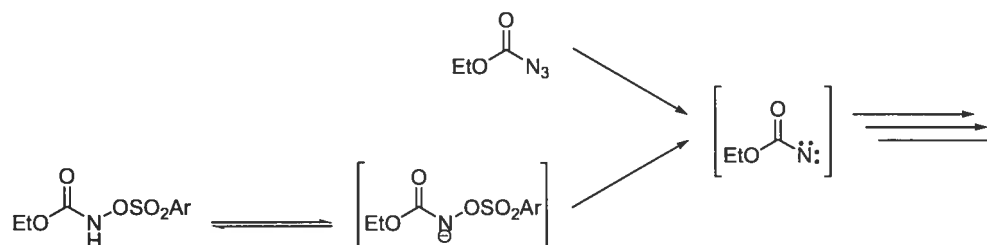


1.5. Application des *N*-hydroxycarbamates

1.5.1. Premiers résultats

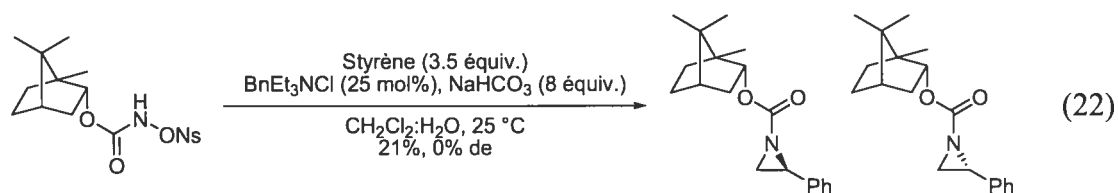
Dès 1965, il a été démontré que la dégradation des *N*-nosyloxycarbamates en milieu basique peut conduire à la formation de nitrènes libres, de façon similaire à la photolyse ou à la thermolyse des azidoformiates.¹⁰ Le nitrène libre peut, en présence d'un alcène conduire à la formation d'une aziridine. Des réactions d'insertion dans des liens C-H ont été rapportées conjointement (Schéma 20).

Schéma 20 : Dégradation possible des azidoformiates et des *N*-arylsulfonyloxycarbamates

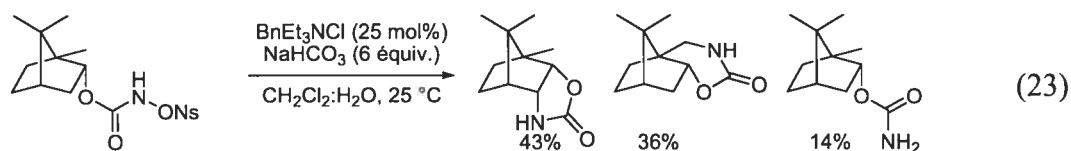


Seno *et al.* ont par la suite montré que le nitrène libre peut être généré dans un système biphasique en utilisant un catalyseur de transfert de phase (sel d'ammonium ou de phosphonium) dans le DCM.⁹²

Banks *et al.* réutilisèrent les conditions précédentes afin d'étudier la faisabilité d'une réaction d'aziridination diastéréosélective.⁹³ Ils ont pour cela préparé un *N*-nosyloxycarbamate dérivé du camphre. Bien que l'aziridine correspondante ait été obtenue avec un rendement de 21%, aucune diastéréosélectivité n'a été observée (Équation 22).



En absence du styrène, le nitrène libre formé réalise une réaction intramoléculaire d'insertion dans un lien C-H. Un mélange de produits est obtenu selon que l'insertion ait lieu sur un carbone primaire ou secondaire. La formation du carbamate correspondant, provenant de la dégradation du nitrène libre, a également été observée (Équation 23).



1.5.2. Application à la synthèse d'aziridines

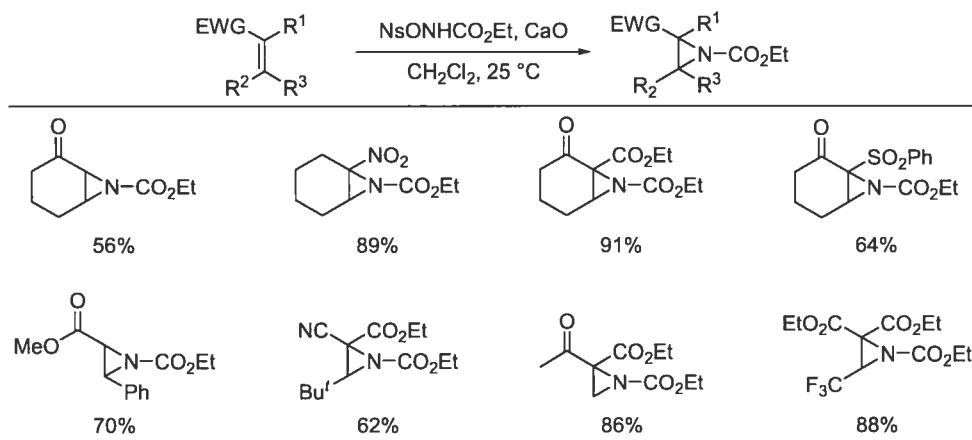
Tardella *et al.* ont réalisé une étude systématique des conditions réactionnelles (stoechiométrie et base) et ont montré que la présence d'un catalyseur de transfert de phase n'est pas indispensable.⁹⁴ Les rendements observés demeurent toutefois limités et peu de substrats ont été utilisés. Parallèlement, ils ont étudié la réactivité d'un précurseur moins onéreux, *i.e.* le *N*-tosyloxycarbamate.⁹⁵ Avec les substrats testés, les auteurs ont obtenu des rendements équivalents. Les produits formés sont les mêmes et dans des proportions similaires. Le *N*-nosyloxycarbamate est cependant plus réactif.

Tardella *et al.* ont ensuite appliqué ces conditions sur une plus vaste gamme de substrats. Ils ont notamment employé des cétones, des esters ou des nitroalcènes α,β -insaturés.⁹⁶ Les rendements obtenus dans ces cas particuliers sont meilleurs qu'avec des oléfines simples et ce, indépendamment du précurseur employé. Deux mécanismes sont

proposés : la formation d'un nitrène libre ou une addition de Michael suivie par l'élimination du résidu tosylate.

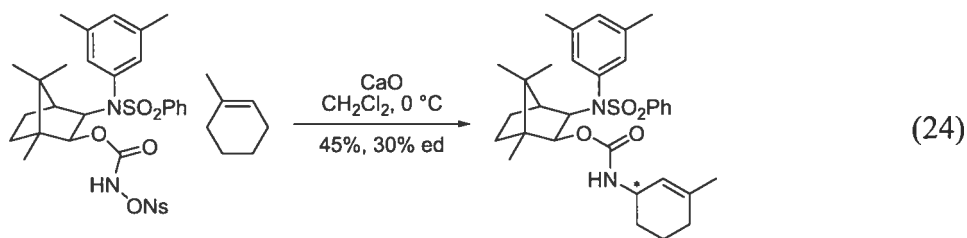
Les oléfines électrodéficientes ayant montré une meilleure réactivité vis-à-vis des *N*-sulfonyloxycarbamates, Tardella *et al.* ont appliqué leurs conditions à plusieurs oléfines substituées par un groupement électroattracteur (Tableau 5).⁹⁷

Tableau 5 : Addition de Michael de *N*-sulfonyloxycarbamates



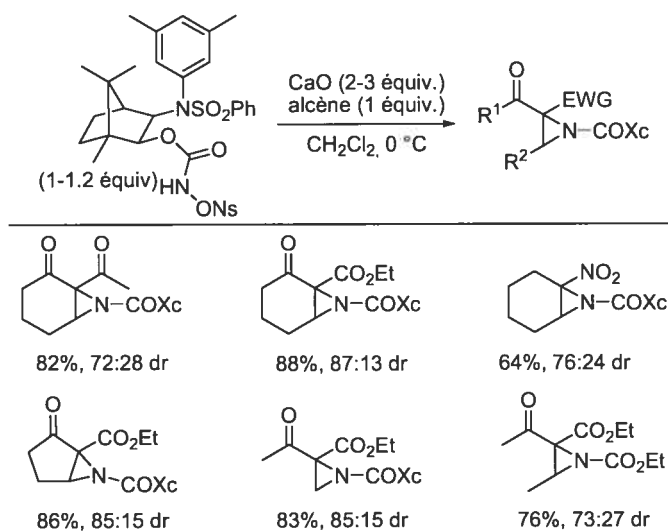
Parallèlement, des méthodes diastéréosélectives ont été développées. L'utilisation d'un réactif chiral ou d'un substrat chiral a été envisagée.⁹⁸

Les auteurs ont donc préparé un *N*-sulfonyloxycarbamate dérivé du camphre, *via* l'alcool de Helmchen. Ce réactif est capable d'effectuer une réaction d'insertion dans un lien C-H sur le 1-méthylcyclohexène. Un nitrène libre chiral est donc bien formé. Un seul produit est obtenu avec un rendement de 45% et un excès diastéréoisomère de 30% (Équation 24). Le produit d'insertion ne dérivant pas de l'ouverture de l'aziridine, cette dernière, bien qu'escomptée, n'est pas formée *in situ*. Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique du réactif.

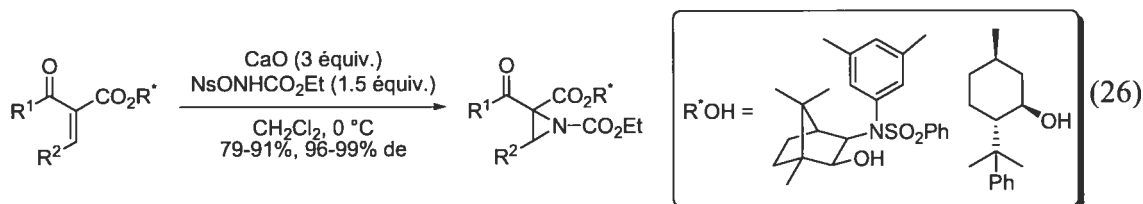
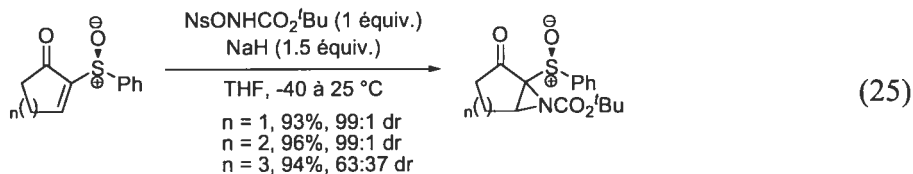


Toutefois, ce réactif réagit efficacement avec des oléfines électrodéficientes par une réaction de Michael. De bons rendements sont obtenus, avec des sélectivités modérées (Tableau 6).

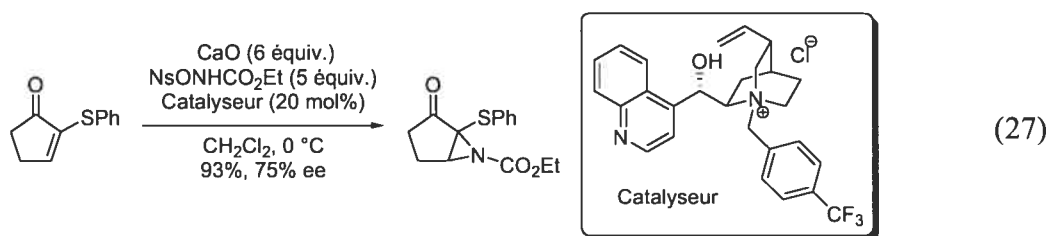
Tableau 6 : Aziridinations diastéréosélectives d'oléfines prochirales



La seconde approche utilise un substrat chiral. L'utilisation de β -sulfoxydes chiraux a permis l'obtention d'aziridines avec des rendements et diastéréosélectivités excellents (Équation 25). De même, l'emploi de β -cétoesters chiraux dérivés de l'alcool de Helmchen ou du 8-phénylmenthol (Équation 26) a conduit à de bons rendements et d'excellentes sélectivités.



Plus récemment, le groupe de Tardella a réalisé une approche énantiosélective en utilisant un agent de transfert de phase chiral.⁹⁹ Les différentes méthodologies de synthèse d'aziridines décrites par Tardella sont réalisées en milieu hétérogène solide-liquide. Dans ce cas, les réactions sont également effectuées en milieu hétérogène liquide-liquide. De façon générale, lorsque la réaction est exécutée en milieu liquide-liquide, des rendements plus élevés sont observés, mais au détriment de l'énantiosélectivité. Cependant, ce résultat pourrait être dû à la température du milieu réactionnel : 25 °C en phase liquide-liquide, 0 °C en phase solide-liquide. Les auteurs ont en effet observé une augmentation de la température du système en phase liquide-solide. Les deux procédures conduisent à des énantiosélectivités modérées (<75% ee) et des rendements très variables (25 à 96%) (Équation 27).



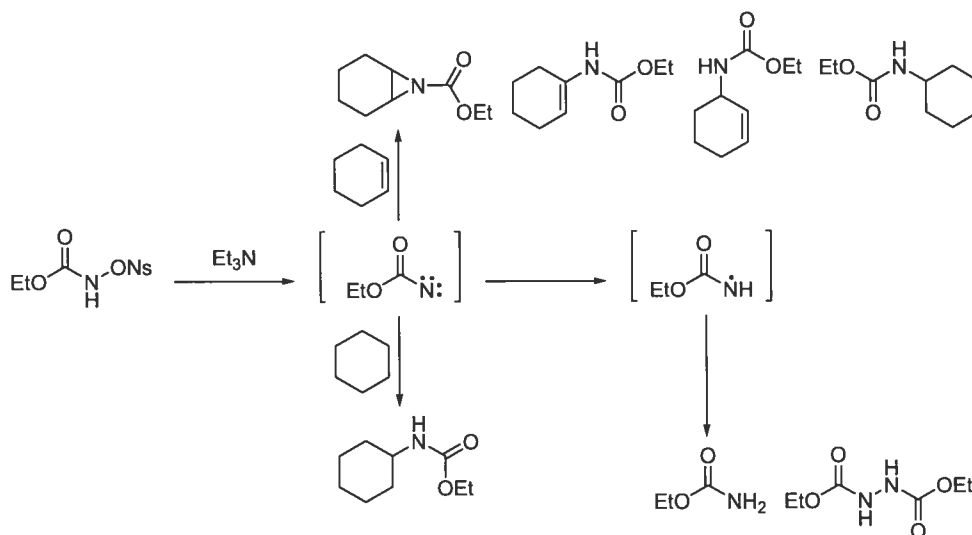
1.5.3. Considérations mécanistiques

Les premiers résultats obtenus par Lwowski, Seno, Banks puis Tardella indiquent que les *N*-sulfonyloxycarbamates peuvent être convertis en nitrènes libres en présence d'une base organique ou minérale. Toutefois, les rendements obtenus et la mauvaise sélectivité des réactions indiquent que le nitrène libre ainsi formé est particulièrement réactif et instable. Lwowski a observé que la durée de vie du *N*-nosyloxycarbamate d'éthyle déprotoné est de 25 s à 25 °C en solution dans un solvant hydrocarboné. La décomposition complète de ce dernier nécessite plusieurs heures avec la triéthylamine en quantité stoechiométrique. Les observations de Lwowski indiquent, en outre, que la déprotonation est réversible et que l'équilibre favorise le *N*-sulfonyloxycarbamate protoné.

En solution, le nitrène libre formé réagit avec le solvant ou avec une oléfine pour conduire à des produits d'insertion dans des liens C-H ou à des aziridines. Les conditions réactionnelles ne permettent cependant pas de contrôler la réactivité du nitrène libre formé. Les sous-produits observés sont dus à un nitrène libre à l'état triplet qui réagit de façon

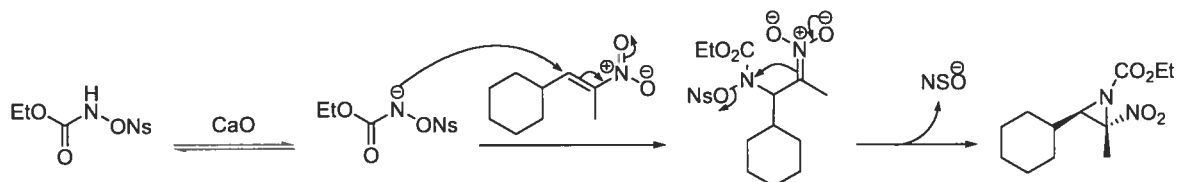
radicalaire. Le nitrene libre est susceptible d'arracher un atome d'hydrogène au solvant, à la triéthylamine, à l'ion triéthylammonium ou au substrat. Par la suite, il peut y avoir une recombinaison des radicaux ou une formation de carbamates (Schéma 21).

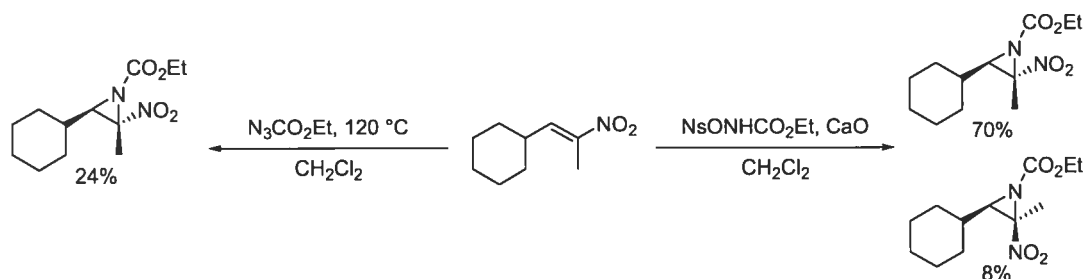
Schéma 21 : Dégradation de *N*-nosyloxycarbamates



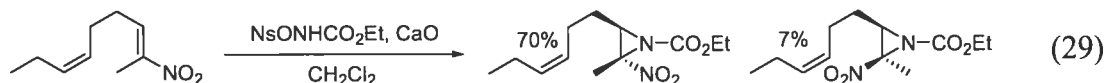
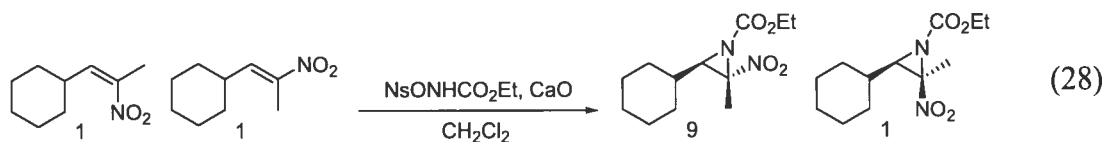
L'utilisation des *N*-sulfonyloxycarbamates dans des réactions d'addition de Michael confirme que la cinétique de formation du nitrene libre est lente. Tardella *et al.* ont effectué des expériences comparatives pour déterminer plus précisément le mécanisme de l'aziridination.^{96b} Lorsqu'un nitroalcène trisubstitué de stéréochimie *E* réagit avec un *N*-nosyloxycarbonate, la stéréochimie de l'alcène n'est pas maintenue. Réalisée avec un azidoformiate, la réaction est stéréospécifique, ce qui implique la formation d'un nitrene singulet. Ces résultats indiquent que la formation de l'aziridine avec un *N*-nosyloxycarbonate est effectuée en deux étapes (Schéma 22).

Schéma 22 : Comparaison de la réactivité des azidoformiates et des *N*-tosyloxycarbamates





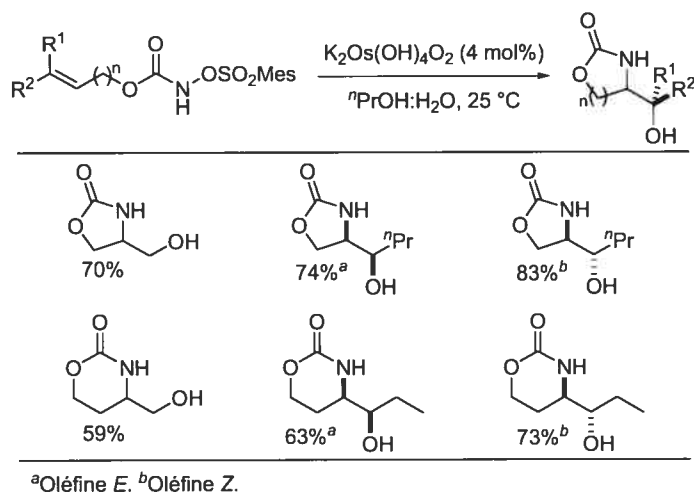
Lorsqu'un mélange équimolaire d'oléfines *E* et *Z* est mis en réaction, un mélange d'aziridines *cis* et *trans* est obtenu (Équation 28). La réaction d'une oléfine *E* conduit au même ratio (Schéma 22). Enfin, les *N*-nosyloxycarbamates réagissent chimiosélectivement sur les oléfines électrodéficientes (Équation 29).



1.5.4. Réaction d'aminohydroxylation des *N*-sulfonyloxycarbamates

Au cours de cette thèse, Donohoe *et al.* ont rapporté l'utilisation des *N*-sulfonyloxycarbamates lors de réactions d'aminohydroxylation.¹¹ Ils ont montré qu'en présence de K₂Os(OH)₄O₂, divers *N*-mésityloxycarbamates insaturés conduisent aux produits d'une aminohydroxylation dirigée avec de bons rendements. La réaction est efficace sur des dérivés d'alcools allyliques et homoallyliques (Tableau 7). L'intermédiaire azaglycolate d'osmium a par ailleurs pu être isolé en présence de TMEDA. Une structure aux rayons X a été obtenue confirmant que le mécanisme de la réaction est similaire à celui des oxydations classiques à l'osmium.

Tableau 7 : Aminohydroxylation dirigée



1.6. Conclusion

Les aziridines sont des produits et des intermédiaires de synthèse importants. Non seulement par les propriétés biologiques dont elles sont responsables, mais aussi par le nombre de produits qu'elles peuvent donner. Leur importance est par ailleurs soulignée par le grand nombre de méthodes synthétiques permettant de les préparer, cela sans compter toutes les évolutions plus ou moins grandes de procédures existantes. Au cours des dernières années, de gros progrès ont été réalisés et ont permis la synthèse de nombreux dérivés. L'utilisation des métallonitrènes est probablement la voie qui a suscité le plus d'intérêt durant cette décennie. Cependant, plusieurs problèmes subsistent encore et il n'existe pas de méthodologie générale : l'efficacité des réactions d'aziridation demeure particulièrement dépendante du substrat. Les oléfines aromatiques fonctionnent généralement avec de très bons rendements, mais elles doivent souvent être employées avec un excès important. En revanche, les oléfines aliphatiques, cycliques ou acycliques demeurent des substrats beaucoup plus aléatoires. L'un des problèmes qui subsiste encore est lié au mécanisme de la réaction. Lorsque les métallonitrènes sont employés, la stéréosélectivité de la réaction est souvent limitée par la formation de métallonitrènes à l'état triplet qui ne réagissent pas stéréospécifiquement.

Bien que de nombreux systèmes catalytiques aient été développés, les réactions d'aziridation sont souvent en compétition avec des réactions d'insertion dans un lien C-H. Le cuivre dans ce contexte est l'exception, car ce n'est pas un métal efficace pour ce type

de transformation. La chimiosélectivité du rhodium, par exemple, est beaucoup plus problématique.

Le dernier inconvénient à l'utilisation des métallonitrènes provient des sous-produits de réaction. Une quantité stoechiométrique d'acétyiodobenzène ou d'iodosobenzène est nécessaire, ce qui, outre le coût du réactif, implique la génération stoechiométrique d'iodobenzène, produit de haut poids moléculaire, qui peut être difficile à éliminer.

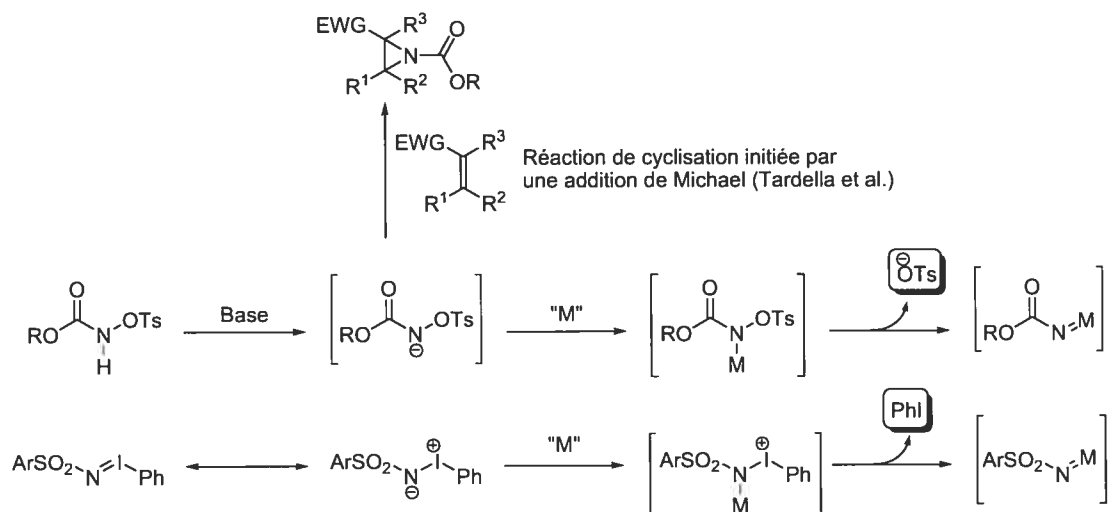
Les autres méthodes décrites ici, bien que contournant une partie des problèmes évoqués, sont souvent limitées à quelques substrats spécifiques. De plus les conditions réactionnelles ne permettent pas toujours une grande variété fonctionnelle.

L'intérêt suscité par les aziridines est justifié, toutefois la découverte d'une procédure générale, chimiosélective et stéréosélective demeure, ce qui laisse la place à de nouvelles approches.

La formation d'une espèce nitrène à partir des *N*-hydroxycarbonyles est possible. Des réactions d'insertion dans des liens C-H ou des réactions d'aziridination ont été décrites, mais les rendements et les sélectivités observées sont limités. L'utilisation d'un métal susceptible de stabiliser le nitrène libre et de contrôler sa réactivité n'a toutefois pas été rapportée (Schéma 23).

L'objet de la présente thèse est donc le développement d'une réaction d'aziridination catalytique *via* la génération d'une espèce métallonitrène à partir des *N*-hydroxycarbonyles. Une telle méthodologie serait complémentaire aux travaux de Tardella puisque sa méthodologie est limitée aux accepteurs de Michael, des oléfines électrodéficientes, alors que les métallonitrènes, espèces électrophiles, réagissent plus efficacement avec les oléfines riches en électrons. L'utilisation des métallonitrènes ainsi générés permettrait des réactions d'aziridination plus efficaces et plus sélectives. En outre, l'utilisation des *N*-hydroxycarbonyles comme précurseurs de métallonitrènes permettra d'éviter l'emploi des réactifs d'iode hypervalent, évitant ainsi la formation d'iodobenzène et/ou d'acide acétique. La purification des aziridines en serait simplifiée (Schéma 23).

Schéma 23 : Comparaison de la méthodologie de Tardella, de l'emploi des iminoiodinanes et de la génération de métallonitrène proposée



CHAPITRE 2

Synthèse d'acides hydroxamiques et d'hydroxamates O-substitués en vue d'une utilisation comme réactifs d'aziridination

2.1. Éléments bibliographiques

2.1.1. Intérêt biologique des *N*-hydroxycarbonyles

Les premiers *N*-hydroxycarbonyles ont été isolés et décrits dès la fin du XIX^{ième} siècle par Lossen.¹⁰⁰ Cette fonctionnalité est présente dans plusieurs produits naturels sous la forme d'un acide hydroxamique. On peut citer par exemple la trichostatine A et la scriptaide qui sont des inhibiteurs de l'histone déacetylase. Ils présentent également des propriétés antitumorales.¹⁰¹ Plusieurs acides hydroxamiques naturels comme la cyclosérine, l'acide aspergillique ou l'actinonine, présentent des propriétés antibiotiques (Figure 6).¹⁰²

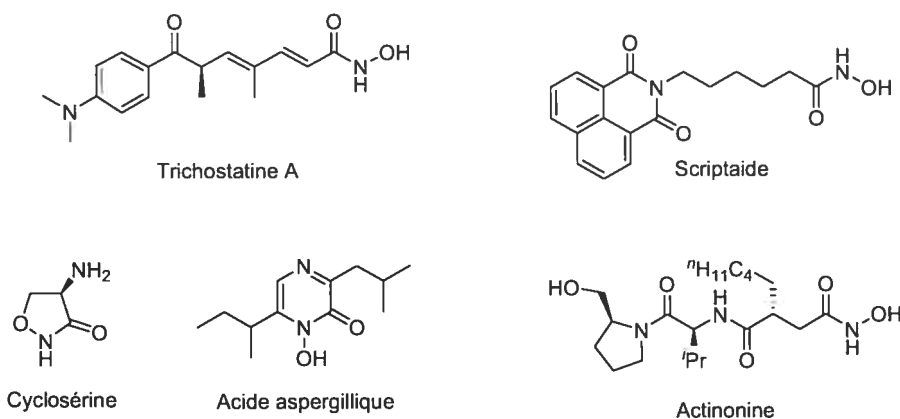


Figure 6 : Structures de quelques produits naturels

Les acides hydroxamiques sont fréquemment utilisés lors d'études de structure-activité. De nombreux produits présentant des activités biologiques ont ainsi été développés par plusieurs compagnies pharmaceutiques (Figure 7). La plupart des études ont pour objet l'inhibition des métalloprotéinases.¹⁰³ L'actinonine précédemment décrite fut la première structure isolée présentant cette propriété. Plusieurs d'entre eux font l'objet d'études en phase clinique.¹⁰⁴

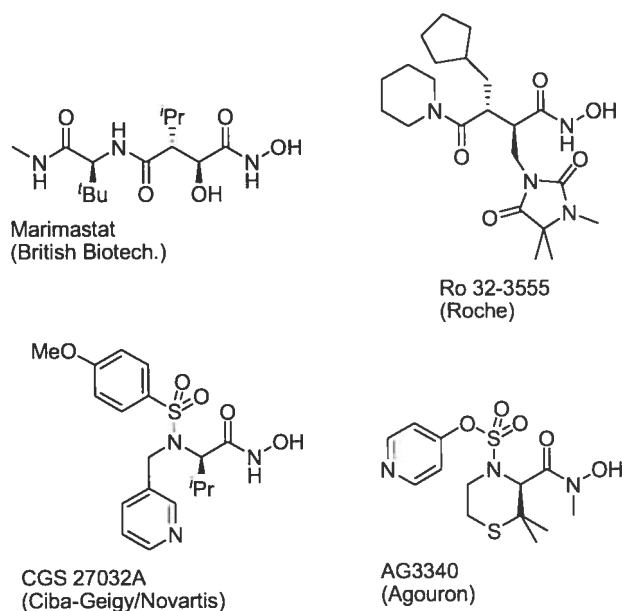


Figure 7 : Inhibiteurs de métalloprotéinases

L'activité biologique des acides hydroxamiques précédents provient probablement de leurs capacités à coordonner les métaux de transition.¹⁰⁵ En effet les acides hydroxamiques ont un mode de coordination particulièrement sélectif. Ce sont des ligands bidentates liés au métal *via* le carbonyle et le résidu hydroxyle pour former des métallacycles à cinq chaînons (Figure 8).

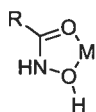


Figure 8 : Mode de coordination principal des acides hydroxamiques

Des complexes d'acides hydroxamiques avec des métaux de transition ont également été isolés, desquels des structures cristallines ont pu être obtenues. C'est notamment le cas des ferrioxamines isolées de *Streptomyces* et de *Nocardia*. Il s'agit de sidérophores, c'est-à-dire des structures de bas poids moléculaire se coordonnant avec le fer, d'origine microbienne qui agissent comme agents de transfert cellulaire (Figure 9).¹⁰⁶

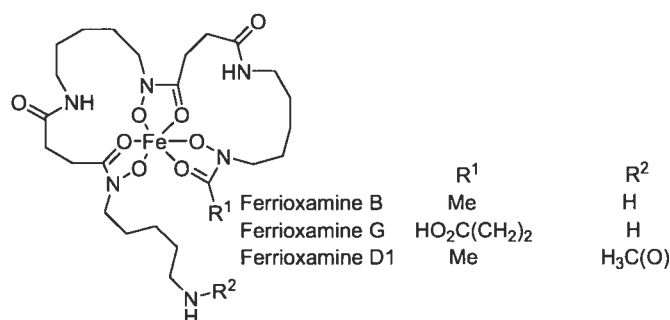


Figure 9 : Structures des ferrioxamines

2.1.2. Propriétés physiques et structures¹⁰⁷

Après l'isolement des premiers acides hydroxamiques, le souci majeur a été la détermination de la structure de ces composés. Ils peuvent, en effet, exister sous plusieurs formes stables. Une nomenclature définie fut introduite par Yale en 1943 (Figure 10).¹⁰⁸

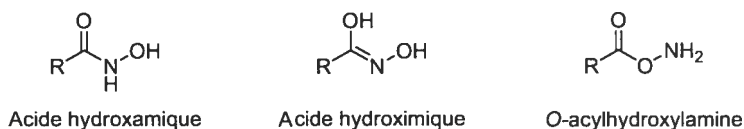


Figure 10 : Structures des acides hydroxamiques

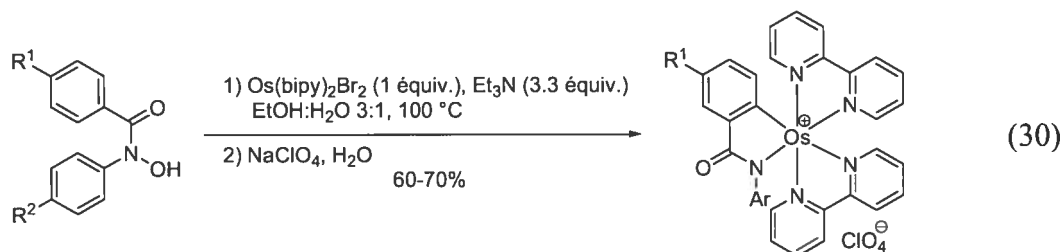
Ce sont des espèces acides dont le pKa se situe autour de 9. L'anion formé peut exister sous quatre formes mésomères. La présence de ces quatre formes mésomères peut avoir des conséquences importantes lors de réactions d'alkylation. Cependant, le site le plus nucléophile semble être le résidu hydroxyle, site le moins encombré de la fonction. Ceci a été étudié *via* des réactions de méthylation avec le diazométhane.¹⁰⁹ Ce résultat s'explique par l'effet α : « On observe que les atomes qui sont directement liés à un atome porteur d'une ou plusieurs paires d'électrons libres tendent à être des nucléophiles plus forts que ce que l'on pourrait s'attendre si ce n'était pas le cas. ».¹¹⁰

2.1.3. Application en synthèse des N-hydroxycarbonyles

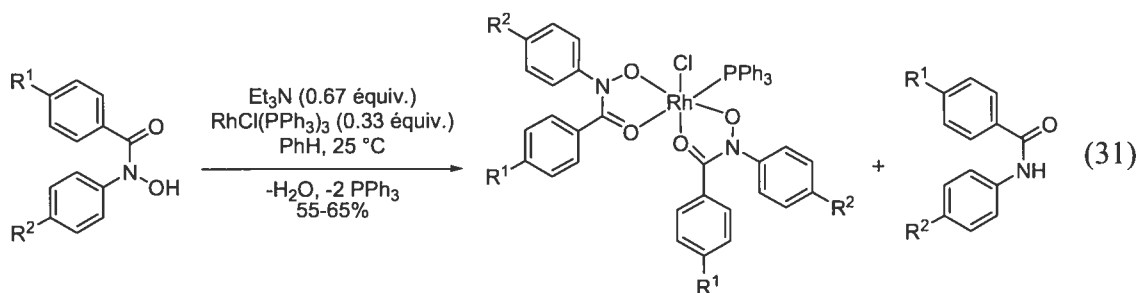
2.1.3.1. Interaction avec les métaux de transition

De par leur structure, les acides hydroxamiques sont des agents chélatants très efficaces. Ainsi de nombreux complexes de métaux de transition ont été décrits. En 2001,

Bhattacharya *et al.* ont observé une réactivité particulière des *N*-arylhoxamates en présence d'un complexe d'osmium.¹¹¹ Le complexe obtenu ne comporte pas une coordination *via* les deux atomes d'oxygène mais, suite à un réarrangement, l'osmium se lie à un atome d'azote et à un atome de carbone (Équation 30).

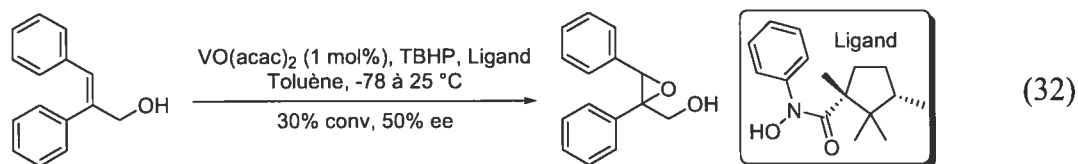


Par la suite, Bhattacharya a mis en présence le complexe de Wilkinson et des *N*-arylhoxamates.¹¹² Deux molécules d'un acide hydroxamique sont coordonnées au rhodium *via* un chélate *O,O* à cinq chaîsons. Le rhodium, initialement au degré d'oxydation I, passe au degré d'oxydation III au cours de la complexation. En outre, la transformation s'accompagne de la perte de deux molécules de triphénylphosphine, d'une molécule d'eau et d'un amide aromatique (Équation 31).



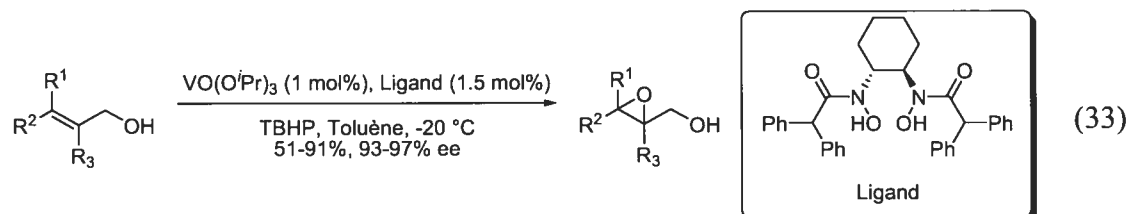
Les différents exemples précédents tant naturels que synthétiques montrent que les acides hydroxamiques se coordonnent majoritairement *via* un chélate *O,O* à cinq chaîsons. Quelques complexes monodentates ont cependant été décrits.¹¹³

Dès 1977, Sharpless *et al.* ont utilisé la coordination spécifique des acides hydroxamiques dans une réaction d'époxydation énantiosélective catalysée par un complexe de vanadium (Équation 32).¹¹⁴



Par la suite, les groupes de Yamamoto, Hong et Uang ont développé cette transformation pour la rendre plus attrayante à des applications en synthèse.¹¹⁵ Yamamoto a notamment rapporté la synthèse de ligands bis(acide hydroxamique) C_2 -symétriques permettant des époxydations d'alcools allyliques *E*, *Z*, mono-, di- et trisubstitués avec un complexe de vanadium (Équation 33) et d'oléfines simples avec des complexes de molybdène.¹¹⁶

Melander *et al.* ont montré que, lorsque le ligand est employé en large excès par rapport au vanadium, la réaction d'époxydation est inhibée au profit d'une réaction d'oxydation de l'alcool.¹¹⁷ Ce résultat est probablement dû à la coordination de deux acides hydroxamiques sur le vanadium, ce qui empêche la coordination du *tert*-butylhydroperoxyde (TBHP).

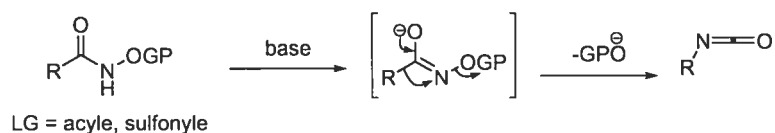


2.1.3.2. Réactivité des dérivés *N*-hydroxycarbonyles

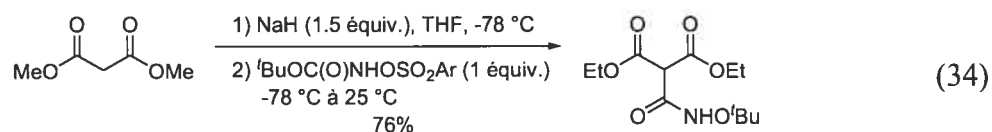
Par ailleurs, les *N*-hydroxycarbonyles sont impliqués dans diverses réactions organiques décrites ci-dessous.

Le réarrangement de Lossen est une réaction apparentée aux réarrangements de Curtius ou d'Hofmann qui a lieu avec les hydroxamates. Il a été observé dès 1872.^{100b} Le départ du groupement partant permet la génération d'un isocyanate qui peut, par la suite, réagir avec un nucléophile (Schéma 24).

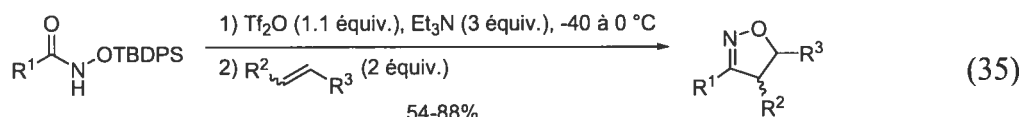
Schéma 24 : Mécanisme du réarrangement de Lossen



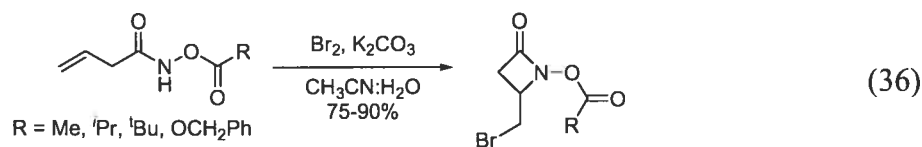
Un réarrangement de Lossen inattendu a été observé par Hanessian avec un dérivé *N*-sulfonyloxycarbamate de *tert*-butyle (Équation 34).¹¹⁸



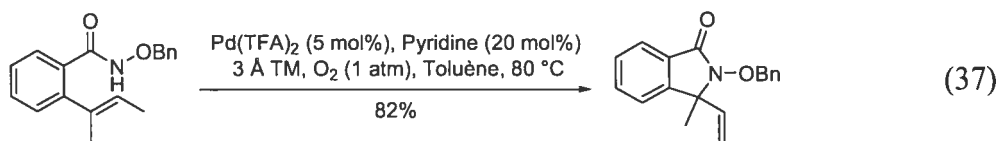
Carreira a montré que les *O*-silylhydroxamates peuvent être déshydratés en présence d'anhydride triflique pour donner un oxyde de nitrile.¹¹⁹ En présence d'un alcène, une cycloaddition dipolaire [3+2] intervient alors pour conduire à la formation d'une isoxazoline (Équation 35).



Miller *et al.* ont rapporté que les *O*-acylhydroxamates sont de bons nucléophiles pour les réactions de cyclisation oxydative. Ils ont ainsi montré qu'il est possible de préparer des β -lactames substituées à partir de *O*-acylhydroxamates β,γ -insaturés (Équation 36).¹²⁰

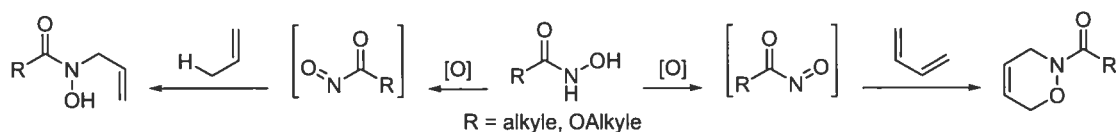


Stoltz a par la suite montré que les *O*-benzylhydroxamates sont des nucléophiles adéquats pour des réactions de cyclisation oxydative de type Wacker (Équation 37).¹²¹



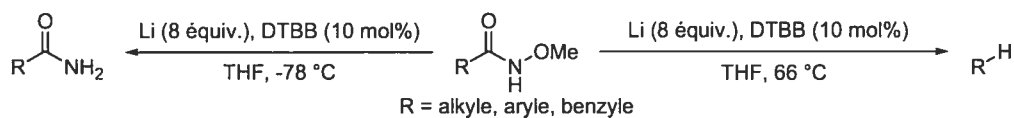
Les acides hydroxamiques et les *N*-hydroxycarbamates sont des espèces oxydables. Le nitrosoacyle obtenu, particulièrement réactif, est susceptible d'intervenir dans une réaction d'hétéro-Diels-Alder ou dans une réaction de type ène. Les produits formés contiennent toujours un lien azote oxygène qui peut être aisément clivé (Schéma 25).¹²²

Schéma 25 : Oxydation des *N*-hydroxycarbonyles

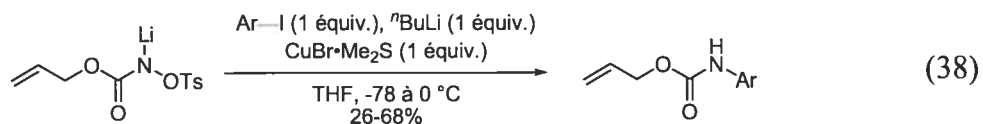


Diverses conditions réactionnelles ont été développées qui permettent le clivage du lien azote oxygène. L'utilisation d'amalgames de mercure (aluminium, magnésium ou sodium), de conditions d'hydrogénolyse (H_2/Pd , H_2/Ni de Raney) ou des réductions avec des complexes de titane, molybdène ou samarium a été décrite.¹²³ La réduction permet d'obtenir l'amide correspondant. Le DTBB en quantité catalytique, en présence de lithium et à basse température, est en mesure de réaliser cette réduction. À une température plus élevée, la réduction est poursuivie jusqu'à complète décarbonylation (Schéma 26).¹²⁴

Schéma 26 : Réduction des *O*-alkylhydroxamates



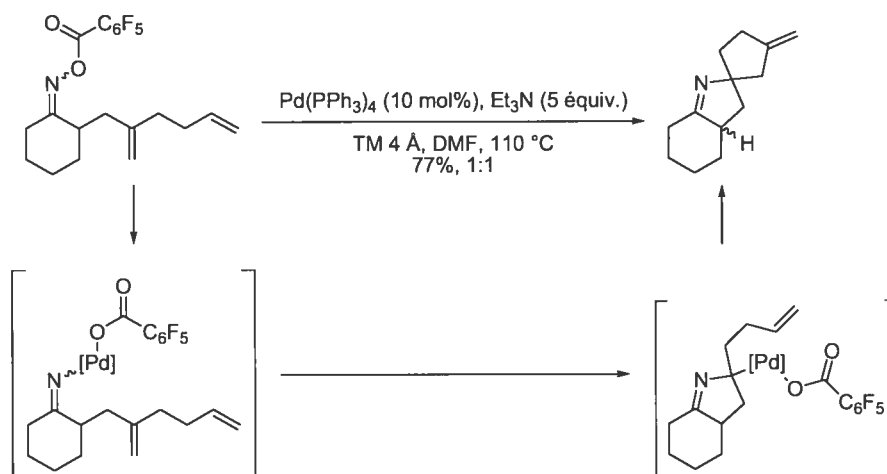
Finalement, Genêt *et al.* ont réalisé des réactions d'amination par couplage d'un composé organométallique (lithien, magnésien, cuivreux ou cuprate) avec des *N*-sulfonyloxycarbamates déprotonés (Équation 38).¹²⁵



2.1.4. Réaction de aza-heck : réaction d'addition oxydante dans une oxime

Narasaka a observé qu'une réaction d'addition oxydante dans le lien azote oxygène d'une oxime *O*-substituée est possible. Il a exploité cette réactivité en développant des réactions d'aza-heck. Cette réaction permet d'accéder rapidement à des hétérocycles azotés (Schéma 27).⁹

Schéma 27 : Réactions d'aza-Heck avec des oximes *O*-substituées



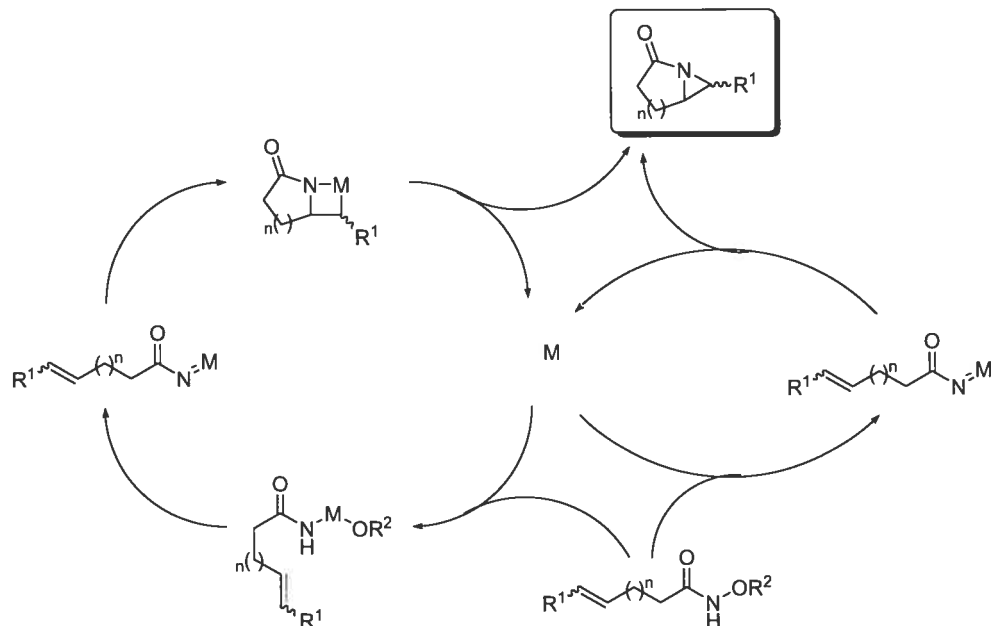
2.2. Réactivité recherchée

Comme exposé précédemment, l'objet de cette thèse est l'utilisation des caractéristiques fonctionnelles des *N*-hydroxycarbonyles pour mettre en œuvre une nouvelle réaction catalysée par un complexe organométallique. Le but est de tirer partie de la liaison azote oxygène *via* l'action d'un métal. Les dérivés considérés initialement furent les acides hydroxamiques et les hydroxamates *O*-substitués.

En présence d'une espèce organométallique, nous supposons qu'une réaction d'addition oxydante dans le lien azote oxygène est possible. Après élimination du résidu RO⁻, une espèce métallonitrène est générée. La réaction de cet intermédiaire avec une oléfine permettrait la formation d'une aziridine. Il est possible également que la formation du métallonitrène soit réalisée directement sans qu'une réaction d'addition oxydante

n'intervienne. Dans ce cas le catalyseur organométallique n'interviendrait que pour stabiliser le nitrène (Schéma 28).

Schéma 28 : Réactivité recherchée

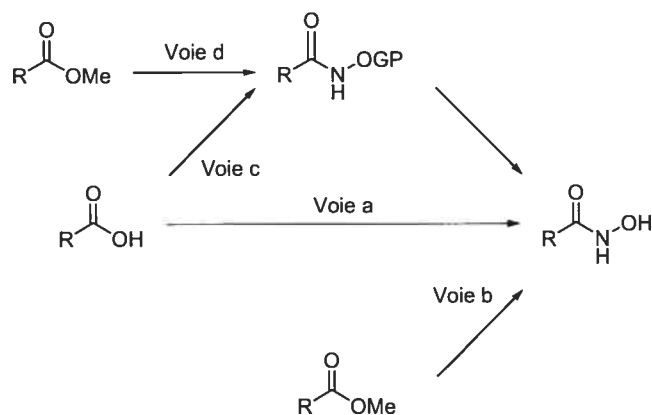


La réaction a été envisagée de façon inter- et intramoléculaire en faisant varier les substituants des hydroxamates. Un substrat structurellement figé a également été envisagé afin de favoriser une réaction intramoléculaire.

2.3. Préparation des acides hydroxamiques et hydroxamates *O*-substitués

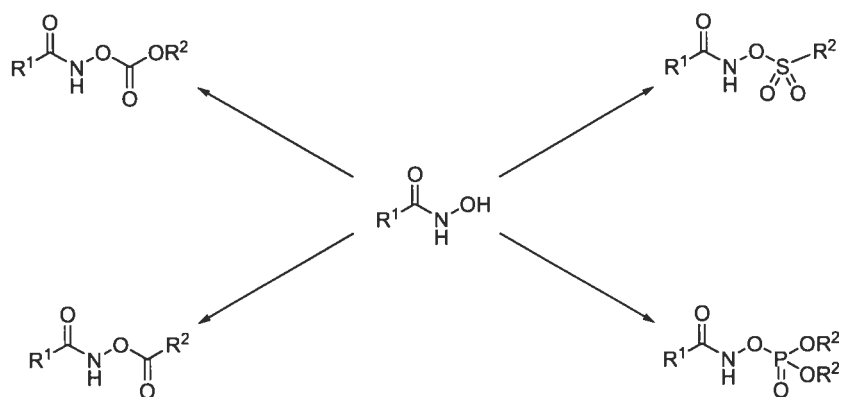
En raison de l'importance des acides hydroxamiques et de leurs dérivés en chimie médicinale, de nombreuses méthodes de préparation ont été développées. Trois voies d'accès principales existent. Les acides hydroxamiques peuvent être préparés directement à partir d'un acide carboxylique (Schéma 29, voie a) ou d'un ester (Schéma 29, voie b). Il est également possible de préparer l'hydroxamate *O*-substitué. La déprotection conduit à l'acide hydroxamique correspondant. La formation des hydroxamates *O*-substitués est également réalisée à partir des acides carboxyliques (Schéma 29, voie c) ou des esters correspondants (Schéma 29, voie d).

Schéma 29 : Voies de synthèse des acides hydroxamiques



Toutes les méthodes classiques d'activation des acides sont possibles : chlorure d'acide, anhydride mixte ou carbodiimide-DMAP. Les synthèses partant des esters sont des réactions d'aminolyse. Plusieurs groupes protecteurs sont possibles. Le plus courant est le groupement benzyle. Ce dernier est en effet aisément clivé sous des conditions d'hydrogénolyse catalytique. Cependant, ces conditions sont peu compatibles avec la présence d'une oléfine.

Pour le couplage, le second réactif est une hydroxylamine, *O*-substituée ou non. Bien que plusieurs d'hydroxylamines *O*-substituées soient disponibles commercialement, elles sont globalement onéreuses. À partir de l'acide hydroxamique, il est alors possible d'introduire divers groupements et ainsi moduler la réactivité de la fonction (Schéma 30).

Schéma 30 : *O*-substitutions possibles des acides hydroxamiques

2.3.1. Préparation des hydroxylamines *O*-substituées

L'hydroxylamine hydrochlorure, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, est l'hydroxylamine la plus simple et la moins coûteuse. Cependant, il s'agit d'un réactif comportant deux sites nucléophiles. Il est donc difficile de contrôler si une *O* ou une *N* substitution aura lieu. Ainsi, de façon à préparer les hydroxamates désirés, diverses hydroxylamines *O*-substituées devront être préparées. De même, pour faciliter la préparation des hydroxylamines désirées, il est plus simple d'utiliser un dérivé où l'azote est doublement substitué, mais qui peut être libéré aisément. L'hydroxyphthalimide répond à ces deux critères. Il s'agit d'un bon nucléophile et la libération de l'hydroxylamine est réalisée simplement dans des conditions d'hydrazinolyse. Dans la plupart des cas, l'hydroxylamine est isolée sous forme d'un hydrochlorure, qui est un solide cristallin stable. Ainsi, les dérivés benzyle, allyle, trityle, phényle et 2-méthoxypropyle ont été préparés.

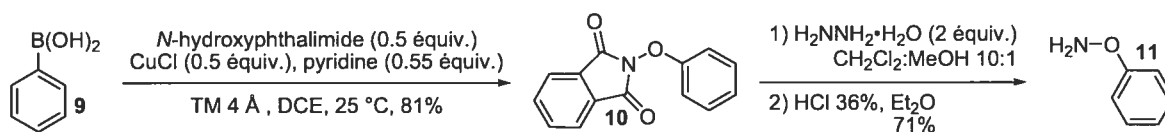
La *O*-benzylhydroxylamine hydrochlorure **1** est préparée en deux étapes à partir du *N*-hydroxyphthalimide. La réaction de ce dernier avec le bromure de benzyle en présence de DBU dans le DMF conduit au *O*-benzyloxyphthalimide **2** avec un rendement de 96%. L'hydrazinolyse et la formation du chlorhydrate conduisent à **1** avec un rendement de 76% (Tableau 8, entrée 1).¹²⁶ La *O*-allylhydroxylamine hydrochlorure **3** est obtenue de façon similaire. Le dérivé phthalimide **4** est isolé avec un rendement de 87% et le composé **3** est obtenu après déprotection et formation du chlorhydrate avec un rendement de 77% (Tableau 8, entrée 2). La préparation de la *O*-tritylhydroxylamine **5** est réalisée de façon similaire, cependant le DBU a été remplacé par la triéthylamine. Le phthalimide **6** est ainsi obtenu avec un rendement de 96%. L'hydroxylamine **5** est isolée après hydrazinolyse avec un rendement de 67% (Tableau 8, entrée 3).¹²⁷ La synthèse de la *O*-2-méthoxypropylhydroxylamine **7** est réalisée en milieu acide. Le *N*-hydroxyphthalimide est mis en présence du 2-méthoxypropène avec une quantité catalytique de PPTS dans le THF.¹²⁸ L'intermédiaire phthalimide **8** est isolé avec un rendement de 97%. La déprotection conduit à **7** avec un rendement de 82% (Tableau 8, entrée 4). Cette hydroxylamine (de même que **5**), est particulièrement sensible à la présence d'un acide. C'est pourquoi **5** et **7** n'ont pas été isolées sous forme de chlorhydrate.

Tableau 8 : Préparation d'hydroxylamines *O*-substituées

Entrée	Conditions	Alcoxyphthalimide	Hydroxylamine
1	BnBr (1 équiv.), DBU (1 équiv.) DMF, 25 °C		2 96% H ₂ N-OBn·HCl ^a 1 76%
2	allylBr (1 équiv.), DBU (1 équiv.) DMF, 25 °C		4 87% H ₂ N-Oallyl·HCl ^a 3 77%
3	TrBr (1 équiv.), Et ₃ N (1.1 équiv.) DMF, 25 °C		6 96% H ₂ N-OTr 5 67%
4	2-méthoxypropène (1.5 équiv.) PPTS (cat.), THF, 25 °C		8 97% H ₂ N-O- 7 82%

^a Chlorhydrate obtenu par addition de HCl 12 N sur une solution de l'hydroxylamine dans l'éther.

Ces procédures ne sont pas applicables dans le cas de la synthèse de *O*-arylhdroxylamines. Sharpless a rapporté un couplage au cuivre entre le *N*-hydroxyphthalimide et un acide arylboronique.¹²⁹ L'acide phénylboronique **9** a donc été employé afin de préparer la *O*-phénylhydroxylamine **11**. Le couplage a été réalisé en présence d'une quantité stoechiométrique de CuCl, de pyridine et de tamis moléculaire (4 Å) dans le 1,2-dichloroéthane (DCE). Le *N*-phényloxyphthalimide **10** est ainsi obtenu avec un rendement de 81%. L'hydroxylamine **11** est alors isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 71% (Schéma 31).

Schéma 31 : Préparation de la *O*-phénylhydroxylamine **11**

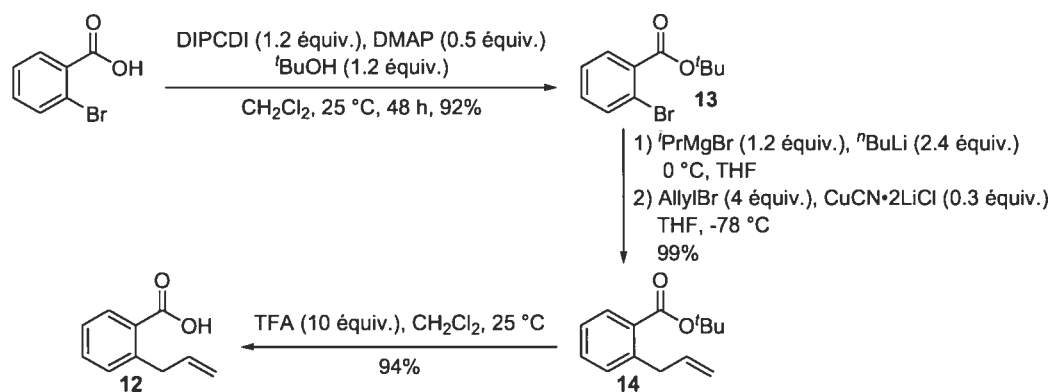
2.3.2. Synthèse d'acides hydroxamiques et d'hydroxamates.

Le choix d'un substrat favorisant une réaction intramoléculaire a tout d'abord été considéré. L'utilisation d'un acide benzoïque substitué en position *ortho* par une chaîne insaturée doit permettre une structure rigide favorisant les interactions entre la fonction acide hydroxamique et l'oléfine. La chaîne insaturée qui a été choisie est le groupement allyle. *A priori*, rien ne permet d'affirmer qu'une réaction d'activation d'un lien C-H ne soit possible, ce qui limiterait les réactions indésirables.

La synthèse de l'acide 2-allylbenzoïque **12** a tout d'abord été considérée *via* une réaction d'*ortho* lithiation dirigée par la présence de l'acide benzoïque. Toutefois, que la lithiation soit réalisée par un échange hydrogène-métal ou halogène-métal à -100 °C dans le THF, aucun produit d'allylation n'a pu être isolé. Ces dernières années, Knochel a étudié l'utilisation de magnésiates de lithium dans le cadre de réaction de couplage organométallique.¹³⁰ Oshima a utilisé ces résultats dans des réactions d'addition sur des aldéhydes et des réactions de couplage avec le bromure d'allyle.¹³¹ Ils ont notamment rapporté que le 2-bromobenzoate de *tert*-butyle **13** peut être converti en 2-allylbenzoate de *tert*-butyle **14** avec un rendement quantitatif. La préparation de **12** a donc été réalisée en trois étapes à partir de l'acide 2-bromobenzoïque.

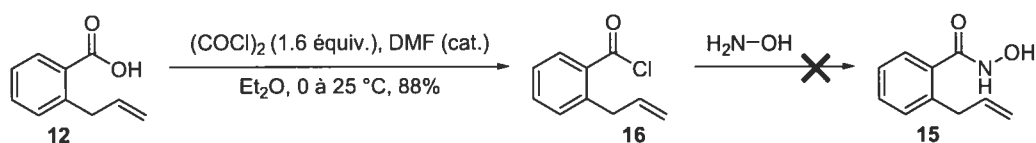
Cet acide est converti en ester en utilisant la diisopropylcarbodiimide (DIPCDI) en présence de DMAP et de *tert*-butanol dans le DCM. L'ester **13** est obtenu avec un rendement de 92%. Le couplage a été réalisé dans les conditions décrites par Oshima. L'ester **14** est ainsi obtenu avec un rendement de 99%. L'acide **12** est alors obtenu par l'hydrolyse de **14** par le TFA avec un rendement de 94% (Schéma 32).

Schéma 32 : Séquence réactionnelle pour la préparation de l'acide **12**



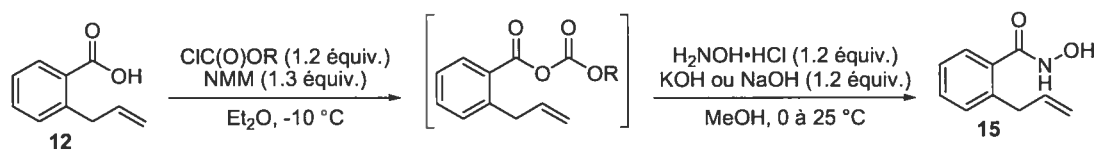
La préparation de l'acide hydroxamique **15**, a tout d'abord été effectuée *via* la réaction du chlorure d'acide avec l'hydroxylamine. Comme spécifié plus haut, l'hydroxylamine est un nucléophile susceptible de réagir soit par l'oxygène soit par l'azote. Le produit de *O*-acylation est le produit cinétique qui se réarrange pour conduire à l'acide hydroxamique. La formation du chlorure d'acide **16** a été réalisée avec un rendement de 88%.¹³² En revanche, la réaction de celui-ci avec l'hydroxylamine n'a pas eu lieu (Schéma 33).

Schéma 33 : Tentative de préparation de l'acide hydroxamique **15** *via* le chlorure d'acide **16**



Reddy a décrit une procédure de synthèse simple passant par les anhydrides mixtes.¹³³ Toutefois, l'acide hydroxamique n'a pas été obtenu lorsque l'acide **12** a été utilisé comme substrat. La formation de l'anhydride mixte est efficace, mais l'hydroxylamine ne réagit que partiellement sur le carbonyle souhaité. Au contraire, une réaction nucléophile a lieu sur la partie anhydride, reformant **12** et un *N*-hydroxycarbamate (Tableau 9). Ce résultat est probablement dû à l'encombrement stérique engendré par le substituant allyle.

Tableau 9 : Application de la méthode de Reddy à l'acide **12**



Entrée	ClC(O)OR	Produits ^a
1		12 + 15 + HOHN
2		12 + 15 + HOHN
3		12 + 15 + HOHN

^a Produits déterminés par RMN 1H du mélange brut

En outre, il a été observé que le chloroformiate employé pour former l'anhydride mixte a une influence sur la chimiosélectivité de l'attaque de l'hydroxylamine : quand on passe du chloroformiate de méthyle au chloroformiate d'*iso*-butyle, la proportion de **15** formé augmente.

D'autres méthodes classiques d'activation des acides ont également été testées (Tableau 10), notamment, les méthodes de couplages peptidiques utilisant l'isopropylcarbodiimides (DIPCDI) (Tableau 10, entrées 2-6). Là encore le produit désiré n'a pas été observé. Giacomelli *et al.* ont récemment rapporté une procédure en un seul pot utilisant le 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazole (TCT) comme activateur (Tableau 10, entrées 8 et 9).¹³⁴ Lorsque cette procédure a été appliquée à **12**, aucune réaction n'a été observée et l'acide initial a été récupéré. Une dernière méthode d'activation utilisant la triphénylphosphine a été rapportée par Salunkhe.¹³⁵ Il s'agit d'une réaction analogue à la réaction d'estérification développée par Mitsunobu (Tableau 10, entrée 10). Le *N*-bromosuccinimide (NBS) est ici employé à la place du diéthylazodicarboxylate (DEAD). Là encore, l'acide hydroxamique **15** n'a pas été obtenu.

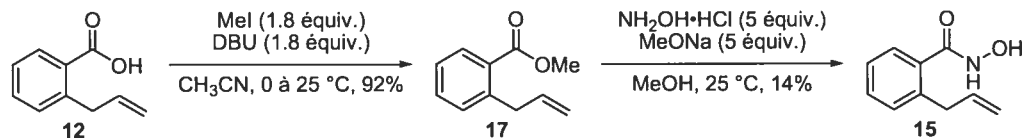
Tableau 10 : Autres méthodologies appliquées en vue de la synthèse de l'acide hydroxamique **15**

Entrée	Activation	Entrée	Activation
1	MsCl, Pyridine, THF	6	DIPCDI, HoBt, DMF
2	DIPCDI, MeOH	7	CDI, THF
3	DIPCDI, DMAP, CH ₂ Cl ₂	8	TCT, DMAP, CH ₂ Cl ₂
4	DIPCDI, Hydrosuccinimide, DMF	9	TCT DMAP, DMF
5	DIPCDI, HoBt, CH ₂ Cl ₂	10	PPh ₃ , NBS, Et ₃ N, CH ₃ CN

Il a été montré que les acides hydroxamiques peuvent être obtenus directement à partir des esters en milieu alcalins.¹³⁶ La réaction de l'ester **17** dans le méthanol en présence KOH et d'hydroxylamine hydrochlorure a conduit à la formation d'un mélange de **12** et de **15**, la réaction d'hydrolyse étant majoritaire. Pour limiter la réaction d'hydrolyse, KOH a

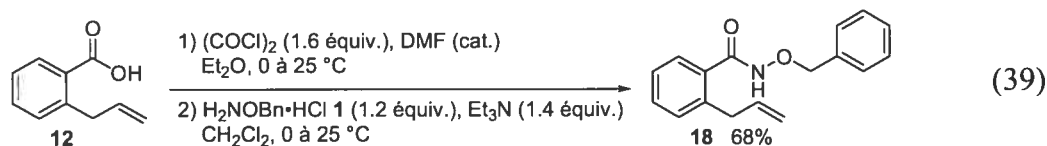
été substitué par une solution de méthanoate de sodium dans le méthanol. L'acide hydroxamique **15** a ainsi été isolé avec un rendement de 14%.

Schéma 34 : Préparation de l'acide hydroxamique **15** via l'hydrolyse d'un ester

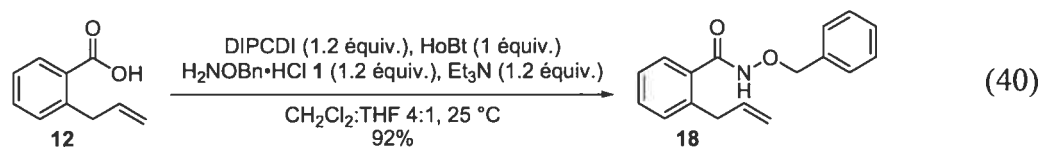


Il apparaît donc que la synthèse directe des acides hydroxamiques soit problématique. L'utilisation d'hydroxylamines *O*-substituées a donc été envisagée pour obtenir les hydroxamates *O*-substitués. Non seulement ces derniers pourront être testés dans des réactions d'aziridination, mais ils pourront également être hydrolysés pour donner les acides hydroxamiques correspondants.

La *O*-benzylhydroxylamine **1** a initialement été utilisée. La réaction de **1** avec le chlorure d'acide **16** a permis la formation du *O*-benzylhydroxamate **18** avec un rendement de 68% (Équation 39).



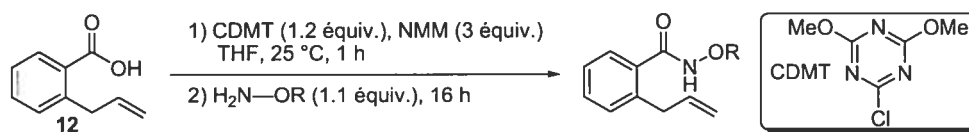
Les anhydrides mixtes ont conduit à la formation de *N*-hydroxycarbamates et à l'acide initial, comme observé lors de la préparation des acides hydroxamiques. En utilisant la diisopropylcarbodiimide (DIPCDI) en combinaison avec la DMAP, une réaction incomplète a été observée. Si HoBt est utilisé, l'hydroxamate **18** est isolé avec un rendement de 92% (Équation 40). Ces conditions ont été appliquées aux hydroxylamines **3**, **5**, **7** et **11** mais, avec ces dernières, la formation des hydroxamates n'a pas été observée.



Giacomelli a décrit une méthodologie de synthèse des amides de Weinreb utilisant le 2-chloro-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazole (CDMT) comme agent de couplage.¹³⁷ Par cette méthode, divers amides dérivés d'acides aminés *N*-protégés ont été préparés avec de bons rendements. L'application de cette procédure aux hydroxylamines précédemment préparées a permis l'isolement des hydroxamates substitués avec de bons rendements (Tableau 11, entrées 1-4). Il est à noter que l'hydroxylamine **11** n'a pas réagi dans ces conditions (Tableau 11, entrée 5). Il semble que l'encombrement stérique généré par la présence du substituant allyle en position *ortho* de l'acide carboxylique ait une influence importante.

La méthodologie développée par Giacomelli, initialement appliquée à la *N,O*-diméthylhydroxylamine, à la *O-tert*-butyldiméthylsilylhydroxylamine et à l'hydroxylamine **1**, s'est cependant révélée efficace pour une vaste gamme d'hydroxylamines et sur un substrat problématique.

Tableau 11 : Synthèse d'hydroxamates dérivés de l'acide **12**



Entrée	Hydroxylamine	Hydroxamate	Rendement (%) ^a
1	H ₂ N-OBn·HCl 1	18	92
2	H ₂ N-Oallyl·HCl 3	19	82
3	H ₂ N-OTr 5	20	84
4	H ₂ N-OC(Me) ₂ OMe 7	21	87
5	H ₂ N-OPh·HCl 11	22	-

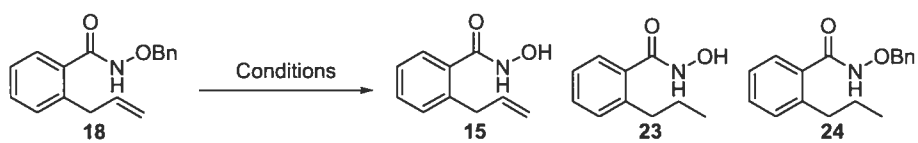
^a Rendements isolés.

De façon à avoir aussi accès aux acides hydroxamiques, la déprotection des hydroxamates a été tentée avec les dérivés **18** et **21**. La déprotection du groupement benzyle par hydrogénolyse catalytique est une réaction qui fonctionne avec de très bons rendements et qui a été utilisée lors de nombreuses synthèses.¹³⁸ La présence du groupement allyle est cependant problématique. Nous avons tenté de voir s'il était possible de cliver sélectivement le groupement benzyle sans toucher à l'oléfine.

Les conditions classiques d'hydrogénation (H₂, Pd/C) ont conduit au clivage du groupement benzyle et à la réduction de l'oléfine, conduisant ainsi à l'acide hydroxamique

23 (Tableau 12, entrées 1-3). L'acide hydroxamique **23** a ainsi été isolé avec un rendement de 66% (Tableau 12, entrée 1). Le catalyseur de Lindlar, quant à lui, n'a pas été suffisamment réactif pour conduire à l'acide hydroxamique désiré (Tableau 12, entrée 4). Les réactions d'hydrogénation par transfert d'hydrogène (cyclohexène, Pd/C) n'ont pas montré la chimiosélectivité souhaitée. Ainsi, si le groupement allyle a été réduit efficacement, le groupement benzyle n'a pas été clivé dans ces conditions. Le benzylhydroxamate **24** est ainsi obtenu (Tableau 12, entrées 5-7). Sakaitani a rapporté que les esters benzyliques peuvent être clivés en présence d'une oléfine terminale par la réaction d'un hydrure de silicium en présence de Pd(OAc)₂.¹³⁹ Un mélange de produits de réduction a été observé avec **18** (Tableau 12, entrées 8 et 9). L'oléfine s'est révélée plus réactive que la fonction *O*-benzylhydroxamate. D'autres conditions connues pour cliver les esters benzyliques chimiosélectivement en présence d'une oléfine ont également été testées : K₂CO₃ ou BCl₃.¹⁴⁰ Cependant, l'acide hydroxamique souhaité n'a pas été obtenu (Tableau 12, entrées 10 et 11). Il semble donc que le clivage de ce groupement protecteur ne soit pas possible en présence d'une oléfine terminale.

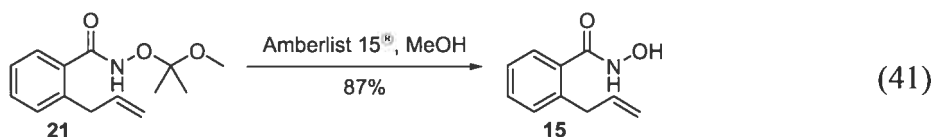
Tableau 12 : Déprotection du *O*-benzylhydroxamate **18**



Entrée	Conditions	Produits observés ^a	Entrée	Conditions	Produits observés ^a
1	H ₂ (1 atm) Pd/C (10%) CH ₂ Cl ₂ :MeOH 2:1 25 °C	23 (66%) ^b	6	Cyclohexène Pd(OH) ₂ /C (20%) MeOH, 25 °C	24
2	H ₂ (1 atm) Pd(OH) ₂ /C (20%) CH ₂ Cl ₂ :MeOH 2:1 25 °C	23	7	Cyclohexène Pd on BaSO ₄ (5%) MeOH, 25 °C	24
3	H ₂ (1 atm) Pd/BaSO ₄ (5%) CH ₂ Cl ₂ :MeOH 2:1 25 °C	23	8	Pd(OAc) ₂ (5 mol%) Et ₃ N (5 mol%) Et ₃ SiH (2 équiv.) CH ₂ Cl ₂ , 25 °C	23 + 24
4	H ₂ (1atm) Pd de Lindlar (10%) CH ₂ Cl ₂ :MeOH 2:1 25 °C	18	9	Pd(OAc) ₂ (5 mol%) Et ₃ N (5 mol%) ^t BuMe ₂ SiH (1 équiv.) CH ₂ Cl ₂ , 25°C	23 + 24
5	Cyclohexène Pd/C (10%) MeOH, 25 °C	24	10	K ₂ CO ₃ THF:MeOH, 25 °C	18
			11	BCl ₃ CH ₂ Cl ₂ , -10 à 25 °C	18

^a Produits déterminés par RMN ¹H du mélange brut. ^b Rendement isolé entre parenthèses.

En revanche, l'hydroxamate *O*-substitué **21** a été aisément déprotégé en milieu acide conduisant à l'acide hydroxamique **15**. La déprotection a été réalisée dans le méthanol en présence d'Amberlist 15[®]. L'acide hydroxamique **15** a été obtenu avec un rendement de 87% (Équation 41).

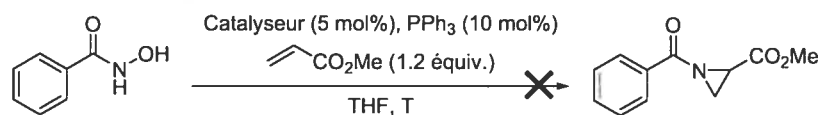


2.4. Application en présence de complexes métalliques

2.4.1. Études préliminaires en version intermoléculaire

Les premiers essais ont été réalisés en utilisant l'acide benzohydroxamique, disponible commercialement et l'acrylate de méthyle. Ainsi, des complexes de rhodium, de ruthénium, de rhénium et de palladium ont été mis en présence de cet acide hydroxamique. En présence de triphénylphosphine dans le THF, aucune réactivité n'a été observée et ce, à 25 °C (Tableau 13, entrées 1-4), ou au reflux du solvant (Tableau 13, entrées 5-8).

Tableau 13 : Premiers essais avec l'acide benzohydroxamique



Entrée	Catalyseur	T (°C)	Conversion ^a
1	RhCl(PPh ₃) ₃	25	0
2	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	25	0
3	ReCl ₃ (O)(PPh ₃) ₂	25	0
4	Pd(OAc) ₂	25	0
5	RhCl(PPh ₃) ₃	70	0
6	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	70	0
7	ReCl ₃ (O)(PPh ₃) ₂	70	0
8	Pd(OAc) ₂	70	0

^a Conversions déterminées par RMN ¹H du produit brut.

Afin de favoriser la réaction désirée, nous avons choisi d'étudier la réaction intramoléculaire avec des hydroxamates *O*-substitués, limitant ainsi la possibilité de former

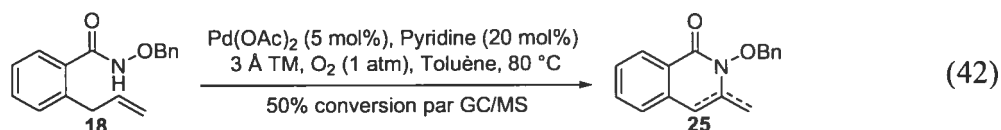
un complexe stable avec le métal. Il sera en outre possible de moduler le substituant afin de rendre ce dernier plus ou moins électroattracteur et par conséquent, d'introduire un groupement partant plus ou moins efficace (Schéma 35).

Schéma 35 : Réaction intramoléculaire envisagée



2.4.2. Interactions hydroxamates et métaux de transition

L'hydroxamate **18** a initialement été choisi comme substrat. Toutefois, afin de vérifier que la présence de palladium (II) ne conduit pas à des réactions secondaires, les conditions de cyclisation oxydante développées par Stoltz¹²¹ ont tout d'abord été appliquées à **18**. Le produit de cyclisation **25** a été observé par GC/MS avec une conversion de 50% (Équation 42). **25** n'a cependant pas été observé lorsque du Pd⁰ est utilisé ou généré *in situ*.



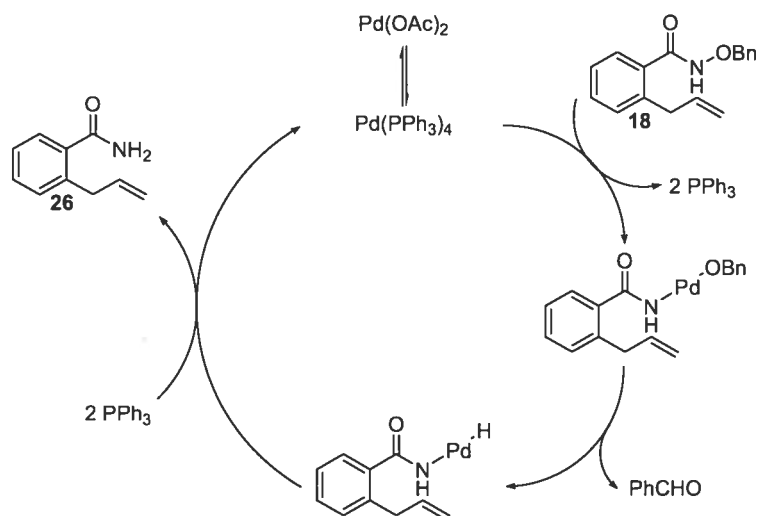
La réaction a donc été réalisée en présence d'un catalyseur de palladium et de triphénylphosphine à différentes températures et dans différents solvants. En présence de Pd₂(dba)₃ aucun résultat n'a été obtenu (Tableau 14, entrées 1-4). En revanche, avec le Pd(OAc)₂, dans le DCM à 25 °C, une conversion totale a été observée (Tableau 14, entrée 5). Le produit obtenu ne provient cependant pas d'une réaction avec l'oléfine, laquelle est toujours présente dans le spectre RMN ¹H du produit. La formation de benzaldéhyde a été observée par GC/MS. Après purification, un seul produit a été isolé et caractérisé avec un rendement de 52%. Il s'agit de l'amide **26** dérivé de **18**. Lorsqu'un autre solvant est employé avec le Pd(OAc)₂, la formation de l'amide **26** a été observée, mais de façon plus modérée (Tableau 14, entrées 6-8). Lorsque la réaction est réalisée en absence de palladium, l'hydroxamate **18** demeure inchangé (Tableau 14, entrée 9).

Tableau 14 : Réaction catalytique de **18** en présence de complexes de palladium

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température (°C)	Conversion (%) ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃	CH ₂ Cl ₂	25	-
2	Pd ₂ (dba) ₃	THF	25	-
3	Pd ₂ (dba) ₃	1,4-dioxane	100	-
4	Pd ₂ (dba) ₃	Toluène	110	-
5	Pd(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	25	100% (52% ^b)
6	Pd(OAc) ₂	THF	25	20
7	Pd(OAc) ₂	1,4-dioxane	100	12
8	Pd(OAc) ₂	Toluène	110	<5
9	-	CH ₂ Cl ₂	25	<5

^a Conversions déterminées par GC/MS. ^b Rendement isolé.

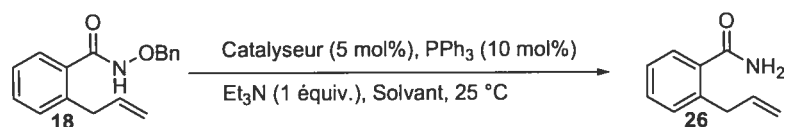
La formation de ce produit peut s'expliquer par le cycle catalytique décrit ci-dessous (Schéma 36). La réaction d'addition oxydante dans le lien azote oxygène envisagée initialement pourrait avoir lieu. L'espèce organométallique ainsi générée possède des atomes d'hydrogène en position β du métal. Une réaction de β -élimination d'un hydrure pourrait alors intervenir, conduisant à la formation du benzaldéhyde. L'amide **26** serait alors généré après une réaction d'élimination réductrice (Schéma 36).

Schéma 36 : Mécanisme de formation de l'amide **26**

Bien que le produit obtenu ne soit pas celui escompté, l'observation d'une réaction d'addition oxydante demeure un résultat positif. Afin de pouvoir observer la réactivité souhaitée, il est nécessaire de déterminer des conditions permettant de supprimer ou, tout au moins, de limiter la réaction d'élimination d'un hydrure en position β .

Une seconde série de réactions a donc été réalisée dans des conditions similaires en modifiant le catalyseur employé. La formation de **26** a été observée dans tous les cas, tant avec le rhodium que le cuivre (Tableau 15).

Tableau 15 : Réaction de **18** catalysée par des métaux de transition

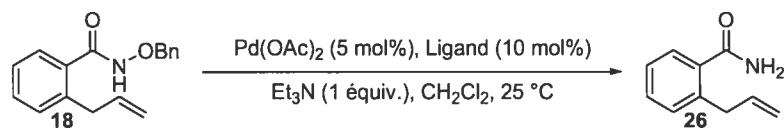


Entrée	Catalyseur	Solvant	Conversion (%) ^a
1	[Rh(cod)Cl] ₂	CH ₂ Cl ₂	61
2	[Rh(cod)Cl] ₂	THF	47
3	RhCl(PPh ₃) ₃	CH ₂ Cl ₂	48
4	RhCl(PPh ₃) ₃	THF	48
5	Cu(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	40
6	Cu(OAc) ₂	THF	28

^a Conversions déterminées par GC/MS.

Une addition oxydante ayant été observée avec l'hydroxamate **18**, l'étude a été poursuivie avec ce dernier. C'est au niveau des espèces organométalliques que notre attention s'est tout d'abord tournée. Comme Fu l'a montré pour de nombreux couplages catalytiques au palladium, le choix de l'espèce catalytique (source du métal, ligands employés), permet de limiter voire supprimer les réactions d'élimination d'un hydrure en position β .¹⁴¹ Il a notamment été remarqué que l'utilisation de phosphines basiques encombrées permet de ralentir la cinétique des réactions d'élimination d'un hydrure en β . En raison de ces travaux, plusieurs ligands ont été testés.

La formation de l'amide **26** a été observée dans des proportions variables. Avec des phosphines aliphatiques ou mixtes, quasiment aucune conversion n'a été observée (Tableau 16).

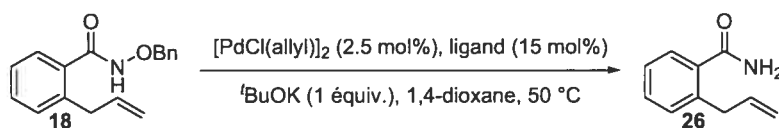
Tableau 16 : Effet des ligands avec le Pd(OAc)₂

Entrée	Ligand	Conversion (%) ^a
1	P(^{<i>n</i>} Bu) ₃	<5
2	P(Cy) ₃	<5
3	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	>90
4	P(^{<i>t</i>} Bu) ₂ (<i>o</i> -BiPh)	<5
5	P(2-Furyl) ₃	<5
6	dppf	<5

^a Conversions déterminées par GC/MS.

Afin que les complexes soit générés plus efficacement, le [PdCl(allyl)]₂ a également été employé comme précurseur. Les conditions qui ont été testées dérivent de celles décrites par Fu lors de couplages de dérivés alkyles.

Toutefois, les divers ligands testés n'ont pas permis de limiter la formation de l'amide **26**. Avec des phosphines aromatiques, aliphatiques ou mixtes (Tableau 17, entrées 1-4) ou avec des carbènes *N*-hétérocycliques (Tableau 17, entrées 5 et 6), une conversion complète a été observée pour la formation de l'amide **26**.

Tableau 17 : Variation des ligands avec le [PdCl(allyl)]₂

Entrée	Ligand	Conversion (%) ^a
1	PPh ₃	100
2	PCy ₃	100
3	P(^{<i>t</i>} Bu)(2-biphényl)	100
4	P(2-furyl) ₂	100
5	IMes·HCl	100
6	IPr·HCl	100

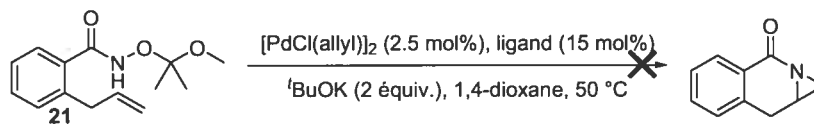
^a Conversions déterminées par GC/MS.

L'emploi de températures plus élevées, ou de bases moins fortes n'a pas permis de modifier la réactivité observée. La stabilité du système catalytique est, en outre, dépendante de la température. En effet, à 110 °C, le palladium (0) précipite rapidement.

Contourner la réaction d'élimination d'hydrure en β seulement par le choix de l'espèce catalytique n'est apparemment pas suffisant. L'utilisation d'un hydroxamate ne comportant pas d'hydrogènes susceptibles d'être éliminés a également été envisagée. L'hydroxamate **21** a été utilisé comme substrat pour déterminer des conditions réactionnelles adéquates.

Les conditions réactionnelles qui ont permis une conversion complète en amide **26** ont été mises en œuvre (Tableau 17). Cependant, avec l'hydroxamate **21** une dégradation rapide du milieu réactionnel a été observée. La précipitation de palladium (0) est intervenue après quelques minutes. L'hydroxamate **21** initialement introduit n'a pas pu être isolé parmi les produits de dégradation (Tableau 18), pas plus que l'aziridine désirée.

Tableau 18 : Réaction de **21** en présence d'un complexe de palladium et de divers ligands

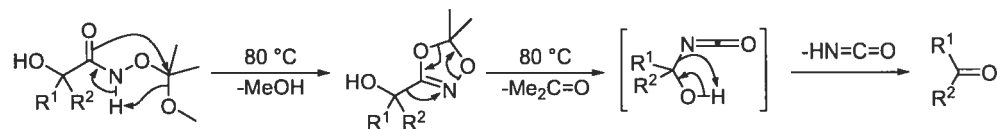


Entrée	Ligand	Conversion (%) ^a
1	PPh ₃	-
2	PCy ₃	-
3	P(^t Bu)(2-biphényl)	-
4	P(2-furyl) ₂	-
5	IMes•HCl	-
6	IPr•HCl	-

Geffken et Froböse ont décrit en 1994 que ce type d'hydroxamate peut se réarranger dans des conditions thermiques. Le produit obtenu est un dérivé 1,2,4-dioxazole.¹⁴² La réaction décrite est réalisée à 100 °C. Par la suite, un isocyanate est obtenu *via* un mécanisme analogue au réarrangement de Lossen (Schéma 37). Les structures décrites comportent un groupement hydroxyle en α de l'hydroxamate. Une cétone est obtenue par

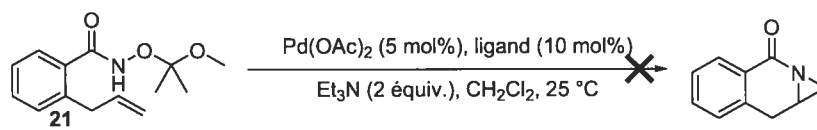
élimination d'acide cyanurique. La combinaison d'une base forte et du chauffage peut expliquer la dégradation rapide que nous avons observée *via* un mécanisme apparenté.

Schéma 37 : Dégradation des (2-méthoxypropyl)hydroxamates



En raison de la dégradation rapide des espèces lors de ces essais, les premières conditions, plus douces, ayant permis d'observer une addition oxydante ont été appliquées. Dans ce cas, aucune dégradation immédiate n'a été observée et seul le produit de départ a été récupéré (Tableau 19).

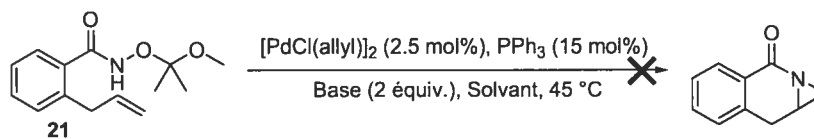
Tableau 19 : Réaction de **21** en présence de Pd(OAc)₂ et divers ligands



Entrée	Ligand	Conversion (%) ^a
1	PPh ₃	0
2	PCy ₃	0
3	P(^t Bu)(2-biphényl)	0
4	P(2-furyl) ₂	0
5	IMes•HCl	0
6	IPr•HCl	0

^a Conversions déterminées parGC/MS

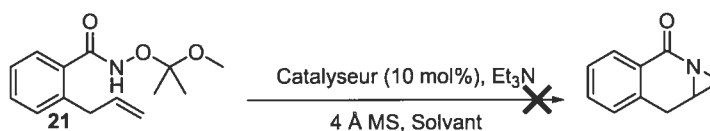
Le manque de réactivité à température ambiante et la dégradation quasi immédiate observée à 50 °C, nous a conduit à envisager une température intermédiaire. Plusieurs essais ont donc été réalisés à 45 °C. La force de la base employée peut aussi être responsable de la différence observée, c'est pourquoi différentes bases organiques et inorganiques ont été testées. Le DCM et le 1,4-dioxane qui se sont révélés favorables et le DMF ont enfin été choisis pour ces essais. Cependant, dans ces diverses conditions, aucune réactivité n'a été observée (Tableau 20).

Tableau 20 : Réaction de **21** en présence de $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$ et de divers ligands

Entrée	Base	Solvant	Conversion (%) ^a	Entrée	Base	Solvant	Conversion (%) ^a
1	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	7	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	0
2	Et ₃ N	1, 4-dioxane	0	8	K ₂ CO ₃	1, 4-dioxane	0
3	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	9	K ₂ CO ₃	DMF	0
4	DBU	DMF	0	10	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	0
5	DBU	1, 4-dioxane	0	11	Cs ₂ CO ₃	1, 4-dioxane	0
6	DBU	DMF	0	12	Cs ₂ CO ₃	DMF	0

^a Conversions déterminées par GC/MS.

En raison du mécanisme postulé, une autre série de métaux a été envisagée. Les complexes de cuivre sont fréquemment employés lors de réactions ayant comme intermédiaires les métallonitrènes.* C'est pourquoi des essais utilisant des complexes de cuivre organiques ou inorganiques ont été mis en oeuvre. Le DCM et l'acétonitrile ont été employés comme solvants. La réaction a, en outre, été soumise à différentes températures. Dans ce cas-ci également, aucune réactivité n'a été observée. Cette famille d'hydroxamates semble relativement inerte (Tableau 21).

Tableau 21 : Réaction de **21** en présence de complexes de cuivre

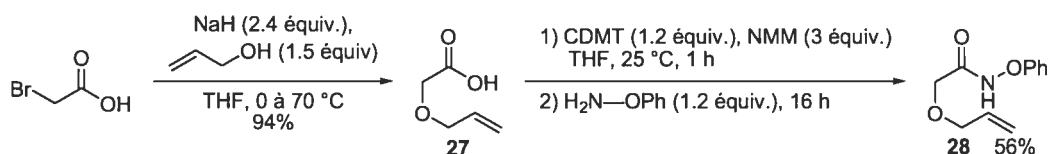
Entrée	Solvant	Catalyseur	Conversion (%) ^b	Entrée	Solvant	Catalyseur	Conversion (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	CuCl	0	8	CH ₃ CN	CuCl	0
2	CH ₂ Cl ₂	CuBr	0	9	CH ₃ CN	CuBr	0
3	CH ₂ Cl ₂	CuI	0	10	CH ₃ CN	CuBr	0
4	CH ₂ Cl ₂	Cu(CH ₃ CN) ₄ •PF ₆	0	11	CH ₃ CN	Cu(CH ₃ CN) ₄ •PF ₆	0
5	CH ₂ Cl ₂	CuCl ₂	0	12	CH ₃ CN	CuCl ₂	0
6	CH ₂ Cl ₂	Cu(OAc) ₂	0	13	CH ₃ CN	Cu(OAc) ₂	0
7	CH ₂ Cl ₂	Cu(OTf) ₂	0	14	CH ₃ CN	Cu(OTf) ₂	0

^a Toutes les réactions ont été réalisées à 25, 45 et 80 °C (CH₃CN). ^b Conversions déterminées par GC/MS.

* Voir Chapitre 1, § 1.5.

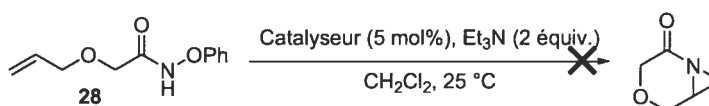
Nous nous sommes intéressés par la suite au *O*-phénylhydroxamate, le groupement phénoxy étant un groupement plus électroattracteur et pouvant favoriser la réaction désirée. La préparation de l'hydroxamate **22** comportant le même squelette que **18** ayant été problématique, un substrat plus simple a été synthétisé afin de réaliser quelques essais avec ce type de substrat. La réaction de l'acide bromoacétique avec l'alcool allylique conduit à l'acide **27** avec un rendement de 94%. L'utilisation des conditions de Giacomelli précédemment décrites a permis la synthèse de l'hydroxamate **28** avec un rendement de 56% (Schéma 38).

Schéma 38 : Préparation du *O*-phénylhydroxamate **28**



Cet hydroxamate a été mis en présence de divers complexes organométalliques dans le DCM. Mais malgré le fait que le groupement partant, un phénolate, soit plus efficace, cet hydroxamate s'est révélé tout aussi peu réactif (Tableau 22).

Tableau 22 : Réactions de l'hydroxamate **28** avec divers complexes organométalliques



Entrée	Catalyseur	Conversion (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ (15 mol%)	0
2	NiCl ₂ (PPh ₃) ₃ , PPh ₃ (15 mol%)	0
3	Cu(OTf) ₂	0
4	Rh ₂ (OAc) ₄	0
5	Zn(OTf) ₂	0
6	Fe(TPP)Cl	0

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Les mêmes conditions réactionnelles ont par la suite été reproduites dans le 1,4 dioxane en faisant également varier la base employée. En présence des mêmes complexes,

une base organique plus forte comme *tert*-butanoate de potassium (Tableau 23, entrées 1-6), ou des bases minérales comme le K_2CO_3 ou le MgO (Tableau 23, entrées 7-18), aucune amélioration n'a été remarquée. Toutefois, à 80 °C, si la température est maintenue sur une longue période, une dégradation a été observée. Un réarrangement de Lossen en est peut-être la cause.

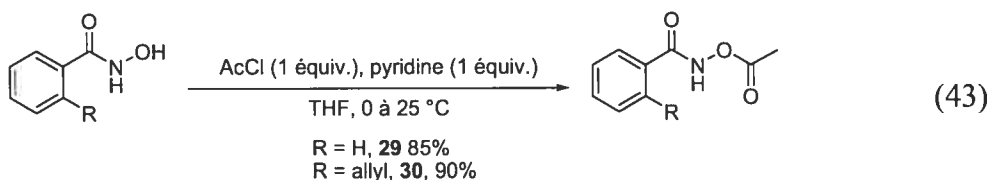
Tableau 23 : Réactions de l'hydroxamate **28** avec divers complexes organométalliques

Entrée	Catalyseur	Base	Conversion (%) ^a	Entrée	Catalyseur	Base	Conversion (%) ^a
1	$Pd(OAc)_2$ PPH_3 (15 mol%)	$tBuOK$	0	10	$Rh_2(OAc)_4$	K_2CO_3	0
2	$NiCl_2(PPH_3)_3$ PPh_3 (15 mol%)	$tBuOK$	0	11	$Zn(OTf)_2$	K_2CO_3	0
3	$Cu(OTf)_2$	$tBuOK$	0	12	$Fe(TPP)Cl$	K_2CO_3	0
4	$Rh_2(OAc)_4$	$tBuOK$	0	13	$Pd(OAc)_2$ PPH_3 (15 mol%)	MgO	0
5	$Zn(OTf)_2$	$tBuOK$	0	14	$NiCl_2(PPH_3)_3$ PPh_3 (15 mol%)	MgO	0
6	$Fe(TPP)Cl$	$tBuOK$	0	15	$Cu(OTf)_2$	MgO	0
7	$Pd(OAc)_2$ PPH_3 (15 mol%)	K_2CO_3	0	16	$Rh_2(OAc)_4$	MgO	0
8	$NiCl_2(PPH_3)_3$ PPh_3 (15 mol%)	K_2CO_3	0	17	$Zn(OTf)_2$	MgO	0
9	$Cu(OTf)_2$	K_2CO_3	0	18	$Fe(TPP)Cl$	MgO	0

Nous nous sommes donc tournés vers de meilleurs groupements partants pour nous intéresser à la réactivité des *O*-acyles- et *O*-sulfonylhydroxamates.

2.5. *O*-acylhydroxamates, *O*-sulfonylhydroxamates et complexes métalliques

Les *O*-acylhydroxamates sont aisément préparés à partir des acides hydroxamiques correspondants par réaction avec un chlorure d'acide ou un anhydride d'acide. Le *O*-acétylbenzohydroxamate **29** et le *O*-acétyl-2-allylbenzohydroxamate **30** ont été préparés à partir de l'acide benzohydroxamique et de **15** en présence de chlorure d'acétyle avec des rendements de 85% et de 90% respectivement (Équation 43).



Les premières réactions ont été réalisées avec **29** en présence de styrène. Dans le DCM ou le THF, en présence de Pd(OAc)₂, de PPh₃ et de Et₃N à 25 °C, quasiment aucune réactivité n'a été observée. Toutefois, par GC-MS, des traces d'un produit ayant une masse requise pour un produit d'aziridination ont été observées (Tableau 24, entrées 1 et 2). Lorsque le DBU est employé comme base, ce produit n'a pas été détecté (Tableau 24, entrées 3 et 4). En outre, la mise en œuvre des mêmes conditions en présence d'une quantité stoechiométrique de palladium n'a pas permis d'observer une meilleure conversion.

Tableau 24 : Réaction de **29** en présence d'un complexe palladium

Entrée	Solvant	R ₃ N	Produits observés ^{a,b}
1	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	
2	THF	Et ₃ N	
3	CH ₂ Cl ₂	DBU	
4	THF	DBU	

^a Produits déterminés par GC/MS. ^b Formations du benzamide et du phénylisocyanate lors de l'injection en GC. ^c Déterminée par GC/MS.

Nous avons également testé divers complexes de cuivre (Tableau 25, entrées 1-5), mais sans résultat probant. En présence de Cu(OTf)₂ ou de Rh₂(OAc)₄, plusieurs bases minérales et organiques ont été comparées, mais aucun effet n'a été observé (Tableau 25, entrées 5-11).

Tableau 25 : Réaction de **29** en présence divers métaux et bases

Entrée	Catalyseur	Base	Conversion (%) ^a	Entrée	Catalyseur	Base	Conversion (%) ^a
1	CuX ^b	Et ₃ N	0	6	Cu(OTf) ₂	K ₂ CO ₃	0
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ ·PF ₆	Et ₃ N	0	7	Rh ₂ (OAc) ₄	Cs ₂ CO ₃	0
3	CuCl ₂	Et ₃ N	0	8	Rh ₂ (OAc) ₄	Et ₃ N	0
4	Cu(OAc) ₂	Et ₃ N	0	9	Rh ₂ (OAc) ₄	K ₂ CO ₃	0
5	Cu(OTf) ₂	Et ₃ N	0	10	Rh ₂ (OAc) ₄	Cs ₂ CO ₃	0

^a Conversions déterminées par GC/MS. ^b X = Cl, Br et I.

Une analyse infrarouge du milieu réactionnel a montré que l'acylhydroxamate **29** se dégrade en isocyanate *via* un réarrangement de Lossen. En outre, il faut noter que l'acylhydroxamate **29** subit également un réarrangement de Lossen au cours de sa vaporisation lors de son injection en chromatographie. Ainsi, ce n'est pas la masse de **29** qui est obtenue en spectrométrie de masse, mais celle du dérivé phénylisocyanate.

Le dérivé **30** a alors été employé. À partir de ce dérivé, nous avons initialement utilisé des conditions similaires. À température ambiante, aucune réactivité notable n'a été remarquée outre la décomposition en isocyanate (Tableau 26).

Tableau 26 : Réaction de **30** en présence de complexes de cuivre et de rhodium

Entrée	Catalyseur	Base	Conversion (%) ^a
1	Cu(OTf) ₂	MgO	0
2	Cu(OTf) ₂	CaO	0
3	Cu(OTf) ₂	Ag ₂ O	0
4	Rh ₂ (OAc) ₄	MgO	0
5	Rh ₂ (OAc) ₄	CaO	0
6	Rh ₂ (OAc) ₄	Ag ₂ O	0

^a Conversions déterminées par GC/MS.

Une seconde série de réactions a été réalisée à 25 °C, de façon à limiter le réarrangement de Lossen lequel est favorisé par une augmentation de température. En présence d'un complexe de palladium (Tableau 27, entrées 1-6) ou d'un complexe de nickel (Tableau 27, entrées 7-12) et de bases organiques ou inorganiques, des résultats similaires ont été obtenus. Dans ces conditions également, aucun produit souhaité n'a été obtenu.

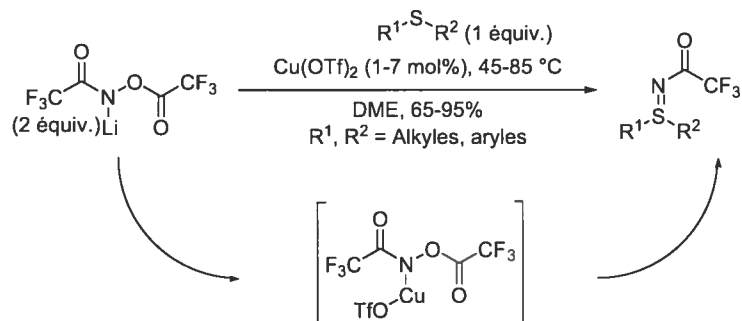
Tableau 27 : Réaction de **30** en présence du palladium ou du nickel

Entrée	Catalyseur	Base	Conversion (%) ^a	Entrée	Catalyseur	Base	Conversion (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	MgO	0	7	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	MgO	0
2	Pd(OAc) ₂	CaO	0	8	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	CaO	0
3	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ O	0	9	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	Ag ₂ O	0
4	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	0	10	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	Et ₃ N	0
5	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	0	11	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	K ₂ CO ₃	0
6	Pd(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	0	12	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cs ₂ CO ₃	0

^a Conversions déterminées par GC/MS.

En 1999, Carreira *et al.* ont rapporté que la *N,O*-bis(trifluoroacétyl)hydroxylamine peut être déprotonée par le ^tBuLi dans l'éther. Le sel obtenu est un solide stable à température ambiante. En présence de sulfures et de Cu(OTf)₂, ce sel est un agent d'amination efficace qui permet la préparation de sulfilimines (Schéma 39).¹⁴³

Schéma 39 : Amination catalytique de sulfures

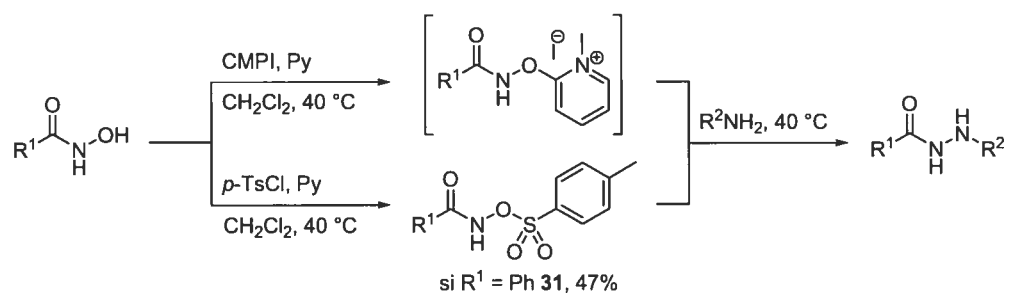


Compte tenu de ces résultats, la déprotonation de **30** a été effectuée en utilisant une base lithiée. Toutefois, malgré la mise en réaction de divers complexes organométalliques, cette voie n'a pas non plus permis d'orienter la réaction vers les produits désirés. La stabilité du réactif proposé par Carreira provient probablement de la présence du groupement trifluoroacétyl présent sur l'azote qui limite le réarrangement de Lossen. Notons que Che a également observé que le trifluoacétamide est un réactif efficace lors d'insertion dans des lien C-H en présence de diacétoxyiodobenzène et de NaOH.⁷⁰ Il s'agit pourtant de conditions donnant lieu à des réarrangements de Hofmann.¹⁴⁴

Les *O*-acylhydroxamates n'ayant pas permis d'observer de réactivité hormis le réarrangement de Lossen, nous nous sommes attardés sur les *O*-sulfonylhydroxamates. Ces derniers ne sont habituellement pas isolables et se réarrangent spontanément en isocyanates.

Pourtant Furukawa a rapporté que des acides hydroxamiques peuvent être efficacement convertis en 1-acyl-2-alkylhydrazine *via* la formation d'un *O*-sulfonylhydroxamate ou *via* un intermédiaire où la fonctionnalité acide hydroxamique est activé par l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium (CMPI) (Schéma 40). Les auteurs rapportent, en outre, l'isolement du *O*-tosyloxybenzylhydroxamate **31**, bien qu'avec un rendement de 47%.¹⁴⁵ Aucune analyse par RMN n'a toutefois été réalisée et la structure de **31** a été assignée sur la base d'une analyse par infrarouge.

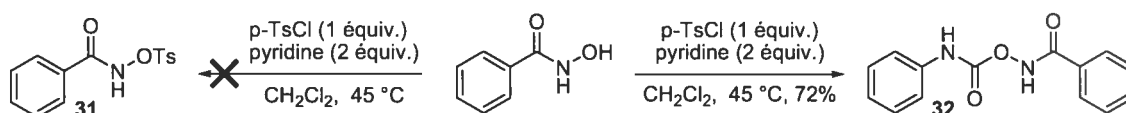
Schéma 40 : Préparation de 1-acyl-2-alkylhydrazines



Divers groupes ont tenté de reproduire les conditions de Furukawa.¹⁴⁶ Lorsqu'il a tenté de les reproduire, Hartmann^{146a} n'a pas obtenu de dérivés *O*-tosylhydroxamates. Il a, au contraire, observé un réarrangement de Lossen. L'attaque de l'acide hydroxamique sur l'isocyanate conduit à la formation d'une hydroxylamine *N,O*-disubstituée. Dans le cas de

l'acide benzohydroxamique, le produit obtenu n'est donc pas **31**, mais le phénylcarbamoylebenzohydroxamate **32** (Schéma 41). Ce dérivé est effectivement susceptible de réagir avec des amines primaires pour donner des hydrazines ou avec des anilines pour donner des urées. La seconde procédure proposée par Furukawa a également été remise en cause. Des urées provenant de l'attaque d'amines sur l'isocyanate sont les produits majoritaires obtenus. Bauer^{146b} a confirmé l'interprétation de Hartmann tout en apportant davantage de données mécanistiques.

Schéma 41 : Préparation et réarrangement des *O*-sulfonylhydroxamates



Nous avons cependant tenté de préparer le *O*-tosyloxybenzohydroxamate selon les conditions décrites par Furukawa. Les résultats obtenus par Furukawa n'ont pu être reproduits confirmant ainsi les observations de Hartmann et de Bauer. De même, la génération *in situ* de l'espèce activée en présence d'un complexe organométallique n'a conduit qu'à une dégradation complète. Ceci a été observé aussi bien avec le chlorure de tosyloxy que l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium.

2.6. Conclusion

Les essais mis en œuvre avec les acides hydroxamiques et les hydroxamates *O*-substitués, montrent que cette fonctionnalité n'est pas adaptée pour réaliser les réactions envisagées.

L'utilisation du 2-chloro-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazole (CDMT) a permis la préparation d'une variété d'hydroxamates avec de bons rendements. Les *O*-arylhydroxylamines sont toutefois peu réactives dans ces conditions et n'ont donné que de faibles rendements. Il a été montré également que la déprotection en milieu acide du groupement 2-méthoxypropan-2-yloxy est simple, efficace et permet la préparation d'acides hydroxamiques avec de bons rendements.

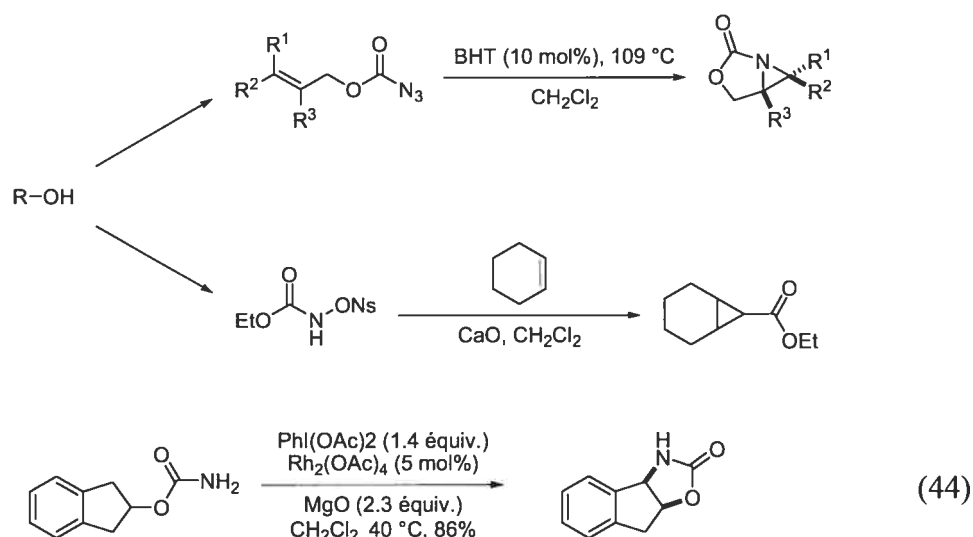
Des réactions catalytiques mises en œuvre, deux conclusions s'imposent. L'isolement d'un amide à partir d'un *O*-benzylhydroxamate semble confirmer la possibilité

d'une addition oxydante dans le lien azote oxygène des hydroxamates. Il n'a cependant pas été possible de tirer partie de cette réactivité.

L'emploi de dérivés plus activés n'a pas permis d'observer la formation d'une aziridine avec certitude. La dégradation en isocyanate du substrat est la seule réaction intervenant avec certitude. Les études de Hartmann et de Bauer confirment l'instabilité de ces espèces et la facilité avec laquelle le réarrangement en isocyanate intervient en milieu basique et à température ambiante.

Les réarrangements de Curtius et d'Hofmann sont défavorisés lorsque des azidoformiates dans un cas et des carbamates dans l'autre, sont employés, c'est-à-dire des dérivés "oxygénés". Les aziridinations photochimiques ou thermiques d'azidoformiates⁴² précédemment décrites en témoignent (Schéma 42). De même, l'utilisation de carbamates en présence de diacétoxyiodobenzène a permis de réaliser des réactions d'amination efficaces^{74,82,84,85,147} sans donner lieu à la formation d'isocyanates (Équation 44). Il en est de même des travaux de Lwowski sur les *N*-sulfonyloxycarbamates.¹⁰ C'est pourquoi, afin de contourner le réarrangement de Lossen, les *N*-sulfonyloxycarbamates ont été utilisés par la suite comme source potentielle de métallonitrènes (Schéma 42).

Schéma 42 : Application des carbamates et des azidoformiates dans des réactions d'aziridination



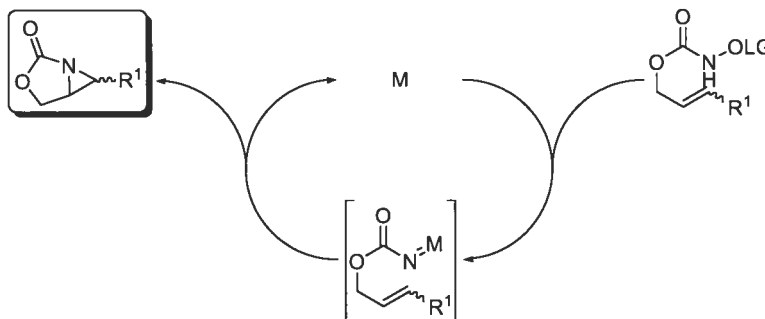
CHAPITRE 3

*Les N-tosyloxycarbamates allyliques et homoallyliques :
précurseurs pour des aziridinations intramoléculaires*

3.1. Rappels mécanistiques

Les *N*-sulfonyloxycarbamates ont permis à plusieurs groupes de préparer des aziridines, soit par une génération *in situ* de nitrènes libres soit par une réaction de cyclisation initiée par une addition de Michael.^{10,92-95} Les réactions ayant un nitrène libre comme intermédiaire se caractérisent par une efficacité modérée. En outre, l'utilisation d'un complexe organométallique permettant l'obtention d'un métallonitrène n'a pas encore été rapportée. De plus, contrairement aux *O*-sulfonylhydroxamates, espèces instables, les *N*-sulfonyloxycarbamates sont des espèces stables, le plus souvent cristallines, et facilement accessibles. Ce sont donc des espèces apparemment adaptées à la réaction que nous souhaitons mettre en œuvre. Par conséquent, le mécanisme initialement proposé se simplifie par la portion passant par les intermédiaires métallonitrènes (Schéma 43).

Schéma 43 : Aziridinations catalytiques

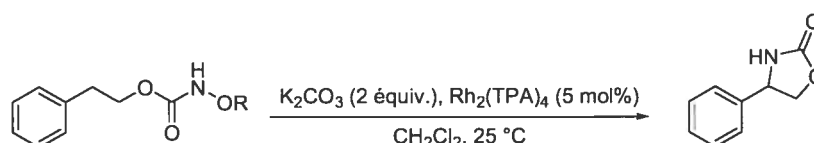


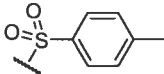
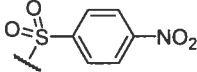
Le rhodium et le cuivre sont les métaux les plus couramment employés lors de réactions d'aziridination qui impliquent un métallonitrène, c'est pourquoi ces deux métaux ont été employés en priorité.

Différents groupements partants peuvent être considérés. Lors du développement d'une réaction d'insertion dans des liens C-H, Kim Huard a ainsi étudié l'influence de ces

derniers.¹⁴⁸ Divers *N*-hydroxycarbamates *O*-substitués ont pour cela été préparés. La réaction a été réalisée de façon intramoléculaire dans le DCM, en présence de K_2CO_3 et de $Rh_2(Ph_3CCOO)_4$. Les dérivés comportant un groupement acyle se sont révélés inactifs (Tableau 28, entrées 1-3). Les dérivés sulfonyles ont montré en revanche une meilleure activité. Avec le dérivé *N*-tosyloxycarbamate, une conversion complète a ainsi été obtenue et l'oxazolidinone souhaitée a été isolée avec un rendement de 92% (Tableau 28, entrée 4). Le dérivé *N*-nosyloxycarbamate est, quant à lui, trop réactif. L'oxazolidinone a bien été observée, mais de nombreux produits de dégradation sont également présents (Tableau 28, entrée 5).

Tableau 28 : Choix d'un *N*-hydroxycarbamate *O*-substitué (K. Huard)



Entrée	—R	Conversion (%) ^{a,b}
1	—CO ₂ Me	<5
2	—CO ₂ ^t Bu	<5
3	—CO ₂ Ph	<5
4		>95 (92) ^c
5		15

^a Conversions déterminées par GC/MS. ^b Rendement isolé entre parenthèses. ^c K_2CO_3 (3 équiv.), $Rh_2(TPA)_4$ (6 mol%).

J'ai, pour ma part, étudié la réaction des *N*-tosyloxycarbamates allyliques en vue de réaliser une réaction d'aziridination intramoléculaire. En effet, une telle réaction est fortement favorisée. Les risques de dégradation de l'espèce métallonitrène que nous supposons seront donc plus faibles. En outre, ces composés étant aisément accessibles, une vaste gamme de substrats pourra être envisagée.

Enfin, nous avons également tenté de réaliser la préparation des aziridines dans un procédé en un seul pot afin de réduire le nombre d'étapes de synthèse, *i.e.* réaliser la synthèse des *N*-tosyloxycarbamates puis la réaction d'aziridination dans un même ballon.

3.2. Préparation des *N*-sulfonyloxcarbamates

La préparation des *N*-tosyloxycarbamates est réalisable en deux étapes à partir d'alcools. La première étape est la préparation d'un dérivé *N*-hydroxycarbamate. Une réaction de sulfonylation est ensuite effectuée.

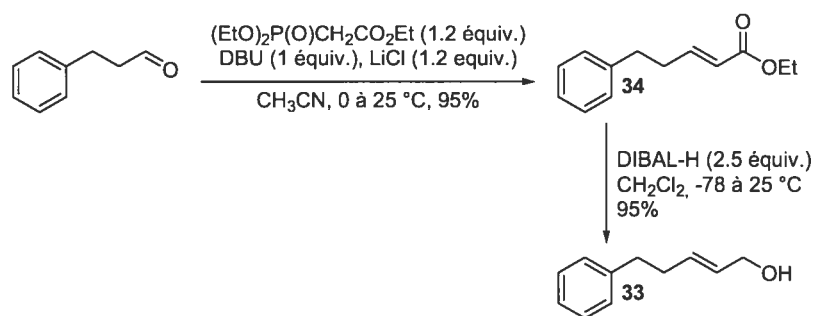
Plusieurs procédures ont été rapportées pour la préparation des *N*-hydroxycarbamates, mais elles reposent toutes sur le même principe : la génération d'une espèce activée sur laquelle attaque l'hydroxylamine. Ainsi, il est possible de préparer un chloroformiate en utilisant du phosgène⁹³ ou du triphosgène^{98a}. La préparation d'un intermédiaire anhydride mixte est également possible. Le *p*-nitrophénylchloroformiate est employé dans ce cas.¹⁴⁹ Une alternative, faisant appel à des réactifs moins toxiques et moins coûteux, est la préparation d'un acylimidazole *via* la réaction avec le carbonyle diimidazole (CDI).^{11,150}

La réaction de sulfonylation est ensuite effectuée en milieu basique en utilisant le chlorure de sulfonyle souhaité. Cette réaction est parfaitement sélective et seule la réaction de *O*-sulfonylation est observée.

De nombreux alcools allyliques et homoallyliques sont disponibles commercialement. Cependant, nous avons également préparé plusieurs alcools insaturés pour étendre la variété des oléfines.

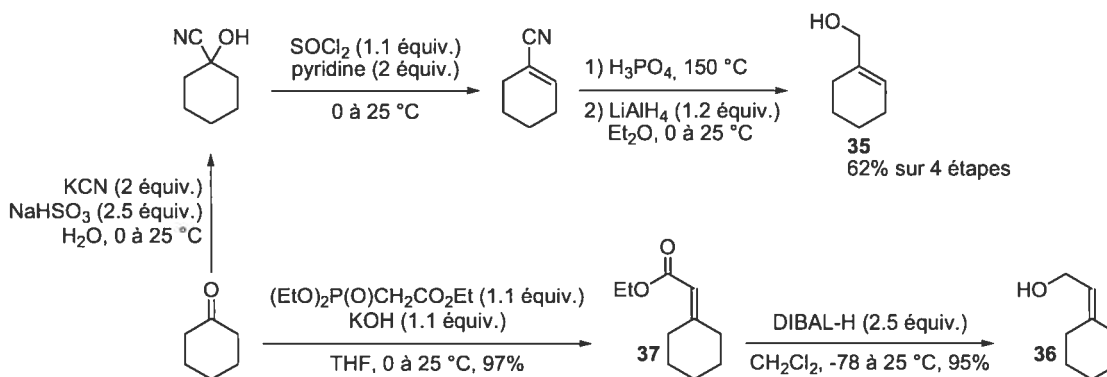
L'alcool allylique **33** a été préparé en deux étapes à partir de l'hydrocinnamaldéhyde. Une réaction d'olefination de Roush-Masamune¹⁵¹ conduit à l'ester α,β -insaturé **34** avec un rendement de 95%. Une réduction au DIBAL-H fournit l'alcool allylique **33** avec un rendement de 95% (Schéma 44).

Schéma 44 : Préparation de l'alcool allylique **33**

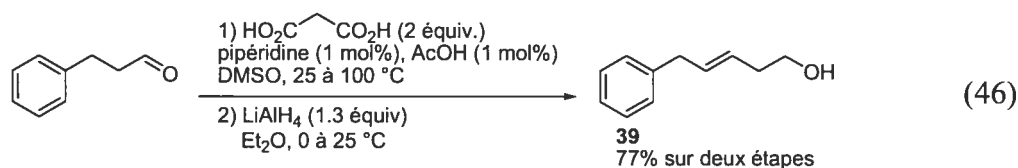
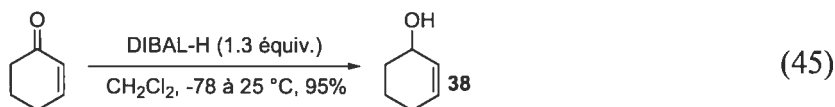


L'alcool allylique **35** a été obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 67%. La cyclohexanone est convertie en cyanohydrine puis, après chloration et élimination, un nitrile α,β -insaturé est obtenu. L'hydrolyse de ce dernier dans H_3PO_4 à reflux suivie par une réduction avec LiAlH_4 conduit à l'alcool désiré (Schéma 45). L'alcool allylique **36** est obtenu par une séquence similaire à celle conduisant à **33**. Une oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth réalisée sur la cyclohexanone conduit à l'ester α,β -insaturé **37** avec un rendement de 97%. La réduction de l'ester au DIBAL-H conduit à l'alcool allylique **36** avec un rendement de 95% (Schéma 45).

Schéma 45 : Préparation des alcools allyliques **35** et **36**



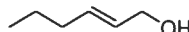

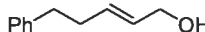
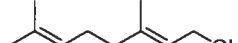
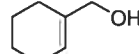
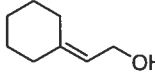
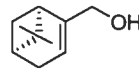
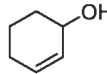
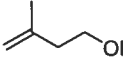
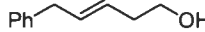
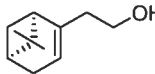


L'alcool allylique **38** est obtenu avec un rendement de 95% après réduction au DIBAL-H de la cyclohex-2-énone (Équation 45). L'alcool homoallylique **39** est obtenu en deux étapes à partir de l'hydrocinnamaldéhyde. Une réaction de Knöevenagel conduit à l'acide β,γ -insaturé avec un rendement de 82%.¹⁵² L'alcool **39** est obtenu après réduction de ce dernier avec LiAlH_4 avec un rendement de 77% sur les deux étapes (Équation 46).



La préparation des *N*-tosyloxycarbamates est effectuée en deux étapes à partir d'alcools allyliques et homoallyliques. Ces derniers réagissent d'abord avec le carbonyle diimidazole pour donner les acylimidazoles correspondants, qui en présence d'hydroxylamine produisent les *N*-hydroxycarbonyles désirés. Finalement, les *N*-tosyloxycarbamates sont obtenus par réaction avec le chlorure de tosylo en présence de triéthylamine. La séquence réactionnelle est efficace pour des alcools dont l'oléfine est monosubstituée (Tableau 29, entrée 1), disubstituée (entrées 2-5 et 10-12) ou trisubstituée (entrées 7-9 et 13). L'oléfine peut être de stéréochimie *E* ou *Z* ou faire partie d'un cycle.

Tableau 29 : Préparation des *N*-tosyloxycarbamates

Entrée	Alcool	1) CDI (1.2 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , 25 °C 2) NH ₂ OH·HCl (3 équiv.), Py, 25 °C		ou CDI (1.2 équiv.), CH ₃ CN, 25 °C, puis NH ₂ OH·HCl (5 équiv.), imidazole (4 équiv.)		<i>N</i> -hydroxycarbamate (%) ^a	<i>N</i> -tosyloxycarbamate (%) ^a
		ROH	RO-C(=O)-NHOH	<i>p</i> -TsCl (1 équiv.) Et ₃ N (1 équiv.) Et ₂ O, 0 à 25 °C	RO-C(=O)-NHO-Ts		
1			40	72	53	97	
2			41	71	54	90	
3			42	87	55	66	
4			43	88	56	64	
5		33	44	61	57	68	
6			45	70	58	90	
7		35	46	72	59	76	
8		36	47	50	60	76	
9			48	98	61	73	
10		38	49	58	66	72	
11			50	60	63	44	
12		39	51	85	64	88	
13			52	75	65	96	

^a Rendements isolés. ^b Les deux procédures conduisent à des rendements équivalents.

En outre, la préparation de plusieurs grammes de ces dérivés est aisément réalisable. La majorité de ces produits sont des poudres qui sont facilement recristallisées et stables à température ambiante.

La synthèse des *N*-hydroxycarbamates présente cependant un inconvénient. Une proportion plus ou moins importante (jusqu'à 20% par RMN ^1H) de l'alcool introduit est présent en fin de réaction alors que la formation de l'intermédiaire acylimidazole est complète. Une hydrolyse partielle de cet intermédiaire ini acylimidazole semble avoir lieu, engendrant une baisse notable du rendement. Toutefois, l'alcool et le *N*-hydroxycarbamate sont aisément séparables.

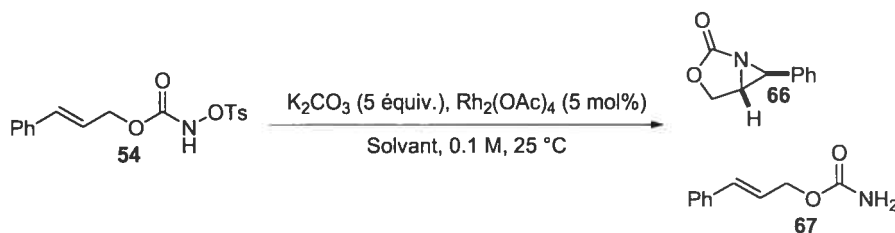
3.3. Aziridinations intramoléculaires catalysées par des complexes de rhodium

3.3.1. Optimisation du solvant

La recherche des paramètres optimaux a été réalisée avec le *N*-tosyloxycarbamate **54**. Le solvant est le premier paramètre qui a été étudié. Généralement, les solvants favorables aux réactions d'aziridination sont les solvants chlorés (DCM ou DCE) ou encore l'acétonitrile ou le benzène. K_2CO_3 a initialement été choisi comme base en raison des travaux de Tardella.⁹⁴ Les réactions ont été effectuées à 25 °C en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ comme catalyseur.

L'emploi du DCM a permis d'observer la formation de l'aziridine **66** souhaitée, mais la réaction n'était pas complète après 16 h (Tableau 30, entrée 1). L'acétonitrile, en revanche, n'a conduit qu'à une dégradation des réactifs (Tableau 30, entrée 2). Le DME a été utilisé afin de permettre une meilleure solubilisation des espèces. Dans ce cas, le réactif a été totalement consommé, mais un produit secondaire en quantité non négligeable a été observé (Tableau 30, entrée 3). Il s'agit du carbamate **67** correspondant. Ce dernier provient de la dégradation de l'espèce métallonitrène dans son état triplet. Curieusement, l'acétone, qui n'est pourtant pas un solvant courant dans ce type de transformations, a permis la formation majoritaire de l'aziridine **66**. Le carbamate **67** est cependant toujours observé, bien que de façon minoritaire (Tableau 30, entrée 4). Suite à ces premiers résultats, l'acétone a été conservée comme solvant de réaction.

Tableau 30 : Optimisation du solvant



Entrée	Solvant	Conversion (%) ^a	66:67 ^a
1	CH ₂ Cl ₂	80	1:0
2	CH ₃ CN	-	
3	DME	100	4:1
4	acétone	100	>9:1

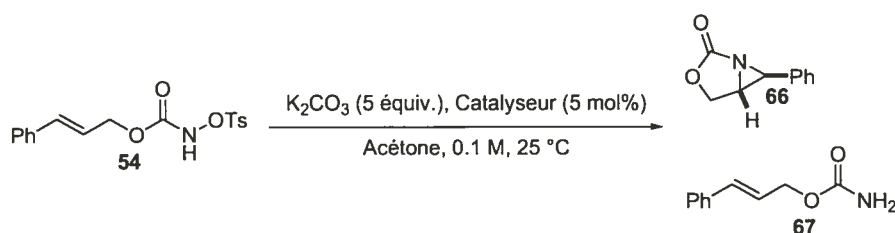
^a Conversions substrat/produits et ratios déterminés par RMN ¹H.

Diverses sources d'acétone ont été employées. De l'acétone distillée, de grade spectrographique ou de l'acétone contenant 0.5% d'eau ont conduit à des résultats similaires. L'aziridine a été isolée avec le même rendement de 48%.

3.3.2. Optimisation du catalyseur

Divers ligands carboxylates sur le dimère de rhodium ont par la suite été étudiés. Afin de vérifier que le catalyseur est nécessaire, un essai en absence de complexe organométallique a été réalisé. Sans rhodium, une très faible conversion a été observée (Tableau 31, entrée 1). Un dimère électroniquement similaire, le Rh₂(oct)₄, a tout d'abord été testé. Il s'est révélé lui aussi actif, mais le carbamate **67** a également été observé et en proportion plus importante (Tableau 31, entrée 3). Un dimère de rhodium comportant des carboxylates avec groupements électroattracteurs, le Rh₂(CF₃COO)₄, conduit essentiellement à la dégradation du substrat (Tableau 31, entrée 4). Une importante proportion de **67** a été notée par RMN ¹H. Deux complexes de rhodium rapportés par Du Bois, le Rh₂(Ph₃CCOO)₄,^{147a} employé lors de réactions d'insertion dans les liens C-H et le Rh₂(CH₃CONH)₄,⁷⁸ utilisé lors de réactions d'aziridation intermoléculaire ont conduit essentiellement à de la dégradation (Tableau 31, entrée 5 et 6). Le Rh₂(OAc)₄ est, dans ce cas, le catalyseur le plus efficace.

Tableau 31 : Optimisation du dimère de rhodium

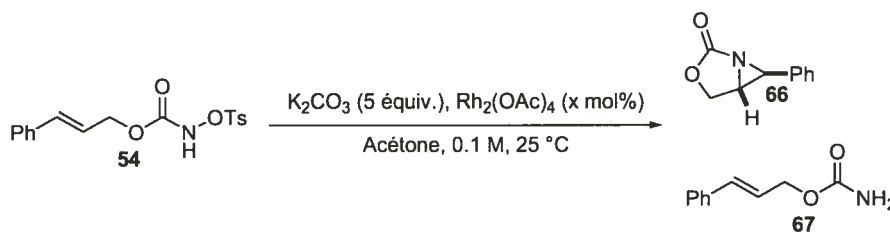


Entrée	Catalyseur	Conversion (%) ^a	66:67 ^a
1	-	<5	1:0
2	Rh ₂ (OAc) ₄	100	>9:1
3	Rh ₂ (oct) ₄	100	4:1
4	Rh ₂ (CF ₃ COO) ₄	Dégradation	67 majoritaire
5	Rh ₂ (Ph ₃ CCOO) ₄	Dégradation	-
6	Rh ₂ CH ₃ CONH) ₄	Dégradation	-

^a Conversions substrat/produits et ratios déterminés par RMN ¹H.

Au cours de ces essais, il a été observé qu'une diminution de la concentration a un effet bénéfique sur la réaction. Par RMN ¹H, la sélectivité de la réaction a été légèrement accrue. La quantité de catalyseur nécessaire a par la suite été recherchée. La quantité de catalyseur a été modifiée de 0 à 5 mol%. L'absence de catalyseur ou la présence de 1 mol% de ce dernier ne permet pas d'observer de réactivité (Tableau 32, 1 et 2). L'augmentation progressive du taux de catalyseur permet d'observer une augmentation graduelle de la conversion. Avec 5 mol% de catalyseur, une bonne conversion est atteinte.

Tableau 32 : Optimisation de la stoechiométrie du catalyseur



Entrée	Rh ₂ (OAc) ₄ (x mol%)	Conversion (%)
1	-	<5
2	1	<5
3	3	50
4	5	100

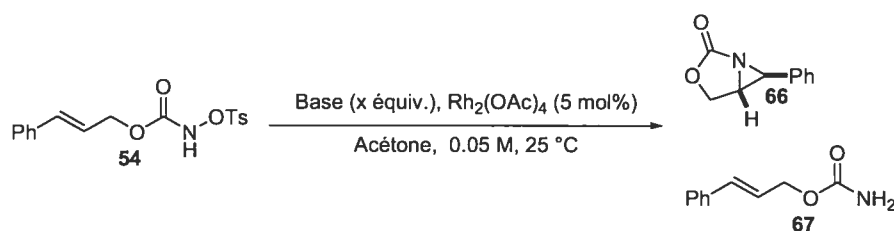
^a Conversions substrat/produits et ratios déterminés par RMN ¹H.

3.3.3. Optimisation de la base

Le carbonate de potassium est apparu comme étant une base efficace pour induire la génération du nitrène de rhodium. Cependant, d'autres bases ont été rapportées pour permettre la formation d'un nitrène libre. Ainsi, l'utilisation d'autres carbonates, des bases aminées ou des oxydes métalliques a été rapportée.⁹⁵ Diverses bases organiques ou inorganiques ont donc été testées.

D'autres carbonates ont tout d'abord été envisagés. KHCO_3 ou Na_2CO_3 sont moins efficaces que K_2CO_3 . De même, les phosphates et les sulfites se sont également révélés moins efficaces. Des bases plus fortes, comme $t\text{BuOK}$, conduisent à une dégradation importante (Tableau 33, entrée 1). Aucune conversion n'est observée avec des bases aminés, des oxydes métalliques ou CaH_2 (Tableau 33, entrées 3-5). K_2CO_3 a donc été conservé par la suite. La stoechiométrie a été étudiée en faisant varier la quantité de base de 0 à 7 équiv. À moins de 5 équiv. la réaction n'est pas complète et la formation du carbamate **67** est observée. Si la quantité de K_2CO_3 est haussée à 7 équiv. La sélectivité de la réaction est accrue.

Tableau 33 : Optimisation de la base



Entrée	Base	x équiv.	54:66:67 ^a
1	-	-	Pas de réaction
2	$t\text{BuOK}$	2	Dégradation
3	CaH_2 ^b	2	Pas de réaction
4	MgO ^b	5	Pas de réaction
5	Pyridine	3	Pas de réaction
7	K_2CO_3	1	3.25:1:0.75
8	K_2CO_3	3	0.2:1:0.2
9	K_2CO_3	5	0:>90:<10
10	K_2CO_3	7	0:>95:<5

^a Ratios déterminés par RMN ^1H . ^b DME employé comme solvant.

Différentes sources de K_2CO_3 ont en outre été testées afin de vérifier que les résidus métalliques présents n'aient pas d'influence notable. Trois fournisseurs ont été employés : Aldrich, ACP et Anachemia. La granulométrie de ces trois bases est variée. Anachemia fournit la poudre la plus fine. En outre, c'est aussi celle qui paraît la plus régulière. Aldrich fournit une poudre dont les grains sont plus gros et ils paraissent moins réguliers. ACP, en revanche, fournit K_2CO_3 sous une forme de grain plus gros encore et de moindre régularité. Malgré cela, en utilisant ces différents fournisseurs, la réaction fonctionne avec la même efficacité et des rendements équivalents. Pour des raisons de reproductibilité, K_2CO_3 provenant de Aldrich a été utilisé après avoir été réduit en une poudre fine.

Notons ici que la vitesse d'agitation et l'agitateur ont une influence sur la réaction : une agitation trop faible diminue l'efficacité de la réaction. Le milieu réactionnel est en effet hétérogène. La précipitation de tosylate de sodium au cours de la transformation contribue également à l'hétérogénéité de la réaction. Il est fort probable que la réaction s'effectue, du moins en partie (la déprotonation), sur le K_2CO_3 solide. Des études spécifiques concernant l'agitation et la granulométrie de K_2CO_3 pourraient permettre une amélioration de la réaction : par exemple le type d'agitateur employé ou la surface spécifique de K_2CO_3 (application de méthodes porosimétriques...).

3.3.4. *Température et résultats*

Le dernier paramètre testé est la température. Des variations de 0 à 50 °C ont été mises en œuvre. La température est apparue comme un paramètre important. Si la température est abaissée au-dessous de 20 °C, la cinétique de la réaction est très fortement affectée et la conversion chute rapidement. Une augmentation de la température au-delà de 30 °C a l'effet inverse. Dans ce cas, c'est la sélectivité de la réaction qui est modifiée et une dégradation beaucoup plus importante intervient. C'est pourquoi la température de la réaction doit être maintenue autour de 25 °C. L'addition de tamis moléculaire s'est révélée néfaste : aucune aziridination n'a été observée en sa présence.

La réaction d'aziridination prend en moyenne 16 h. En présence de 5 mol% de $Rh_2(OAc)_4$ et de 7 équiv. de K_2CO_3 , dans l'acétone à 25°C, plusieurs aziridines ont été préparées à partir de *N*-tosyloxycarbamates allyliques (Tableau 34).

Les oléfines monosubstituées sont de mauvais substrats (Tableau 34, entrée 1). Ce sont des oléfines qui ne sont pas assez riches en électrons pour réagir efficacement avec le métallonitrène.

La réaction a été appliquée à des substrats comportant des oléfines disubstituées acycliques (Tableau 34, entrées 2-5). Les aziridines correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements (67 à 74%). L'aziridine **66** (Tableau 34, entrée 2) est un cas particulier. Le rendement obtenu (48%) est dû à son instabilité sur gel de silice : elle se dégrade lors de son isolement. L'aziridine est probablement ouverte par un groupement hydroxyle de la silice pour donner la 4-(hydroxy(phényl)méthyl)oxazolidin-2-one. Avec une oléfine de stéréochimie Z, (Tableau 34, entrée 4), un mélange d'aziridines *cis* et *trans* a été isolé. Ceci implique que le mécanisme procède par étape *via* des espèces radicalaires et non par un mécanisme concerté. Le métallonitrène généré *in situ* semble passer par un état triplet avant de réagir avec l'oléfine.^{58b,80,88,90}

Les oléfines trisubstituées sont globalement des substrats plus efficaces (Tableau 34, entrées 6-8). Les aziridines ont été isolées avec de bons rendements (62 à 79%). En revanche, l'aziridine **75** n'a pas été obtenue. Ce manque de réactivité est peut être dû à un encombrement stérique plus important de l'oléfine qui diminue la cinétique de la réaction, permettant la dégradation du métallonitrène.

De même, l'aziridine **76** n'a pas pu être isolée (Tableau 34, entrée 9). C'est un dérivé instable* en raison de la tension de cycle. Le manque de réactivité est peut être dû à des contraintes conformationnelles du nitrène de rhodium.

Ajoutons enfin que la réaction d'aziridination peut être réalisée sans qu'il soit nécessaire de prendre de précautions particulières. Aucune modification des rendements n'a été observée lorsque la réaction est réalisée dans une verrerie non séchée, avec un solvant non distillé et sous une atmosphère d'air. En revanche, la température de la réaction doit être maintenue à 25 °C pour obtenir une bonne conversion. En outre, l'emploi de réactifs d'iode hypervalent n'est pas nécessaire et de simples étapes de filtration et de purification par chromatographie permettent d'obtenir l'aziridine pure.

* Voir chapitre 3, § 3.4.2.

Tableau 34 : Aziridinations intramoléculaires de dérivés allyliques catalysées par un dimère rhodium

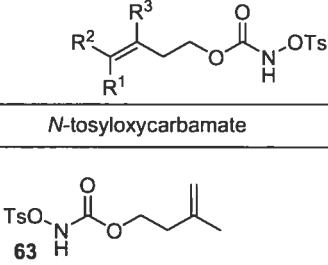
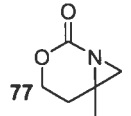
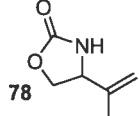
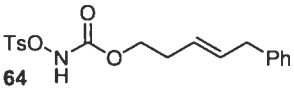
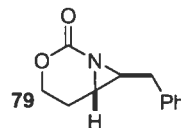
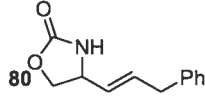
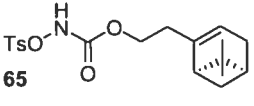
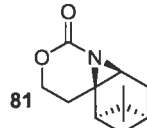
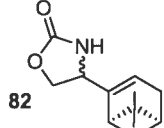
Entrée	N-tosylxycarbamate	Produit	Rendement (%) ^a
1			-
2			48 ^b
3			67
4		 	68 (<i>cis:trans</i> 1:0.3 ^c)
5			74
6			62
7			79
8			79
9			-
10			-

^a Rendements isolés. ^b Dégradation sur gel de silice. ^c Ratio déterminé par RMN ¹H du mélange brut.

La réaction a également été appliquée à des dérivés homoallyliques. Dans ce cas, la réaction s'est révélée peu chimiosélective. Lors des trois cas envisagés, un mélange de produits d'aziridination et d'insertion dans un lien C-H a été obtenu. Les ratios obtenus dépendent de la réactivité de l'oléfine.

Le *N*-tosyloxycarbamate **63** comporte une oléfine terminale disubstituée. Peu électroenrichie, elle est peu réactive et, dans ce cas, l'insertion est majoritaire (Tableau 35, entrée 1). Un mélange 1:1.7 en faveur du produit d'insertion **78** a ainsi été obtenu pour un rendement global de 60%. En revanche, *N*-tosyloxycarbamate **65** possède une oléfine trisubstituée, plus riche en électrons. Dans ce cas un mélange équimolaire est observé pour un rendement global de 89% (Tableau 35, entrée 3). L'aziridine **81** a été obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère (une structure aux rayons X a été obtenue pour confirmer la stéréochimie). Le produit d'insertion **82** est en revanche un mélange des deux diastéréoisomères dans un rapport de 1:1. L'oléfine de **64** est également disubstituée, mais elle n'est pas terminale. Il s'agit d'un substrat dont la réactivité est intermédiaire. Toutefois, le produit d'insertion dans un lien C-H **80** bien que formé, n'a pas été isolé sous une forme pure, contrairement à l'aziridine **79** qui a été obtenue avec un rendement de 21% (Tableau 35, entrée 2).

Tableau 35 : Aziridinations intramoléculaires de dérivés homoallyliques

Entrée	<i>N</i> -tosyloxycarbamate	Produit	Rendement (%) ^a	Ratio ^b	
1				60	1:1.7
2				21 ^c	-
3				89	1:1

^a Rendements isolés. ^b Ratios déterminés par RMN ¹H du mélange brut. ^c Rendement pour **87** seulement.

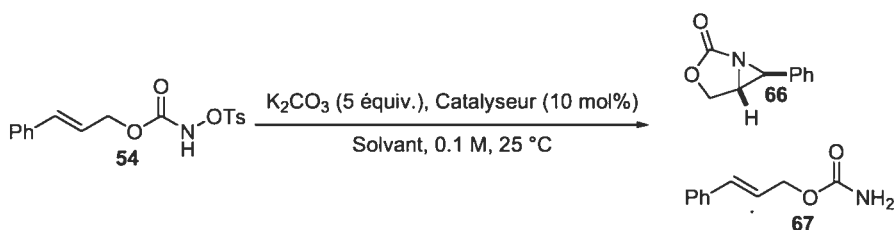
3.4. Aziridinations intramoléculaires catalysées par des complexes de cuivre

Le cuivre est également un métal couramment employé lors de réaction faisant intervenir des métallonitrènes. Contrairement au rhodium, le cuivre est un métal permettant des réactions chimiosélectives : il a une faible aptitude à réaliser des réactions d'insertions dans des liens C-H. Le second avantage du cuivre est son coût. Il s'agit d'un métal beaucoup moins onéreux, bien que des quantités plus importantes du catalyseur soient nécessaires. C'est pourquoi, parallèlement au rhodium, l'utilisation du cuivre a été mise en oeuvre dans cette réaction d'aziridination.

3.4.1. Optimisation du catalyseur

De même que pour le rhodium, le *N*-tosyloxycarbamate **54** a été employé comme substrat. Des complexes de cuivre plus ou moins cationiques et de divers degrés d'oxydation ont été employés. Cu(OTf)₂, catalyseur fréquemment employé a été plus spécifiquement étudié. Bien que d'autres solvants aient été testés (Tableau 36, entrées 1-4), l'acétone a été conservée la plupart du temps (Tableau 36, entrées 5-7). Avec les divers catalyseurs ou solvants mis en oeuvre, seules des traces d'aziridine ont été observées.

Tableau 36 : Optimisation du catalyseur

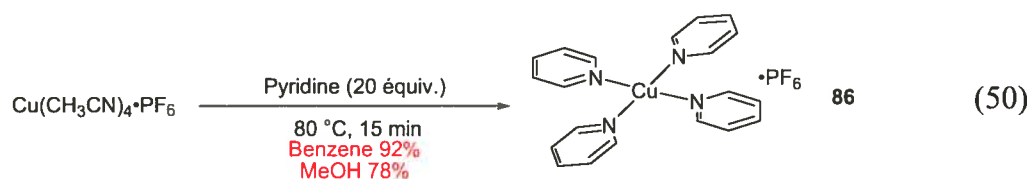
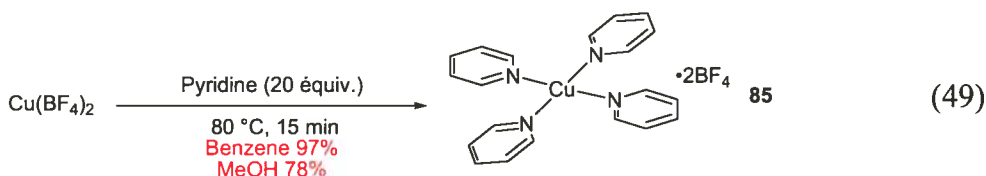
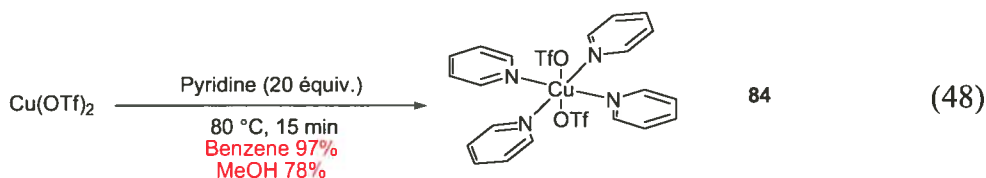
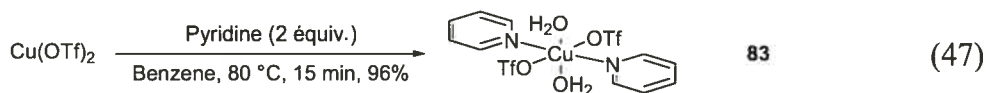


Entrée	Catalyseur	Solvant	Conversion (%) ^a	66:67 ^b
1	[CuOTf] ₂ •PhH	CH ₂ Cl ₂	<5	-
2	Cu(OTf) ₂	CH ₃ CN	Dégradation	-
3	Cu(OTf) ₂	DME	<5	-
4	Cu(OTf) ₂	PhH	<5	<5
5	Cu(OTf) ₂	Acétone	66	<5:95
6	[CuOTf] ₂ •PhH	Acétone	50	<5:95
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ •PF ₆	Acétone	<5	-

^a Conversions substrat/produits déterminées par RMN 1H. ^b Ratios déterminées par RMN 1H.

Le manque de réactivité est peut être dû à l'absence de ligands sur le catalyseur de cuivre. Jacobsen a en effet observé dans le cas de sa méthodologie d'aziridination intermoléculaire énantiosélective⁸⁸ que la présence d'une bis(imine) accélère la réaction. Il est fort probable qu'un tel effet soit également présent dans notre cas et, par le fait même, que la présence de ligands soit nécessaire.

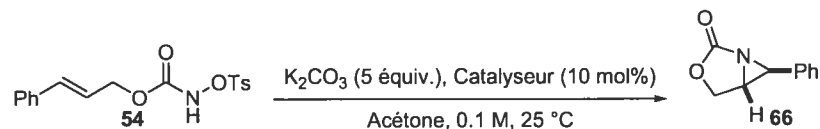
Vedernikov *et al.* ont décrit plusieurs catalyseurs de cuivre permettant des réactions d'aziridination avec TsNIPh. Ils ont notamment rapporté la synthèse de $\text{CuCl}_2(\text{Py})_2$ et observé que ce dernier, en présence ou en absence de tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate de sodium (NaBarF), permet d'obtenir des cinétiques de réaction particulièrement élevées.⁶⁸ Des complexes de cuivre analogues ont donc été préparés en utilisant $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4 \cdot \text{PF}_6$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$. Ces derniers ont été obtenus quantitativement par réaction du sel de cuivre en présence de pyridine (Équations 47-50).



En utilisant ces divers catalyseurs dans les conditions employées avec le rhodium, l'aziridine **66** a été obtenue avec une conversion complète dans tous les cas (Tableau 37). Par la suite, le complexe **84** a été utilisé. À l'exception de **86**, ces différents complexes de cuivre sont stables indéfiniment à température ambiante et à l'air. **86** est stable à température ambiante, cependant il est sensible à l'oxydation. Laisseé 16 h à l'air, un

changement de coloration intervient. **86** est un produit vert pâle. Laisse à l'air, il devient rapidement bleu. Il y a probablement oxydation du cuivre (I) au cuivre (II).

Tableau 37 : Emploi de complexes de cuivre



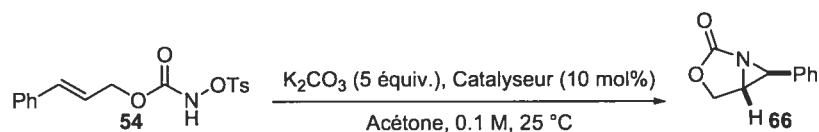
Entrée	Catalyseur	Conversion (%) ^a
1	Cu(OTf) ₂ (Py) ₂ (H ₂ O) ₂ 83	>95
2	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ 84	>95
3	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ 85	>95
4	Cu(Py) ₄ •PF ₆ 86	>95
5 ^b	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ 84	>95

^a Conversions substrat/produits déterminées par RMN ¹H.

^b 5 mol% de cuivre.

En outre, nous avons observé que l'ajout d'un excès de pyridine a un effet bénéfique sur la vitesse de la réaction (Tableau 38 entrées 2 et 3). Ainsi, après 30 min, une conversion de 70% est obtenue avec 1 équiv. de plus de pyridine. La pyridine ajoutée n'intervient pas comme base car, en absence de K₂CO₃ une faible conversion est obtenue (Tableau 38 entrée 4). Il semble donc que les pyridines restent coordonnées au cuivre pendant la réaction et que la perte d'un ligand soit néfaste. Ces indications pourraient permettre le développement de catalyseurs tétradentates plus actifs.

Tableau 38 : Réaction d'aziridination en présence d'un excès de pyridine



Entrée	Catalyseur	Conversion (%) ^a
1	Cu(OTf) ₂ (Py) ₂ (H ₂ O) ₂ 83	>95
2	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ 84	>95
3	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ 85	>95
4	Cu(Py) ₄ •PF ₆ 86	>95
5 ^b	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ 84	>95

^a Conversions substrat/produits déterminées par RMN ¹H.

^b 5 mol% du complexe de cuivre.

3.4.2. Optimisation des autres paramètres et résultats.

Tout comme pour le rhodium, la réaction est plus sélective à une concentration plus basse. Par contre, 5 équiv. de K_2CO_3 suffisent. La présence de tamis moléculaire est également néfaste à la réaction tout comme dans le cas du rhodium. Il a en outre été remarqué que la quantité de catalyseur peut être diminuée pour les substrats les plus réactifs. Ainsi, avec 1 mol% de catalyseur, une conversion complète est toujours observée (Tableau 39, entrées 1, 3, 5 et 7). Une légère baisse du rendement isolé a cependant été observée (Tableau 39, entrées 1-4). Par la suite, la plupart des aziridines ont été préparées avec 2 mol% de catalyseur et 5 mol% de catalyseur ont été employées dans le cas des *N*-tosyloxycarbamates moins réactifs.

Tableau 39 : Diminution de la quantité de catalyseur

Entrée	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ (x mol%)	<i>N</i> -tosyloxycarbamate	Aziridine	Conversion (%) ^{a,b}
1	1			>95 (44%) ^c
2	2	54	66	>95 (51%)
3	1			>95 (72%)
4	2	57	71	> 95 (84%)
5	1			>95
6	2	59	73	> 95
7	1			>95
8	2	60	74	>95

^a Conversions substrat/produits déterminées par RMN ¹H. ^b Rendements isolés entre parenthèses. ^c Dégradation sur gel de silice.

De même que dans le cas du rhodium, la réaction d'aziridination prend en moyenne 16 h. En présence de 2 à 5 mol% du complexe **84** et de 5 équiv. de K_2CO_3 dans l'acétone à 25 °C, les différentes aziridines précédemment décrites ont été préparées (Tableau 40).

Tableau 40 : Aziridinations intramoléculaires catalysées par un complexe de cuivre

Entrée	<i>N</i> -tosyloxycarbamate	Produit	Rendement (%) ^a
1			-
2			51 ^b
3			66
4		 	55 (<i>cis:trans</i> 1:2.8 ^c)
5			84
6			61 ^d
7			79
8			84
9			78 ^d
10			37

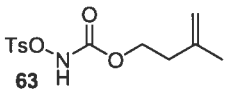
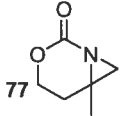
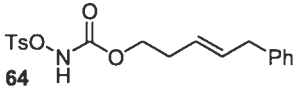
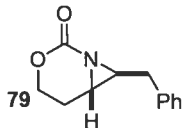
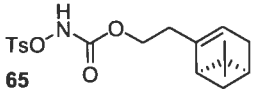
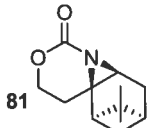
^a Rendements isolés. ^b Dégradation sur gel de silice. ^c Ratio déterminé par RMN ¹H du mélange brut.

^d 5 mol% de CuCl₂(Py)₂ employé avec 5 mols de NaBarF.

Là encore, aucune aziridine n'a été obtenue à partir du *N*-tosyloxycarbamate **53** dont l'oléfine est monosubstituée (Tableau 40, entrée 1). Les *N*-tosyloxycarbamates allyliques comportant une oléfine di- ou trisubstituée sont de bons substrats et les aziridines correspondantes ont été isolées avec des rendements équivalents ou supérieurs à ceux obtenus avec le rhodium (Tableau 40, entrées 2-5 et 7-9). L'aziridine **72** a été obtenu avec un rendement de 61%, mais il a été nécessaire d'employer le complexe de cuivre rapporté par Vedernikov⁶⁸ *i.e.* $\text{CuCl}_2(\text{Py})_2$ (5 mol%) en présence de tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate de sodium (NaBarF, 10 mol%) (Tableau 40, entrée 6). Notons également que l'aziridine **76** qui dérive du *N*-tosyloxycarbamate **62** a pu être isolée dans le cas du cuivre, bien qu'avec un faible rendement (Tableau 40, entrée 10).

Les dérivés homoallyliques sont également des substrats moins favorables. Certes, dans le cas du cuivre, le produit issu d'une insertion dans un lien C-H n'a pas été isolé (Tableau 41, entrées 1-3). Un faible rendement a été obtenu avec le dérivé **63**. L'aziridine correspondante **77** a été isolée avec un rendement de 14% (Tableau 41, entrée 2). De même que pour le rhodium, le rendement augmente avec la substitution de l'oléfine, *i.e.* avec la richesse en électron de cette dernière.

Tableau 41 : Aziridinations intramoléculaires de dérivés homoallyliques

Entrée	<i>N</i> -tosyloxycarbamate	Produit	Rendement (%) ^a
1			14
2			19 ^b
3			36

^a Rendements isolés. 5 mol% de catalyseur employé.

Les aziridines **75** et **81** ont été obtenues sous forme d'un seul diastéréoisomère (Tableau 40, entrées 9 et 13). Dans les deux cas, l'approche du métallonitrène a lieu par la face *si* de l'oléfine. La sélectivité observée provient vraisemblablement d'interactions stériques entre le métallonitrène et le groupement *gem*-diméthyle porté par le cyclobutane (Figure 11). Cette interprétation est également valable dans le cas d'une catalyse avec un complexe de rhodium.

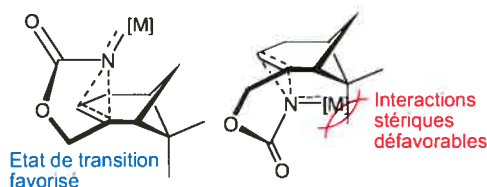


Figure 11 : États de transition conduisant à l'aziridine **75**

Le complexe $\text{Cu}(\text{Pyridine})_4 \cdot 2\text{BF}_4$ **85** conduit à des conversions et des rendements équivalents. Les complexes **84** et **85** peuvent être employés indifféremment. Ces deux complexes sont aussi stables l'un que l'autre et leur préparation est identique. Cependant, alors que **84** est soluble dans l'acétone, **85** l'est beaucoup moins. En revanche, le complexe cationique **85** est une espèce plus électrophile et est donc un catalyseur légèrement plus actif. Ainsi, le manque de solubilité est compensé par une activité légèrement plus importante. De plus, le catalyseur **85** est préparé à partir d'un réactif moins onéreux puisque $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ est huit fois moins cher que $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

3.4.3. Analyse par Rayons X des complexes

Les divers complexes de cuivre **83** à **85** ont été analysés par rayons X. La structure cristalline de **83** est une bipyramide à base carrée (Figure 12). Les deux molécules de pyridines sont en positions apicales. De même, chaque molécule d'eau ou de triflates est en *trans* l'une par rapport à l'autre.

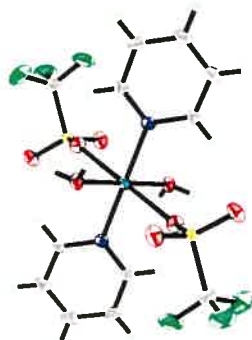


Figure 12 : Structure cristalline de **83**

Il a été observé dans le cas du complexe **84** que le solvant employé lors de la synthèse peut avoir une influence sur la maille cristalline. En outre, l'aspect du complexe obtenu est différent. Lorsque **84** est préparé dans MeOH, le complexe obtenu est mauve foncé, alors que préparé dans le benzène, il est bleu. De plus, préparé dans le MeOH, le solide est obtenu sous forme de cristaux très fins, alors qu'il s'agit d'une poudre dans le cas d'une préparation dans le benzène.

La structure cristalline de **84** synthétisé dans le méthanol a été rapportée par Thompson.¹⁵³ La structure cristalline obtenue, lorsque **84** est préparé dans le méthanol, correspond bien à celle précédemment rapportée, bien que l'obtention des cristaux soit différentes. Thompson a recristallisé le complexe dans la pyridine, alors que du THF a été diffusé dans une solution de **84** dans de l'acétone. La structure cristalline de **84** obtenue ainsi est également une bipyramide à base carrée. Dans le cas de **84**, ce sont les groupements triflates qui sont en position apicale. Les quatre pyridines, en position axiale, forment une hélice : aucun des noyaux aromatiques n'occupent le même plan (Figure 13).

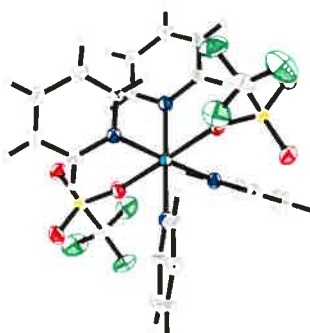


Figure 13 : Structure cristalline de **84** préparés le MeOH

Lorsque **84** est préparé dans le benzène, la structure cristalline obtenue est similaire. Globalement, les différences sont limitées. Il est apparu que deux complexes légèrement différents sont présents par unité de maille asymétrique (Figure 14).

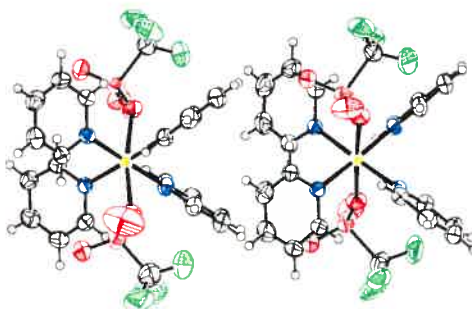


Figure 14 : Structure cristalline de **84** préparés le Benzène

Les différences observées sont essentiellement dues aux angles entre les pyridines. Une autre différence provient de la position des groupements triflates. Dans l'une des structures, les liaisons O-Cu-O ne forment pas un angle de 180° . Dans le cas d'une préparation dans le benzène, un angle de 170.66° est obtenu, alors qu'un angle de 179.22° est obtenu si le complexe est préparé dans MeOH.

La structure cristalline obtenue pour le complexe **85** est plus compliquée que les précédentes. Une molécule d'acétonitrile est présente sur chaque cuivre. Cette dernière est issue du solvant employé pour faire croître les cristaux. La structure générale du complexe est plan-carré (si on ne prend pas en compte la molécule d'acétonitrile) et les pyridines forment également une hélice. Tout comme dans le cas de **84** (préparé dans le benzène), il y a deux complexes de cuivre par unité de maille asymétrique. En outre, les positions des pyridines et des contre-ions tétrafluoroborates sont désordonnées au sein du cristal. La seconde structure présentée est une image du complexe où, par souci de clarté, les contre-ions ont été omis. De plus une seule des positions possibles pour les noyaux pyridines a été représentée. La structure plan-carré du complexe est plus nette dans cette représentation, de même que l'hélice formée par les quatre pyridines (Figure 15).

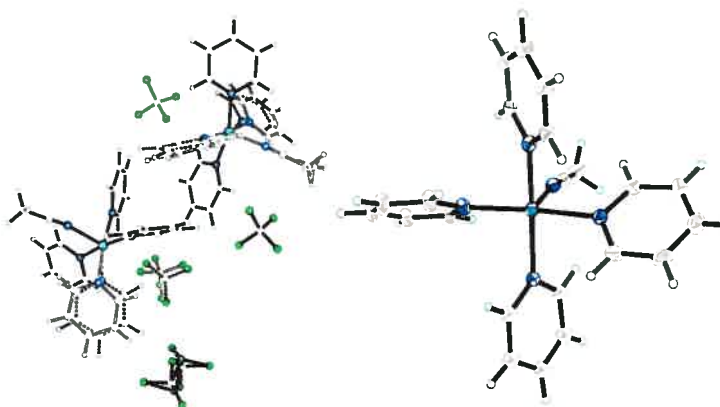


Figure 15 : Structures cristallines de **85**

L'étude des structures RX des complexes **83** à **85** devrait permettre de concevoir une famille de ligands chiraux qui comportent des caractéristiques structurales similaires : nombre de ligands coordonnés au métal, sites de coordination occupés (position axiale ou apicale), nature des ligands (pyridines).

3.5. Préparations de *N*-sulfonyloxycarbamates et aziridination en un seul pot

La réaction d'aziridination fonctionnant efficacement avec une gamme de substrats, il a été envisagé, parallèlement, que les réactions de sulfonylation et d'aziridination pourraient être réalisées en un seul pot à partir d'un *N*-hydroxycarbamate, voire de l'alcool allylique correspondant.

3.5.1. Tosylation et aziridination de *N*-hydroxycarbamates

Compte tenu du *pKa* des *N*-hydroxycarbamates, ces derniers peuvent être déprotonés par une base faible comme K_2CO_3 et réagir avec le chlorure de tosylo. Si cette réaction est réalisée en présence d'un excès de base et du catalyseur (ce qui est le cas pour la génération du métallonitrène), il doit être possible d'obtenir l'aziridine souhaitée sans isoler l'intermédiaire *N*-tosyloxycarbamate.

Les premiers essais ont été réalisés avec l'hydroxycarbamate **41**. Diverses sources de cuivre ont été utilisées dans le DCM essentiellement (Tableau 42, entrées 1-5). Ces divers essais ont permis d'observer une légère réactivité lorsque le $Cu(OTf)_2$ est employé dans le DME (Tableau 42, entrée 6).

Tableau 42 : Essais préliminaires

Entrée	Catalyseur	Solvant	Produits Observés ^a
1	CuX ^b	CH ₂ Cl ₂	
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ ·PF ₆	CH ₂ Cl ₂	
3	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	
4	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	
5 ^c	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	
6 ^{d,e}	Cu(OTf) ₂	DME	traces aziridine 66
7 ^c	Cu(OTf) ₂	CH ₃ CN	
8	Cu(CH ₃ CN) ₄ ·PF ₆	CH ₃ CN	

^a Déterminée par RMN ¹H. ^b X = Cl, Br, I. ^c 3 Å TM employé. ^d Aziridine majoritaire selon RMN ¹H.

D'autres espèces organométalliques ont également été mises en réaction dans des solvants polaires. Dans l'acétonitrile, l'aziridine souhaitée n'a pas été observée quel que soit le complexe employé (Tableau 43, entrées 1-4). De même, dans le DME, le Cu(CH₃CN)₄·PF₆ s'est révélé inactif (Tableau 43, entrées 5). Des traces d'aziridine ont cependant été observées avec le Cu(OTf)₂ dans un mélange de DME et de DCM (Tableau 43, entrée 6).

Tableau 43 : Autres complexes

Entrée	Catalyseur	Solvant	Produits Observés ^a
1	Zn(OTf) ₂	CH ₃ CN	
2	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₃ CN	
3	Fe(TTP)Cl	CH ₃ CN	
4	AgOTf	CH ₃ CN	
5	Cu(CH ₃ CN) ₄ ·PF ₆	DME	
6	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ :DME	traces aziridine 66

^a Produits déterminés par RMN ¹H.

Les divers complexes organométalliques précédemment employés ont par la suite été utilisés dans le DME en présence de tamis moléculaire. Toutefois, aucune réaction n'a été observée pour chacun de ces complexes (Tableau 44). L'inhibition de la réaction d'aziridination en présence de tamis moléculaire ayant été observée précédemment, il est possible que ce dernier en soit la cause (cf. p 76 et p 82).

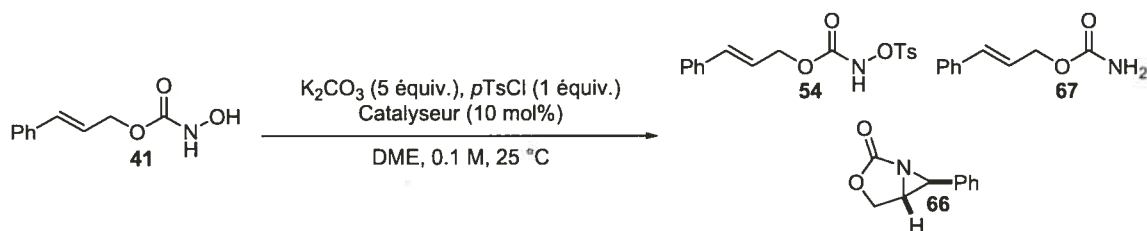
Tableau 44 : Aziridinations catalytiques en présence de tamis moléculaire

Entrée	Catalyseur	Conversion ^a
1	Cu(OTf) ₂	<5%
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ •PF ₆	<5%
3	Zn(OTf) ₂	<5%
4	AgOTf	<5%
5	Rh ₂ (OAc) ₄	<5%
6	Fe(TTP)Cl	<5%

^a Conversions déterminée par RMN ¹H.

La réaction d'aziridination a donc été reproduite en absence de tamis moléculaire. Dans ce cas, l'aziridine **66** a été observée dans la plupart des cas. Toutefois, il s'agit généralement d'un mélange de produits comprenant le *N*-hydroxycarbamate **41**, le *N*-tosyloxycarbamate **54**, l'aziridine **66** et le carbamate **67**. Les complexes de cuivre semblent les plus actifs et, parmi eux, CuF₂ et Cu(OTf)₂ ont permis d'obtenir une conversion complète du *N*-hydroxycarbamate **41**. L'aziridine **66** et le carbamate **67** ont tous deux été observés dans un ratio de 8:2 (Tableau 45, entrées 5 et 9). Comme le Cu(OTf)₂ s'est révélé relativement actif dans ces conditions, nous avons tenté cette réaction en utilisant le complexe de cuivre Cu(OTf)₂(Py)₄ **84**. Cependant, la réaction n'a pas conduit à l'aziridine **66** désirée (Tableau 45, entrée 10).

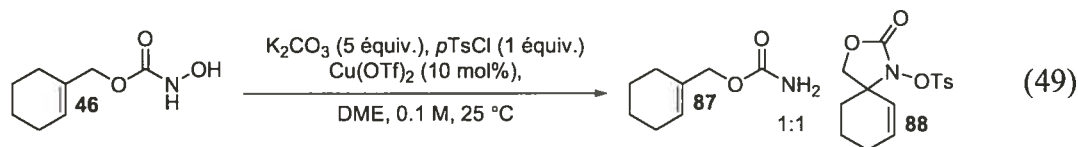
Tableau 45 : Aziridinations catalytiques en absence de tamis moléculaire



Entrée	Catalyseur	48:61:73:74 ^a
1	CuCl	0:10:8:3
2	CuBr	0:2:10:4
3	CuI	0:5:2:2
4	$Cu(CH_3CN)_4 \cdot PF_6$	0:17:100:32
5	CuF_2	0:0:8:2
6	$Cu(acac)_2$	Pas d'aziridine
7	$CuCl_2$	Pas d'aziridine
8	$Cu(OAc)_2$	66 majoritaire
9	$Cu(OTf)_2$	0:0:8:2
10	$Cu(OTf)_2(Py)_4$ 84	Pas d'aziridine
11	FeF_3	54 majoritaire
12	MnF_2	0:4:2:1
13	MnF_3	5:4:0:0
14	MgF_2	0:10:8:5
15	ZnF_2	54 majoritaire
16	$Rh_2(OAc)_4$	54 majoritaire

^a Ratios déterminés par RMN 1H .

Compte tenu de ce résultat, un second substrat a été mis en réaction. Ces conditions préliminaires ont été appliquées au *N*-hydroxycarbamate **46**. Contrairement à **41**, l'aziridine n'a pas été obtenue. Deux produits ont été observés : le carbamate **87** correspondant et un second produit contenant toujours un groupement tosyle **88** (Équation 49).

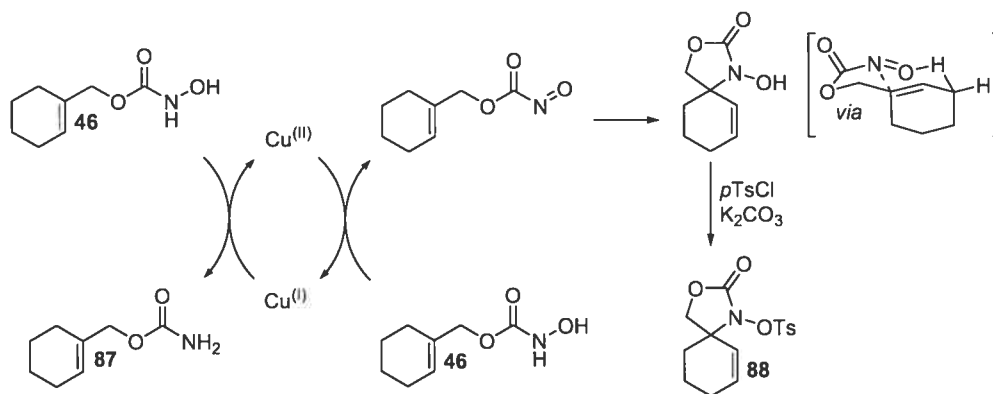


Après une analyse par RMN, par spectroscopie de masse et par infrarouge, la structure du dérivé **88** a pu être déterminée. La structure générale du composé a été obtenue par RMN. Cependant, cette analyse ne permet pas de déterminer si le produit est toujours

un *N*-tosyloxycarbamate ou un carbamate *N*-tosylé. Un spectre de masse haute résolution a prouvé sans ambiguïté que la masse du produit correspond bien au *N*-tosyloxycarbamate **88**. Enfin, une analyse infrarouge confirme que l'azote est bien trisubstitué, aucune élongation n'étant observée autour de 3200 cm⁻¹.

La formation de ces deux produits peut s'expliquer par une réaction de type nitroso-ène. Nicholas *et al.* ont montré que le Cu^I peut être oxydé en Cu^{II} par les *N*-hydroxycarbamates. Cette oxydation conduit à la formation d'un carbamate. Parallèlement, le Cu^{II} peut oxyder les *N*-hydroxycarbamates en nitrosoacyles.¹⁵⁴ Le nitrosoacyle peut alors intervenir dans une réaction de type éne. Bien que Nicholas utilise CuI, ce mécanisme peut être appliqué au *N*-hydroxycarbamate **46** (Schéma 46). La formation du *N*-tosyloxycarbamate **88** provient d'une réaction de tosylation successive à la réaction de type éne.

Schéma 46 : Mécanisme de formation de **87** et **88**



Dans le cas de l'hydroxycarbamate initialement employé **41**, la formation d'un nitrosoacyle *via* ce mécanisme est possible, de même que l'obtention d'un carbamate. Il s'agirait du carbamate **67** dans ce cas. Cependant, la réaction de type nitroso-ène n'est pas possible puisqu'il n'y a pas de proton. C'est pourquoi, il est possible que ce mécanisme intervienne, mais de façon plus limitée, ce qui permet à la tosylation, puis à l'aziridination de se produire.

En utilisant les différents complexes métalliques présentés dans le Tableau 45, il n'a pas été possible d'observer la formation de l'aziridine **73**. Les complexes de cuivre

$\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{Py})_4$ **84** et $\text{Cu}(\text{Py})_4 \cdot 2\text{BF}_4$ **85** ont également été testés. Dans les deux cas, la formation du *N*-tosyloxycarbamate **88**. De même, l'utilisation d'une autre base minérale, carbonates, phosphates ou hydroxydes, n'a pas orientée la réaction vers le produit désiré. Suite à cette observation, cette approche n'a pas été poursuivie davantage.

3.5.2. Génération d'un dérivé sulfonylé et aziridination

Une autre approche a été envisagée pour réaliser la réaction d'aziridination sans avoir besoin de préparer de *N*-tosyloxycarbamate. Cette approche est basée sur une méthode de préparation des carbamates. En effet, lorsqu'un alcool est mis en réaction avec le chlorosulfonylisocyanate, l'intermédiaire formé conduit à un carbamate après hydrolyse (Schéma 47).

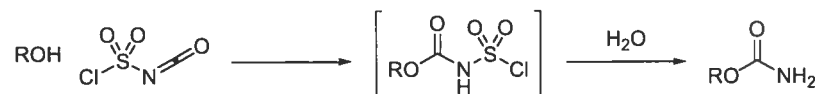
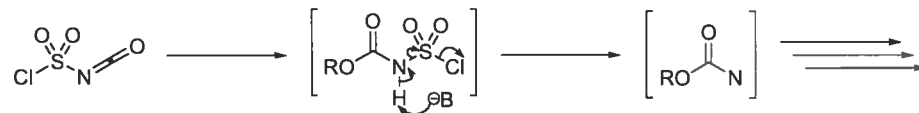


Schéma 47 : Méthodes de préparation des carbamates

L'intermédiaire formé ne présente pas exactement le même groupement fonctionnel qu'un *N*-sulonyloxycarbamate, mais il est possible de postuler qu'en présence d'une base et du catalyseur, la déprotonation de l'azote puisse conduire à la perte de SO_2 et d'un ion chlorure, générant ainsi le métallonitrène désiré. La perte de SO_2 devrait de plus favoriser la réaction (Schéma 48).

Schéma 48 : Voie hypothétique de génération d'un nitrène



La réaction a été envisagée dans le benzène, solvant employé pour la préparation du carbamate. Après réaction de l'alcool allylique et de l'isocyanate de chlorosulfonyle, la base et le catalyseur sont ajoutés. Plusieurs complexes ont tout d'abord été essayés en présence d'alcool cinnamique comme substrat. Cependant, dans tous les cas, aucune formation d'une aziridine n'a été observée. D'après les spectres RMN ^1H obtenus sur les

milieux réactionnels ou sur un produit brut, l'alcool cinnamique introduit est toujours présent. Le carbamate dérivé **67** est également observé. D'autres dérivés semblent également présents dans le mélange, notamment l'intermédiaire réactionnel (chlorosulfonyl)carbamate de cinnamyle (Tableau 46).

Tableau 46 : Aziridinations en un seul pot, essais de catalyseur

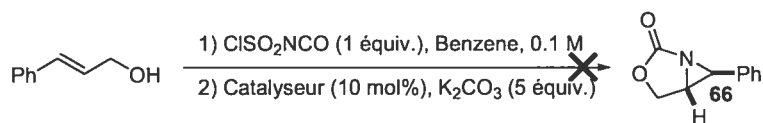
Entrée	Catalyseur	Produits observés ^a
1	Cu(CH ₃ CN)·PF ₆	
2	[CuOTf] ₂ ·Ph	
3	Cu(OTf) ₂	
4	CuF ₂	
5	Zn(OTf) ₂	
6	ZnF ₂	
7	FeF ₃	
8	NiF ₂	
9	AgF	

^a Produits déterminés par RMN ¹H.

En conservant ces catalyseurs, une série de bases organiques (Et₃N, DBU) ou minérales (MgO, CaO) a été employée. Cependant, l'analyse du milieu réactionnel par RMN ¹H indique la présence des mêmes produits. L'emploi d'une base plus forte (NaH, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS) n'a pas apporté d'amélioration.

La réaction a été également réalisée utilisant un catalyseur de transfert de phase à la place d'un complexe organométallique. La réaction a été effectuée dans le benzène et le DCM. Plusieurs sels d'ammonium quaternaires ont ainsi été utilisés en présence de K₂CO₃. Cependant, cette approche n'a pas permis d'observer la formation de l'aziridine **66** désirée (Tableau 47).

Tableau 47 : Aziridinations en un seul pot, catalyseurs de transfert de phase.



Entrée	Catalyseur	Produits observés ^a
1	<i>n</i> Bu ₄ NCl	
2	<i>n</i> Bu ₄ NBr	
3	<i>n</i> Bu ₄ NI	
4	<i>n</i> Bu ₄ NHSO ₄	
5	Et ₃ BnNCl	
6	Aliquat 336 [®]	

^a Produits déterminés par RMN ¹H.

Cette approche n'a finalement conduit à aucun résultat probant et a été mise de côté dès lors que la réaction d'aziridination des *N*-tosyloxycarbamates a permis l'obtention d'aziridines avec de bons rendements.

3.6. Conclusion

L'utilisation des *N*-tosyloxycarbamates comme précurseur de métallonitrène a permis la synthèse de diverses aziridines. Cette réaction est réalisée dans des conditions douces et permet d'éviter l'utilisation de réactifs iodés. Le sous-produit de cette réaction est en effet un sulfonate qui précipite et qui est donc aisément séparé du produit désiré.

Les *N*-tosyloxycarbamates utilisés sont des produits stables et généralement solides. La synthèse de ces dérivés est simple, rapide et peut être réalisée avec de bons rendements sur plusieurs grammes. En outre, une simple recristallisation permet d'obtenir le produit pur.

La réaction fonctionne bien de façon intramoléculaire sur des oléfines di- et trisubstitués. En revanche, les oléfines terminales se sont révélées plus problématiques. Des alcools allyliques primaires ou secondaires peuvent être employés. Les alcools homoallyliques sont apparus plus difficiles et des rendements faibles à modérés ont été obtenus. Des réactions d'insertion dans les liens C-H ont en outre été observées. De plus, la réaction n'est pas stéréosélective. Une perte de la stéréochimie des oléfines est en effet observée lorsqu'un alcène *Z* est employé, ce qui traduit la présence d'un métallonitrène à

l'état triplet. Le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a ainsi montré son efficacité dans cette réaction, malgré son manque de chimiosélectivité dans le cas de substrats homoallyliques.

Plusieurs catalyseurs de cuivre, simples à préparer, pour la plupart stables à l'air et peu coûteux, ont été synthétisés et utilisés. Le cuivre est généralement un meilleur catalyseur que le rhodium pour cette transformation. Cependant, bien qu'aucune réaction d'insertion n'ait été observée, les dérivés homoallyliques demeurent des substrats problématiques. L'emploi du cuivre n'a pas conduit à une amélioration des rendements pour ces substrats spécifiques.

Les conditions développées dans ce chapitre permettent des réactions intramoléculaires efficaces. Toutefois, de telles réactions sont favorisées et les réactions secondaires, notamment la dégradation en carbamate, sont restreintes. Il serait intéressant de développer des conditions réactionnelles qui permettent de préparer de façon intermoléculaire des aziridines. De telles conditions doivent permettre une bonne réactivité du métallonitrène vis-à-vis des oléfines tout en lui conférant une bonne stabilité.

CHAPITRE 4

Les N-tosyloxycarbamates : précurseurs pour des aziridinations intermoléculaires

4.1. Problématique

Ainsi que nous l'avons observé à plusieurs reprises, le métallonitrène généré à partir des *N*-tosyloxycarbamates semble atteindre l'état triplet rapidement. La formation de carbamate et la perte de la stéréochimie des oléfines *Z* appuient cette constatation. La préparation d'aziridines *via* un métallonitrène dans son état triplet est efficace, mais elle est en compétition avec la dégradation de ce dernier en carbamate.

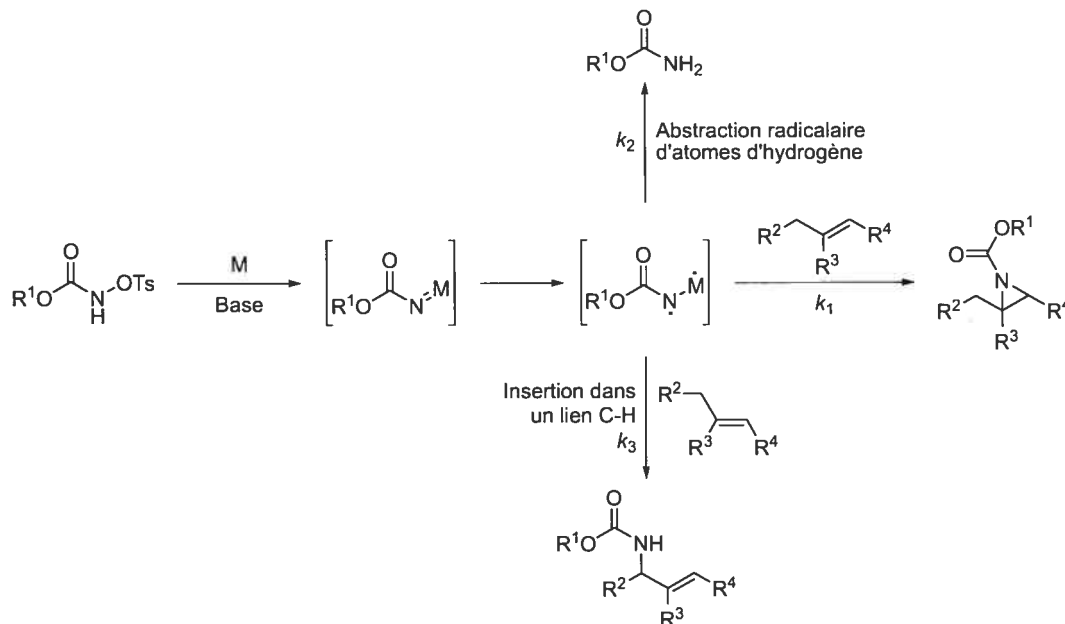
Lors d'une réaction intramoléculaire, la proximité de l'oléfine et du métallonitrène permet à la réaction d'aziridination d'être plus rapide que la dégradation. Dans le cas d'un processus intermoléculaire, la formation de l'aziridine est moins favorable, ce qui risque de permettre la formation de carbamate en quantité non négligeable. Il est donc nécessaire de déterminer des conditions assurant une stabilisation suffisante du métallonitrène, sans pour autant nuire à sa réactivité (Schéma 49).

En outre, des problèmes de chimiosélectivité sont également possibles : des réactions d'insertion dans les liens C-H sont probables. En effet, dans le cas d'une réaction intramoléculaire de dérivés allyliques, la formation de l'aziridine est fortement favorisée en raison de la formation d'un cycle à cinq chaînons ou de contraintes conformationnelles (présence d'une oléfine de stéréochimie *E* notamment). Dans le cas d'une réaction intermoléculaire, les différents liens C-H présents sont accessibles et plus particulièrement les liens allyliques, benzyliques ou ceux des carbones tertiaires (Schéma 49).

Nous avons montré que le rhodium comme le cuivre sont des catalyseurs efficaces lors de réactions d'aziridination intramoléculaire. Le cuivre est un métal qui ne permet pas de réaliser des réactions d'insertion dans les liens C-H de façon efficace. Il devrait donc permettre de contourner ce problème. Du Bois a montré que le choix d'un dimère de rhodium adéquat permet également de réaliser des réactions intermoléculaires avec une parfaite chimiosélectivité.⁷⁸ Ainsi, il devrait être possible de déterminer des conditions

permettant une réaction intermoléculaire efficace et chimiosélective tant avec le cuivre qu'avec le rhodium (Schéma 49).

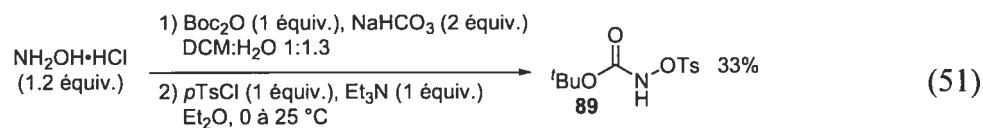
Schéma 49 : Problématique d'une réaction d'aziridation intermoléculaire



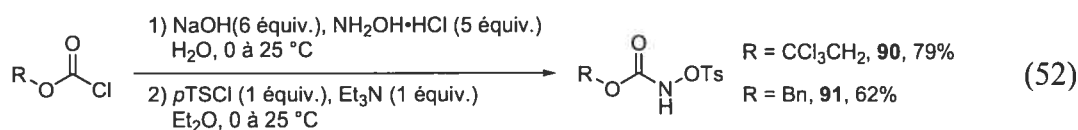
4.2. Préparation des réactifs

Le choix du réactif employé, *i.e.* le substituant R¹ du Schéma 49, doit répondre à plusieurs impératifs. Tout d'abord, ce groupement doit être choisi de telle sorte qu'aucune réaction intramoléculaire ne soit possible. Ensuite, et bien que cet aspect ne soit pas discuté ici, le carbamate doit pouvoir être clivé dans des conditions suffisamment douces pour que l'aziridine ne soit pas détruite. Enfin, ce groupement peut avoir un effet sur la stabilité de l'espèce métallonitrène générée.^{80,90,91b}

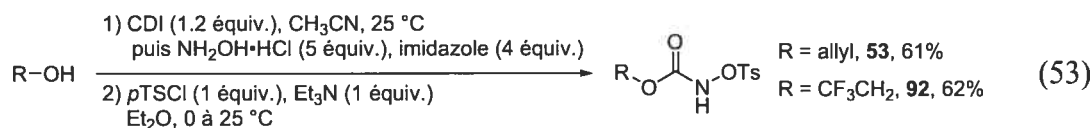
Divers groupements ont ainsi été considérés ayant un encombrement stérique et des propriétés électroniques différents. Un groupement protecteur couramment employé pour protéger les amines est le groupement *tert*-butoxycarbonyle. Le *N*-tosyloxycarbamate **89** a donc été préparé en deux étapes à partir de l'hydroxylamine hydrochlorure et de Boc₂O. **89** a été obtenu avec un rendement global de 33% (Équation 51).



Le groupement 2,2,2-trichloro\u00e9thylcarbamoyle est aussi fr\u00e9quemment employ\u00e9 pour prot\u00e9ger les amines. Le *N*-tosyloxycarbamate **90** est pr\u00e9par\u00e9 en deux \u00e9tapes \u00e0 partir du 2,2,2-trichloro\u00e9thylchloroformiate *via* un d\u00e9riv\u00e9 *N*-hydroxycarbamate avec un rendement de 79%. Par une s\u00e9quence similaire, \u00e0 partir du benzylchloroformiate, le *N*-tosyloxycarbamate de benzyle **91** a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9 avec un rendement de 62% (\u00c9quation 52).



Bien que ce ne soit pas un groupement protecteur, le d\u00e9riv\u00e9 *N*-tosyloxycarbamate de trifluoro\u00e9thyle **92** a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9 \u00e0 partir du trifluoro\u00e9thanol *via* un *N*-hydroxycarbamate avec un rendement de 62%. Ce d\u00e9riv\u00e9 permettra de consid\u00e9rer l'influence d'un groupement fortement \u00e9lectroattracteur (\u00c9quation 53).



Lors du chapitre pr\u00e9c\u00e9dent, le d\u00e9riv\u00e9 **53** (\u00c9quation 53) a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9, mais est apparu peu efficace. Il a donc \u00e9t\u00e9 test\u00e9 en version intermol\u00e9culaire. En outre, sa d\u00e9protection pourrait \u00eatre r\u00e9alis\u00e9e *via* la formation d'un complexe π -allyle.

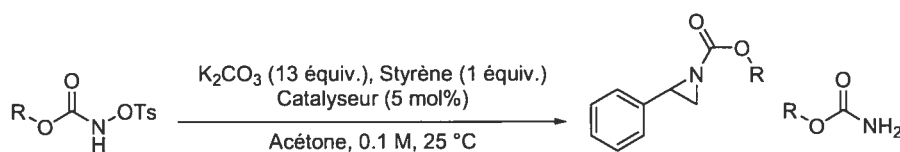
4.3. Aziridinations intermol\u00e9culaires

4.3.1. Essais pr\u00e9liminaires

\u00c0 partir des conditions d\u00e9velopp\u00e9es pour la r\u00e9action intramol\u00e9culaire, les diff\u00e9rents r\u00e9actifs pr\u00e9c\u00e9demment d\u00e9crits ont \u00e9t\u00e9 mis en r\u00e9action en pr\u00e9sence de styr\u00e8ne et d'un exc\u00e8s de K_2CO_3 . La d\u00e9gradation du *N*-tosyloxycarbamate a bien \u00e9t\u00e9 compl\u00e8te, mais aucun des

réactifs considérés n'a permis d'observer la formation nette de l'aziridine désirée (Tableau 48, entrées 1, 2, 4, 6, 7 et 9). Avec **90** et **92**, toutefois, des traces de l'aziridine désirée ont été observées (Tableau 48, entrées 3, 5, 8 et 10). L'autre produit observé par RMN ^1H du mélange brut est le dérivé carbamate. La stabilité des métallonitrènes générés à partir de ces *N*-tosyloxycarbamates dans l'acétone n'est donc pas suffisante pour permettre une réaction d'aziridination efficace.

Tableau 48 : Essais préliminaires



Entrée	Catalyseur	R		Aziridine:carbamate ^a
1	Rh ₂ (OAc) ₄	Allyle	53	0:100
2	Rh ₂ (OAc) ₄	'Bu	89	0:100
3	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ CCl ₃	90	<5:95
4	Rh ₂ (OAc) ₄	Bn	91	0:100
5	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ CF ₃	92	<5:95
6	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 92	Allyle	53	0:100
7	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 92	'Bu	89	0:100
8	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 92	CH ₂ CCl ₃	90	<5:95
9	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 92	Bn	91	0:100
10	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 92	CH ₂ CF ₃	92	<5:95

^a Ratios déterminés par RMN ^1H .

Les réactifs **90** et **92** ayant permis d'observer des traces d'aziridine, Ils ont été utilisés en priorité lors des essais suivants. De plus, comme **90** permet d'obtenir une aziridine comportant un groupement aisément clivable, c'est ce dernier qui a été employé par la suite.

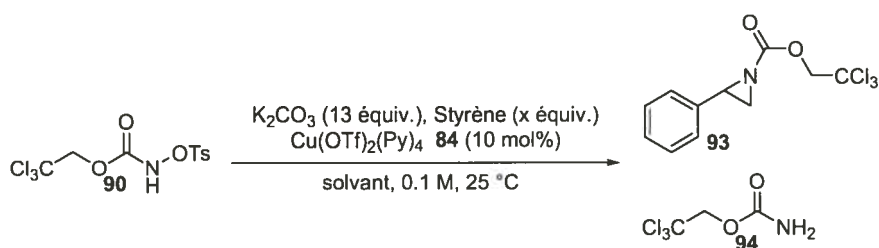
4.3.2. Optimisation du solvant

Hormis avec les dérivés homoallyliques, le cuivre s'est révélé légèrement plus efficace que le rhodium lors de réactions intramoléculaires, c'est pourquoi il a été employé préférentiellement au cours des essais de solvants. L'acétonitrile, bien que fréquemment employé, n'a pas été considéré car, lors des réactions intramoléculaires, ce solvant a

conduit uniquement à des produits de dégradation. L'acétone, le DCM et le benzène ont été testés avec différentes proportions de styrène. Afin de favoriser la réaction, la quantité de catalyseur a été augmentée de 5 à 10 mol%.

Quel que soit l'excès de styrène, le carbamate **94** est formé de façon majoritaire lorsque l'acétone est utilisée comme solvant (Tableau 49, entrées 1-3). Dans le DCM, la proportion d'aziridine **93** par rapport au carbamate **94** augmente sensiblement. L'aziridine **93** est prédominante, mais le carbamate **94** demeure un sous-produit important (Tableau 49, entrées 4-6). C'est dans le benzène que **93** devient très majoritaire. Cependant, la formation de **94** n'a pas pu être évitée (Tableau 49, entrées 7-9).

Tableau 49 : Optimisation du solvant



Entrée	Solvant	Styrène (x équiv.)	93:94 ^a
1	Acétone	1	<5:95
2	Acétone	2	<10:90
3	Acétone	3	<10:90
4	CH ₂ Cl ₂	1	<2:1
5	CH ₂ Cl ₂	2	<2:1
6	CH ₂ Cl ₂	3	<2:1
7	Benzène	1	2:1
8	Benzène	2	8:1
9	Benzène	3	8:1

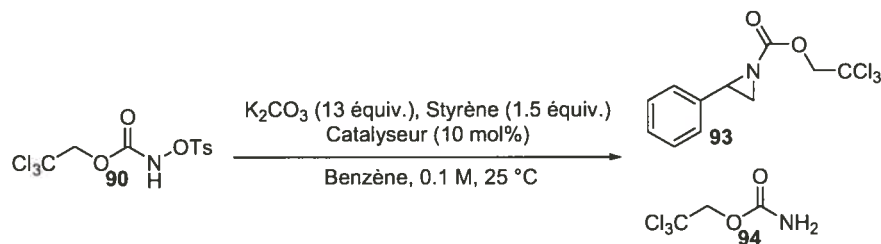
^a Ratios déterminés par RMN ¹H.

4.3.3. Optimisation du catalyseur

Le benzène, employé conjointement avec un excès de styrène, permet fortement d'orienter la réaction vers la formation de l'aziridine. À partir de ces conditions, divers catalyseurs ont été testés. Avec 5 mol% de Rh₂(OAc)₄ un mélange d'aziridine **93** et de carbamate **94** est obtenu. L'aziridine est cependant majoritaire (Tableau 50, entrée 2). Aucune amélioration notable n'a été observée si 10 mol% de ce dimère est employé. En

outre, le coût du rhodium ne favorise pas son utilisation dans des proportions supérieures à 5 mol%. Les complexes de cuivre se sont révélés plus actifs (Tableau 50, entrées 3-6), mais 10 mol% de catalyseur sont toutefois nécessaires (Tableau 50, entrées 3 et 4). Parmi eux, les complexes de cuivre au degré d'oxydation II semblent légèrement plus sélectifs (Tableau 50, entrées 5 et 6).

Tableau 50 : Optimisation du catalyseur



Entrée	Catalyseur	93:94 ^a
1	-	100% styrène
2	Rh ₂ (OAc) ₄ ^b	1.5:1
3	Cu(Py) ₄ •PF ₆ , 86 ^b	3:1
4	Cu(Py) ₄ •PF ₆ , 86	6:1
5	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 84	8:1
6	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ , 85	8:1

^a Ratios déterminés par RMN ¹H. ^b 5 mol% de catalyseur.

À partir de ces conditions, divers styrènes ont été mis en réaction. Cependant, ce protocole n'est pas général. Trois aziridines seulement ont pu être isolées. Ces conditions préliminaires ne sont donc pas optimales.

4.3.4. Optimisation complémentaire

Afin d'affiner les conditions précédentes, nous nous sommes intéressés à trois paramètres : le complexe de cuivre employé, la stoechiométrie de la base et l'excès du styrène. Les complexes **84** et **85** ont ainsi été comparés : 5 et 10 équiv. de K₂CO₃ ou de styrène ont été testés. La réaction a également été réalisée sans solvant avec 10 ou 15 équiv. de styrène.

Les deux complexes de cuivre catalysent efficacement la réaction. Toutefois, **85** semble plus chimiosélectif (Tableau 51, entrées 3 et 10). Dans le benzène, ces deux

complexes sont quasiment insolubles. Ayant des solubilités similaires, ce sont leurs propriétés électroniques qui les différencient. **85** étant un complexe plus cationique que **84**, les espèces métallonitrènes formées seront plus électrophiles et par conséquent la réaction avec une oléfine sera plus efficace.

Réalisée sans solvant, la réaction conduit à des rendements de faibles à modérés (Tableau 51, entrées 5-8 et 13-16). En solution, en revanche, avec 5 ou 10 équiv. de styrène, les rendements observés sont globalement meilleurs (Tableau 51, entrées 1-4 et 9-12). Quelques différences entre les complexes **84** et **85** ont toutefois été observées. Ainsi, si 5 équiv. de styrène en présence de 10 équiv. de K_2CO_3 permettent d'obtenir 74% de rendement avec **85** (Tableau 51, entrée 10), la situation est inversée avec **84**. Ainsi, 10 équiv. de styrène et 5 équiv. de K_2CO_3 sont requis avec **84** pour obtenir 69% de rendement (Tableau 51, entrée 3). Les propriétés électroniques des deux complexes peuvent expliquer ces résultats. Moins électrodéficient que **85**, le complexe **84** permettra une bonne sélectivité si le métallonitrène est généré plus lentement (moins de base) et si ce dernier peut réagir plus vite avec une oléfine (excès de styrène plus important). Cependant, **93** est une aziridine qui se dégrade aisément lors des étapes de purification et les variations observées peuvent provenir de ce point précis.

La réaction est particulièrement hétérogène. Hormis l'aziridine, tous les réactifs, catalyseurs et produits sont peu ou pas solubles dans le benzène. La réaction doit avoir lieu sur la surface de K_2CO_3 comme explicité dans le chapitre 3.

Le *N*-tosyloxycarbamate **92** a également été utilisé en employant les conditions les plus favorables. La réactivité de ce dernier est proche de celle observée avec **90**. Il semble, en outre, que le métallonitrène généré soit plus stable. Selon les spectres RMN 1H du produit brut, il semble que la formation du 2,2,2-trifluoroéthylcarbamate **95** est plus limitée. Cependant, l'aziridine correspondante n'a pas pu être isolée. La présence du groupement 2,2,2-trifluoroéthoxy doit diminuer la stabilité de ces aziridines en favorisant l'ouverture de l'hétérocycle.

Ainsi, les meilleures conditions que nous avons trouvées sont l'emploi du complexe **85** en présence de 5 équiv. de styrène et de 10 équiv. de styrène dans le benzène (0.1 M) à 25 °C.

Tableau 51 : Optimisation complémentaire

Entrée	K ₂ CO ₃ (x équiv.)	Styrène (y équiv.)	Catalyseur	Rendement (%) ^a
1	5	5	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 84	43
2	5	5	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ , 85	66
3	5	10	Cu(OTf)₂(Py)₄, 84	69
4	5	10	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ , 85	51
5	5	10 ^b	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 84	32
6	5	10 ^b	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ , 85	35
7	5	15 ^b	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 84	23
8	5	15 ^b	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ , 85	34
9	10	5	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 84	47
10	10	5	Cu(Py)₄•2BF₄, 85	74
11	10	10	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 84	21
12	10	10	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ , 85	46
13	10	10 ^b	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 84	49
14	10	10 ^b	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ , 85	21
15	10	15 ^b	Cu(OTf) ₂ (Py) ₄ , 84	28
16	10	15 ^b	Cu(Py) ₄ •2BF ₄ , 85	43

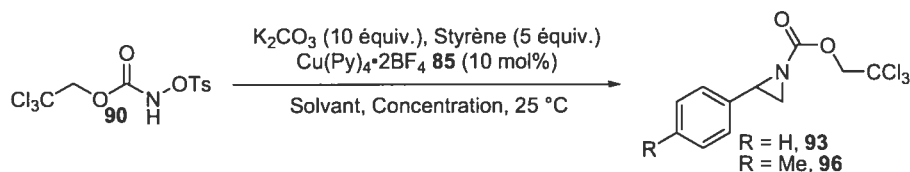
^aRendement isolé. ^bSans solvant.

En raison de la toxicité du benzène, la réaction a été reproduite dans le toluène, le trifluoréthylbenzène, le chlorobenzène et le fluorobenzène. Ces solvants étant moins volatils, la réaction a également été réalisée dans un milieu plus concentré afin de limiter tout échauffement lors des étapes d'isolement qui pourrait potentiellement conduire à la dégradation du produit.

Les rendements observés sont nettement inférieurs à ceux obtenus dans le benzène. Toutefois, ces quatre solvants conduisent à des rendements équivalents. Ainsi, lorsque le styrène est employé, l'aziridine **93** est obtenue avec des rendements de 33 à 42% dans ces quatre solvants. La concentration ne semble pas affecter la réaction (Tableau 52, entrées 1, 2, 3 et 4). Bien que les rendements obtenus soient similaires, le trifluorométhylbenzène semble légèrement plus favorable (Tableau 52, entrées 3 et 4). Le fluorobenzène conduit à un rendement similaire, 40% (Tableau 52, entrée 6), alors que le chlorobenzène conduit à

un rendement de 33% (Tableau 52, entrée 5). Avec le 4-méthylstyrène, les rendements observés sont inférieurs à ceux du styrène. L'aziridine **96** est obtenue avec des rendements de 18 à 27%. Les rendements obtenus lorsque la concentration est augmentée sont plus élevés (Tableau 52, entrées 7 et 8, 9 et 10). En outre, à concentrations égales, le toluène et le trifluorométhylbenzène conduisent à des rendements similaires (Tableau 52, entrées 7 et 9, 8 et 10).

Tableau 52 : Aziridinations intermoléculaires dans des solvants aromatiques alternatifs



Entrée	—R	Solvant	Concentration (M)	Rendement (%) ^a
1	—H	PhCH ₃	0.1	34
2	—H	PhCH ₃	0.5	38
3	—H	PhCF ₃	0.1	42
4	—H	PhCF ₃	0.5	41
5	—H	PhCl	0.5	33
6	—H	PhF	0.1	40
7	—CH ₃	PhCH ₃	0.1	20
8	—CH ₃	PhCH ₃	0.5	27
9	—CH ₃	PhCF ₃	0.1	18
10	—CH ₃	PhCF ₃	0.5	24

^a Rendements isolés.

4.3.5. Résultats des aziridinations intermoléculaires avec différents styrènes

En utilisant les conditions précédemment décrites, des aziridines aromatiques ont été isolées avec des rendements variables à partir de styrènes mono-, bi-, ou trisubstitués en *ortho*, *méta* ou *para*.

Le styrène et le 4-méthylstyrène sont les substrats ayant donné les aziridines avec les meilleurs rendements. Ainsi, les aziridines **93** et **96** correspondantes ont été isolées avec des rendements de 74 et 68% respectivement (Tableau 53, entrées 1 et 8). Divers styrènes comportants des substitutants électroattracteurs ont conduits aux aziridines correspondantes

avec des rendements modérés. Ainsi, les aziridines dérivées des 4-fluoro, 4-chloro et 4-bromostyrène ont conduits aux aziridines **97**, **98** et **99** avec des rendements de 55, 62 et 56% respectivement (Tableau 53, entrées 2-4). La réaction tolère la présence d'un groupement nitro. L'aziridine **100** qui dérive du 3-nitrostyrène, a été isolée avec un rendement de 38% (Tableau 53, entrée 5).

Des aziridines plus encombrées dérivant de styrènes substitués en position 2 (2,6-dichlorostyrène ou 2-bromostyrène) ont également été isolées avec des rendements modérés. Les aziridines **101** et **102** ont ainsi été obtenues avec des rendements de 38 et 30% respectivement (Tableau 53, entrées 6 et 7).

L'aziridine **104**, qui dérive d'un styrène comportant un groupement électrodonneur, *i.e.* un groupement méthoxy en position 3, a été isolée avec un rendement de 62% (Tableau 53, entrée 10). La présence de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs conduit à une baisse du rendement dans tout les cas. La présence d'une oléfine électroenrichie aurait due conduire à une amélioration des rendements, car elles sont plus réactives vis-à-vis des espèces électrodéficientes comme les métallonitrènes. En fait, bien que les substrats soient *a priori* plus réactifs, les aziridines obtenues sont en revanche moins stables.* À l'inverse, les oléfines électrodéficientes conduisent à des aziridines plus stables et donc plus faciles à isoler. C'est pourquoi l'effet d'un substituant donneur ou attracteur est peu visible. Dans les deux cas toutefois, le rendement diminue avec l'importance de l'effet électronique. L'aziridine **103** dérivant du 4-vinylanisole notamment n'a pas pu être isolée (Tableau 53, entrée 9).

De même que lors de réactions intramoléculaires, la perte de la stéréochimie avec l'oléfine *Z* est observée. Ainsi, le (*Z*)- β -méthylstyrène conduit à l'aziridine *trans* **105** exclusivement. Les rendements obtenus dans le cas des (*E*)- ou (*Z*)- β -méthylstyrènes sont cependant faibles, 17 et 10% respectivement (Équations 54 et 55). Ces résultats indiquent également la formation d'un métallonitrène dans son état triplet au cours de la réaction. Il n'est toutefois pas possible de dire si la réaction conduit directement au métallonitrène à

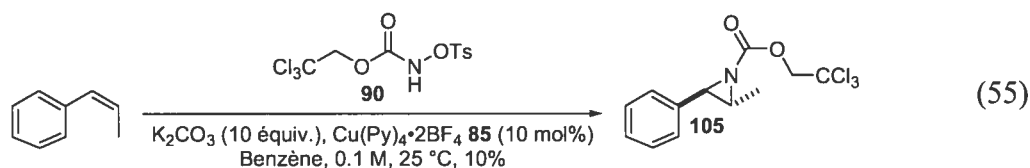
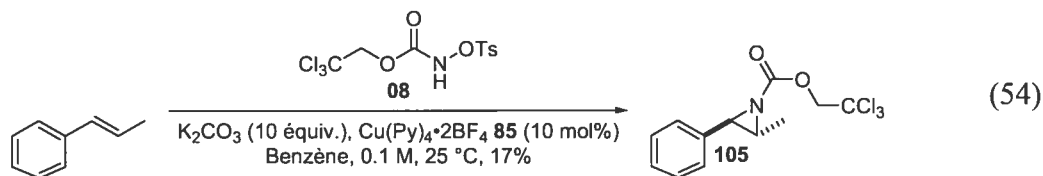
* La présence d'un groupement électrodonneur favorise la stabilisation du carbocation benzylique généré lors de l'ouverture de l'aziridine.

l'état triplet ou si un métallonitrène singulet instable est tout d'abord formé et réagit par la suite après avoir atteint l'état triplet.

Tableau 53 : Aziridinations intermoléculaires catalysées par un complexe de cuivre

Entrée	Aziridine	Rendement (%) ^a	Entrée	Aziridine	Rendement (%) ^a
1		74	6		38
2		55	7		30
3		62	8		68
4		56	9		-
5		38	10		62

^a Rendements isolés.



Plusieurs autres oléfines aromatiques ont été testées, cependant les aziridines correspondantes n'ont pas été obtenues. Avec l'indène, des traces d'aziridine sont

observées par RMN ^1H , mais il n'a pas été possible d'obtenir l'aziridine correspondante sous une forme pure. Avec le cinnamate d'éthyle, aucun produit s'approchant de l'aziridine désirée n'a été observé. Cette oléfine est probablement trop électroappauvrie (carbonyle conjugué).

Tout comme dans le cas des réactions d'aziridination intramoléculaire, il n'est pas nécessaire de prendre de précautions particulières lors de la mise en œuvre de la transformation. Ainsi, la réaction peut être réalisée dans de la verrerie non séchée avec un solvant non distillé et sous une atmosphère d'air. Il est cependant nécessaire que la température soit maintenue à 25 °C pour obtenir de bonnes conversions. Enfin, nos conditions réactionnelles ne nécessitent pas l'utilisation de réactifs d'iode hypervalent.

4.4. Considérations Mécanistiques

Au cours des chapitres et paragraphes précédents, une nouvelle réaction catalytique mettant en jeu les *N*-sulfonyloxycarbamates et conduisant à la synthèse d'aziridines a été exposée. Le mécanisme exact de cette réaction n'a pas été étudié en détail. Toutefois, de nombreuses indications confirment l'hypothèse qu'une espèce métallonitrène est générée dans le milieu réactionnel.

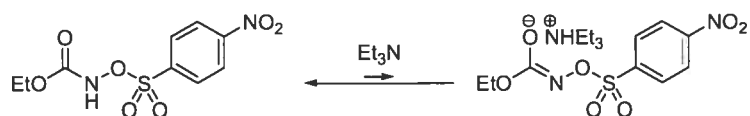
Si on se réfère aux travaux de Lwowski,¹⁰ la dégradation du *p*-nitrobenzènesulfonylcarbamate d'éthyle conduit à la formation d'une espèce nitrène libre. Par la suite, Seno, Banks et Tardella⁹³⁻⁹⁵ postulèrent la formation d'un nitrène libre avec ce dérivé ou des réactifs analogues. Le dernier indice indiquant la formation d'un nitrène libre est la possibilité de réaliser efficacement des réactions d'insertion dans des liens C-H.⁵⁵

Plusieurs questions demeurent. Le groupement tosyle est-il éliminé immédiatement ? Le complexe organométallique se lie-t-il au carbamate avant ou après la déprotonation ? Il est aussi possible que la réaction passe par plusieurs chemins réactionnels.

La déprotonation des *N*-sulfonyloxycarbamates est aisée en raison du faible pK_a (~ 5) de la fonction. Selon les résultats obtenus par Lwowski, l'anion formé a un temps de demi-vie de 25 s à température ambiante et la décomposition de ce dernier prend plusieurs heures. La déprotonation est réversible et favorise la forme protonée (Schéma 50).

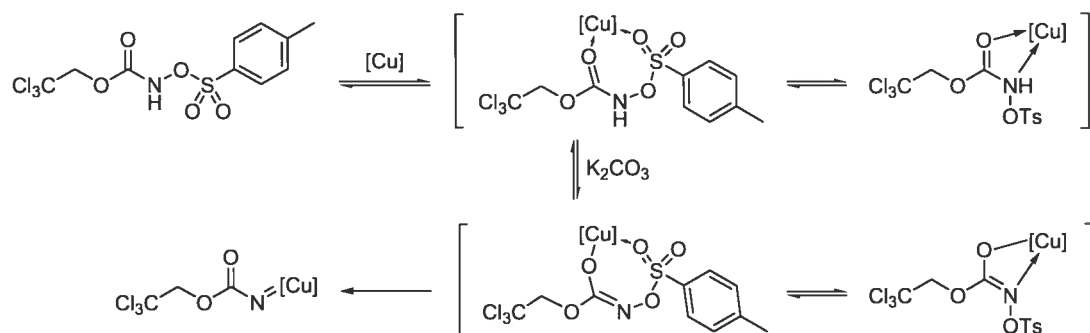
Les *N*-tosyloxycarbamates ont un pK_a plus élevé que les *N*-nosyloxycarbamates. Par conséquent, la déprotonation est moins facile et l'équilibre doit favoriser davantage la forme protonée. En outre, l'insolubilité de K_2CO_3 dans le milieu réactionnel ralentit d'autant la déprotonation.

Schéma 50 : Déprotonation des *N*-sulfonyloxycarbamates



Les *N*-tosyloxycarbamates comportent plusieurs sites basiques selon Lewis (le carbonyle et le sulfonyle). En présence du catalyseur, il est possible de supposer une complexation entre le complexe organométallique et le substrat. La présence d'une telle complexation a pour conséquence un abaissement du pK_a . En outre, dans un tel cas, le catalyseur est à proximité lors de la formation du métallonitrène. L'élimination du groupement tosylé permet la formation du métallonitrène (Schéma 51). Un mécanisme secondaire où le catalyseur n'intervient qu'une fois le nitrène libre formé, ne peut cependant pas être exclu et il est possible que la réaction passe en partie par cette voie, bien que cela soit peu probable.

Schéma 51 : Voie postulée pour la génération d'un métallonitrène

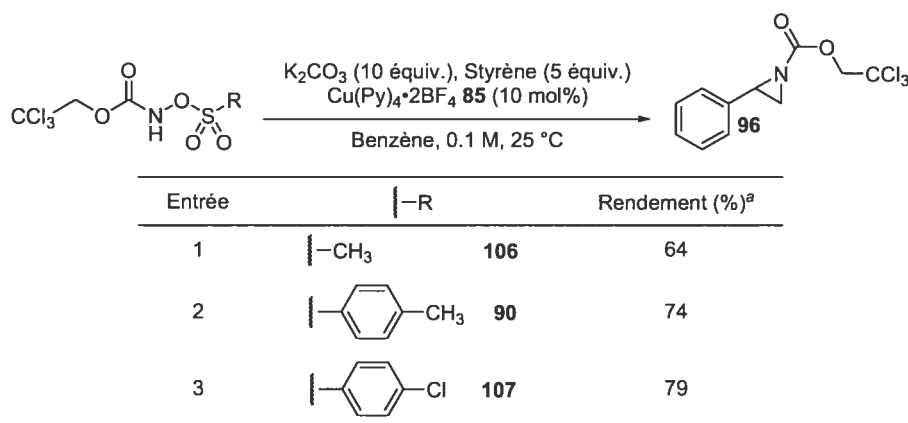


Il est aussi possible de considérer que le groupement tosylé n'est éliminé que lors de l'attaque de l'oléfine. Dans ce cas cependant, l'espèce métallonitrène n'est pas formée. Or, la perte de la stéréochimie des oléfines *Z* implique la formation d'un métallonitrène dans

son état triplet, c'est-à-dire une réaction non concertée. Il semble donc plus probable que le métallonitrène soit formé avant l'attaque de l'oléfine.

L'influence du groupement sulfonyle a également été étudiée. Les groupements mésyle et *p*-chlorobenzènesulfonyle ont été choisis à cette fin. Les *N*-sulfonyloxycarbamates correspondants **106** et **107** ont été obtenus à partir du trichoroéthylchloroformiate avec des rendements de 33 et 34% respectivement. Dans les conditions standards, l'aziridine **93** est obtenue avec un rendement de 64% lorsque **106** est employé et de 79% s'il s'agit de **107**. En raison de l'instabilité de l'aziridine **93** sur gel de silice, il est difficile de conclure sur un effet net du groupement sulfonyle. Les différences entre les groupements tosyle, mésyle et *p*-chlorobenzènesulfonyle peuvent provenir d'erreurs expérimentales.*

Tableau 54 : Influence du groupement sulfonyle

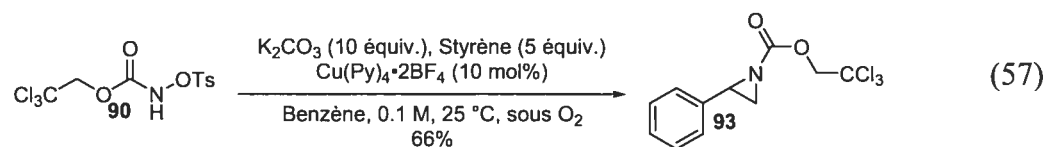
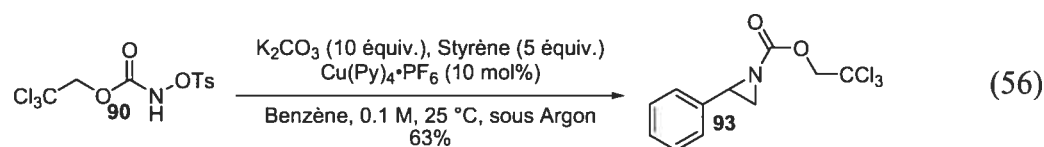


^a Rendements isolés.

Le degré d'oxydation du complexe de cuivre employé a peu d'influence sur la réaction. L'aziridation peut être réalisée sous atmosphère inerte avec un cuivre au degré d'oxydation I sans que le rendement soit affecté de façon significative (Équation 56). Dans les conditions standards, la réaction est réalisée à l'air, mais il est possible de la réaliser

* Le groupement *p*-méthoxybenzènesulfonyle a été employé lors de réactions d'insertion C-H par Kim Huard. Il est apparu légèrement moins efficace.

dans un solvant saturé en oxygène et sous pression d'oxygène sans perte notable de rendement (Équation 57).



Considérant que le groupement *p*-nitrobenzènesulfonyle conduit à une réaction non sélective, la vitesse d'élimination du sulfonate doit avoir une influence sur l'efficacité de la réaction. La génération du nitrène libre est probablement plus rapide que la réaction d'aziridination. Ainsi, il peut y avoir formation de nitrène libre pouvant conduire aux produits de dégradation (carbamate). Lorsqu'un groupement moins électroattracteur est employé, la cinétique de génération du nitrène libre devrait être plus lente. Idéalement, si la cinétique de l'aziridination était plus rapide que la génération du nitrène libre, la totalité du *N*-tosyloxycarbamate introduit pourrait être convertie en métallonitrène, ce qui diminuerait la formation de sous-produits. Avec des groupements sulfonyles moins électroattracteurs (**90**, **106**, **107**) que le dérivé *N*-nosyloxysulfonyle, la cinétique de génération du métallonitrène devrait être abaissée, limitant ainsi la formation de sous-produits. Il a été observé que la diminution du rapport substrat/catalyseur augmente la sélectivité de la formation en raison d'une plus faible proportion de nitrène libre en solution. Enfin, avec les oléfines les plus électrodéficientes, la réaction du métallonitrène est probablement plus lente, ce qui favorise la dégradation et explique les rendements obtenus.

Ainsi que décrit précédemment, plusieurs dérivés ont été préparés pour réaliser la génération du métallonitrène, puis la réaction d'aziridination intermoléculaire. Parmi ceux-ci, seuls les dérivés comportant un groupement 2,2,2-trichloroéthoxy ou 2,2,2-trifluoroéthoxy ont permis d'observer la formation de l'aziridine. Peu d'éléments permettent d'expliquer la raison pour laquelle ces dérivés permettent une meilleure stabilisation. Deeth et Scott^{91b} ont calculé qu'une interaction de l'azote du métallonitrène

avec les oxygènes du groupement SO_2 à proximité est possible. Dans notre cas, nous pouvons postuler que les atomes de chlore ou de fluor peuvent intervenir dans une stabilisation similaire. Un cycle à six chaînons est formé si une telle interaction est considérée (Figure 16). L'augmentation du temps de demi-vie du métallonitrène par ce biais doit permettre d'éviter en partie la dégradation en carbamate.

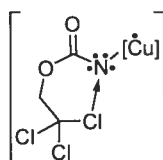


Figure 16 : Stabilisation du métallonitrène *via* une interaction avec un groupement voisin

Si on considère ces divers éléments, un mécanisme possible pour cette réaction peut être décrit par le Schéma 52. La partie droite représente la réactivité désirée. Il s'agit également du chemin réactionnel le plus probable. Cependant, la seconde alternative ne peut être exclue et la réaction pourrait passer en partie par cette voie.

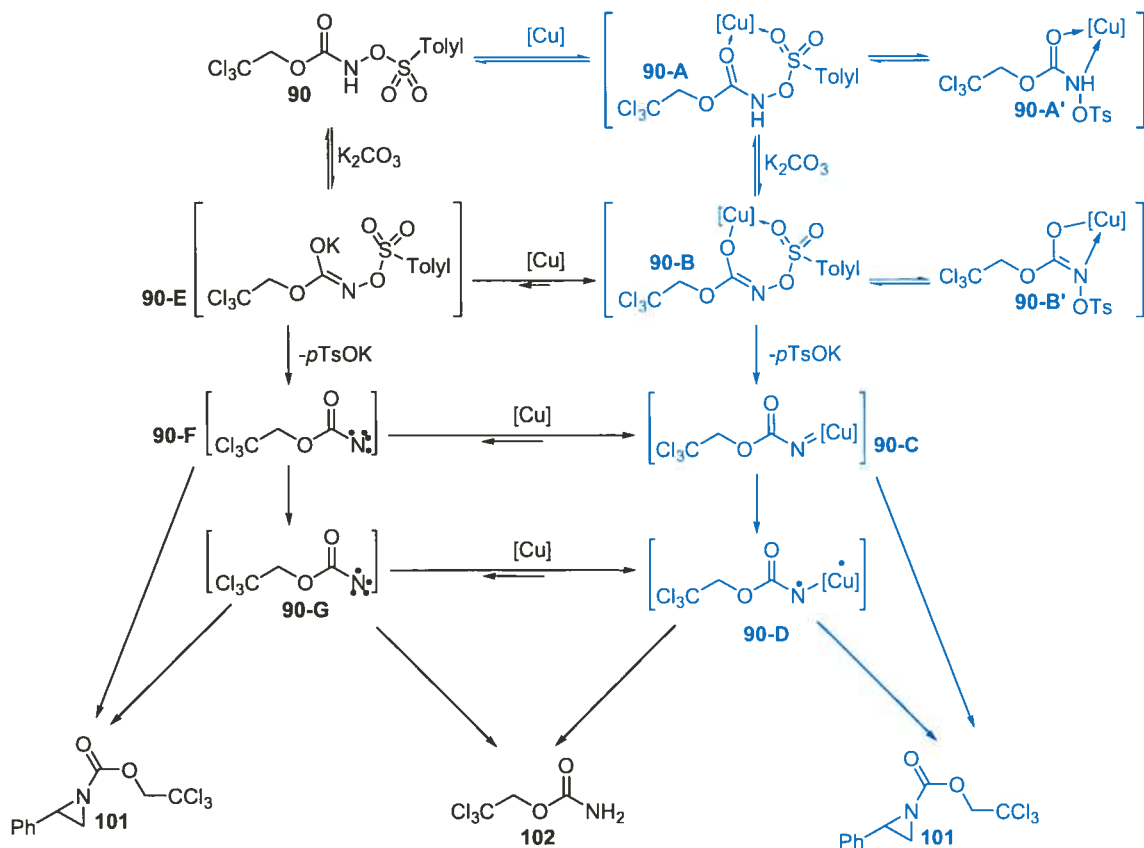
Après coordination du catalyseur au *N*-tosyloxycarbamate **90**, K_2CO_3 vient déprotoner le complexes **90-A** (ou **90-A'**), générant ainsi le dérivé aza-énolate **90-B** (**90-B'**). Ces deux réactions sont équilibrées ainsi que le décrit Lwowski.¹⁰ La perte du groupement tosyle conduit à la génération de l'espèce métallonitrène **90-C**. Le métallonitrène est vraisemblablement à l'état singulet. Ce dernier peut alors réagir avec le styrène pour conduire à l'aziridine **93**. Cependant, les résultats obtenus indique que la réaction passe par un métallonitrène triplet. **90-C** passe donc de l'état singulet à l'état triplet **90-D**. Dès lors, il peut soit conduire à l'aziridine **93** soit conduire au carbamate **94**.

Alternativement, la déprotonation peut intervenir directement sur le dérivé **90** sans que le complexe de cuivre n'intervienne. Après la formation de l'intermédiaire aza-énolate **90-E**, la perte du groupement tosyle conduit au nitrène libre **90-F** dans son état singulet. En présence de styrène, la réaction conduit à l'aziridine **93**. Le passage au nitrène libre triplet est cependant plus rapide que la réaction d'aziridination, ce qui donne l'intermédiaire **90-G**. Ce dernier peut alors réagir avec le styrène pour donner **93** ou le carbamate **94**.

Étant donné que la réaction ne fonctionne pas en absence de catalyseur, si le complexe de cuivre n'intervient pas avant toute déprotonation, il doit interagir avec l'un des

intermédiaires précédents (**90-E**, **90-F** ou **90-G**), conduisant respectivement aux intermédiaires **90-B**, **90-C** ou **90-D**.

Schéma 52 : Proposition de mécanisme pour la réaction d'aziridination



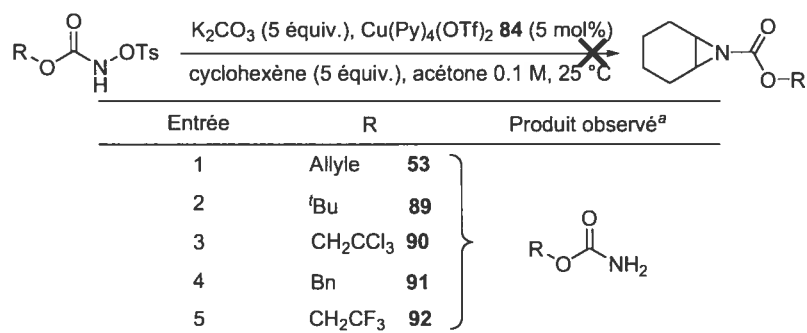
4.5. Aziridination d'oléfines aliphatiques

Toutes les aziridinations intermoléculaires précédentes ont été réalisées sur des dérivés du styrène. Les oléfines aliphatiques sont des substrats généralement moins efficaces. C'est pourquoi le développement d'une méthodologie d'aziridination de ces oléfines a été réalisé séparément.

Les différents *N*-tosyloxycarbamates précédemment décrits (**53**, **89**, **90**, **91** et **92**) ont été employés dans les conditions standards d'aziridination intramoléculaire. Le cyclohexène (Tableau 55), le cyclopentène, l'amylène et α -pinène ont été initialement choisis comme oléfines. La réaction a été réalisée dans l'acétone dans des conditions

similaires à celles développées lors des aziridinations intramoléculaires. Dans ces conditions cependant, un mélange complexe de produits a été obtenu. Aucune aziridination ne semble cependant avoir eu lieu. Les carbamates dérivés des *N*-tosyloxycarbamates introduits sont les produits majoritaires observés.

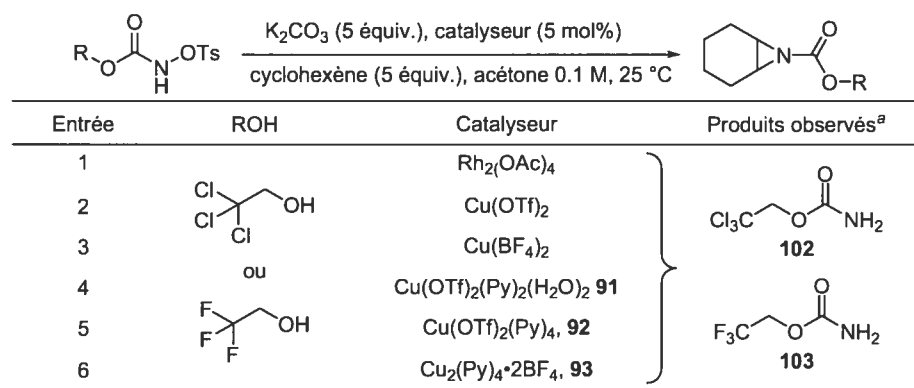
Tableau 55 : Essais préliminaires



^a Produits déterminés par RMN ¹H.

Les dérivés **90** et **92** qui sont apparus plus efficaces avec les oléfines aromatiques ont été conservés par la suite. Les différents catalyseurs précédemment employés ont été testés dans les conditions précédentes avec toutefois un excès de l'oléfine plus important. Cependant, que ce soit avec le Rh₂(OAc)₄ (Tableau 56, entrées 1 et 7) ou les différents complexes de cuivre (Tableau 56, entrées 2-6 et 8-12), les carbamates dérivés de **90** et **92** demeurent les produits majoritairement observés.

Tableau 56 : Essais de catalyseurs



^a Produits déterminés par RMN ¹H.

En raison de l'activité observée lors des réactions intramoléculaires et lors des aziridinations de dérivés styrènes, le complexe **85** a été conservé lors de la recherche d'un solvant plus favorable. Le DCM et l'acétonitrile ont conduit à la formation des carbamates dérivés des *N*-tosyloxycarbamates **90** et **92** (Tableau 57, entrées 2, 3, 7 et 8). De même, dans le DME, aucune amélioration n'a été observée (Tableau 57, entrées 5 et 10). Le benzène qui s'est révélé efficace lors de réaction avec les oléfines aromatique a également conduit à la formation des carbamates dérivés (Tableau 57, entrées 5 et 10). Le cyclohexène ne semble pas être une oléfine suffisamment réactive pour éviter la dégradation du métallonitrène en carbamate. Toutefois, dans le benzène, un second produit très minoritaire est présent par RMN ^1H . La structure de ce dernier n'a cependant pas pu être déterminée à ce stade.

Tableau 57 : Essais de solvants

Entrée	ROH	Solvant	Produit observé ^a
1		Acétone	 94
2		CH ₂ Cl ₂	
3		CH ₃ CN	
4		Benzène	
5		DME	
6		Acétone	 95
7		CH ₂ Cl ₂	
8		CH ₃ CN	
9		Benzène	
10		DME	

^a Produits déterminés par RMN ^1H .

Différentes bases minérales ont également été utilisées en différentes proportions ainsi que l'a décrit Tardella.⁹⁵ Lorsque 5 équiv. de K₂CO₃, Cs₂CO₃, CaO ou BaO sont employés, les carbamates dérivés des *N*-tosyloxycarbamates **90** et **92** sont observés en majorité (Tableau 58, entrées 1-4 et 9-12). Lorsque la quantité de K₂CO₃ et Cs₂CO₃ a été abaissée à 2 équiv., le produit secondaire observé précédemment a été formé en quantité suffisante pour être identifié (Tableau 58, entrées (5, 6, 13 et 14). Il s'agit d'un produit provenant d'une réaction d'amination allylique. Avec CaO ou BaO (2 équiv.), un mélange

de carbamate et de ce produit est obtenu dans un rapport de 1:2 en faveur du produit d'amination.

Tableau 58 : Essais de bases

Entrée	ROH	Base	x équiv.	Produit observé ^a
1		K ₂ CO ₃	5	 94
2		Cs ₂ CO ₃	5	
3		CaO	5	
4		BaO	5	
5		K ₂ CO ₃	2	Amination
6		Cs ₂ CO ₃	2	Amination
7		CaO	2	5:9 carbamate:amination
8		BaO	2	5:9 carbamate:amination
9		K ₂ CO ₃	5	 95
10		Cs ₂ CO ₃	5	
11		CaO	5	
12		BaO	5	
13		K ₂ CO ₃	2	Amination
14		Cs ₂ CO ₃	2	Amination
15		CaO	2	5:10 carbamate:amination
16		BaO	2	5:10 carbamate:amination

^a Produits déterminés par RMN ¹H.

La formation d'un produit d'amination allylique avec un catalyseur de cuivre a déjà été rapportée. Récemment, Verdernikov⁶⁷ et Smith¹⁵⁵ l'ont observée.

Par RMN ¹H du mélange brut, on note la présence d'un groupement tosylo. Si ce groupement est présent, alors la réaction d'amination ne passe pas par un intermédiaire métallonitrène. En outre, une diminution de l'excès de base favorise la réaction d'amination, alors qu'une diminution de l'excès devrait défavoriser la formation de l'espèce métallonitrène. Une réaction de Kharasch-Sosnovsky¹⁵⁶ est probablement la cause du produit observé.

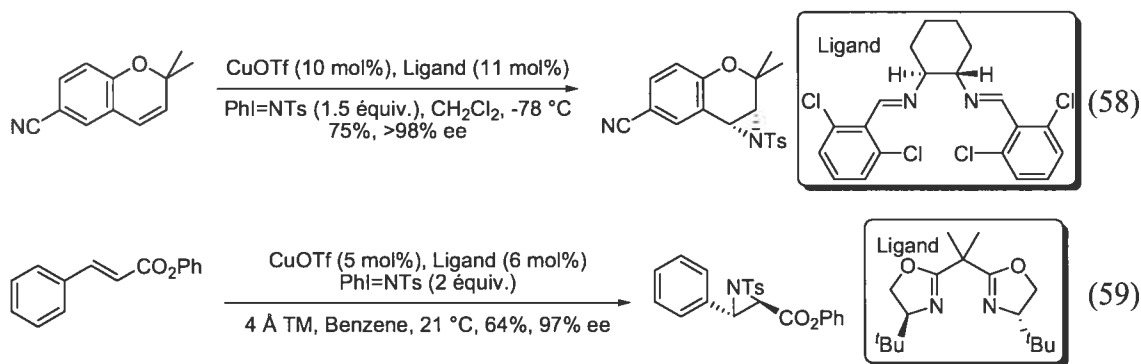
Actuellement, il n'a pas été possible de déterminer des conditions permettant la préparation d'aziridines à partir des *N*-tosyloxycarbamates **90** et **92** sur des oléfines aliphatiques.

4.7. Aziridinations énantiosélectives

4.7.1. Éléments Bibliographiques

4.7.1.1. Aziridinations avec les iminoiodinanes catalysées par le cuivre

Les premières aziridinations catalytiques énantiosélectives ont été décrites par Masamune *et al.* peu après les travaux de Evans^{58a} avec TsNIPh. Masamune rapporte l'aziridination du styrène avec un rendement de 91% et 88% ee en utilisant CuOTf et une bis(oxazoline) dérivée du camphre.¹⁵⁷ Ce résultat n'est cependant pas reproductible.¹⁵⁸ Jacobsen et Evans ont ensuite rapporté simultanément des réactions asymétriques.^{158,159} Jacobsen décrit l'utilisation d'une bis(imine) (Équation 58) et Evans une bis(oxazoline) (Équation 59). Ces deux méthodologies sont complémentaires puisque les oléfines *Z* conduisent à de meilleurs excès avec la réaction développée par Jacobsen, alors que la réaction développée par Evans est plus efficace avec les dérivés (*E*)-cinnamates. Dauban et Dodd ont utilisé la bis(oxazoline) employée par Evans dans leur réaction d'aziridination où l'iminoiodinane est généré *in situ*.⁷³ Avec le styrène, le rendement et l'excès obtenus sont comparables (86%, 59% ee pour Dauban et Dodd, 99%, 57% ee pour Evans).



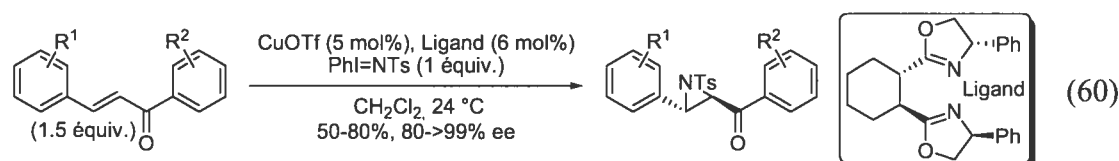
Kwong *et al.* ont, par la suite, étudié l'influence de la source de cuivre et du sulfonamide. L'utilisation de Cu(CH₃CN)₄·ClO₄ en présence du *p*-chlorobenzènesulfonamide ou du *p*-nitrobenzènesulfonamide donne de meilleurs résultats.

Le *p*-chlorobenzènesulfonamide est plus réactif, mais le *p*-nitrobenzènesulfonamide conduit à de meilleures énantiosélectivités sur une variété de styrènes.

Des bis(oxazolines) dérivées de l'acide tartrique ont également été testées avec le styrène ou des oléfines conjuguées, mais les excès observés demeurent faibles.¹⁶⁰ Il a été observé par Llewellyn que l'énantiosélectivité est dépendante du contre-ion.¹⁶¹ L'utilisation d'un contre-ion chiral a donc été réalisée, mais seulement 7% ee ont été obtenus avec le styrène. L'anion employé dans ce cas est un borate comportant deux groupements (*R*)-BINOL.

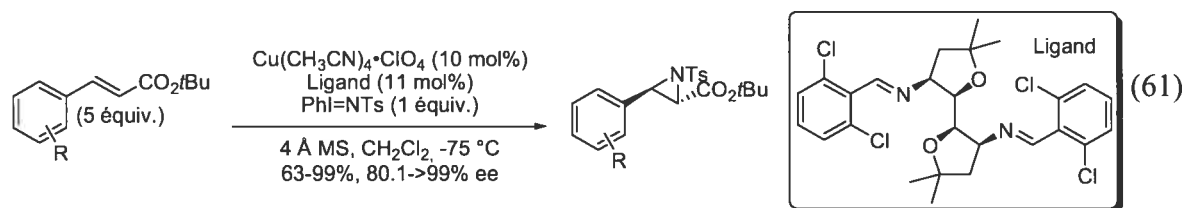
Les résultats obtenus par Jacobsen ont également conduit au développement de plusieurs variantes. Kim a rapporté l'utilisation d'une bis(amine) dérivée d'un ferrocène.¹⁶² Des rendements (65 à 75%) et des énantiosélectivités modérées (68 à 74% ee) sont obtenus avec différents styrènes. Une bis(imine) dérivée du ligand rapporté par Jacobsen (le 1,2-diaminocyclohexane est remplacé par le 2,2'-diaminobinaphtyle) conduit aux aziridines avec des rendements généralement élevés (25 à 90%) et des énantiosélectivités acceptables (64 à 97% ee).¹⁶³ L'indène conduit aux rendements les plus faibles. En revanche, le styrène conduit à des rendements élevés, mais aux énantiosélectivités les plus faibles. Scott *et al.* ont développé une bis(imine) similaire où le résidu binaphtyle est remplacé par un groupement biphenyle.^{91b} Appliquée à des dérivés cinnamates, des rendements variables (32 à 89%) ont été obtenus pour des énantiosélectivité élevées (88 à 98% ee). Les rendements les plus faibles sont observés avec les cinnamates substitués par des groupements électroattracteurs. Avec le styrène et le (*E*)- β -methylstyrène des rendements de 99 et 88% sont obtenus respectivement. Les énantiosélectivités en revanche sont faibles (34 et 28% ee respectivement).

Ces dernières années, d'autres ligands dérivés des travaux de Jacobsen ou de Evans ont été rapportés. Xu *et al.* ont préparé une bis(oxazoline) dérivée de l'acide *trans* cyclohexane-1,2-dioïque. Appliquée à des chalcones, de bons rendements (50 à 80%) et de bonnes énantiosélectivités (80 à >99% ee) ont été obtenus (Équation 60).¹⁶⁴



Xu a également rapporté l'utilisation d'une bis(oxazoline) dérivée de l'acide anthracène-1,8-dioïque.¹⁶⁵ Ce ligand a été appliqué à l'aziridination de chalcones, de styrènes et de cinnamates. Les énantiosélectivités observées sont cependant inférieures à celles obtenues avec les ligands précédemment décrits.

Ding a décrit une bis(imine) dérivée du (D)-mannitol. Appliquée aux cinnamates, de bons rendements (63 à 99%) et de bonnes énantiosélectivités (80 à >99% ee) sont obtenus.¹⁶⁶ Le styrène, malgré une réaction quantitative conduit à une énantiosélectivité de 29% ee. La génération *in situ* de l'espèce iminoiodinane conduit à des rendements plus faibles (19 à 86%). Les énantiosélectivités sont également plus faibles, mais demeurent généralement élevées (75 à 97% ee) (Équation 61).



4.7.1.2. Aziridinations avec les iminoiodinanes catalysées par le rhodium

Les meilleures énantiosélectivités observées avec le styrène et le (*Z*)- β -méthylstyrène ont été obtenues avec le catalyseur de Pirrung, 55 et 73% ee respectivement.¹⁶⁷ Un dimère analogue au catalyseur de Doyle conduit à 27 et 35% ee. Les énantiosélectivités observées avec d'autres dimères sont plus faibles (Tableau 59).¹⁶⁸

Tableau 59 : Aziridinations catalytiques énantiosélectives

Entrée	R	Rh ₂ L ₄	Rendement (%)	ee (%)
1	H	Rh ₂ (bnp) ₄	74	55
2	H	Rh ₂ (bepy) ₄	71	27
3	Me	Rh ₂ (bnp) ₄	80	73
4	Me	Rh ₂ (bepy) ₄	70	35

Pirrung, L=bnp
Doyle, L=bepy

Des développements plus importants ont été réalisés lors d'aziridination intramoléculaire de sulfonamides. Che *et al.* ont rapporté l'utilisation du $\text{Rh}_2(\text{meox})_4$ de Doyle. 34% de rendement et 49% ee ont été observés.¹⁶⁹ Une optimisation complémentaire a permis d'améliorer significativement les résultats précédents (Tableau 60).¹⁷⁰

Tableau 60 : Aziridinations catalytiques énantiosélectives intramoléculaires

Entrée	R	n	Rendement (%)	ee (%)
1	H	0	90	76
2	H	1	70	57
3	Me	0	71	74
4	Me	1	73	55
5	Cl	0	70	-
6	Cl	1	68	67
7	Br	0	74	75

Müller et Fruit ont étudié des aziridinations intramoléculaires énantiosélectives de sulfonamides. Toutefois, malgré l'utilisation d'une variété de dimères, les énantiosélectivités observées sont faibles (<50% ee).¹⁷¹

4.7.1.3. Autres catalyseurs et autres sources de métallonitrènes

Le manganèse, le fer et le ruthénium sont des catalyseurs d'aziridinations connus depuis Breslow puis Mansuy.⁵⁷ Un nitridomanganèse comportant un ligand salen, employé de façon stoechiométrique a été développé par Komatsu.¹⁷² En présence de Ts_2O ou de chlorure de sulfonyle, le stilbène et le (*E*)- β -méthystyrène réagissent efficacement pour donner les tosylaziridines correspondantes avec des rendements de 62 et 20% respectivement et des excès de 93 et 91% ee respectivement.

Nishikori et Katsuki ont développé une réaction catalytique avec un complexe de manganèse comportant également un ligand salen en présence de TsNIPh .¹⁷³ Diverses porphyrines ont également été testées, mais donnent des énantiosélectivités inférieures.¹⁷⁴ Le ruthénium a également été utilisé avec des ligands porphyrines ou salens (Figure 17).^{174a,175}

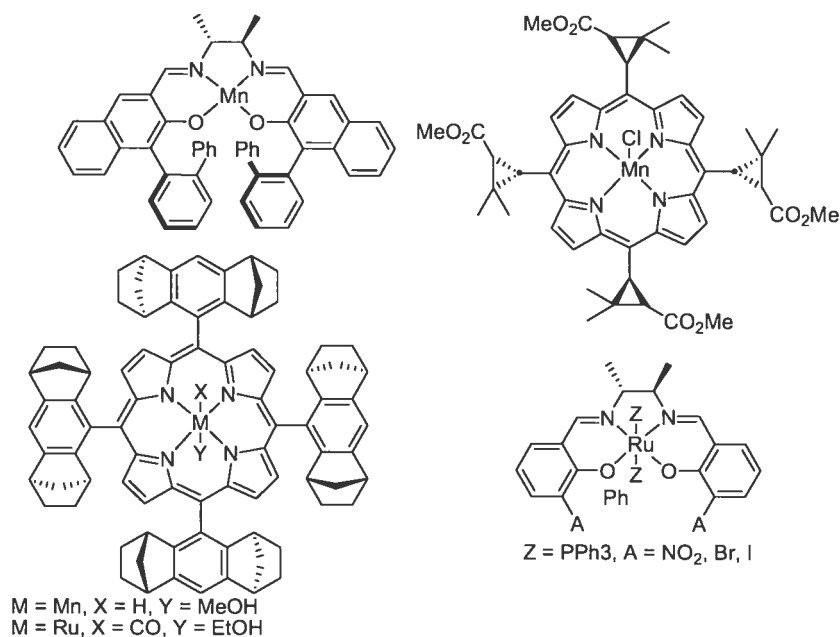


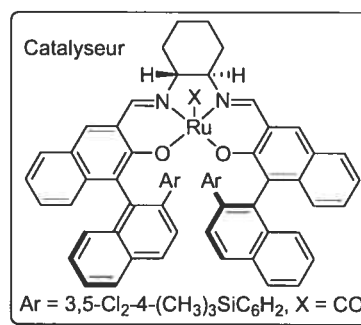
Figure 17 : Complexes de manganèse et de ruthénium

L'utilisation des azotures de sulfonyle n'a pas fait l'objet de nombreuses études. Jacobsen rapporte que la dégradation photochimique de TsN₃ en présence de cuivre et d'une bis(imine) conduit aux mêmes énantiosélectivités que TsNIPh.⁸⁸ Le rhodium a également été testé mais, dans ce cas, la dégradation photochimique NsN₃ conduit à des énantiosélectivités plus faibles que lorsque NsNIPh est employé.⁴⁴ Katsuki *et al.* ont développé une procédure permettant la génération du métallonitrène à partir d'azotures de sulfonyle sans employer la photochimie.¹⁷⁶ Le catalyseur est un complexe de ruthénium comportant un dérivé salen. De bons rendements et de bonnes énantiosélectivités ont été obtenus.

Tableau 61 : Aziridinations catalytiques énantiosélectives

Entrée	SesN ₃ (1 équiv.), Catalyseur (1 mol%) 4 Å TM, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C		
	R	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	99	92
2	4-BrC ₆ H ₄	76	92
3	Ph—C≡C—	50	>99
4	ⁿ C ₄ H ₉ ^a	28 ^b	77
5	Indène ^a	47	98

^aReflux, 5 mol% de catalyseur. ^bDéterminé par RMN ¹H.



4.7.2. Aziridinations intermoléculaires énantiosélectives

Les ligands les plus fréquemment rencontrés lors de réactions d'aziridination catalysées par le cuivre sont les bis(oxazolines) et les bis(imines). Les premiers essais d'aziridination catalytique énantiosélective ont donc été réalisés avec ces familles de ligands.

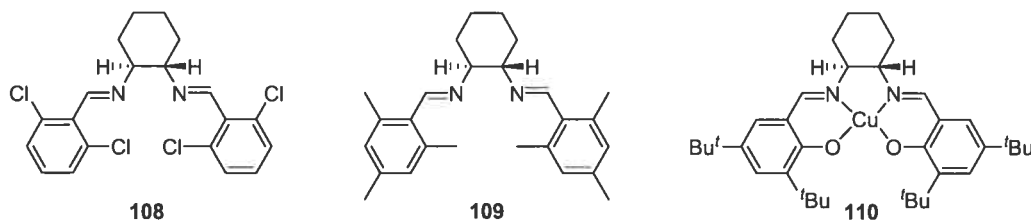
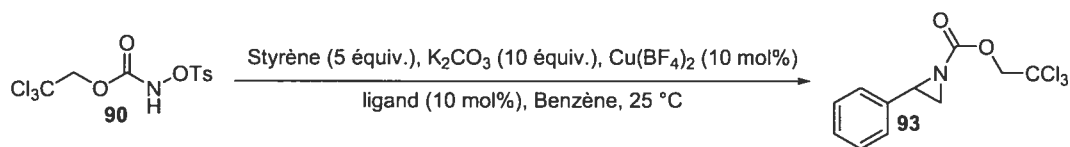


Figure 18 : Bis(imines) testées lors de réactions d'aziridination énantiosélective

Les bis(imines) (Figure 18) ont été les premiers ligands testés dans les conditions standards. L'aziridination est réalisée après complexation de $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ et de la bis(imine). Toutefois, que ce soit avec la bis(imine) **108** ou **109**, l'aziridine **93** est obtenue avec moins de 5% ee (Tableau 62, entrées 1 et 2). De même, le complexe de cuivre **110** conduit à moins de 5% ee (Tableau 62, entrée 3). Si **110** est utilisé à 20 mol%, **93** est obtenue avec 55% de rendement sans amélioration de l'énantiosélectivité (Tableau 62, entrée 4).

Tableau 62 : Aziridinations énantiosélectives utilisant des ligands bis(imines)



Entrée	Ligand	Rendement (%) ^a	ee (%) ^b
1	108	-	<5
2	109	-	<5
3	110	-	<5
4 ^c	110	55	<5

^a Rendements isolés. ^b ee déterminés par HPLC chirale.

^c 20 mol% de cuivre et de ligand.

Par la suite, nous nous sommes intéressés aux bis(oxazolines) (Figure 19). Trois familles ont été préparées qui dérivent de l'acide diméthylmalonique, de l'acide 2,6-pyridine dicarboxylique et de l'acide oxalique.

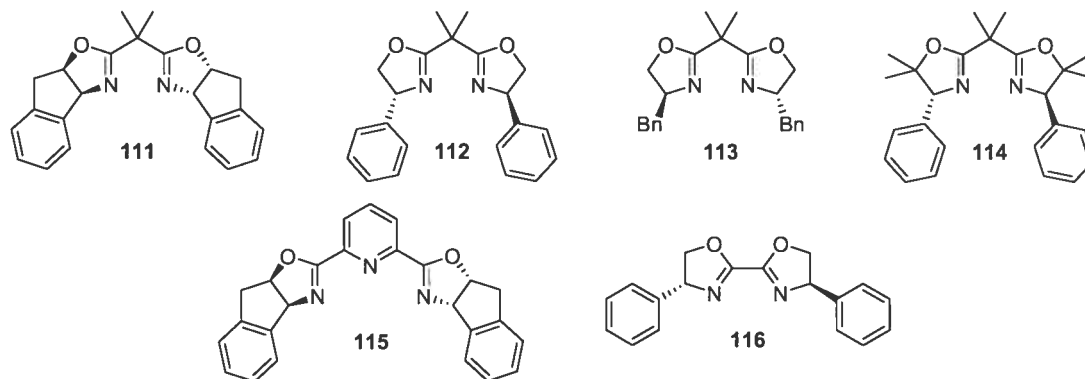
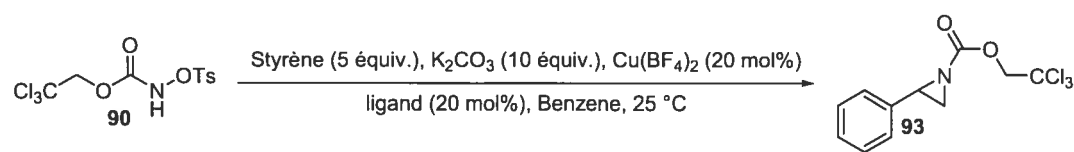


Figure 19 : Bis(oxazolines) testées lors de réactions d'aziridination énantiosélective

Lorsque la bis(oxazoline) **111** est employée, l'aziridination du styrène a conduit à **93** avec un rendement de 61% et 30% ee (Tableau 63, entrée 1). Lorsque la quantité de catalyseur est augmentée à 20 mol%, **93** a été obtenue avec un rendement de 74% et 39% ee (Tableau 63, entrée 2). Après ces premiers résultats, 20 mol% de catalyseur ont été utilisés. Lorsque la bis(oxazoline) **112** est utilisée, 40% ee sont obtenus avec un rendement de 42% (Tableau 63, entrée 3). La baisse du rendement provient probablement d'une mauvaise complexation. De même, la bis(oxazoline) **113** conduit à un faible rendement (15%) et moins de 5% ee sont obtenus (Tableau 63, entrée 4). La bis(oxazoline) **114*** conduit à **93** avec un rendement de 62% et 35% ee (Tableau 63, entrée 5). Enfin, la bis(oxazoline) **115** ne permet pas d'excéder 5% ee pour un rendement de 59% (Tableau 63, entrée 6). Avec la bisoxaline **116**, aucune énantiosélectivité n'est observée (Tableau 63, entrée 7).

* Echantillon gracieusement fourni par Benoit Moreau du Groupe du Pr. A. B. Charette.

Tableau 63 : Aziridinations énantiosélectives utilisant des ligands bis(oxazolines)



Entrée	Ligand	Rendement (%) ^a	ee (%) ^b
1	111^c	61	30
2	111	74	39
3	112	42	40
4	113	15	<5
5	114	62	35
6	115	59	<5
7	116	-	<5

^a Rendements isolés. ^b ee déterminés par HPLC chirale. ^c 10 mol% de métal et de ligand.

Quelques autres ligands couramment utilisés en catalyse asymétrique, mais certes rarement lors de réactions d'aziridation, ont également été testés (Figure 20). Nous avons ainsi testé le complexe cuivre **120** dont le ligand est la (-)-spartéine.

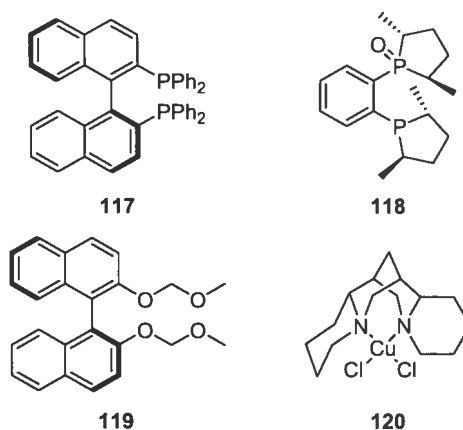


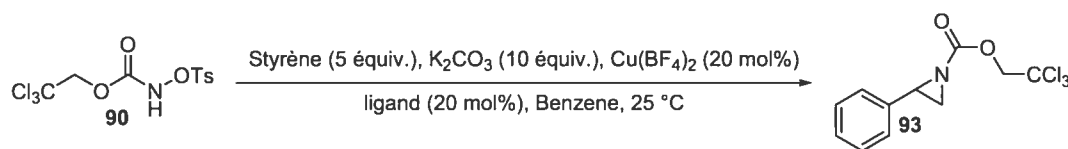
Figure 20 : Autres ligands et complexes.

Lorsque le (*S*)-BINAP **117** ou la diphosphosphine monooxydée **118**^{*} sont employés, l'aziridine **93** n'a été observée qu'avec une très faible conversion et aucune énantiosélectivité (Tableau 64, entrées 1 et 2). Il en est de même avec le dérivé du (*S*)-BINOL **119** : une faible conversion et aucune énantiosélectivité (Tableau 64, entrée 3). Le

* Echantillon gracieusement fourni par Alexandre Coté du Groupe du Pr. A. B. Charette.

complexe **120** dérivé de la (-)-spartéine, en présence de AgSbF_6 ne conduit pas à de meilleurs résultats que les phosphines précédentes (Tableau 64, entrée 4).

Tableau 64 : Aziridinations intermoléculaires énantiosélectives, autres ligands



Entrée	Ligand	Rendement (%) ^a	ee (%) ^b
1	117	-	<5
2	118	-	<5
3	119	-	<5
4	120 ^c	-	<5

^a Rendements isolés. ^b ee déterminés par HPLC chirale.

^c 2 équiv. de AgSbBF_6 ajouté.

Les ligands **117** à **120** ne permettent pas d'observer d'induction. Ils ne permettent pas non plus d'obtenir de bonnes conversions. Dans le cas de **117** et **118**, il est possible qu'un ligand phosphine abaisse la réactivité du cuivre. En présence de phosphine, le cuivre n'est peut être pas assez électrodéficient pour induire une bonne réactivité du métallonitrène. Le manque de réactivité avec le ligand **119** est probablement dû à une mauvaise coordination ; les éthers ne permettant pas une coordination aussi efficace que les imines. Enfin, le complexe **120** n'est pas un cuivre cationique. Malgré la présence de AgSbF_6 , le complexe ne s'est pas révélé suffisamment actif, ce qui peut provenir d'un mauvais échange de AgSbF_6 .

Le solvant, la température ou le contre-ion peuvent avoir une influence significative sur l'énantiosélectivité observée. C'est pourquoi quelques variations ont été effectuées. Lorsque le ligand **111** est utilisé dans les conditions standards, mais que la température est maintenue à 0 °C, l'aziridine **93** est obtenue avec un rendement de 8% et 22% ee. Dans le DCE, aucune énantiosélectivité n'a été observée. Si **111** est utilisée avec le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ aucune énantiosélectivité n'est observée. Le complexe cationique obtenu à partir de **111**, de CuCl_2 et de AgSbF_6 conduit à la formation de **93** avec un rendement de 66% et 33% ee.

4.8. Conclusion

L'utilisation de **90** a permis la préparation de diverses aziridines aromatiques avec des rendements de 23 à 74%. Le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ est un catalyseur moins actif que les complexes de cuivre. Si les styrènes sont des substrats efficaces, les oléfines aliphatiques en revanche n'ont pas permis d'observer la formation d'aziridines. Outre la formation du carbamate **93**, le second produit observé majoritairement est un produit d'insertion allylique, probablement obtenu *via* une réaction de Kharasch-Sosnovsky.

Le mécanisme proposé fait appel à un métallonitrène triplet. Ce dernier peut être généré par plusieurs voies selon que le catalyseur intervient plus ou moins tôt. La réaction est peu sensible aux changements d'atmosphère (argon, air ou oxygène), de même le degré d'oxydation du cuivre n'intervient pas. Une partie des étapes de la réaction a probablement lieu sur support solide, le K_2CO_3 et le complexe **85** étant peu ou pas soluble.

Les premières réactions énantiosélectives ont permis d'observer une légère induction : 39% ee, lorsque la bis(oxazoline) **111** est employée avec $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$. Un excès énantiomère équivalent est obtenu lorsque **112** est utilisée. Cependant, le rendement passe de 74 à 42%. **114** conduit à **93** avec un rendement de 62% et 35% ee. Les autres ligands testés ne donne pas d'induction et, le plus souvent, la conversion est faible. Ainsi, parmi les ligands, testés les bis(oxazolines) sont les ligands les plus prometteurs dans l'optique d'une réaction catalytique énantiosélective.

CHAPITRE 5

Conclusions générales et perspectives

5.1. Conclusion

Nous avons montré que les *N*-hydroxycarbonyles sont des fonctions propices pour la mise en œuvre de réactions catalytiques. Plus précisément, les sulfonyloxycarbamates de par leur stabilité nous ont permis de préparer des aziridines *via* la génération d'une espèce métallonitrène. En revanche, les acides hydroxamiques ou les hydroxamates *O*-substitués se sont révélés inertes ou trop instables et l'aziridine désirée n'a pas été observée. Toutefois, il semble qu'une addition oxydante d'un complexe de palladium dans le lien azote oxygène soit possible. Bien que la réactivité qui en a découlée ne nous intéressait pas, cette propriété pourrait donner lieu à la synthèse d'amides à partir des *N*-benzylhydroxamates.

L'utilisation des *N*-tosyloxycarbamates en milieu basique en présence de complexes de cuivre ou de rhodium permet la génération d'espèces métallonitrènes qui réagissent efficacement avec des oléfines pour donner les aziridines correspondantes. Cette réaction a été mise en œuvre aussi bien de façon intramoléculaire qu'intermoléculaire. Dans ce dernier cas, seul les complexes de cuivre se sont révélés suffisamment sélectifs. Parmi les dérivés préparés, seul le *N*-tosyloxycarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle a permis une stabilisation suffisante des intermédiaires pour permettre la formation et l'isolement d'aziridines. Les aziridines sont obtenues sous la forme d'amines protégées par un groupement trichloroéthoxycarbonyle qui peut être clivé aisément sous diverses conditions.

En outre, les conditions réactionnelles ne nécessitent pas d'opérer dans des conditions parfaitement anhydres ou sous une atmosphère inerte et l'isolement du produit ne nécessite que de simples opérations de filtrations. De plus, l'utilisation de dérivés d'iode hypervalent n'est pas nécessaire. Les complexes de cuivre II sont accessibles quantitativement, sont peu coûteux et indéfiniment stables à l'air et à température ambiante.¹⁷⁷

Bien que le mécanisme exact de cette transformation n'a pas fait l'objet d'études spécifiques, la formation d'un métallonitrène est probable. Le métallonitrène ainsi généré

réagit dans son état triplet, ce qui conduit à la perte de la stéréochimie des oléfines Z. Malgré la présence du catalyseur, un mécanisme non catalysé demeure possible.

Une étude préliminaire de la réaction en version énantiosélective a été réalisée. Les bis(oxazolines) se sont révélées les plus efficaces jusqu'à présent. Les excès obtenus demeurent cependant limités.

5.2. Perspectives

5.2.1. Modification du catalyseur et du réactif

La réaction d'aziridination catalysée par les complexes de cuivre-pyridine **84**, **85** ou le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ telle que décrite précédemment de préparer diverses aziridines. L'aziridination intramoléculaire fonctionne efficacement avec une variété de *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools allyliques. En revanche, lorsque des *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools homoallyliques sont employés, les aziridines sont obtenues avec de faibles rendements. De même les aziridinations intermoléculaires sont limitées aux dérivés du styrène. De plus, les styrènes comportant des groupements fortement électroattracteurs conduisent aux aziridines avec des rendements modérés. Le métallonitrène généré est relativement instable et atteint son état triplet rapidement. Le développement de catalyseurs plus spécifiques et plus actifs pourrait permettre de contourner les problèmes précédemment cités. L'augmentation de la solubilité des complexes employés peut également favoriser la réaction.

La préparation de catalyseurs cationiques dont le contre-ion est fortement dissocié pourrait donner des espèces métallonitrènes plus électrophiles et ainsi augmenter l'activité du catalyseur. Le tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate de sodium (NaBarF) permet notamment de générer des espèces cationiques où le contre-ion est particulièrement dissocié. Il devrait ainsi permettre d'obtenir des complexes très électrophiles tout en ayant une solubilité accrue.

Ces dernières années, les carbènes *N*-hétérocycliques sont devenus des ligands incontournables en catalyse. Buchwald suivi par Nolan et Pérez ont notamment décrit divers complexes stables de cuivre.¹⁷⁸ Des dérivés d'argent¹⁷⁹ ou d'or¹⁸⁰ ont par la suite été rapportés. Ils ont été appliqués dans diverses réactions dont des cyclopropanations. La présence du carbène confère au métal des propriétés spécifiques en raison de leur fort

caractère σ -donneur et faiblement π -accepteur ou de l'encombrement stérique généré. Des ligands comportant plusieurs carbènes hétérocycliques sont également possibles.¹⁸¹ En outre, divers carbènes *N*-hétérocycliques ont été rapportés qui comportent un ou plusieurs noyaux pyridines.¹⁸² Des catalyseurs de cuivre-pyridines comportants des *N*-hétérocycliques sont donc envisageables.

Dans le cas des réactions intermoléculaires, il semble que le groupement 2,2,2-trichloroéthyle permet de stabiliser l'intermédiaire métallonitrène, *via* une interaction de groupement voisin ainsi que Norrby et Scott l'ont postulé.^{90,91b} Le choix d'un groupement permettant de favoriser une telle interaction pourrait permettre d'obtenir un métallonitrène dont la durée de vie est plus longue et ainsi favoriser la réaction d'aziridination par rapport à la formation du carbamate. Il serait notamment possible d'employer des groupements de type éther (Figure 21). L'existence d'une interaction entre une base de Lewis et l'azote du métallonitrène (Scott) conjointement avec une interaction entre le métal et une seconde base de Lewis (Norrby) est également possible (Figure 21).

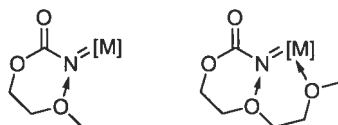
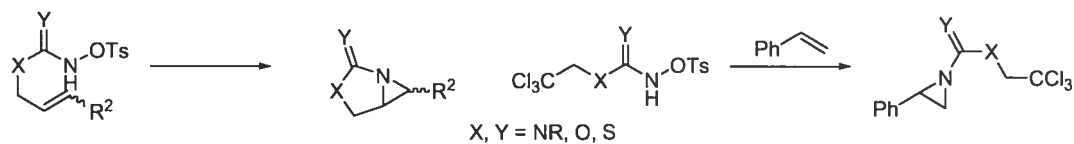


Figure 21 : Exemples d'interactions avec un groupement voisin

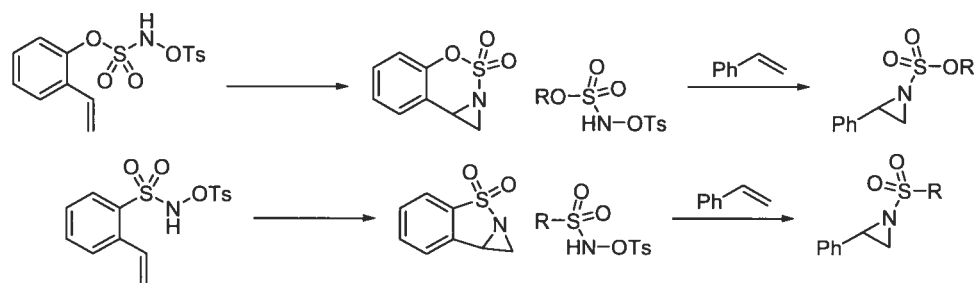
5.2.2. Précurseurs de métallonitrènes alternatifs

La génération des métallonitrènes à partir des *N*-tosyloxycarbamates a permis de préparer diverses aziridines protégées sous forme de carbamates. En faisant varier légèrement le carbonyle, il doit être possible de préparer une plus vaste gamme d'aziridines. Il doit notamment être possible de préparer des aziridines où l'azote fait partie d'une urée ou d'une guanidine. On peut aussi envisager l'utilisation de thiocarbonyles ou de thiocarbamates (Schéma 53).

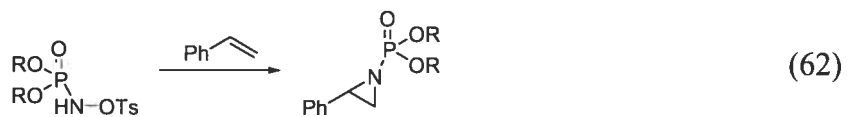
Schéma 53 : Variation des aziridines



D'autres variations fonctionnelles sont possibles. Les précurseurs traditionnels des métallonitrènes sont les sulfamates et les sulfonamides. Il doit être possible de préparer des hydroxylamines *N,O*-disubstituées permettant de générer les mêmes métallonitrènes (Schéma 54).

Schéma 54 : Hydroxylamines *N,O*-disubstituées, précurseurs de métallonitrènes

Récemment, Zhang a rapporté que le DPPA en présence de Co(TTP) permet de générer un métallonitrène après perte de N_2 .⁴⁶ De même, il doit être possible de préparer une hydroxylamine permettant de générer un métallonitrène équivalent (Équation 62).

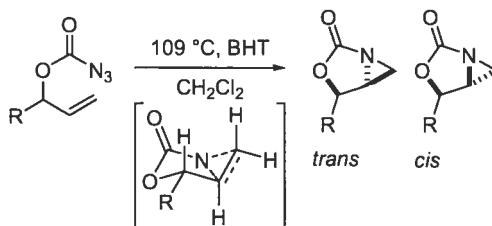


5.2.3. Réactions catalytiques diastéréo- et énantiosélectives

Une approche énantiosélective de la réaction d'aziridination a été envisagée cependant, une étude de l'influence d'un centre stéréogène est également à réaliser. Bien que la réaction fonctionne avec des alcools secondaires, le substrat envisagé ne permet pas d'analyser l'influence de ce centre stéréogène. Il serait notamment intéressant d'employer les aziridines décrites par Bergmeier *et al.* qui ont obtenu des diastéréosélectivités

modérées à excellentes (*trans:cis* 1:0 à 3:1).¹⁸³ Les sélectivités observées ont été rationalisées *via* un état de transition de type chaise (Schéma 55).

Schéma 55 : Aziridinations d'azidoformiates diastéréosélectives



Les ligands les plus traditionnels n'ont pas permis d'obtenir des énantiosélectivités élevées. Toutefois, d'autres familles n'ont pas encore été testées. Les sulfoxymines chirales¹⁸⁴ pourraient permettre d'améliorer les énantiosélectivités obtenues jusqu'à présent. Ce type de ligand n'a certes pas été appliqué aux réactions d'aziridation ou, à défaut, aux réactions de cyclopropanation.

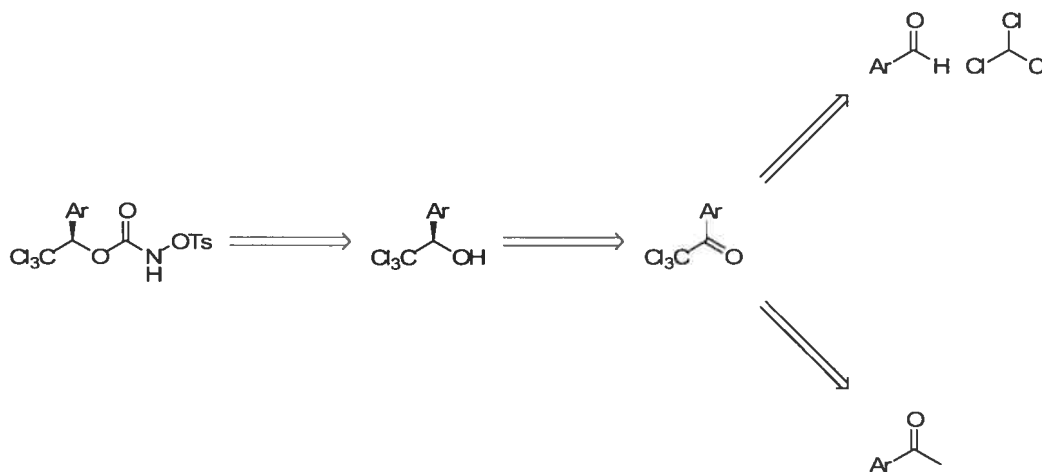
Parmi les ligands décrits lors de réactions de cyclopropanation catalytique énantiosélective, plusieurs familles de ligands pourraient être utilisées en aziridation. Les semicorrines décrites par Pfaltz¹⁸⁵ permettent généralement de bonnes sélectivités. Nous avons précédemment montré que les complexes de cuivre-pyridine sont de bons catalyseurs. Divers ligands dérivant de pyridine, de bipyridines ou de tripyridines ont été décrits. Les premiers exemples ont été décrits par Katsuki.¹⁸⁶ Kwong a peu après rapporté l'utilisation de Bis(pyridines) chirales.¹⁸⁷ Plus récemment, Kwong a décrit l'utilisation de pyridines chirales permettant des cyclopropanations énantiosélectives efficaces¹⁸⁸ en utilisant des ligands préparés initialement par Zelewsky.^{189,190} Kočovský *et al.* ont simultanément décrit des complexes de cuivre, de molybdène et de palladium.¹⁹¹

Fu a rapporté un bis(azaférocène) dérivant du pyrrole permettant de bonnes énantiosélectivités lors de réactions de cyclopropanation catalysée par le cuivre et de réactions d'insertion intermoléculaire d'un carbène dans un lien O-H.¹⁹² Les trisoxazolines forment une autre famille de ligands possibles qui a été essentiellement développée par Tang.¹⁹³ Gade les a appliquées aux réactions de cyclopropanation.¹⁹⁴

Récemment, une collaboration entre Dauban, Dodd, Müller et Fruit a conduit à une réaction d'insertion diastéréosélective dans des liens C-H catalysée par des complexes de

rhodium chiraux. La réaction utilise un sulfonimidamide chiral. Lorsque les centres stéréogènes du catalyseur et du réactif forment un cas *match*, de bonnes diastéréosélectivités sont obtenues pour des insertions en position benzylique (80 à >99% de).¹⁹⁵ La synthèse d'un *N*-hydroxycarbamate chiral employé conjointement avec un complexe de cuivre chiral pourrait permettre d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 56).

Schéma 56 : Préparation d'un *N*-tosyloxycarbamate chiral



Le *N*-tosyloxycarbamate chiral doit comporter un centre stéréogène en α de la fonction carbamate. La chaîne doit, en outre, permettre un biais chiral suffisant par rapport au groupement trichlorométhyle. Il doit aussi être inerte dans les conditions réactionnelles. Un groupement aromatique paraît donc adapté. La formation du *N*-tosyloxycarbamate provient de l'alcool secondaire chiral correspondant, lequel est obtenu *via* une réduction énantiosélective de la cétone correspondante. La trichloroacétophénone peut être obtenue en deux étapes à partir d'un aldéhyde aromatique et du chloroforme ou à par chloration d'une méthylcétone aromatique.¹⁹⁶ La réduction de la cétone a été rapportée avec des énantiosélectivités supérieures à 99%.^{196a}

5.2.4. Étude du mécanisme de la réaction d'aziridination

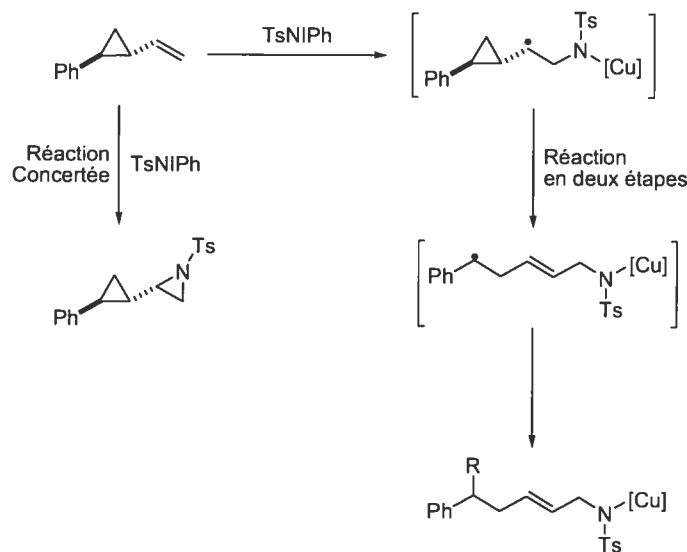
Le mécanisme proposé dans cet ouvrage postule la génération *in situ* d'une espèce métallonitrène qui réagit dans son état triplet avec des oléfines pour donner les aziridines

correspondantes. Toutefois, les hypothèses formulées doivent être validées expérimentalement.

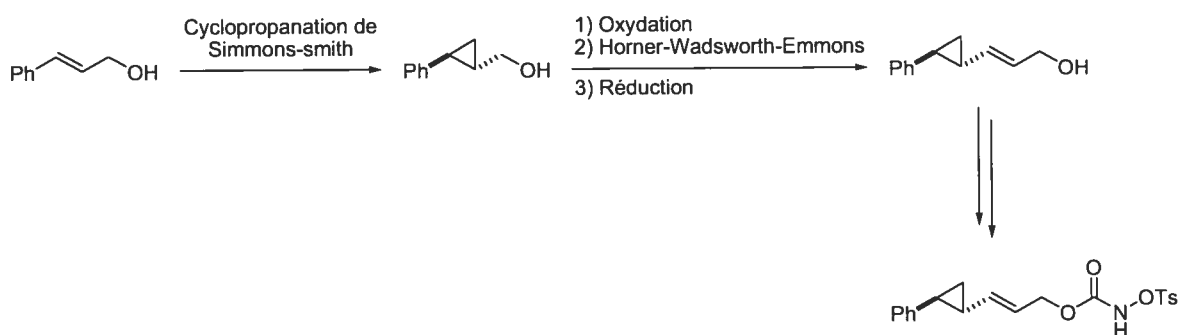
L'obtention d'une structure RX du métallonitrène notamment confirmerait sans ambiguïté le mécanisme proposé. Cependant, en raison de la réactivité des métallonitrènes, obtenir des cristaux suffisamment stables pour permettre l'analyse est difficile.

Afin de prouver la présence d'un intermédiaire radicalaire, Evans a proposé l'emploi du *trans*-2-phényl-1-vinylcyclopropane (Schéma 57).^{58b} Le cyclopropane permet de piéger le radical formé au cours de la réaction, indiquant ainsi si la réaction passe par un mécanisme concerté ou non.

Schéma 57 : Utilisation du *trans*-2-phényl-1-vinylcyclopropane



Ainsi, il serait possible de concevoir un réactif permettant de reproduire cette expérience. Un tel réactif pourrait être aisément préparé à partir de l'alcool (*E*)-cinnamique en quelques étapes. Une réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith asymétrique ou non conduirait au *trans*-(2-phénylcyclopropyl)méthanol. Après une oxydation de l'alcool en aldéhyde, une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons et une réduction l'alcool allylique désiré serait obtenu. Par la suite, le *N*-tosyloxycarbamate pourrait être obtenu selon la procédure présentée précédemment (Schéma 58).

Schéma 58 : Préparation du *N*-tosyloxycarbamate de (*E*)-3-(2-phénylcyclopropyl)allyle

5.2.5. Synthèse de sulfilimines et sulfoxymines

Les sulfoxymines font l'objet depuis quelques années de nombreuses études. Plusieurs méthodes de synthèses ont été décrites.¹⁹⁷ Les sulfoxymines sont employées comme ligands chiraux dans diverses réactions.^{197b} Des réactions de Diels-Alder énantiosélectives ont par exemple été développées.¹⁸⁴ Les sulfoxymines chirales ont aussi été employées comme ligands dans des réactions de Mukaiyama catalytiques énantiosélectives.¹⁹⁸ Les sulfoxymines ont aussi été appliquées lors de réactions d'addition sur des complexes π -allyles.^{184e}

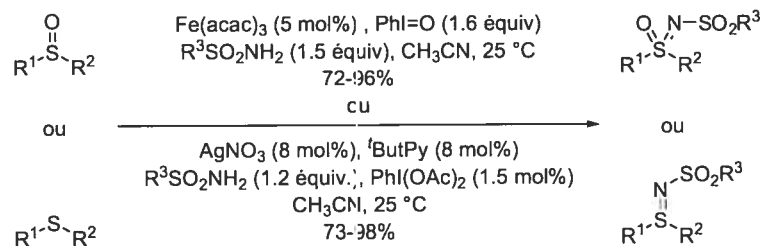
Les sulfoxymines sont préparées à partir des dérivés sulfoxydes ou des sulfilimines correspondants. L'amination est réalisée en utilisant de l'azoture de sodium et de l'acide sulfurique au reflux du CHCl3.¹⁹⁹ Il s'agit là de conditions hasardeuses en raison de la formation d'acide hydrazoïque. L'oxydation des sulfilimines peut être réalisée en utilisant par exemple l'hypochlorite de sodium.²⁰⁰ Les énantiomères de la sulfoxyimine ainsi obtenue peuvent alors être séparés efficacement par précipitation sélective des sels formés avec l'acide 10-camphorsulfonique.²⁰¹

La simplicité avec laquelle les sulfoxymines peuvent être obtenues sous forme énantio-pures et leurs utilisations dans des réactions catalytiques énantiosélectives nécessitent des méthodes de synthèse efficaces des sulfilimines ou des réactions d'amination des sulfoxydes moins hasardeuses. Récemment, plusieurs groupes ont rapporté que les métallonitrènes permettent la préparation de sulfilimines et de sulfoxymines à partir respectivement de sulfures et de sulfoxydes.

Le premier exemple a été décrit par Kwart et Kahn en 1967.²⁰² Récemment, Bolm *et al.* ont rapporté la préparation de sulfilimines et sulfoxymines en utilisant la génération *in*

situ de métallonitrènes à partir de sulfonamides.²⁰³ Ils ont montré que le Fe(acac)₃ ou le complexe formé à partir de la 4,4',4''-tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpyridine (tBu₃tPy) et de AgNO₃ sont des catalyseurs efficaces pour réaliser cette réaction (Schéma 59).

Schéma 59 : Préparation de sulfilimines et de sulfoxymines



Les complexes organométalliques typiquement employés dans les réactions mettant en jeu des métallonitrènes ont également été rapportés pour cette transformation.^{197a}

Les sulfilimines et sulfoxymines préparées selon les méthodologies précédentes possèdent un azote protégé par un groupement sulfonyle. L'application des *N*-tosyloxycarbamates permettrait d'obtenir ces dérivés avec un atome d'azote protégé sous forme d'un carbamate.

PARTIE EXPERIMENTALE

Notes Générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 110 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.²⁰⁴ Les solvants usuels sont de qualité ACS et proviennent de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie) à l'exception du pentane et du 1,2-dichloroéthane.

Tous les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka and Riedel-de Haën et Matrix Scientific et sont de qualité *reagent*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire. Le carbonate de potassium a été réduit une poudre fine avant utilisation. Les solvants et réactifs suivants ont été purifiés avant utilisation selon la méthode décrite ci-dessous :

Acétone	séchée sur tamis moléculaire puis distillée sous atmosphère inerte
Pyridine	distillée sur CaH ₂
Triéthylamine	distillée sur CaH ₂

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F₂₅₄, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄), solution aqueuse d'acide phosphomolibdique (PMA), solution de ninhydrine dans le *n*-butanol, solution de vanilline dans l'éthanol. Les chromatographies sur colonne de type *flash* ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still²⁰⁵ en utilisant un gel de

silice de la compagnie Silicycle, caractéristique : 40-63 μm ou 230-240 mesh, diamètre des pores 60 Å et aire spécifique 500 m^2/g . L'hexane et l'acétate d'éthyle utilisés comme éluant lors des chromatographies proviennent de chez EMD Chemicals Inc. et sont de qualité *Omnisolv*.

Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H , ^{13}C et ^{19}F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz), ARX-400 (400 MHz, 100 MHz) et AV-400 (400 MHz, 100 MHz, 377 MHz) avec un découplage proton complet dans le cas du ^{13}C . Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres ^1H et ^{13}C . L'acide trifluoroacétique (-78.5 ppm) sert de référence pour les spectres de ^{19}F . L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de sa ou de ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY. Tous les rapports diastéréoisomériques et les conversions déterminés par RMN ^1H l'ont été sans qu'il y ait de manipulation statistique du FID (*Gaussian* ou *Exponential Window Function*).

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC/MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 6890 *series GC System*, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 *series injector* et d'un détecteur de masse HP 5973 *Mass Selective Detector* à ionisation EI (Electron Impact). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 2

mL/min. Dans tous les cas, les résultats sont rapportés de la façon suivante : type de colonne, température et temps de rétention.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Hewlett Packard 1100 muni d'une pompe à gradient quaternaire avec un détecteur UV à iode. Les valeurs sont rapportées selon : le type de colonne, le débit d'élution, l'éluant et le temps de rétention (T_r).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Perkin-Elmer Spectrum One équipé d'un ATR Golden Gate Diamond. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 1.0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masses de haute résolution ont été obtenus sur un LC/MSD TOF Time-of-Flight Mass Spectrometer System d'Agilent Technologies avec une ESI (*electron Spray Ionization*) comme source d'ionisation par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

Procédures générales

Tableau 9 : Application de la méthode de Reddy à l'acide 12

L'acide benzoïque **12** (176 mg, 1.0 mmol) est dissout dans de l'éther (3 mL) à 0 °C. La NMM (0.12g , 0.13 mL, 1.2 mmol) est ajoutée suivie par le chloroformiate (1.2 mmol). L'agitation est maintenue 2 h à 0 °C. Le milieu réactionnel est alors filtré sur une solution de NH₂OH dans MeOH (préparée à partir de NH₂OH·HCl (104 mg, 1.5 mmol), NaOH (60 mg, 1.5 mmol) dans MeOH (1 mL)). Le milieu réactionnel est agitée pendant 24 h, puis concentré. Le résidu est repris dans 5% MeOH/DCM et filtré sur silice. Le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminées par RMN ¹H (analyse des résonance des protons de l'acide et des résidus alkyles des chloroformiates introduits).

Tableau 12 : Déprotection du *O*-benzylhydroxamate 19

Entrées 1-4

L'hydroxamate **19** (134 mg, 0.5 mmol) est dissout dans du DCM (2 mL) et MeOH (1 mL). La dispersion de Pd considérée (0.01 mmol de Pd) est ajoutée. Le ballon est purgé avec H₂ et une pression positive de H₂ est maintenue pendant 2 h. Le milieu réactionnel est filtré sur celite[®] et le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminées par RMN ¹H (analyse des résonance des protons de l'oléfine, de la chaîne alkyle et les protons du CH₂ de la fonction benzylhydroxamate).

Entrées 5-7

L'hydroxamate **19** (134 mg, 0.5 mmol) est dissout dans du DCM (4 mL) et MeOH (2 mL). La dispersion de Pd considérée (0.01 mmol de Pd) est ajoutée, suivie par le cyclohexène (1.7 g, 2.1 mL, 20.7 mmol). L'agitation est maintenue pendant 40 h. Le milieu réactionnel est filtré sur celite[®] et le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminées par RMN ¹H (analyse des résonance des protons de l'oléfine, de la chaîne alkyle et les protons du CH₂ de la fonction benzylhydroxamate),

Entrées 8-9

Une suspension de l'hydruure de silicium considérée (0.75 mmol), de Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.025 mmol) et de Et₃N (5 mg, 100 µL, 0.05 mmol) dans du DCM (1 mL) est agitée à 25 °C pendant 15 min. Une solution de L'hydroxamate **19** (134 mg, 0.5 mmol) dans du DCM (1 mL) est alors introduite. Après 72 h, le milieu réactionnel est filtré sur celite[®] et le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminées par RMN ¹H (analyse des résonance des protons de l'oléfine, de la chaîne alkyle et les protons du CH₂ de la fonction benzylhydroxamate),

Entrée 10

L'hydroxamate **19** (134 mg, 0.5 mmol) est dissout dans du THF (3.5 mL) et MeOH (1.7 mL). K₂CO₃ (138 mg, 1.0 mmol) est ajouté et l'agitation est maintenue pendant 72 h. H₂O (5 mL) est ajoutée et la solution est extraite avec du DCM (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées.

Les produits présents dans le mélange brut sont déterminées par RMN ¹H (analyse des résonance des protons de l'oléfine, de la chaîne alkyle et les protons du CH₂ de la fonction benzylhydroxamate),

Entrée 11

L'hydroxamate **19** (134 mg, 0.5 mmol) est dissout dans du DCM (1 mL) à -10 °C. Une solution de BCl₃ 1 N dans le DCM (0.4 ml, 0.4 mL) est ajoutée et l'agitation est maintenue pendant 1 h à -10 °C puis 24 h à 25 °C. Le milieu réactionnel est filtré sur celite[®] et le filtrat est concentré.

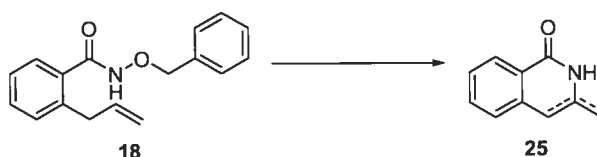
Les produits sont déterminés par RMN ¹H (analyse des résonance des protons de l'oléfine, de la chaîne alkyle et des protons du CH₂ de la fonction benzylhydroxamate),

Tableau 13 : Premiers essais avec l'acide benzohydroxamique

L'acide benzohydroxamique (137 mg, 1.0 mmol), le catalyseur (0.05 mmol) et la triphénylphosphine (26 mg, 0.1 mmol) sont dissous dans du THF à 25 °C. L'acrylate de méthyle (103 mg, 0.11 mL, 1.2 mmol) est introduit et la solution est portée à la température

considérée. Après 48 h, le milieu réactionnel est filtré sur celite[®] et le filtrat est concentré. La conversion (substrat/produit) est déterminée par RMN ¹H.

Équation 41 : 2-(benzyloxy)-3,4-dihydro-3-méthylèneisoquinolin-1(2H)-one (25)



Du Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol), du tamis moléculaire 3 Å (500 mg) et de la pyridine (16 mg, 16 µL, 0.2 mmol) sont dissous dans du benzène (10 mL). le ballon est purgé avec O₂ et la température est portée à 80 °C sous une atmosphère positive de O₂. L'hydroxamate **19** (267 mg, 1.0 mmol) est introduit et l'agitation est maintenue pendant 16 h. Une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction indique une conversion de 50%.

25 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 17.1 min).

18 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 17.0 min).

Tableau 14 : Réaction catalytique de 18 en présence de complexes de palladium

Tableau 15 : Réaction de 18 catalysée par des métaux de transition

2-Allylbenzanamide

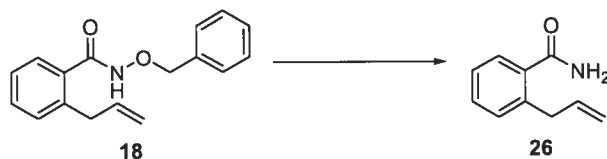
L'hydroxamate **18** (135 mg, 0.5 mmol) est dissout dans le solvant considéré (5 mL) à 25 °C. Le catalyseur (5 mg, 0.025 mmol), la triphénylphosphine (13 mg, 0.05 mmol), puis Et₃N (0.05 g, 60 µL, 0.5 mmol) sont introduits. Le milieu est porté à la température requise et agité pendant 24 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

18 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 17.0 min).

26 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 13.5 min).

Benzaldéhyde (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 4.6 min).



L'hydroxamate **18** (135 mg, 0.5 mmol) est dissout dans du DCM anhydre (5 mL) à 25 °C. Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.025 mmol) et PPh₃ (13 mg, 0.05 mmol) sont introduits successivement. Et₃N (0.05 g, 60 µL, 0.5 mmol) est alors ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C, puis est filtré sur Celite[®]. La Celite[®] est extraite avec du DCM et le filtrat est concentré. **26** (41 mg, 52%) est obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie sur colonne de silice (50% AcOEt/hexanes).



L'acide **12** (4.05 g, 25.0 mmol) et HoBt·H₂O (4.05g, 30.0 mmol) sont dissous dans CH₃CN (125 mL) à 25 °C. DIPCDI (3.79 g, 4.7 ml, 30.0 mmol) puis une solution aqueuse de NH₄OH à 8.99 N (6.75 g, 22 mL, 192.5 mmol) sont introduites successivement et la température est portée à 80 °C pendant 16 h. Après retour à 25 °C, HCl 1.2 N (50 mL) est ajouté. La solution est extraite avec du DCM (4*150 mL). Les fractions organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. **26** (2.37g, 59 %) est obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (50% AcOEt/hexanes).

R_f 0.45 (50% AcOEt/hexanes); pf 125-127 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H, H⁶_{arom}), 7.38 (td, *J* = 8, 1 Hz, 1H, H⁴_{arom}), 7.29-7.22 (m, 2H, H³_{arom}, H⁴_{arom}), 6.30 (s (br), 1H, NH₂), 6.04 (ddt, *J* = 16, 10, 6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.96 (s (br), 1H, NH₂), 5.09 (dq, *J* = 10, 2 Hz, 1H, CH=CH₂-*cis*), 5.01 (dq, *J* = 17, 2 Hz, 1H, CH=CH₂-*trans*), 3.62 (dt, *J* = 6, 2 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 137.5, 135.2, 130.5, 130.3, 127.4, 126.2, 116.1, 37.4; IR (neat) 3382, 3185, 3030, 1644, 1386, 1137, 911, 766. 656 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₀H₁₂NO [M+H]⁺: 162.09134; trouvé:

162.09159; Analyse GC/MS HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 13.5 min.

Tableau 16 : Effet des ligands avec le Pd(OAc)₂

Le catalyseur (0.025 mmol), le ligand (0.05 mmol) et l'hydroxamate **18** (134 mg, 0.5 mmol) sont dissous dans du DCM (5 mL) à 25 °C. Et₃N (0.05 g, 60 µL, 0.5 mmol) est alors introduite. Le milieu est agité à 25 °C pendant 24 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

18 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 17.0 min).

26 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 13.5 min).

Benzaldéhyde (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 4.6 min).

Tableau 17 : Variation des ligands avec le [PdCl(allyl)]₂

Le catalyseur (0.013 mmol), le ligand (0.075 mmol) et l'hydroxamate **18** (134 mg, 0.5 mmol) sont dissous dans du DCM (5 mL) à 25 °C. ^tBuOK (56 mg, 0.5 mmol) est alors introduit. Le milieu est agité à 50 °C pendant 24 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

18 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 17.0 min).

26 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 13.5 min).

Benzaldéhyde (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 4.6 min).

Dans le cas des entrées 5 et 6, le complexe est préparé à 80 °C avant l'ajout de l'hydroxamate **18**.

Tableau 18 : Tableau 19 et Tableau 20 : Réaction de 21 en présence de [PdCl(allyl)]₂ et de divers ligands

Le catalyseur (0.03 mmol), le ligand (0.09 mmol) et la base (1.2 mmol) sont dissous dans le solvant considéré (5 mL) à 25 °C. Le milieu est porté à 50 °C pendant 30 min, puis l'hydroxamate **21** (154 mg, 0.6 mmol) est introduit. L'agitation et la température sont maintenues pendant 24 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

21 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 12.8 min).

Tableau 21 : Réaction de 21 en présence de complexes de cuivre

Le catalyseur (0.1 mmol), le tamis moléculaire 4 Å (300 mg) et Et₃N (0.20 g, 0.28 mL, 2.0 mmol) sont dissous dans le solvant considéré (5 mL) à 25 °C. L'hydroxamate **21** (249 mg, 1.0 mmol) est introduit et le milieu est porté à la température considérée. L'agitation et la température sont maintenues pendant 24 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

21 (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 12.8 min).

Tableau 22 et Tableau 23 : Réactions de l'hydroxamate 28

Le catalyseur (0.05 mmol) et la base (2.0 mmol) sont dissous dans le solvant considéré (5 mL) à 25 °C. L'hydroxamate **28** (249 mg, 1.0 mmol) est introduit et le milieu est agité pendant 24 h à la température indiquée. Le milieu réactionnel est filtré sur celite® et le filtrat est concentré.

Les conversions (substrat/produit) sont déterminées par analyse RMN ¹H (analyse des protons vinyliques, allyliques et en α de l'hydroxamate).

Tableau 24 : Réaction de 29 en présence d'un complexe palladium

Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol) et la triphénylphosphine (26 mg, 0.1 mmol) sont dissous dans le solvant considéré (10 mL) à 25 °C. L'acylhydroxamate **29** (179 mg, 1.0 mmol) et la

base aminée (1.0 mmol) et le styrène (0.10 g, 0.11 mL, 1.0 mmol) sont introduits le milieu est porté à la température considérée. L'agitation et la température sont maintenues pendant 48 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

Phénylisocyanate dérivé de **29** (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 4.5 min).

Tableau 25 : Réaction de 29 en présence divers métaux et bases

Le catalyseur (0.1 mmol), le tamis moléculaire 4 Å (300 mg) et l'acylhydroxamate **29** (179 mg, 1.0 mmol) sont dissous dans le DCM (10 mL) à 25 °C. La base (2.0 mmol) et le styrène (0.20 g, 0.23 mL, 2.0 mmol) sont introduits et l'agitation est maintenue pendant 48 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

Phénylisocyanate dérivé de **29** (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 4.5 min).

Tableau 26 : Réaction de 30 en présence de complexes de cuivre et de rhodium

Le catalyseur (0.1 mmol), le tamis moléculaire 4 Å (300 mg) et l'acylhydroxamate **30** (219 mg, 1.0 mmol) sont dissous dans le DCM (10 mL) à 25 °C. La base (2.0 mmol) et le styrène (0.20 g, 0.23 mL, 2.0 mmol) sont introduits et l'agitation est maintenue pendant 48 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

Phénylisocyanate dérivé de **30** (HP 5MS ; 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C ; 8.6 min).

Dans le cas des entrées 4-6, 0.05 mmol de catalyseur sont employés.

Tableau 27 : Réaction de 30 en présence du palladium ou du nickel

Le catalyseur (0.10 mmol), La triphénylphosphine (39 mg, 0.15 mmol) sont dissous dans le DCM (10 mL) à 25 °C. La température est portée à 45 °C pendant 30 min. À 25 °C, l'acylhydroxamate **30** (219 mg, 1.0 mmol) et la base (2.0 mmol) sont introduits et l'agitation est maintenue pendant 48 h.

Les conversions (substrat/produit) ont été déterminées par une analyse GC/MS d'un aliquot de la réaction.

Phénylisocyanate dérivé de **30** (HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 8.6 min).

Tableau 30 : Optimisation du solvant**3-Phénylprop-2-ényloxy-carbonylamine (67)²⁰⁶**

Le *N*-tosyloxy-carbamate **54** (347 mg, 1.0 mmol), K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol) et le Rh₂(OAc)₄ (22 mg, 0.05 mmol) sont dissous dans le solvant considéré (10 mL) à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les conversions (substrat/produits) et les ratios (aziridine/carbamate) sont déterminés par RMN ¹H (intégration des protons des oléfines (6.55 ppm, 1H et 6.06 ppm, 1H pour le *N*-tosyloxy-carbamate **54** ; 6.67 ppm, 1H et 6.31 ppm, 1H pour le carbamate **67**), des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O (4.66 ppm, 2H pour le *N*-tosyloxy-carbamate **54** ; 4.75 ppm, 2H pour le carbamate **67** ; 4,61 ppm, 1H et 4,51 ppm, 1H pour l'aziridine **66**) et des protons de l'aziridine **66** (3.36 ppm, 1H et 3.23, 1H)).

67 : R_f 0.25 (40% EtOAc/hexanes); pf 116-118 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.39 (m, 2H, H²_{arom}), 7.37-7.32 (m, 2H, H³_{arom}), 7.31-7.26 (m, 1H, H⁴_{arom}), 6.67 (d, J = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.31 (dt, J = 16, 6 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.90 (s, (br) 1H, NH₂), 4.75 (dd, J = 6, 1 Hz, 2H, PhCH=CHCH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.7, 136.1, 133.7, 128.4 (2C), 127.9, 126.4 (2C), 123., 65.5; IR (neat) 3413 (br), 3329 (br), 3263 (br), 3202 (br),

3029, 1683, 1626, 1600, 1408, 1341, 1324, 1049, 969, 745, 693 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 178.0862; trouvé: 178.0867.

Tableau 31 : Optimisation

Tableau 32 : Optimisation de la stoechiométrie du catalyseur

Le *N*-tosyloxycarbamate **54** (347 mg, 1.0 mmol), K_2CO_3 (692 mg, 5.0 mmol) et le dimère de Rhodium (*x* mmol) sont dissous dans l'acétone (10 mL) à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré. Les conversions (substrat/produits) et les ratios (aziridine/carbamate) sont déterminés par RMN ^1H (intégration des protons des oléfines (6.55 ppm, 1H et 6.06 ppm, 1H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 6.67 ppm, 1H et 6.31 ppm, 1H pour le carbamate **67**), des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH_2O (4.66 ppm, 2H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 4.75 ppm, 2H pour le carbamate **67** ; 4,61 ppm, 1H et 4,51 ppm, 1H pour l'aziridine **66**) et des protons de l'aziridine **66** (3.36 ppm, 1H et 3.23, 1H)).

Tableau 33 : Optimisation de la base

Le *N*-tosyloxycarbamate **54** (347 mg, 1.0 mmol), la base (*x* mmol) et le dimère de Rhodium (22 mg, 0.05 mmol) sont dissous dans l'acétone (10 mL) à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré. Les conversions (substrat/produits) et les ratios (aziridine/carbamate) sont déterminés par RMN ^1H (intégration des protons des oléfines (6.55 ppm, 1H et 6.06 ppm, 1H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 6.67 ppm, 1H et 6.31 ppm, 1H pour le carbamate **67**), des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH_2O (4.66 ppm, 2H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 4.75 ppm, 2H pour le carbamate **67** ; 4,61 ppm, 1H et 4,51 ppm, 1H pour l'aziridine **66**) et des protons de l'aziridine **66** (3.36 ppm, 1H et 3.23, 1H)).

Tableau 36 : Optimisation du catalyseur

Tableau 37 : Emploi de complexes de cuivre

Le *N*-tosyloxycarbamate **54** (347 mg, 1.0 mmol), K₂CO₃ (692, 5.0 mmol) et le catalyseur (0.1 mmol) sont dissous dans l'acétone (10 mL) à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les conversions (substrat/produits) et les ratios (aziridine/carbamate) sont déterminés par RMN ¹H (intégration des protons des oléfines (6.55 ppm, 1H et 6.06 ppm, 1H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 6.67 ppm, 1H et 6.31 ppm, 1H pour le carbamate **67**), des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O (4.66 ppm, 2H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 4.75 ppm, 2H pour le carbamate **67** ; 4,61 ppm,1H et 4,51 ppm,1H pour l'aziridine **66**) et des protons de l'aziridine **66** (3.36 ppm, 1H et 3.23, 1H)).

Dans le cas du Tableau 37, entrée 5, 5 mol% du complexe **84** sont employés.

Tableau 38 : Réaction d'aziridination en présence d'un excès de pyridine

Le *N*-tosyloxycarbamate **57** (187 mg, 0.5 mmol), K₂CO₃ (346 mg, 2.5 mmol) et le complexe **84** (0.025 mmol) sont dissous dans l'acétone (10 mL) à 25 °C. Prés 30 min un aliquot (1 mL) est prélevé et repris dans CHCl₃ (2 mL). La solution hétérogène est centrifugée pendant 5 min, puis la solution est transférée dans un vial et concentrée. Le résidu est repris dans CHCl₃ (0.5 mL) et filtré sur silice en utilisant CHCl₃ comme éluant, puis le filtrat est concentré.

La conversion (*N*-tosyloxycarbamate **57**/aziridine **71**) est déterminée par RMN ¹H (intégration des protons des oléfines (5.75 ppm, 1H et 5.41 ppm, 1H pour le *N*-tosyloxycarbamate **57**) et des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O (4.43 ppm, 2H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 4.39-4.35 ppm, 2H pour l'aziridine**71**))

Tableau 39 : Diminution de la quantité de catalyseur

Le *N*-tosyloxycarbamate (1.0 mmol), K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol) et Le complexe **84** (x mmol) sont dissous dans l'acétone (20 mL) à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h. Du DCM (20 mL) est ajouté et la solution est filtrée sur Celite[®]. La Celite[®] est extraite

avec du DCM (3*20 mL). Le filtrat est concentré et est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant EtOAc/hexanes comme éluant.

Tableau 42 : Essais préliminaires

Tableau 43 : Autres complexes

Le *N*-hydroxycarbamate **41** (193 mg, 1.0 mmol), K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol), *p*-TsCl (190 mg, 1.0 mmol) et le catalyseur (0.1 mmol) sont dissous dans le solvant considéré (10 mL) à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminés par RMN ¹H (analyse des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O, des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

Tableau 44 : Aziridinations catalytiques en présence de tamis moléculaire

Le *N*-hydroxycarbamate **41** (193 mg, 1.0 mmol), K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol), *p*-TsCl (190 mg, 1.0 mmol), le catalyseur (0.1 mmol) et du tamis moléculaire 4 Å (300 mg) sont dissous dans du DME (10 mL) à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminés par RMN ¹H (analyse des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O, des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

Tableau 45 : Aziridinations catalytiques en absence de tamis moléculaire

Le *N*-hydroxycarbamate **41** (193 mg, 1.0 mmol), K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol), *p*-TsCl (190 mg, 1.0 mmol) et le catalyseur (0.1 mmol) sont dissous dans du DME (10 mL) à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

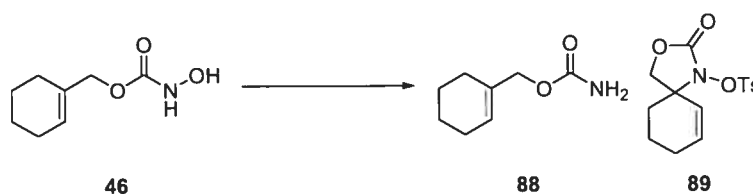
Les ratios (**41**/**54**/aziridine/carbamate) sont déterminés par RMN ¹H (intégration des protons des oléfines (6.65 ppm, 1H et 6.26 ppm pour le *N*-hydroxycarbamate **41** ; 6.55 ppm, 1H et 6.06 ppm, 1H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 6.67 ppm, 1H et 6.31 ppm, 1H pour

le carbamate **67**), des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH_2O (4.80 ppm, 2H pour le *N*-hydroxycarbamate **41** ; 4.66 ppm, 2H pour le *N*-tosyloxycarbamate **54** ; 4.75 ppm, 2H pour le carbamate **67** ; 4,61 ppm, 1H et 4,51 ppm, 1H pour l'aziridine **66**) et des protons de l'aziridine **66** (3.36 ppm, 1H et 3.23, 1H)).

Équation 49

Cyclohexènylmethyl carbamate (**87**)^{84,85}

1-[[4-Méthylphenyl)sulfonyl]oxy]-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-2-one (**88**)



46 (171 mg, 1.0 mmol), *p*-TsCl (380 mg, 2.0 mmol), K_2CO_3 (692 mg, 5.0 mmol) et $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (36 mg, 0.1 mmol) sont dissous dans 10 mL de DME à 25 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h puis le milieu réactionnel est filtré sur Celite[®]. La Celite[®] est extraite avec du DCM et le filtrat est concentré. **87** et **88** obtenus sous forme d'un mélange équimolaire par RMN ¹H. **87** et **88** sont séparés par chromatographie flash sur colonne de silice (5% AcOEt/Hexanes-35% AcOEt/hexanes).

87 : R_f 0.41 (40% EtOAc/hexanes); pf 96-97 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (s (br), 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.89 (s (br), 2H, NH_2), 4.41 (s, 2H, CH_2O), 2.07-1.93 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), 1.67-1.60 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$), 1.60-1.50 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 133.0, 126.0, 69.4, 25.6, 24.8, 22.2, 22.0; IR (neat) 3426, 3329, 3267, 3207, 2927, 2857, 1683, 1609, 1437, 1415, 1350, 1331, 1059, 1045 cm^{-1} .

88 : R_f 0.28 (30% EtOAc/hexanes); ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 8 Hz, 2H, H^2_{arom}), 7.35 (d, J = 8 Hz, 2H, H^3_{arom}), 6.07 (dt, J = 10, 4 Hz, 1H, $\text{CCH}=\text{CHCH}_2$), 5.58 (d, J = 10 Hz, 1H, $\text{CCH}=\text{CHCH}_2$), 4.08 (d, J = 9 Hz, 1H, CH_2O), 3.99 (d, J = 8.53 Hz, 1H, CH_2O), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.27-1.84 (m, 4H, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}$), 1.66 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}$); ¹³C

RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 146.1, 135.8, 130.8, 129.6 (4C), 77.1, 70.7, 64.8, 64.0, 24.0, 21.7, 19.1; IR (neat) 2925, 1802, 1597, 1450, 1385, 1194, 1180, 1058, 760 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₂H₁₈NO₂Na [M+Na]⁺: 346.07196; trouvé: 346.07186.

Tableau 46 : Aziridinations en un seul pot, essais de catalyseur

L'alcool allylique (134 mg, 1.0 mmol) est dissout dans du benzène (10 mL) à 25 °C. L'isocyanate de chlorosulfonyle (141 mg, 87 μ L, 1.0 mmol) est ajouté et l'agitation est maintenue pendant 3 h. Le catalyseur (0.1 mmol) et K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol) sont introduits et l'agitation est maintenue pendant 24 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré. Les produits sont déterminés par RMN ¹H (analyse des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O, des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

Tableau 47 : Aziridinations en un seul pot, catalyseurs de transfert de phase.

L'alcool allylique (134 mg, 1.0 mmol) est dissous dans du benzène (10 mL) à 25 °C. L'isocyanate de chlorosulfonyle (141 mg, 87 μ L, 1.0 mmol) est ajouté et l'agitation est maintenue pendant 3 h. Le catalyseur (0.1 mmol) et K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol) sont introduits et l'agitation est maintenue pendant 24 h et le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminés par RMN ¹H (analyse des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O, des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

Tableau 48 : Essais préliminaires

2,2,2-Trichloroéthylcarbamate (94)

2,2,2-Trifluoroéthylcarbamate (95)

Le catalyseur (0.025 mmol), K₂CO₃ (518 mg, 7.5 mmol) et le styrène (57 mg, 57 μ L 0.5 mmol) sont mis en suspension dans l'acétone (5 mL) à 25 °C. Le *N*-tosyloxycarbamate (0.5

mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. Le milieu est filtré sur celite[®] et le filtrat est concentré.

Les ratios (aziridine/carbamate) sont déterminés par RMN ¹H (intégration des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O, des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

94 : R_f 0.54 (40% EtOAc/hexanes); pf 63-64 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (s (br), 2H, NH₂), 4.71 (s, 2H, OCH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 95.1, 74.4; IR (neat) 3466, 3336, 3269, 3196, 2957, 1709, 1599, 1387, 1325, 1100, 1050, 901, 808, 769, 718 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₃H₅Cl₃NO₂ [M+H]⁺: 191.93804; trouvé: 193.93898.

95 : R_f 0.54 (40% EtOAc/hexanes); pf 33-34 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s (br), 2H, NH₂), 4.44 (q, *J* = 8 Hz 2H, OCH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 155., 122.8 (q, *J* = 277 Hz, 1C), 60.9 (q, *J* = 37, Hz, 1C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -75.8 (t, *J* = 8 Hz, 3F); IR (neat) 3355 (br), 3195 (br), 2980, 1717, 1599, 1418, 1360, 1269, 1161, 1104 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₃H₅F₃NO₂ [M+H]⁺: 144.02669; trouvé: 144.02662.

Tableau 49 : Optimisation du solvant

Le complexe de cuivre **84** (34 mg, 0.05 mmol), K₂CO₃ (518 mg, 7.5 mmol) et le styrène (57 mg, 57 μ L, 0.5 mmol) sont mis en suspension dans le solvant considéré (5 mL) à 25 °C. Le *N*-tosyloxycarbamate **90** (182 mg, 0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. Le milieu est filtré sur celite[®] et le filtrat est concentré.

Les ratios (aziridine/carbamate) sont déterminés par RMN ¹H (intégration des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O (4.71 ppm, 2H pour le carbamate **94** ; 4.84 ppm, 1H et 4.74 ppm, 1H pour l'aziridine **93**) et des protons de l'aziridine **93** (3.64 ppm, 1H, 2.82 ppm, 1H et 2.44 ppm, 1H).

Tableau 50 : Optimisation du catalyseur

Le catalyseur (0.05 mmol), K₂CO₃ (518 mg, 7.5 mmol) et le styrène (76 mg, 83 μ L, 0.8 mmol) sont mis en suspension dans du benzène (5 mL) à 25 °C. Le *N*-tosyloxycarbamate

90 (182 mg, 0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. Le milieu est filtré sur celite[®] et le filtrat est concentré.

Les ratios (aziridine/carbamate) sont déterminés par RMN ¹H (intégration des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH₂O (4.71 ppm, 2H pour le carbamate **94** ; 4.84 ppm, 1H et 4.74 ppm, 1H pour l'aziridine **93**) et des protons de l'aziridine **93** (3.64 ppm, 1H, 2.82 ppm, 1H et 2.44 ppm, 1H).

Tableau 51 : Optimisation complémentaire

Le catalyseur (0.05 mmol), K₂CO₃ (x mmol) et le styrène (y mmol) sont mis en suspension dans du benzène (5 mL) à 25 °C. Après 15 min d'agitation, le *N*-tosyloxycarbamate **90** (182 mg, 0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. La solution est reprise dans l'éther (15 mL) et est filtrée sur fritté (avec du papier filtre). Le solide est extrait avec de l'éther (4*10 mL). Le filtrat est concentré. L'aziridine **93** est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant éther/hexanes comme éluant. La silice est prétraitée avec 1% Et₃N/hexanes.

Dans le cas des entrées 5-8 et 13-16, le benzène n'a pas été employé, la réaction est réalisée dans le styrène.

Tableau 52 : Aziridinations intermoléculaires dans des solvants aromatiques alternatif

Le complexe **85** (28 mg, 0.05 mmol), K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol) et le styrène (0.26 g, 0.30 mL, 2.5 mmol) sont mis en suspension dans un solvant aromatique (5 mL) à 25 °C. Après 15 min d'agitation, le *N*-tosyloxycarbamate **90** (182 mg, 0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. La solution est reprise dans l'éther (15 mL) et est filtrée sur fritté (avec du papier filtre). Le solide est extrait avec de l'éther (4*10 mL). Le filtrat est concentré. L'aziridine est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant éther/hexanes comme éluant. La silice est prétraitée avec 1% Et₃N/hexanes.

Tableau 54 : Influence du groupement sulfonyle

Le complexe **85** (28 mg, 0.05 mmol), K_2CO_3 (692 mg, 5.0 mmol) et le styrène (0.26 g, 0.30 mL, 2.5 mmol) sont mis en suspension dans du benzène (5 mL) à 25 °C. Après 15 min d'agitation, le *N*-tosyloxycarbamate (0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. La solution est reprise dans l'éther (15 mL) et est filtrée sur fritté (avec du papier filtre). Le solide est extrait avec de l'éther (4*10 mL). Le filtrat est concentré. L'aziridine **94** est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant éther/hexanes comme éluant. La silice est prétraitée avec 1% Et_3N /hexanes.

Tableau 55 : Essais préliminaires

Le complexe **84** (17 mg, 0.025 mmol), K_2CO_3 (692 mg, 5.0 mmol) et le cyclohexène (0.21 g, 0.25 mL, 2.5 mmol) sont mis en suspension dans l'acétone (5 mL) à 25 °C. Après 15 min d'agitation, le *N*-tosyloxycarbamate (0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminés par RMN 1H (analyse des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH_2O , des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

Tableau 56 : Essais de catalyseurs

Le catalyseur (0.025 mmol), K_2CO_3 (692 mg, 5.0 mmol) et le cyclohexène (0.21 g, 0.25 mL, 2.5 mmol) sont mis en suspension dans l'acétone (5 mL) à 25 °C. Après 15 min d'agitation, le *N*-tosyloxycarbamate (0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. Le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminés par RMN 1H (analyse des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH_2O , des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

Tableau 57 : Essais de solvants

Le complexe **85** (14 mg, 0.025 mmol), K_2CO_3 (692 mg, 5.0 mmol) et le cyclohexène (0.21 g, 0.25 mL, 2.5 mmol) sont mis en suspension dans le solvant considéré (5 mL) à 25 °C. Après 15 min d'agitation, le *N*-tosyloxycarbamate (0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. Le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminés par RMN ¹H (analyse des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH_2O , des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

Tableau 58 : Essais de bases

Le complexe **85** (14 mg, 0.025 mmol), la base (x mmol) et le cyclohexène (0.21 g, 0.25 mL, 2.5 mmol) sont mis en suspension dans du benzène (5 mL) à 25 °C. Après 15 min d'agitation, le *N*-tosyloxycarbamate (0.5 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25 °C. Le milieu réactionnel est filtré sur celite[®]. Le filtrat est concentré.

Les produits sont déterminés par RMN ¹H (analyse des protons en α de la fonction carbamate, *i.e.* CH_2O , des protons de l'oléfines et des protons de l'aziridine).

Tableau 62 : Aziridinations énantiosélectives utilisant des ligands bis(imines)

$Cu(BF_4)_2$ (12 mg, 0.05 mmol) et le ligand (0.05 mmol) sont mis en suspension dans du benzène (5 mL). L'agitation est maintenue pendant 2 h, puis K_2CO_3 (692 mg, 5.0 mmol) et le styrène (0.26 mg, 0.30 mL 2.5 mmol) sont introduits successivement. La solution hétérogène est agitée pendant 15 min à 25 °C puis le *N*-tosyloxycarbamate **90** (182 mg, 0.5 mmol) est ajouté. La solution est agitée à 25 °C pendant 16 h. La solution est reprise dans l'éther (15 mL) et est filtrée sur fritté (avec du papier filtre). Le solide est extrait avec de l'éther (4*10 mL). Le filtrat est concentré. L'aziridine **93** est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant éther/hexanes comme éluant. La silice est prétraitée avec 1% Et_3N /hexanes. L'excès énantiomère est déterminé sur un échantillon de l'aziridine pure par HPLC sur colonne chirale (Chiracel OD, 1mL/min, 3% ¹POH/hexanes, 8.9 min, 10.6 min).

Dans le cas des entrées 3 et 4, le complexe **112** est directement introduit. Dans le cas de l'entrée 4, 0.1 mmol du complexe **112** sont employés.

Tableau 63 : Aziridinations énantiosélectives utilisant des ligands bis(oxazolines)

Cu(BF₄)₂ (23 mg, 0.1 mmol) et le ligand (0.1 mmol) sont mis en suspension dans du benzène (5 mL). L'agitation est maintenue pendant 2 h, puis K₂CO₃ (5.0 mmol) et le styrène (0.26 mg, 0.30 mL 2.5 mmol) sont introduits successivement. La solution hétérogène est agitée pendant 15 min à 25 °C puis le *N*-tosyloxycarbamate **90** (182 mg, 0.5 mmol) est ajouté. La solution est agitée à 25 °C pendant 16 h. La solution est reprise dans l'éther (15 mL) et est filtrée sur fritté (avec du papier filtre). Le solide est extrait avec de l'éther (4*10 mL). Le filtrat est concentré. L'aziridine **93** est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant éther/hexanes comme éluant. La silice est prétraitée avec 1% Et₃N/hexanes. L'excès énantiomère est déterminé sur un échantillon de l'aziridine pure par HPLC sur colonne chirale (Chiracel OD, 1mL/min, 3% 'POH/hexanes, 8.9 min, 10.6 min).

Dans le cas des entrées 3 et 4, le complexe **112** est directement introduit. Dans le cas de l'entrée 4, 20 mol% du complexe **112** sont employés.

Tableau 64 : Aziridinations intermoléculaires énantiosélectives, autres ligands

Cu(BF₄)₂ (23 mg, 0.1 mmol) et le ligand (0.1 mmol) sont mis en suspension dans du benzène (5 mL). L'agitation est maintenue pendant 2 h, puis K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol) et le styrène (0.26 mg, 0.30 mL 2.5 mmol) sont introduits successivement. La solution hétérogène est agitée pendant 15 min à 25 °C puis le *N*-tosyloxycarbamate **90** (182 mg, 0.5 mmol) est ajouté. La solution est agitée à 25 °C pendant 16 h. La solution est reprise dans l'éther (15 mL) et est filtrée sur fritté (avec du papier filtre). Le solide est extrait avec de l'éther (4*10 mL). Le filtrat est concentré. L'aziridine **93** est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant éther/hexanes comme éluant. La silice est prétraitée avec 1% Et₃N/hexanes. L'excès énantiomère est déterminé sur un échantillon de l'aziridine

pure par HPLC sur colonne chirale (Chiracel OD, 1mL/min, 3% *i*POH/hexanes, 8.9 min, 10.6 min).

Dans le cas de l'entrée 4, le complexe cationique est préparé par agitation du complexe **120** (0.1 mmol) avec AgSbF₆ (69 mg, 0.2 mmol) dans le benzène (5 mL) pendant 2 h.

Procédure A : Préparation des hydroxamates¹³⁷

L'acide (20.0 mmol) est dissout dans du THF (60 mL) à 25 °C. Le CDMT (4.21 g, 24.0 mmol) et la NMM (6.07 g, 6.6 mL, 60.0 mmol) sont ajoutés et la solution est agitée pendant 90 min. L'hydroxylamine (libre ou sous forme de sel) (22.0 mmol) est additionnée et l'agitation est maintenue pendant 16 h. H₂O (60 mL) est ajoutée et la solution est extraite avec de l'éther (4*100 mL). Les phases étherées sont rassemblées, lavées avec une solution de HCl 1.2 N (3*150 mL), une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ (3*150 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'hydroxamate est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant AcOEt/hexanes comme éluant.

Procédure B : Réduction des esters avec DIBAL-H

L'ester α,β -insaturé (75.0 mmol) est dissout dans du DCM (500 mL). La température est abaissée à -78 °C et le DIBAL-H (26.67 g, 33.4 mL, 175.0 mmol) est additionné goutte à goutte. La solution est agitée pendant 30 min à -78 °C puis la température est ramenée à 0 °C. Après 1 h à 0 °C, AcOEt (5 mL) est ajouté précautionneusement. La solution est additionnée à une solution saturée de sel de Rochelle (300 mL) à 0 °C. L'émulsion est agitée jusqu'à obtention de deux phases distinctes. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3*400 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'alcool allylique est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant AcOEt/hexanes comme éluant.

Procédure C : Préparation des *N*-hydroxycarbamates¹⁵⁰

L'alcool insaturé (25.0 mmol) est dissout à 25 °C dans du DCM (50 mL). Le carbonyl diimidazole (4.46 g, 27.5 mmol) est additionné en une portion et la solution est agitée pendant 1 h. La solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3*50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée en une huile.

L'huile précédente est dissoute dans la pyridine (85 mL) à 25 °C et NH₂OH·HCl (5.21 g, 75.0 mmol) est ajoutée en une portion. La solution est agitée pendant 3 h et du DCM (100 mL) est introduit. Des sels de chlorure de pyridinium précipitent. La solution est lavée avec une solution aqueuse de H₂SO₄ 1.8 N (3*150 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Le *N*-hydroxycarbamate est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant AcOEt/hexanes comme éluant ou par recristallisation dans chloroforme/hexanes.

Procédure D : Préparation des *N*-hydroxycarbamates¹¹

L'alcool insaturé (25.0 mmol) est dissout à 25 °C dans CH₃CN anhydre (150 ml). Le carbonyl diimidazole (4.86 g, 30.0 mmol) est additionné en une portion et la solution est agitée pendant 90 min. NH₂OH·HCl (8.67 g, 125.0 mmol) et l'imidazole (6.81 g, 100.0 mmol) sont ajoutés en une portion et la solution est agitée pendant 3 h. H₂SO₄ 1.8 N est ajouté jusqu'à pH~2. Une solution limpide, incolore et biphasique est obtenue. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4*100 mL). Les fractions organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le *N*-hydroxycarbamate est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant AcOEt/hexanes comme éluant ou par recristallisation dans chloroforme/hexanes.

Les procédures **C** ou **D** peuvent être employées indifféremment. Des rendements équivalents sont obtenus.

Procédure E : Préparation des *N*-tosyloxycarbamates

Le *N*-hydroxycarbamate (25.0 mmol) est dissout dans l'éther (50 mL). À 0 °C *p*-TsCl (4.76 g, 25.0 mmol) est ajouté en une portion. La solution est agitée pendant 15 min puis une

solution de Et₃N (3.2 ml, 22.5 mmol) dans l'éther (5 mL) est additionnée goûte à goûte. Un précipité blanc apparaît rapidement. Après 16 h la solution est filtrée et le solide est extrait avec de l'éther. Le filtrat est concentré. Le *N*-tosyloxycarbamate est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant AcOEt/hexanes comme éluant ou par recristallisation dans chloroforme/hexanes.

Procédure F : Aziridination intramoléculaire catalysée par le rhodium

Le *N*-tosyloxycarbamate (1.0 mmol), K₂CO₃ (0.967 g, 7.0 mmol) et Rh₂(OAc)₄ (22 mg, 0.05 mmol,) sont dissous dans de l'acétone (20 mL) à 25 °C. La solution est agitée vigoureusement pendant 16 h. Du DCM (20 mL) est ajouté et la solution est filtrée sur Celite[®]. La Celite[®] est extraite avec du DCM (3*20 mL). Le filtrat est concentré et l'aziridine est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant EtOAc/hexanes comme éluant.

Procédure G : Aziridination intramoléculaire catalysée par le cuivre

Le *N*-tosyloxycarbamate (1.0 mmol), K₂CO₃ (0.692 g, 5.0 mmol) et le complexe **84** (14 mg, 0.02 mmol,) sont dissous dans de l'acétone (20 mL) à 25 °C. La solution est agitée vigoureusement pendant 16 h. Du DCM (20 mL) est ajouté et la solution est filtrée sur Celite[®]. La Celite[®] est extraite avec du DCM (3*20 mL). Le filtrat est concentré et est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant EtOAc/hexanes comme éluant.

Procédure H : Aziridination intermoléculaire catalysée par le cuivre

Le complexe **85** (28 mg, 0.05 mmol) est mis en suspension dans du benzène (5 mL) dans un vial de 20 mL à l'air. K₂CO₃ (692 mg, 5.0 mmol) et l'oléfine (2.5 mmol) sont introduits successivement. La solution hétérogène est agitée pendant 15 min à 25 °C puis **90** (182 mg, 0.5 mmol) est additionné en une portion. La solution est agitée à 25 °C pendant 16 h. La solution est reprise dans l'éther (15 mL) et est filtrée sur fritté (avec du papier filtre). Le

solide est extrait avec de l'éther (4*10 mL). Le filtrat est concentré. L'aziridine est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice en utilisant éther/hexanes comme éluant. La silice est prétraitée avec 1% Et₃N/hexanes.

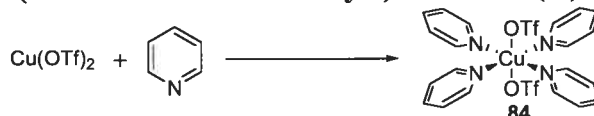
Synthèse des catalyseurs

Bis pyridine bis trifluorométhanesulfonyle de cuivre (II) dihydrate (83)



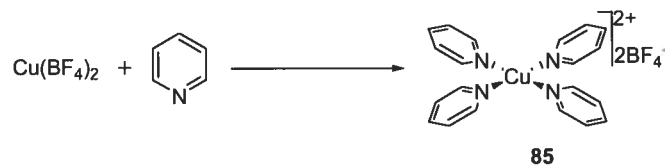
À une suspension de Cu(OTf)₂ (108 mg, 0.3 mmol) dans du benzène (5 mL) est ajoutée la pyridine (47 mg, 54 µL, 0.6 mmol). La solution hétérogène est chauffée à 80 °C pendant 15 min puis refroidie à 25 °C. La suspension bleue est agitée pendant 24 h. De l'éther (100 mL) est ajouté et le solide bleu est filtré, lavé avec de l'éther et séché sous vide. **83** (291 mg, 96%) est obtenu sous la forme d'une poudre bleu ciel. Des monocristaux sont obtenus par diffusion de THF dans une solution du complexe dans l'acétone.

Tétrakis(pyridine) bis(trifluorométhanesulfonyle) de cuivre (II) (84)¹⁵⁴



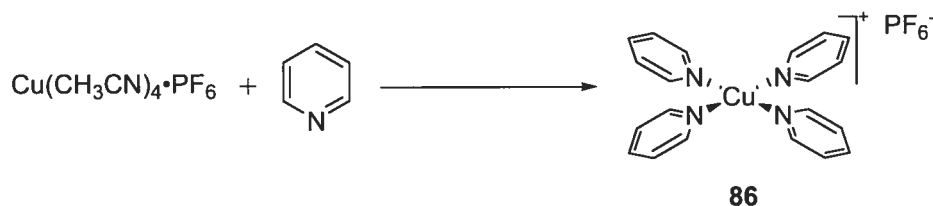
À une suspension de Cu(OTf)₂ (2.00 g, 7.6 mmol) dans du benzène (100 mL) est ajoutée la pyridine (12 g, 12 mL, 153.0 mmol). La solution hétérogène est chauffée à 80 °C pendant 15 min puis refroidie à 25 °C. La suspension bleue est agitée pendant 24 h. De l'éther (100 mL) est ajouté et le solide bleu est filtré, lavé avec de l'éther et séché sous vide. **84** (5.04 g, 97%) est obtenu sous la forme d'une poudre bleue. Des monocristaux sont obtenus par diffusion de THF dans une solution du complexe dans l'acétone.

Tétrakis(pyridine) bis(tétrafluoroborate) de cuivre (II) (85)



À une suspension de bis tétrafluoroborate de cuivre (II) (1.19 g, 5.0 mmol) dans du benzène (100 mL) est ajoutée la pyridine (7.91 g, 8.1 mL, 100.0 mmol). La solution hétérogène est chauffée à 80 °C pendant 15 min puis refroidie à 25 °C. La suspension bleue est agitée pendant 24 h. De l'éther (100 mL) est ajouté et le solide bleu est filtré, lavé avec de l'éther et séché sous vide. **85** (2.67 g, 97%) est obtenu sous la forme d'une poudre violette. Des monocristaux sont obtenus par diffusion de DCM dans une solution du complexe dans CH₃CN.

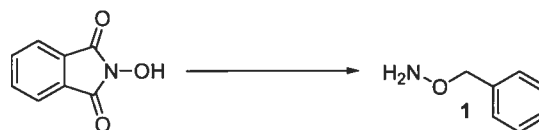
Tétrakis(pyridine) hexafluorophosphate de cuivre (I) (**86**)



À une suspension de Cu(CH₃CN)₄⁺PF₆⁻ (0.50 g, 1.3 mmol) dans du benzène (100 mL) est ajoutée la pyridine (2.12 g, 2.2 mL, 26.8 mmol). La solution hétérogène est chauffée à 80 °C pendant 15 min puis refroidie à 25 °C. La suspension bleue est agitée pendant 24 h. De l'éther (100 mL) est ajouté et le solide bleu est filtré, lavé avec de l'éther et séché sous vide. **86** (49 mg, 97%) est obtenu sous la forme d'une poudre verte.

Procédure générale et caractérisation des hydroxylamines

O-Benzylhydroxylamine hydrochlorure (1)¹²⁶



Le *N*-hydroxyphthalimide (20.00 g, 123.0 mmol) est dissous dans du DMF (310 mL) à 25 °C et la DBU (18.72 g, 18.3 mL, 123.0 mmol) est ajoutée. Le milieu réactionnel prend une teinte rouge orangé. Le bromure de benzyle (21.04 g, 20.2 mL, 123.0 mmol) est introduit. À la fin de l'ajout la solution est jaune. L'agitation est maintenue à 25 °C pendant 1 h, puis la solution est ajoutée à 1.25 L de HCl 1.2 N à 0 °C. Un solide précipite et le milieu est maintenue à 0 °C pendant 30 min. Le solide est filtré, lavé avec HCl 1.2 N puis EtOH et séché sous vide. **2** (29.87 g, 96%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

2 (5.06 g, 20.0 mmol) est dissout dans du DCM (36 mL) et MeOH (3.6 mL) à 25 °C. L'hydrazine monohydrate (2.00 g, 1.9 mL, 40.0 mmol) est ajoutée. Du phthalhydrazine précipite. Après 4 h, de l'éther (50 mL) est ajouté et le solide est filtré. Le filtrat est concentré et l'hydroxylamine est reprise dans l'éther, impliquant la cristallisation de phthalhydrazine. Ce dernier est séparé par filtration. Le filtrat est concentré en une huile légèrement jaune. L'huile est reprise dans de l'éther et quelques gouttes de HCl 37% sont ajoutés induisant la précipitation du chlorhydrate. L'hydroxylamine hydrochlorure **1** (2.42 g, 76%) est obtenue sous forme d'une poudre blanche. **1** peut, si nécessaire, être purifiée davantage par recristallisation dans *i*PrOH.

O-Allylhydroxylamine hydrochlorure (**3**)¹²⁶



Le *N*-hydroxyphthalimide (8.15 g, 50.0 mmol) est dissous dans du DMF (100 mL) à 25 °C et la DBU (7.61 g, 7.5 mL, 50.0 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel prend une teinte rouge orangé. Le bromure d'allyle (9.07 g, 6.5 mL, 75.0 mmol) est introduit. À la fin de l'ajout la solution est jaune. L'agitation est maintenue à 25 °C pendant 1 h, puis la solution est ajoutée à 1 L de HCl 1.2 N à 0 °C. Un solide précipite et le milieu est maintenue à 0 °C pendant 30 min. Le solide est filtré, lavé avec HCl 1.2 N puis EtOH et séché sous vide. **4** (8.88 g, 87%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

4 (1.02 g, 5.0 mmol) est dissout dans du DCM (10 mL) et MeOH (1 mL) à 25 °C. L'hydrazine monohydrate (0.50 g, 0.5 mL, 10.0 mmol) est ajoutée. Du phthalhydrazine précipite. Après 4 h, de l'éther (10 mL) est ajouté et le solide est filtré. Le filtrat est

concentré et l'hydroxylamine est reprise dans l'éther impliquant la cristallisation de phthalhydrazine. Ce dernier est séparé par filtration. Le filtrat est concentré en une huile légèrement jaune. L'huile est reprise dans un minimum d'éther et quelques gouttes de HCl 37% sont ajoutés induisant la précipitation du chlorhydrate. Dans le cas où la précipitation est difficile, le milieu est repris dans CH₃CN et est concentré en une poudre blanche). L'hydroxylamine hydrochlorure **3** (0.42 g, 77%) est obtenue sous forme d'une poudre blanche. **3** peut, si nécessaire, être purifiée davantage par recristallisation dans ⁱPrOH.

***O*-Tritylhydroxylamine (**5**)¹²⁷**



Le *N*-hydroxyphthalimide (8.16 g, 50.0 mmol) est dissout à 25 °C dans du DMF (15 mL). Et₃N (5.57 g, 7.7 mL, 55.0 mmol) est ajoutée et la solution prend une teinte rouge. Le chlorure de trityle (13.94 g, 50.0 mmol) est introduit en une portion sous un agitation vigoureuse. Le milieu prend rapidement en masse sous forme d'un solide orangé. Après 36 h à 25 °C, ⁱPrOH est ajouté pour briser le solide. La mixture est ajoutée à H₂O (400 mL) à 0 °C sous une agitation vigoureuse jusqu'à obtention d'une poudre. Le solide est filtré, lavé avec H₂O puis ⁱPrOH et séché sous vide. **6** (19.49g, 96%)

6 (14.44 g, 35.6 mmol) est dissout dans du DCM (110 mL) et MeOH (11 mL) à 25 °C. L'hydrazine monohydrate (3.60 g, 3.4 mL, 71.2 mmol) est ajoutée. Un solide blanc précipite. Après 4 h, une solution saturée de Na₂CO₃ est ajoutée et l'agitation est maintenue jusqu'à dissolution complète. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3*75 mL). Les fractions organiques sont rassemblées, lavées avec KOH 10 (3*100 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'hydroxylamine hydrochlorure **5** (6.59 g, 67%) est obtenue sous forme d'une poudre blanche après recristallisation dans ⁱPrOH.

***O*-2-Méthoxypropylhydroxylamine (**7**)^{128,207}**



Le *N*-hydroxyphthalimide (8.16 g, 50.0 mmol) est mis en suspension dans du THF (30 mL) anhydre. Le 2-méthoxypropène (5.41g, 7.2 mL, 75.0 mmol) est introduit suivi par 2 pointes de spatules de PPTS à 25 °C et sous atmosphère inerte. Le solide en suspension est rapidement dissout. Après 90 min Et₃N (0.4 mL) est ajoutée. La solution est concentrée puis le résidu est repris avec dans AcOEt (100 mL) et est lavé avec NaHCO₃ (3*50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ filtrée et concentrée. 11.37 g (97%) sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

Le solide est dissout dans du DCM (110 mL) et MeOH (10 mL) à 25 °C. L'hydrazine monohydrate (4.59 g, 4.4 mL, 100.0 mmol) est ajoutée. Un solide blanc précipite. Après 4 h, de l'éther (120 mL) est ajouté et le solide est filtré puis extrait avec de l'éther. Le filtrat est concentré et le résidu est repris dans l'éther. Un solide cristallise qui est filtré. Le solide est extrait avec de l'éther et le filtrat est concentré. Une huile légèrement jaune est obtenue. L'hydroxylamine **7** (4.14 g, 82%) est obtenue sous forme d'une huile incolore après distillation au kugelrohr. *pe* ~150 °C (760 mmHg); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.92 (s, 1H, NH₂), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 1.33 (s, 6H, C(CH₃)₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 102.7, 48.6, 22.6 (2C); IR (neat) 3319, 3251, 2991, 2942, 2830, 1591, 1465, 1370, 1210, 1186, 1146, 1065, 824, 756 cm⁻¹.

O-Phénylhydroxylamine hydrochlorure (**11**)¹²⁹



À une suspension de Mg (5.35 g, 220.0 mmol) dans du THF (150 mL), est ajoutée une solution de bromobenzène (31.40 g, 21.1 mL, 200.0 mmol) dans du THF (50 mL) à une vitesse permettant de maintenir le reflux. À la fin de l'ajout, l'agitation est maintenue pendant 2 h. À 25 °C, le réactif de grignard est ajouté à une solution de B(OMe)₃ (31.17 g, 33.6 mL, 300.0 mmol) dans du THF (130 mL) à 78 °C de telle façon que la température n'excède pas -65 °C. L'agitation est maintenue pendant 1 h à -78 °C, puis la température

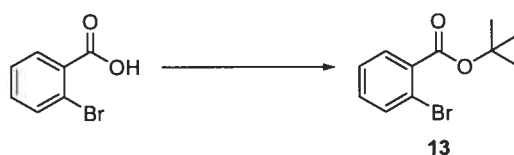
est ramenée à 0 °C. HCl 1.2 N (100 mL) est ajouté et l'agitation est maintenue pendant 1 h à 25 °C. Et₂O (300 mL) est ajouté afin d'obtenir deux phases distinctes. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3*100 mL). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. **9** (22.86 g, 94%) est obtenu sous forme d'un solide blanc après recristallisation dans H₂O (le solide est lavé avec de l'hexanes).

L'hydroxyphthalimide (4.08 g, 25.0 mmol), CuCl (2.48 g, 25.0 mmol) et le tamis moléculaire 4 Å (6.25 g) sont mis en suspension dans du DCE (125 mL) à 25 °C. L'acide boronique **9** (6.07 g, 50.0 mmol) est introduit, suivi par la pyridine (2.18 g, 2.2 mL, 27.5 mmol). La solution prend une teinte brune et une agitation vigoureuse est maintenue pendant 24 h sous une atmosphère d'air. À la solution, devenue verte, est ajoutée de la silice (10 g) et la mixture est concentrée. **10** (4.84 g, 81 %) est obtenu après filtration sur silice (dépôt solide), puis recristallisation dans *i*PrOH.

10 (2.00 g, 8.3 mmol) est dissout dans du DCM (18 mL) et MeOH (1.8 mL) à 25 °C. L'hydrazine monohydrate (0.83 g, 0.8 mL, 16.7 mmol) est ajoutée. Un solide blanc précipite. Après 4 h, de l'éther (10 mL) est ajouté et le solide est filtré puis extrait avec de l'éther. Le filtrat est concentré et le résidu est repris dans l'éther. Un solide cristallise qui est filtré. Le solide est extrait avec de l'éther et le filtrat est concentré. Une huile légèrement jaune est obtenue. L'huile est reprise dans un minimum d'éther et quelques gouttes de HCl 37% sont ajoutés induisant la précipitation du produit. L'hydroxylamine hydrochlorure **11** (0.86 g, 71%) est obtenue sous forme d'une poudre blanche. **3** peut, si nécessaire, être purifiée davantage par recristallisation dans *i*PrOH.

Préparation et caractérisation des acides carboxyliques, de leurs intermédiaires de synthèse et de leurs dérivés

2-Bromobenzoate de *tert*-butyle (13**)²⁰⁸**



L'acide 2-bromobenzoïque (25.00 g, 124.4 mmol), la DMAP (7.60 g, 62.2 mmol) et le *tert*-BuOH (11.06 g, 14.3 mL, 149.2 mmol) sont dissous dans du DCM (400 mL) à 25 °C. La DIPCDI (17.27 g, 21.4 mL, 138.8 mmol) est introduite en une seule fois. Le milieu réactionnel est agité pendant 48 h, puis l'urée formée est filtrée et extraite avec de l'éther. Le filtrat est concentré et le résidu est repris dans de l'éther. L'urée qui cristallise est à nouveau filtrée et extraite. Le filtrat est concentré. **13** (29.51 g, 92%) est obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (5% AcOEt/hexanes). R_f 0.31 (5% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H, H^6_{arom}), 7.61 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H, H^3_{arom}), 7.33 (td, $J = 8, 1$ Hz, 1H, H^4_{arom}), 7.27 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H, H^5_{arom}), 1.61 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 134.2, 133.9, 131.7, 130.7, 127.0, 120.9, 82.4, 28.0 (3C); IR (neat) 2978, 2932, 1713, 1590, 1304, 1253, 1131, 1027, 744 cm^{-1} .

2-Allylbenzoate de *tert*-butyl (**14**)¹³¹



Du 2-bromopropane (15.99 g, 12.2 mL, 130.0 mmol) en solution dans du THF anhydre (40 mL) est ajoutée à une suspension de tournures de magnésium (3.48 g, 143.0 mmol) dans du THF anhydre (260 mL) de telle sorte qu'un reflux soit maintenu. Lorsque l'ajout est terminé, l'agitation est maintenue 60 min, puis la solution est transférée dans un ballon sec de 1 L. La température est abaissée à 0 °C et une solution de $n\text{BuLi}$ 2.4 N dans l'hexane (100 mL, 240.0 mmol) est ajoutée. Une solution jaune est obtenue. La température est abaissée -78 °C et **13** (25.71 g, 100.0 mmol) est ajouté lentement. La solution prend une teinte orangée rouge. Après 90 min, une solution de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ 1 N dans le THF (33 mL, 33.0 mmol) est introduite. Le Bromure d'allyle (48.39 g, 35 mL, 400.0 mmol) est alors introduit goûte à goûte sous une bonne agitation. La solution passe du rouge au vert foncé. Après 60 min à -78 °C, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (300 mL) est introduite et la température est ramenée à 25 °C. La mixture est transférée dans une ampoule à décanter et H_2O (200 mL) est ajoutée. La solution est extraite avec de l'hexane (3*500 mL). Les

phases organiques sont rassemblées, lavées avec H₂O (3*500 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. **14** (21.57 g, 99%) est obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (2.5% AcOEt/hexanes). R_f 0.35 (5% AcOEt/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H, H⁶_{arom}), 7.40 (td, *J* = 8, 1 Hz, 1H, H⁴_{arom}), 7.26 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H³_{arom}, H⁵_{arom}), 6.03 (ddt, *J* = 17, 10, 6.40 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.07-4.98 (m, 2H, CH=CH₂), 3.74 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 1.60 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 140.5, 137.4, 131.8, 131.2, 130.6, 130.1, 125.9, 115.4, 81.1, 38.2, 28.1; IR (neat) 3074, 2978, 2931, 2873, 1714, 1268, 1293, 1275, 1173, 1134, 738 cm⁻¹.

Acide 2-allylbenzoïque (**12**)²⁰⁹



L'ester **14** (20.66 g, 94.6 mmol) est dissout dans du DCM (250 mL) à 0 °C. Le TFA (108.76g, 73 mL, 946.3 mmol) est introduit. La réaction est agitée 3 h pendant que la température est amenée à 25 °C. La solution est concentrée et le solide résiduel est dissout dans 50% DCM/hexane. La solution est concentrée lentement. Lorsque l'acide désiré précipite, la concentration est arrêtée et le solide est repris avec de l'hexanes (50 mL). Le solide est filtré et lavé doucement avec de l'hexanes froid ce qui permet d'éliminer la coloration brune. Le solide blanc est transféré dans un flacon taré et le filtrat est concentré à nouveau. Cette procédure est répétée plusieurs fois afin de faire cristalliser un maximum d'acide. L'acide restant dans le filtrat est isolé après chromatographie flash sur colonne de silice (25% AcOEt/hexanes). **12** (14.43 g, 94%) est obtenu sous forme d'une poudre blanche. R_f 0.45 (25% AcOEt/hexanes); pf 86-87 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.24 (s, 1H, C(O) OH), 8.07 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H, H⁶_{arom}), 7.51 (td, *J* = 7, 1 Hz, 1H, H⁴_{arom}), H, 7.36-7.29 (m, 2H, H³_{arom}, H⁵_{arom}), 6.06 (ddt, *J* = 17, 11, 6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.09-5.07 (m, 1H, CH=CH₂-*cis*), 5.06-5.02 (m, 1H, CH=CH₂-*trans*), 3.85 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 142.7, 137.2, 133.0, 131.6, 131.1,

128.1, 126.21, 115.7, 38.5; IR (neat) 3066 (br), 2820 (br), 2647 (br), 2554 (br), 1681, 1574, 1307, 1410, 1307, 1275, 911, 736 cm^{-1} .

Chlorure de 2-allylbenzoyle (**16**)¹³²



L'acide **12** (162 mg, 1.0 mmol) est dissout dans de l'éther (6.2 mL) à 0 °C. 2 gouttes de DMF sont introduites puis (COCl)₂ (0.20 g, 0.14 mL, 1.6 mmol) dissout dans de l'éther (2.5 mL) est ajouté goutte à goutte. Après 16 h à 25 °C, le milieu réactionnel est concentré. **16** (160 mg, 88%) est obtenu sous forme d'une huile jaune, suffisamment pur pour être utilisé tel quel. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H, H⁶_{arom}), 7.56 (td, *J* = 8, 1 Hz, 1H, H⁴_{arom}), 7.39 (td, *J* = 8, 1 Hz, 1H, H⁵_{arom}), 7.33 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H, H³_{arom}), 5.96 (ddt, *J* = 17, 11, 6 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.09 (ddd, *J* = 11, 3, 2 Hz, 1H, CH=CH₂-*cis*), 5.02 (ddd, *J* = 17, 3, 2 Hz, 1H, CH=CH₂-*trans*), 3.68 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.4, 143.4, 136.8, 135.1, 134.6, 133.4, 132.0, 127.6, 117.5, 39.2; IR (neat) 3068, 2981, 2922, 1772, 1637, 1599, 1570, 1476, 1448, 1107, 1184, 862. 674 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour C₁₀H₉O [M-Cl]⁺: 145.0647; trouvé: 145.0654.

2-Allylbenzoate de méthyle (**17**)



L'acide **12** (7.25 g, 44.7 mmol) est dissout dans CH₃CN (100 mL) à 0 °C. La DBU (12.25 g, 12 mL, 80.1 mmol) puis MeI (11.42 g, 5 mL, 80.1 mmol) sont ajoutés successivement. Après 8 h à 25 °C, H₂O (200 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3*200 mL). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. **17** (7.22 g, 92%) est obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie sur colonne de silice (5 % AcOEt/hexanes). R_f 0.35 (7.5%

AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J=8$, 1 Hz, 1H, H^6_{arom}), 7.44 (td, $J=8$, 1 Hz, 1H, H^4_{arom}), 7.30-7.24 (m, 2H, H^3_{arom} et H^5_{arom}), 6.01 (ddt, $J=17$, 11, 6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04 (ddd, $J=10$, 3, 2 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{-cis}$), 5.02 (ddd, $J=17$, 3, 2 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{-trans}$), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.76 (d, $J=6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 141.2, 137.1, 131.7, 130.6, 130.2, 129.3, 125.8, 115.2, 51.6, 38.1; IR (neat) 3075, 2980, 2951, 1724, 1434, 1262, 748 cm^{-1} .

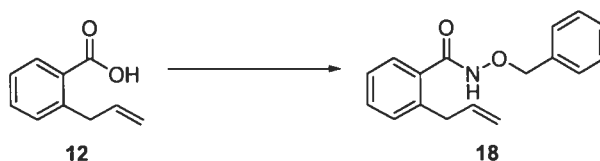
Acide 2-allyloxyacétique (**27**)²¹⁰



À une suspension de NaH (dispersion dans une huile minérale 60%) (6.24 g, 260.0 mmol) à 25 °C dans du THF (400 mL) est ajouté goûte à goûte l'alcool allylique (7.55 g, 8.8 mL, 130.0 mmol). Après le dégagement de H_2 , l'acide 2-bromoacétique (13.90 g, 100.0 mmol) en solution dans du THF (100 mL) est ajouté goûte à goûte. Après un second dégagement de H_2 , la température est portée à 70 °C. L'agitation est maintenue pendant 16 h. Après retour à 25 °C, HCl 1.2 N (200 mL) est introduit. La solution est extraite avec AcOEt (4*300 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu huileux est repris avec KOH 10% (200 ml) et la phase aqueuse basique est lavée avec de l'éther (3*100 mL). HCl 36% est ajouté jusqu'à pH~1 et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (4*200 mL). Les fractions organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. **27** (10.91 g, 94%) est obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (60% AcOEt/hexanes). R_f 0.50 (10% MeOH/DCM); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.90 (ddt, $J=16$, 10, 6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.45-5.12 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.11 (m, 4H, CH_2OCH_2); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 133.1, 118.6, 72.3, 66.4; IR (neat) 2916 (br), 1733, 1427, 1247, 1112 cm^{-1} .

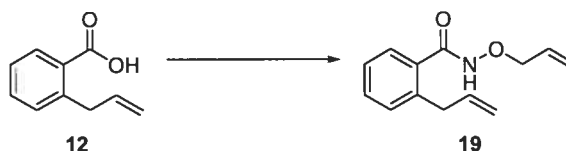
Préparation et caractérisation des hydroxamates O-substitués

O-Benzyl-2-allylbenzohydroxamate (**18**)



Ce produit a été préparé à partir de **12** (649 mg, 4.0 mmol) selon la procédure générale A. L'hydroxamate **18** (989 mg, 92%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes). R_f 0.49 (40% AcOEt/hexanes); pf 72-73 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74 (s, 1H, NH), 7.47-7.31 (m, 6H, Ph), 7.29-7.14 (m, 3H, Ph), 5.89 (ddt, $J = 17, 10, 6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04-4.90 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, OCH_2Ph), 3.46 (d, $J = 6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 138.2, 137.1, 135.1, 132.5, 130.5, 130.2, 129.0 (2C), 128.6, 128.4 (2C), 127.5, 126.0, 116.0, 78.0, 37.0; IR (neat) 3179 (br), 3064, 3030, 2974, 1643, 1496, 1455, 1302, 1018, 909, 745, 697 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.13321; trouvé: 268.13331; analyse GC/MS HP 5-MS, 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C, t_R 17.0 min.

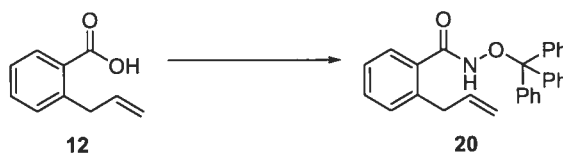
O-Allyl-2-allylbenzohydroxamate (19)



Ce produit a été préparé à partir de **12** (162 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale A. L'hydroxamate **19** (182 mg, 82%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes). R_f 0.38 (40% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, (br) 1H, NHOCH_2), 7.32 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H^6_{arom}), 7.27 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H^4_{arom}), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H^5_{arom}), 7.15 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H^3_{arom}), 6.11-5.72 (m, 2H), 5.37-5.25 (m, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ et $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.01 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 4.96 (d, $J = 17$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.41 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.46 (d, $J = 6.39$ Hz, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 138.2, 137.0, 132.5, 132.0, 130.4, 130.1, 127.5, 125.9, 120.5, 77.1, 37.0; IR (neat) 3171 (br), 2980, 1651, 1599, 1575, 1507, 1470, 1365,

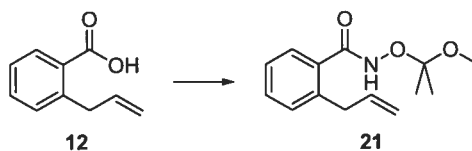
1017, 912, 735 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228.1175; trouvé: 218.1176.

O-Trityl-2-allylbenzohydroxamate (20)



Ce produit a été préparé à partir de **12** (162 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale A. L'hydroxamate **20** (353 mg, 92%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (15% AcOEt/hexanes). R_f 0.27 (15% AcOEt/hexanes); pf 103-105 °C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s (br), 1H, NH), 7.54-7.21 (m, 16H, Ph), 7.24-7.02 (m, 2H, Ph), 6.87 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ph), 5.79 (ddt, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.06-4.88 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.15 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 $\text{CH}=\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO) δ 167.4, 142.5, 138.1, 137.3, 133.9, 129.7, 129.3, 129.1 (8C), 127.8, 127.5 (8C), 127.5, 125.6, 115.8, 92.3, 36.4; IR (neat) 3063 (br), 2936 (br), 1642, 1598, 1490, 1444, 1302, 1018, 903, 750. 696 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 442.17775; trouvé: 442.17691.

O-(2-Méthoxypropyl)-2-allylbenzohydroxamate (21)



Ce produit a été préparé à partir de **12** (3.24 g, 20.0 mmol) selon la procédure générale A. L'hydroxamate **21** (4.36 g, 87%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (35% AcOEt/hexanes). Silice préparée avec 1% Et_3N /hexanes. R_f 0.31 (40% AcOEt/hexanes); pf 54-56 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H, NH), 7.49-7.36 (m, 2H, H^6_{arom} et H^4_{arom}), 7.25 (m, 2H, H^5_{arom} et H^3_{arom}), 6.06 (ddt, $J = 16, 10, 6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10 (dq, $J = 10, 2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 5.02 (dq, $J = 17, 2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 3.58 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$),

1.51 (s, 6H, OC(CH₃)₂OCH₃); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 138.0, 137.5, 133.0, 130.5, 130.4, 127.7, 126.2, 116.1, 106.5), 49.64 (s, 1C), 37.2, 22.6; IR (neat) 3203 (br), 3076, 2993, 2944, 2835, 1657, 1565, 1469, 1364, 1217, 1141, 1070, 907 cm⁻¹ HMRS (ESI) calc. pour C₁₄H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺: 272.12571; trouvé: 272.12611; analyse GC/MS HP 5MS ; 40 °C 2 min, 10 °C/min 140 °C, 20 °C/min 300 °C ; 12.8 min.

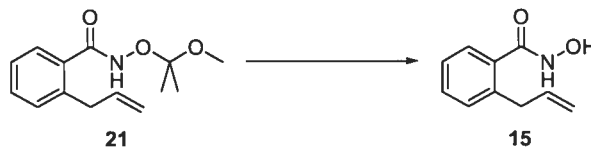
O-Phényl-2-allyloxyacétohydroxamate (28)



Ce produit a été préparé à partir de l'acide **27** (1.16 g, 10 mmol) selon la procédure générale A. L'hydroxamate **28** (1.17 g, 56%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (35% AcOEt/hexanes). R_f 0.19 (15% AcOEt/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s (br), 1H, C(O)NHO), 7.33 (t, J = 8 Hz, 2H, H³_{arom}), 7.16-6.88 (m, 3H, H²_{arom} et H⁴_{arom}), 6.02-5.82 (m, 1H, CH=CH₂), 5.34 (d, J = 17 Hz, 1H, CH=CH₂-*trans*), 5.21 (d, J = 10 Hz, 1H, CH=CH₂-*cis*), 4.07 (s (br), 2H, OCH₂CH=CH₂), 4.06 (s (br), 2H, CH₂OCH₂CH=CH₂); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO) δ 166.8, 159.5, 134.5, 129.5 (2C), 122.5, 117.5 (2C), 113.0, 71.8, 68.0; IR (neat) 3181 (br), 3055, 2925, 2854, 1705, 1590, 1571, 1489, 1470, 1365, 1265, 819, 703 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₁H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 208.09682; trouvé: 208.09663.

Préparation et caractérisation des acides hydroxamiques

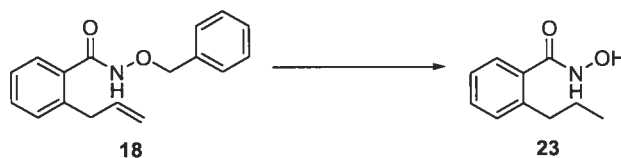
Acide 2-allylbenzohydroxamique (15)



L'hydroxamate **21** (2.43 g, 9.8 mmol) est dissout dans 40 mL de MeOH à 25 °C. L'amberlist 15[®] (0.40 g) est ajoutée et après 15 min d'agitation le milieu réactionnel est

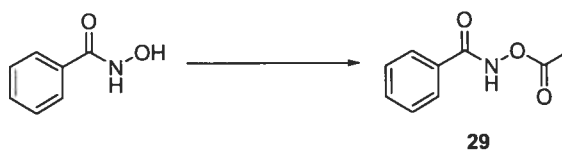
filtré. Le filtrat est concentré. **15** (1.25 g, 87%) est obtenu sous forme d'une poudre blanche après recristallisation dans AcOEt/hexanes. R_f 0.48 (10% MeOH/DCM); pf 95-97 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H, *NHOH* ou *NHOH*), 9.10 (s, 1H, *NHOH* ou *NHOH*), 7.45-7.32 (m, 1H, H^6_{arom}), 7.31-7.20 (m, 3H, H^3_{arom} , H^4_{arom} et H^5_{arom}), 5.94 (ddt, $J = 15, 10, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.48 (d, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2CH); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ 166.0, 138.1, 134.4, 129.8, 129.7, 127.6, 126.0, 116.0, 36.8; IR (neat) 3230 (br), 3049 (br), 2977 (br), 2878 (br), 1615, 1594, 1574, 1539, 1028, 906, 898, 744 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 178.08626; trouvé: 178.08678.

Acide 2-propylbenzohydroxamique (**23**)

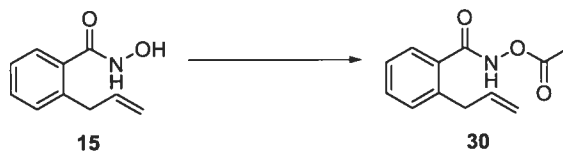


L'hydroxamate **18** (964 mg, 3.6 mmol) est dissout dans du DCM (30 mL) et MeOH (15 mL). Une dispersion de Pd sur charbon (10%) (100 mg, 0.09 mmol) est ajoutée. L'atmosphère est purgée avec H_2 et est maintenue sous H_2 pendant 16 h. Le milieu réactionnel est filtré sur Celite[®]. La Celite[®] est extraite avec du DCM, puis le filtrat est concentré. **23** (492 mg, 66%) est obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (50% AcOEt/hexanes). R_f 0.50 (50% AcOEt/hexanes); pf 112-113 °C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H, *NHOH* ou *NHOH*), 9.06 (s, 1H, *NHOH* ou *NHOH*), 7.40-7.30 (m, 1H, *Ph*), 7.28-7.18 (m, 3H, *Ph*), 2.74-2.57 (m, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.55 (sextuplet, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO) δ 166.3, 140.5, 134.6, 129.7, 129.5, 127.5, 125.6, 34.6, 24.2, 14.0; IR (neat) 3184 (br), 2963 (br), 2870 (br), 1620, 1596, 1445, 1323, 1165, 1021, 907, 750, 663 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 180.1019; trouvé: 180.1023.

Préparation et caractérisation des *O*-acylhydroxamates

O-Acétylbenzohydroxamate (29)²¹¹

L'acide benzohydroxamique (1.37 g, 10.0 mmol) est dissout dans du THF anhydre (100 mL) à 0 °C. La pyridine (1.01 g, 1.3 mL, 10.0 mmol) est ajoutée, suivie après 5 min par le chlorure d'acétyle (0.78 g, 0.7 mL, 10 mmol). L'agitation est maintenue pendant 1 h. de l'éther (50 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est lavée avec HCl 1.2 N (3*50 mL). La phase étherée est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. **29** (1.53 g, 85%) est obtenu sous forme d'une poudre blanche après recristallisation dans AcOEt/hexanes. *R_f* 0.27 (40% AcOEt/hexanes); pf 127-129 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s (br), 1H, NH), 7.81 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 2H, *H*²_{arom}), 7.55 (tt, *J* = 7, 1 Hz, 1H, *H*⁴_{arom}), 7.44 (t, *J* = 8 Hz, 2H, *H*³_{arom}), 2.26 (s, 3H, C(O)CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 166.2, 132.6, 130.4, 128.6 (2C), 127.3 (2C), 18.2; IR (neat) 3155 (br), 2956, 2809, 1793, 1651 1180, 1021, 695 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₉H₉NO₃Na [M+Na]⁺: 202.04746; trouvé: 202.04698.

O-Acétyl-2-allylbenzohydroxamate (30)

L'acide benzohydroxamique **15** (1.29 g, 6.88 mmol) est dissout dans du THF anhydre (70 mL) à 0 °C. La pyridine (0.54 g, 0.6 mL, 6.88 mmol) est ajoutée, suivie après 5 min par le chlorure d'acétyle (0.54 g, 0.5 mL, 6.88 mmol). L'agitation est maintenue pendant 1 h. de l'éther (30 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est lavée avec HCl 1.2 N (3*25 mL). La phase étherée est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. **30** (1.37 g, 90%) est obtenu sous forme d'une poudre blanche après recristallisation dans AcOEt/hexanes. *R_f* 0.20 (30% AcOEt/hexanes); pf 71-74 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H, NH), 7.44 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H*⁶_{arom}), 7.38 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H*⁴_{arom}), 7.24 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H*³_{arom}), 7.20 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H*⁵_{arom}), 5.96 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H), 5.03 (dq, *J* = 10, 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂-*cis*), 4.98 (dq, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂-*trans*), 3.52 (d, *J* = 6 Hz, 2H, PhCH₂CH=CH₂),

2.19 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6, 138.8, 137.0, 131.2, 130.3, 127.8, 126.0, 125.9, 116.0, 36.9, 18.0; IR (neat) 3144 (br), 2957 (br), 1789, 1746, 1652 1523, 1179, 922, 755, 647 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $C_{12}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$: 220.09682; trouvé: 220.09645.

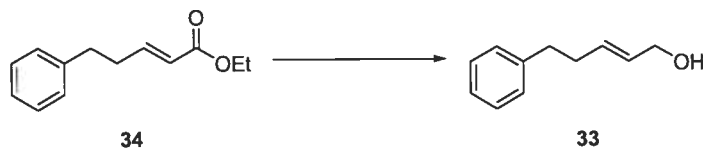
Préparation et caractérisation des alcools allyliques et homoallyliques et de leurs intermédiaires de synthèse

5-Phénylpent-2-énoate d'éthyle (34)²¹²



À du LiCl (2.54 g, 60.0 mmol) séché à la flamme est ajouté CH_3CN (100 mL). À 0 °C le triéthylphosphonoacetate (13.45 g, 11.9 ml, 60.0 mmol) et la DBU (7.61 g, 7.5 ml, 50.0 mmol) sont ajoutés successivement. La solution est agitée 15 min à 0 °C puis l'hydrocinnamaldéhyde (6.71 g, 6.6 mL, 50.0 mmol) est ajouté. La solution est agitée à 25 °C pendant 2 h. Le solide est filtré puis est extrait avec de l'éther (300 mL). Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré. **34** (9.71 g, 95%) est obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (7.5% EtOAc/hexane). R_f 0.35 (5% AcOEt/hexanes); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.25 (m, 2H, H^3_{arom}), 7.25-7.16 (m, 3H, H^2_{arom} , H^4_{arom}), 7.01 (dt, $J = 17, 7$ Hz, 1H, $CH=CHCO_2Et$), 5.85 (dt, $J = 16, 2$ Hz, 1H, $CH=CHCO_2Et$), 4.19 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 2.78 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $PhCH_2CH_2$), 2.53 (dtd, $J = 8, 7, 1$ Hz, 2H, $PhCH_2CH_2$), 1.29 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $COOCH_2CH_3$); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5, 147.9, 140.7, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 126.0, 121.7, 60.1, 34.2, 33.8, 14.2; IR (neat) 3027, 2981, 2935, 1717, 1653, 604, 1497, 1454, 1315, 1195, 1149, 1088, 1039, 974, 700, 631 cm^{-1} .

5-Phénylpent-2-énol (33)²¹³



Ce produit a été préparé à partir de **34** (9,71 g, 47,5 mmol) selon la procédure générale **B**. L'alcool allylique **33** (7,33 g, 95%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% EtOAc/hexane). R_f 0.30 (30% EtOAc/hexane). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 2H, H^3_{arom}), 7.24-7.18 (m, 3H, H^2_{arom} , H^4_{arom}), 5.81-5.63 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.08 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 2H), 2.78-2.68 (t, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.44-2.35 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.60 (s, 1H, OH); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 141.6, 132.1, 129.4, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 125.7, 63.6, 35.4, 33.9; IR (neat) 3308, 3026, 2922, 2855, 1670, 1603, 1496, 1454, 1083, 998, 968, 744, 698 cm^{-1} .

Cyclohexenylméthanol (**35**)²¹⁴



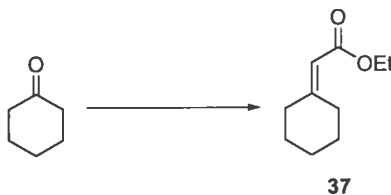
À une émulsion de cyclohexanone (24.54 g, 26 mL, 250.0 mmol) dans H_2O (120 mL) est ajouté KCN (32,56 g, 500.0 mmol). La température est abaissée à 0 °C et NaHSO_3 (62.44 g, 600.0 mmol) dissout dans H_2O (150 mL) est ajouté lentement. Une fois l'addition terminée, la solution est agitée pendant 24 h. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4*300 mL). Les phases étherées sont rassemblées, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées.

Le résidu huileux est dissout dans la pyridine (39.56 g, 40.4 ml, 500.0 mmol) et la température est abaissée à 0 °C. SOCl_2 (27.20 g, 20.2 mL, 275.0 mmol) est additionné goûte à goûte. Une fois l'addition terminée, la température est lentement ramenée à 25 °C. Après 5 h, la température est abaissée à 0 °C et H_2O (100 mL) est ajoutée précautionneusement. La solution est extraite avec de l'éther (4*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec HCl 1.2 N (4*300 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées en une huile brune.

Le résidu huileux est dissout dans H_3PO_4 (120 mL) et la solution est chauffée à 150 °C pendant 5 h. La température est abaissée à 0 °C. Le milieu réactionnel est lentement ajouté à une solution aqueuse de NaOH 20 % (500 mL) à 0 °C. H_2O est ajoutée en cas de prise en masse. Le pH de la solution est ajusté à ~ 2 avec H_2SO_4 96%, puis la solution est extraite avec du DCM (4*500mL). Les fractions organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu est repris avec une solution aqueuse de KOH 10% (200 mL). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther (3*100 mL) puis acidifiée avec HCl 36%. La solution acide est extraite avec du DCM (3*200 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées en une huile brune.

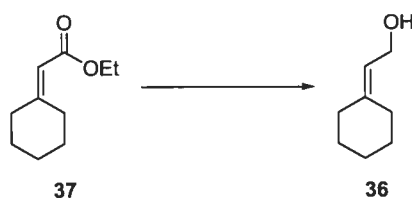
À une suspension de LiAlH_4 95% (12.22 g, 306.0 mmol) dans l'éther (130 mL) à 0 °C est ajouté lentement l'huile précédente dissoute dans de l'éther (50 mL). Après addition, la température est ramenée à 25 °C et la solution est agitée pendant 16 h. La mixture est lentement ajoutée à 0 °C à une solution aqueuse saturée de sels de Rochelle (300 mL). H_2O et de l'éther sont rajoutés si nécessaire pour obtenir deux phases distinctes. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4*300 mL). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées en une huile brune. Le résidu huileux est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexane). Une huile brune est obtenue. Après transfert *via* un tube en "U" connecté à un ballon placé dans un bain à -78 °C et sous vide (1 mmHg), **35** (18.67 g, 67%) est obtenu sous forme d'une huile incolore. R_f 0.36 (30% AcOEt/hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (s (br), 1H, C=CH), 3.94 (s, 2H, OCH_2), 1.99 (m, 4H, CH_2 -cycle), 1.94-1.85 (m, 1H, OH), 1.62 (dt, $J = 6, 5$ Hz, 2H, CH_2 -cycle), 1.56 (dt, $J = 12, 5$ Hz, 2H, CH_2 -cycle); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 137.3, 122.7, 67.4, 25.4, 24.7, 22.4, 22.3; IR (neat) 3307 (br), 2923, 2857, 2835, 1671, 1437, 1006, 919, 635 cm^{-1} .

2-Cyclohexylidène acétate d'éthyle (**37**)²¹⁵



À une suspension de KOH 85% (4.63 g, 82.5 mmol) à 0 °C dans du THF (15 mL) est ajoutée la cyclohexanone (7.36 g, 7.8 mL, 75.0 mmol). La solution est agitée pendant 15 min à 0 °C puis le triéthylphosphonoacetate (18.51 g, 16.5 mL, 82.5 mmol) est introduit. Après 15 min, la température est ramenée à 25 °C et la solution est agitée pendant 2 h. H₂O (50 mL) et du DCM (50 mL) sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3*75 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées une solution saturée de NaHCO₃ (3*100 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. **37** (11.41 g, 97%) est obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (7.5% EtOAc/hexanes). *R_f* 0.40 (7.5% EtOAc/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (s, 1H, C=CH), 4.13 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 2.85-2.78 (m, 2H, CH₂C(=CH)CH₂), 2.25-2.15 (m, 2H, CH₂C(=CH)CH₂), 1.58-1.65 (m, 6H, CH₂(CH₂)₃CH₂), 1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 163.5, 112.9, 59.3, 37.9, 29.7, 28.5, 27.7, 26.1, 14.2; IR (neat) 2980, 2931, 2856, 1712, 1647, 1448, 1379, 1205, 1153, 1128, 852, 648 cm⁻¹.

2-Cyclohexylidène éthanol (**36**)²¹⁶



Ce produit a été préparé à partir de **37** (11.72 g, 75.0 mmol) selon la procédure générale **B**. l'alcool allylique **36** (9.01 g, 95%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% EtOAc/hexanes). *R_f* 0,34 (30% EtOAc/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (t, *J* = 7 Hz, 1H, OCH₂CH), 4.11 (d, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH), 2.21-2.13 (m, 2H, OCH₂=CCH₂-*cis*), 2.09 (m, 2H, OCH₂=CCH₂-*trans*), 1.54 (m, 7H, OH et CH₂(CH₂)₃CH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 120.1, 58.3, 36.9, 28.7, 28.2, 27.7, 26.5; IR (neat) 3336, 2929, 2855, 1670, 1447, 1057, 1033, 909, 734, 637 cm⁻¹.

Cyclohexèn-2-ol (38)

Ce produit a été préparé à partir de la cyclohex-2-ènone (4.81 g, 50.0 mmol) selon la procédure générale B. l'alcool allylique **38** (4.66 g, 95%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% EtOAc/hexanes).

5-Phénylpent-3-énol (39)^{152,217,218}

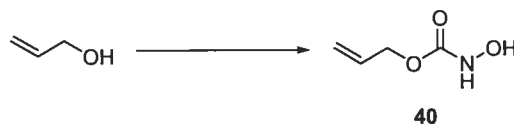
La pipéridine (0.09 g, 1.0 mmol) et l'acide acétique (0.06 g, 1.0 mmol) sont agités pendant 10 min à 25 °C dans du DMSO (50 mL). L'hydrocinnamaldéhyde (6.71 g, 6.6 mL, 50.0 mmol) et l'acide malonique (10.41 g, 100.0 mmol) sont alors ajoutés. Après 30 min à 25 °C, la température est portée à 100 °C. Du CO₂ se dégage pendant 5 h. La température est ramenée à 25 °C et H₂O (50 mL) est ajoutée. La solution est extraite avec de l'éther (4*100 mL). Les phases étherées sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (4*150 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'acide β,γ -insaturé (7.19 g, 82%) est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune.

À une suspension de LiAlH₄ 95% (2.11 g, 53.1 mmol) dans de l'éther anhydre (50 mL) à 0 °C est ajoutée goûte à goûte une solution de l'acide précédent (7.19 g 40.8 mmol) dans de l'éther (25 mL). Le milieu réactionnel est agité 16 h à 25 °C puis la température est abaissée à 0 °C. Une solution aqueuse de KOH à 10% est additionnée goûte à goûte jusqu'à neutralisation de l'excès d'hydrure. De la Celite[®] est introduite suivie par du DCM (100 mL). La solution est agitée vigoureusement pendant 30 min puis est filtrée. La Celite[®] est remise en suspension dans du DCM (200 mL). La solution est agitée vigoureusement pendant 30 min puis est filtrée. Les filtrats sont rassemblés et concentrés. **39** (6.22 g, 94%) est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes). *R_f* 0.31 (30% AcOEt/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (m, 2H, *H*³_{arom}), 7.21 (m, 3H, *H*²_{arom} et *H*⁴_{arom}), 5.80-5.67 (m, 1H, PhCH₂CH), 5.59-5.43 (m, 1H, CHCH₂CH₂OH), 3.66 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OH), 3.38 (d, *J*

= 6 Hz, 2H, PhCH₂CH), 2.32 (q, $J = 6$ Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 1.67 (s, 1H, OH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 140.3, 132.3, 128.30 (2C), 128.27 (2C), 127.3, 125.9, 61.9, 38.9, 35.7; IR (neat) 3339 (br), 3026, 2925, 1603, 1494, 1453, 1428, 1046, 968, 745, 699, 631 cm⁻¹.

Préparation et caractérisation des *N*-hydroxycarbamates

N-Hydroxycarbamate d'allyle (40)¹²⁵



Ce produit a été préparé à partir de l'alcool allylique (2.90 g, 50.0 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **40** (4.27 g, 72%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes). R_f 0.20 (40% AcOEt/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s (br), 2H, NHOH), 5.90 (ddt, $J = 17, 11, 6$ Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.32 (dd, $J = 17, 1$ Hz, 1H, CH=CH₂-*trans*), 5.24 (dd, $J = 11, 1$ Hz, 1H, =CH₂-*cis*), 4.63 (td, $J = 5.73, 1.17, 1.17$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 131.6, 118.6, 66.6; IR (neat) 3295 (br), 2924, 2854, 1717, 1464, 1272, 1119, 633 cm⁻¹.

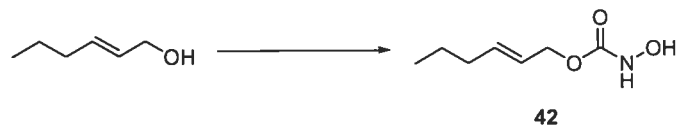
N-Hydroxycarbamate de (*E*)-3-phenylprop-2-enyle (41)



Ce produit a été préparé à partir de l'alcool (*E*)-cinnamique (6.71 g, 50.0 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **41** (6.86 g, 71%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après recristallisation. R_f 0.22 (40% AcOEt/hexanes); pf 99-100 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s (br), 1H, NH), 7.39-7.29 (m, 5H, Ph), 7.28 (s (br), 1H, OH), 6.65 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.26 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H, PhCH=CH) 4.80 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 2H, CH=CHCH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 135.8, 134.7, 128.5 (2C), 128.1, 126.6 (2C), 122.4, 66.7; IR (neat) 3317, 3251, 2897, 1698, 1510, 1450, 1304,

1273, 1121, 972, 767. 693 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 216.06311; trouvé: 216.06279.

N-Hydroxycarbamate de (*E*)-hex-2-ènyle (42)



Ce produit a été préparé à partir du (*E*)-hex-2-èn-1-ol (3.00 g, 30.0 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **42** (4.14 g, 87%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt /hexanes). R_f 0.29 (40% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s (br), 2H *NHOH*), 5.78 (dt, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.55 (dt, $J = 15, 7, 1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.58 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 2.20 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.40 (sextuplet, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 137.2, 123.3, 66.9, 34.1, 21.8, 13.5; IR (neat) 3290 (br), 2958, 2931, 2873, 1709, 1457, 1260, 1111, 1034, 970, 767 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 182.07876; trouvé: 182.07874.

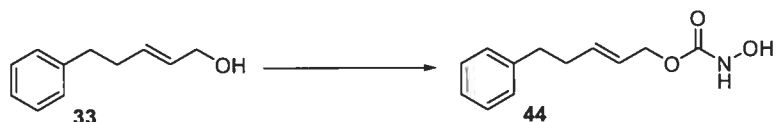
(*Z*)-Hex-2-ene *N*-hydroxycarbamate (43)



Ce produit a été préparé à partir du (*Z*)-hex-2-èn-1-ol (2.00 g, 20.0 mmol) selon la procédure générale D. Le *N*-hydroxycarbamate **43** (2.79 g, 88%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.29 (40% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s (br), 2H, *NHOH*), 5.64 (dt, $J = 11, 8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.52 (dt, $J = 11, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.68 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 2.06 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.38 (sextuplet, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 135.7, 122.8, 61.9, 29.3, 22.4,

13.5; IR (neat) 3294 (br), 2959, 2931, 2872, 1711, 1463, 1261, 1112, 1034 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 182.07876; trouvé: 182.07844.

***N*-Hydroxycarbamate de (*E*)-5-phenylpent-2-ènyle (44)**



Ce produit a été préparé à partir du **33** (7.30 g, 45.0 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **44** (6.08 g, 61%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). Le produit se solidifie lentement et est recristallisé en un solide blanc. R_f 0.25 (40 % AcOEt/hexanes); pf 55–57°C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s (br), 1H, OH), 7.75 (s (br), 1H, NH), 7.34-7.28 (m, 2H, H^3_{arom}), 7.25-7.18 (m, 3H, H^2_{arom} , H^4_{arom}), 5.85 (dt, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.62 (dt, $J = 15, 6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$); 4.60 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 2.72 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 2.39 (m, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 141.2, 135.8, 128.2, 128.1, 125.7, 123.8, 66.5, 34.9, 33.7; IR (neat) 3305 (br), 3027, 2939, 1720, 1496, 1454, 1627, 1122, 972, 743, 700 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 244.09441; trouvé: 244.09538.

***N*-Hydroxycarbamate de (*E*)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diènyle (45)**



Ce produit a été préparé à partir du géranol (3.86 g, 25.0 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **45** (3.73 g, 70%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.19 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s (br), 1H, NHOH), 7.43 (s (br), 1H, NHOH), 5.35-5.31 (m, 1H, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5.08-5.04 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.65 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CHCH}_2\text{O}$), 2.11-1.99

(m, 4H, =CHCH₂CH₂C(Me)=), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 143.3, 131.8, 123.5, 117.6, 62.9, 39.4, 26.1, 25.5, 17.5, 16.3; IR (neat) 3293 (br), 2967, 2915, 1715, 1448, 1377, 1263, 1109, 1025, 640, 602 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₁H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺: 236.12571; trouvé: 236.12529.

N-Hydroxycarbamate de cyclohexenyl-1-methane (46)



Ce produit a été préparé à partir de **35** (2.80 g, 25.0 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **46** (3.13 g, 72%) a été obtenu sous forme de cristaux blancs après recristallisation. *R_f* 0.19 (35% AcOEt/hexanes); pf 80-82°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s (br), 1H, NHOH), 7.42 (s (br), 1H, NHOH), 5.75 (s (br), 1H, CH₂CH=C), 4.50 (s, 2H, CH₂O), 2.06-1.99 (m, 2H, CH₂C(OCH₂)=CHCH₂), 1.99-1.93 (m, 2H, CH₂(OCH₂)C=CHCH₂), 1.67-1.59 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.59-1.52 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 132.4, 127.1, 70.5, 25.6, 24.8, 22.1, 21.9; IR (neat) 3352, 3234, 3001, 2930, 2931, 1698, 1511, 1450, 1435, 1115, 962, 792, 770 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₈H₁₃NO₃Na [M+Na]⁺: 194.07876; trouvé: 194.07841.

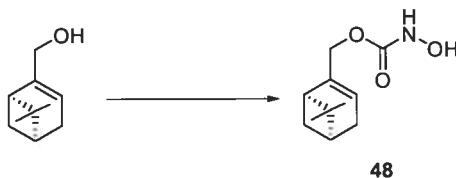
N-Hydroxycarbamate de 2-cyclohexylidène (47)



Ce produit a été préparé à partir de **36** (3.16 g, 25.0 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **47** (2.68 g, 57%) a été obtenu sous forme de cristaux blancs après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexane). *R_f* 0.27 (40% AcOEt/hexanes); pf 76-77 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s (br), 1H, NHOH), 6.15 (s (br), 1H, NHOH), 5.29 (t, *J* = 8, 1H, C=CHCH₂O), 4.68 (d, *J* = 8, 2H,

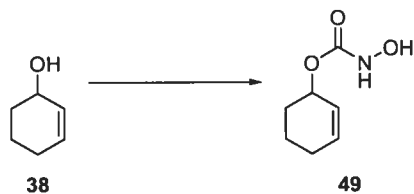
$\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 2.20 (s (br), 2H, $=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.12 (s (br), 2H, $=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.56 (s (br), 6H, $=\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 147.9, 114.5, 62.2, 36.9, 28.9, 28.2, 27.6, 26.4; IR (neat) 3285, 3266, 2975, 2928, 2844, 1714, 1692, 1472, 1440, 1258, 1103, 919, 792, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 208.09441; trouvé: 208.09453.

2-Méthyl-6,6-diméthyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ène *N*-hydroxycarbamate (48)



Ce produit a été préparé à partir du (-)-myrtenol (3.81 g, 25.0 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate 48 (5.20 g, 98%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.24 (35% AcOEt/hexanes); pf 48-50 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = -35.3$ (c 1.59, DCM); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s (br), 1H, NHOH), 7.34 (s (br), 1H, NHOH), 5.58 (s, 1H, $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)\text{HCH}_2$), 4.58-4.46 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.38 (td, $J = 9, 6$ Hz, 1H, *H*-cycles), 2.27 (m, 2H, *H*-cycles), 2.11 (m, 2H, *H*-cycles), 1.27 (s, 3H, CH_3), 1.15 (d, $J = 9$ Hz, 1H, *H*-cycles), 0.80 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 142.2, 121.9, 68.4, 43.0, 40.2, 37.7, 31.1, 30.9, 25.7, 20.7; IR (neat) 3284 (br), 2985, 2913, 2831, 1714, 1468, 1265, 1111, 770 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 234.11006; trouvé: 234.10972.

N-Hydroxycarbamate de cyclohex-2-ène (49)



Ce produit a été préparé à partir de l'alcool 38 (1.96 g, 20.0 mmol) selon la procédure générale D. Le *N*-hydroxycarbamate 49 (1.83 g, 58%) a été obtenu sous forme d'un solide

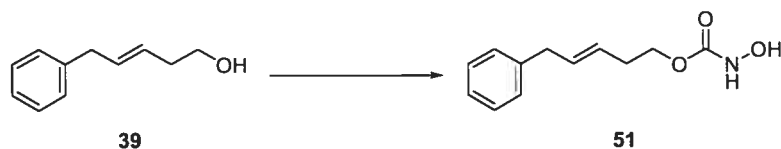
blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.16 (35% AcOEt/hexanes); pf 78-79 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s (br), 1H, NHOH), 7.31 (s (br), 1H, NHOH), 5.97 (dtd, $J = 10, 4, 1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), 5.72 (dtd, $J = 10, 4, 2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.34-5.15 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), 2.13-1.83 (m, 3H, H -cycle), 1.81-1.56 (m, 3H, H -cycle); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 133.0, 124.8, 69.9, 28.0, 24.5, 18.3; IR (neat) 3298 (br), 3032, 2938, 2868, 2835 1713 (br), 1454, 1266, 915 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 180.0631; trouvé: 180.0621.

N-Hydroxycarbamate de 3-méthylbut-3-ènyle (50)



Ce produit a été préparé à partir du 3-méthylbut-3-èn-1-ol (3.45 g, 40 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **50** (3.44 g, 60%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.22 (40% AcOEt in hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.25 (s (br), 1H, NHOH), 6.55-6.35 (s (br), 1H, NHOH), 4.82 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$ -*trans*), 4.74 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$ -*cis*), 4.28 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 2.36 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.75 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 141.1, 112.4, 64.2, 36.7, 22.3; IR (neat) 3297, 2970, 1710, 1455, 1260, 1115, 891 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 146.08117; trouvé: 146.08106.

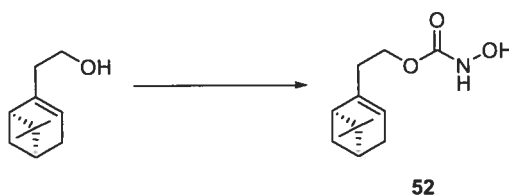
N-Hydroxycarbamate de (*E*)-5-phenylpen-3-ènyle (51)



Ce produit a été préparé à partir du **39** (6.00 g, 37.0 mmol) selon la procédure générale D. Le *N*-hydroxycarbamate **51** (6.93 g, 85%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55%

AcOEt/hexanes). R_f 0.25 (40% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.27 (m, 4H, NHOH , H^3_{arom}), 7.26-7.17 (m, 3H, H^2_{arom} et H^4_{arom}), 5.71 (dt, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.48 (dt, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4.20 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.36 (d, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2CH), 2.40 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 140.2, 132.2 (2C), 128.3 (2C), 128.28, 126.1, 125.92, 65.5, 38.9, 31.91; IR (neat) 3296 (br), 3062, 3027, 2901, 1713, 1493, 1453, 1263, 1120, 969, 699 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 244.09441; trouvé: 244.09426.

2-Ethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ène *N*-hydroxycarbamate (52)



Ce produit a été préparé à partir du (-)-nopol (8.31 g, 50 mmol) selon la procédure générale C. Le *N*-hydroxycarbamate **52** (8.46 g, 75%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.37 (40% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = -30.6$ (c 1.36, DCM); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s (br), 1H, NHOH), 7.30 (s (br), 1H, NHOH), 5.28 (s (br), 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4.21-4.08 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.40-2.32 (m, 1H, H -cycles), 2.32-2.28 (m, 2H, H -cycles), 2.26-2.13 (m, 2H, H -cycles), 2.10-2.00 (m, 2H, H -cycles), 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.12 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H -cycles), 0.80 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 143.5, 118.9, 64.4, 45.4, 40.5, 37.9, 35.9, 31.5, 31.2, 26.1, 21.0; IR (neat) 3299 (br), 2913, 2833, 1713, 1467, 1264, 1116, 759 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226.14377; trouvé: 226.14416.

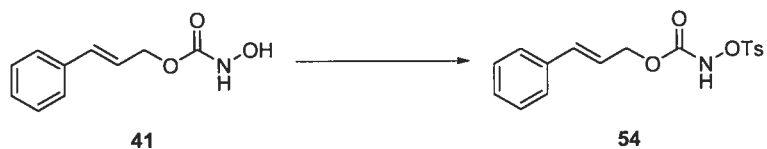
Préparation et caractérisation des *N*-tosyloxycarbamates

N-Tosyloxycarbamate d'allyle (53)¹²⁵



Ce produit a été préparé à partir de **40** (1.83 g, 15.7 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **53** (4.10 g, 97%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.15 (DCM); pf 61-63 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H, NH), 7.86 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{arom}), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{arom}), 5.71 (ddt, $J = 17, 10, 6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (dq, $J = 17, 1$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{-trans}$), 5.19 (dq, $J = 10, 1$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{-trans}$), 4.48 (dt, $J = 6, 1$ Hz, 2H, CH_2O), 2.45 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 146.0, 130.7, 130.1, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 119.0, 67.2, 21.6; IR (neat) 3282 (br), 2924, 1744 (br), 1456, 1380, 1192, 1179, 735 cm^{-1} .

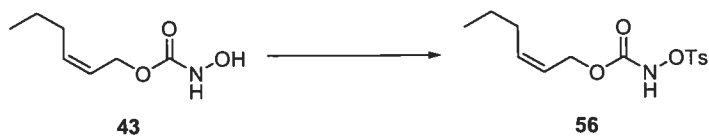
N-Tosylloxycarbamate de (*E*)-3-phenylprop-2-èneyle (**54**)



Ce produit a été préparé à partir de **41** (3.00 g, 15.5 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **54** (4.86 g, 90%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0.53 (35% AcOEt/hexanes); pf 120-121 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.75 (s (br), 1H, NH), 7.36-7.27 (m, 7H, *Ph* et H^3_{tosyle}), 6.55 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.07 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.66 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 2.36 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 146.1, 135.6, 135.2, 130.1, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 126.6 (2C), 121.4, 67.4, 21.6; IR (neat) 3173, 2948, 1762, 1732, 1595, 1489, 1364, 1252, 1197, 1181, 963, 733, 689 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 370.07196; trouvé: 370.07292.

***N*-Tosyloxycarbamate de (*E*)-hex-2-èneyle (55)**

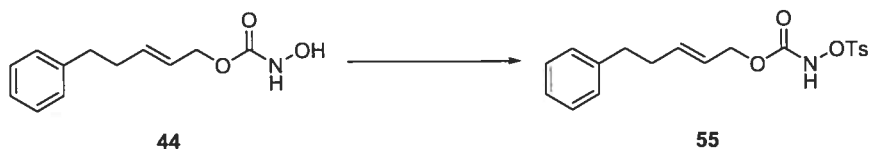
Ce produit a été préparé à partir de **42** (6.60 g, 36.42 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **55** (7.53 g, 66%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0.62 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H, NH), 7.85 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 5.68 (dt $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.35 (dt, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$) 4.42 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.45 (s, 3H, CH_3 -tosyle), 1.98 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.37 (sextuplet, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 145.9, 137.5, 130.1, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 122.5, 67.6, 34.1, 21.6, 13.5; IR (neat) 3276 (br), 2959, 2931, 2873, 1742, 1735, 1597, 1456, 1379, 1234, 1192, 1179, 1092, 972, 815, 741, 662 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 336.08761; trouvé: 336.08692.

***N*-Tosyloxycarbamate de (*Z*)-hex-2-èneyle (56)**

Ce produit a été préparé à partir de **43** (2.79 g, 17.5 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **56** (3.53 g, 64%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0.54 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H, NH), 7.84 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 5.63-5.54 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.34-5.24 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.52 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.43 (s, 3H, CH_3 -tosyle), 1.98 (qd, $J = 8, 1$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.34 (sextuplet, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.85 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 145.9, 135.9, 130.0, 129.5 (2C), 129.3 (2C), 62.5, 29.2, 22.2, 21.5, 13.4 IR (neat) 3275 (br), 2959, 2931, 2872, 1740, 1740, 1597, 1460, 1379, 1192, 1179, 1090, 815, 743,

662, 630 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 336.08761; trouvé: 336.08842.

***N*-Tosyloxycarbamate de (*E*)-5-phenylprop-2-ènyle (55)**



Ce produit a été préparé à partir de **44** (6.08 g, 27.5 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **55** (7.01 g, 68%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après recristallisation. R_f 0.56 (35% AcOEt/hexanes); pf 77-78 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.70 (s, 1H, NH), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 7.32-7.27 (m, 2H, H^3_{arom}), 7.23-7.13 (m, 3H, H^2_{arom} , H^4_{arom}), 5.75 (dt $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.41 (dt, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$) 4.43 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.68 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.38-2.31 (m, 2H, PhCH_2CH_2); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 146.0, 141.1, 136.6, 130.2, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 128.3 (4C), 125.9, 123.1, 67.4, 35.0, 33.8, 21.7; IR (neat) 3187 (br), 3028, 2931, 1767, 1735, 1595, 1489, 1365, 1254, 1197, 1181, 1091, 969, 815, 732 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 398.10326; trouvé: 398.10321.

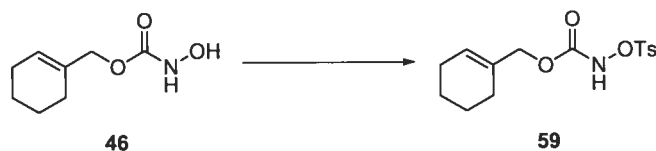
***N*-Tosyloxycarbamate de (*E*)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diènyle (58)**



Ce produit a été préparé à partir de **45** (3.98 g, 18.7 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **58** (6.25 g, 90%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0,32 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H, NH), 7.86 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 5.18-5.09 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$), 5.09-5.01 (m, 1H, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4.51 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.45 (s,

3H, CH_3 -tosyle), 2.15-1.95 (m, 4H, $CH(CH_2)_2C(Me)$), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 145.9, 143.6, 131.9, 130.2, 129.5, 129.4 (4C), 123.3, 116.9, 63.7, 39.4, 26.0, 25.5, 21.7, 17.6, 16.3; IR (neat) 3278, 2967, 2918, 1771, 1740, 1598, 1452, 1381, 1192, 1179, 744, 662 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $C_{18}H_{25}NO_5SNa$ $[M+Na]^+$: 390.13456; trouvé: 390.13496.

N-Tosyloxycarbamate de cyclohexènyl-1-methane (59)



Ce produit a été préparé à partir de **46** (1.04 g, 6.00 mmol) selon la procédure générale E. Le *N*-hydroxycarbamate **59** (1.50 g, 76%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0.60 (35% AcOEt/hexanes); pf 83-84 °C; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.83 (s, 1H, NH), 7.35 (d, $J = 8$, 2H, H^3_{tosyle}), 5.63 (s (br), 1H, $CH_2CH=C$), 4.37 (s, 2H, CH_2O) 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.00 (s (br), 2H, $CH_2C=CH$, $CH_2C=C$), 1.82 (s (br), 2H, $CH_2C=CH$, $CH_2CH=C$), 1.63-1.51 (m, 4H, $CH_2(CH_2)_2CH_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 145.9, 131.7, 130.2, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 127.5, 71.4, 25.4, 24.8, 22.1, 21.8, 21.7; IR (neat) 3219, 2930, 2858, 1732, 1600, 1484, 1380, 1258, 1190, 1181, 1092, 1021, 818, 740, 658 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $C_{15}H_{19}NO_5SNa$ $[M+Na]^+$: 348.08761; trouvé: 348.08713.

2-Cyclohexylidène *N*-tosyloxycarbamate (60)



Ce produit a été préparé à partir de **47** (2.68 g, 14.5 mmol) selon la procédure générale E. Le *N*-hydroxycarbamate **60** (3.72 g, 76%) a été obtenu sous forme d'un semi-solide jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50%

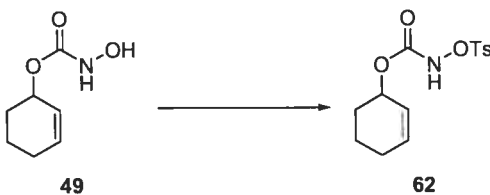
AcOEt/hexanes) qui est recristallisé en un solide blanc. R_f 0.65 (35% AcOEt/hexanes); pf 80-82 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H, NH), 7.85 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 5.06 (t, $J = 7$ Hz, 1H, C=CHCH₂O), 4.49 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂O), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.12-2.00 (m, 4H, CH₂C(=CH)CH₂), 1.58-1.43 (m, 6H, CH₂(CH₂)₃CH₂); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 148.1, 145.8, 130.1, 129.5 (2C), 129.4 (2C), 113.8, 62.9, 36.9, 28.8, 28.1, 27.5, 26.3, 21.6; IR (neat) 3279, 2939, 2856, 1768, 1597, 1458, 1371, 1173, 1055, 738, 660 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour C₁₆H₂₁NO₅S [M+H]⁺: 340.12132; trouvé: 340.12059.

(1R,5S)-2-Méthyl-6,6-diméthyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ène *N*-tosyloxycarbamate (61)



Ce produit a été préparé à partir de **48** (2.68 g, 14.5 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **61** (3.72 g, 76%) a été obtenu sous forme d'un semi-solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0.26 (DCM); $[\alpha]_D^{25} = -9.59$ (c 0.98, DCM); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 3H, NH, H^2_{tosyle}), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 5.69-5.11 (m, 1H, CH₂CH=C), 4.59-4.12 (m, 2H, CH₂O), 2.46 (s, 3H, CH₃-tosyle), 2.41-2.13 (m, 3H, *H*-cycles), 2.12-2.04 (m, 1H, *H*-cycles), 1.99 (dt, $J = 6, 1$ Hz, 1H, *H*-cycles), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.10 (d, $J = 9$ Hz, 1H, *H*-cycles), 0.75 (s, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 145.9, 141.7, 130.2, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 122.7, 69.4, 43.1, 40.4, 37.9, 31.3, 31.1, 25.9, 21.7, 20.8; IR (neat) 3276 (br), 2919, 1744, 1597, 1456, 1386, 1232, 1192, 1179, 1091, 813, 738, 661 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour C₁₀H₁₁Cl₃NO₅SNa [M+Na]⁺: 388.1189; trouvé: 388.1192.

***N*-Tosyloxycarbamate de cyclohex-2-ènyle (62)**



Ce produit a été préparé à partir de **49** (1.96 g, 12.8 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **62** (2.87 g, 72%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.24 (DCM); pf 72-74 °C (déc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.68 (s (br), 1H, NH), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 5.93 (dtd, $J = 10, 4, 1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), 5.51 (ddt, $J = 10, 4, 2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), 5.19-5.00 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.09-1.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$), 1.79-1.67 (m, 1H, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.66-1.49 (m, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 145.9, 133.5, 130.2, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 124.2, 71.2, 27.8, 24.6, 21.7, 18.3; IR (neat) 3197 (br), 3126, 3037, 2952, 2907 1702, 1379, 1190, 1171, 1016, 746, 658 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 334.0719; trouvé: 334.0724.

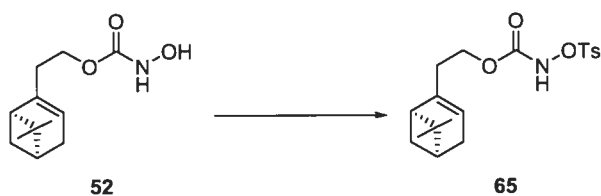
3-Méthyl-but-3-ène *N*-tosyloxycarbamate (**63**)



Ce produit a été préparé à partir de **50** (3.56 g, 24.5 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **63** (23.24 g, 44%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0,25 (25% AcOEt/hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (br s, 1H, NH), 7.85 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 4.76 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C-trans}$), 4.64 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C-cis}$), 4.10 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.45 (s, 3H, CH_3 -tosyle), 2.19 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2$); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 145.9, 140.6, 130.1, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 112.5, 65.0, 36.2, 22.2, 21.6; IR (neat) 3277, 2919, 1740, 1651, 1597, 1454, 1376, 1191, 1077, 1090, 895, 814, 742, 660 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.07196. Trouvé: 322.07203.

(E)-5-Phénylpen-3-ène N-tosyloxycarbamate (64)

Ce produit a été préparé à partir de **51** (6.31 g, 28.5 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **64** (9.46 g, 88%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0.49 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H, NH), 7.86 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.38-7.27 (m, 4H, H^3_{tosyle} , H^3_{arom}), 7.24-7.10 (m, 3H, H^2_{arom} , H^4_{arom}), 5.63 (td, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.36 (td, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.04 (t, $J = 7$ Hz, 2H) CH_2O , 3.33 (d, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.23 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 146.0, 140.1, 132.4, 130.2, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 128.3 (4C), 126.0, 125.5, 66.3, 38.8, 31.6, 21.7; IR (neat) 3284 (br), 3028, 2924, 1742, 1597, 1381, 1192, 1179, 744 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NNaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380.1213; trouvé: 376.1206.

(1R,5S)-2-Ethyl-6,6-diméthyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ène N-tosyloxycarbamate (65)

Ce produit a été préparé à partir de **52** (3.38 g, 15.0 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-hydroxycarbamate **65** (5.47 g, 96%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore qui cristallise lentement en un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes). R_f 0,73 (35% AcOEt/hexanes). pf 52-54°C; $[\alpha]_D^{25} = -17.9$ (c 1.01, DCM); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H NH), 7.86 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.36 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 5.22 (s (br, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 1H), 4.07-3.93 (m, 2H, CH_2O), 2.45 (s, 3H, CH_3 -tosyle), 2.33 (dt, $J = 11, 6$ Hz 1H, H -cycles), 2,28-2.03.

(m, 5H, *H*-cycles), 1.94 (td, $J = 6, 1$ Hz, 1H, *H*-cycles), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.08 (d, $J = 10$ Hz, 1H, *H*-cycles), 0.76 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.3, 146.0, 143.0, 130.2, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 119.2, 65.1, 45.3, 40.4, 37.8, 35.2, 31.4, 31.1, 26.1, 21.7, 20.9; IR (neat) 3271 (br), 2915, 2834, 1772, 1742, 1598, 1469, 1382, 1240, 1193, 1180, 1092, 1021, 815, 742, 662 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $C_{19}H_{25}NO_5S$ $[M+H]^+$: 380.15262; trouvé: 380.15297.

Préparation et caractérisation des aziridines (aziridinations intramoléculaires)

6-Phenyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (66)

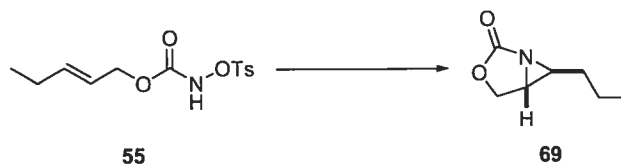


Ce produit a été préparé à partir de **54** (347 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **F**. L'aziridine **66** (84 mg, 48%) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes).

Ce produit a été préparé à partir de **54** (347 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **G**. L'aziridine **66** (89 mg, 51%) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes).

R_f 0.43 (40% AcOEt/hexanes); pf 106-108 °C; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.31 (m, 3H, H^2_{arom}), 7.29-7.25 (m, 2H, H^3_{arom}), 4.61 (dd, $J = 10, 1$ Hz 1H, CH_2O), 4.51 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1H, CH_2O), 3.36 (d, $J = 3$ Hz, 1H, PhCH), 3.23 (ddd, $J = 5, 4, 1$ Hz, 1H, CH₂CH); ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5, 134.2, 128.5 (3C), 126.2 (2C), 67.1, 48.1, 46.2; IR (neat) 2983, 2916, 1752, 1371, 1146, 1083, 1047, 978, 813, 754, 701, 666 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $C_{10}H_9NO_2$ $[M+H]^+$: 176.07060; trouvé: 176.07059.

trans-6-Propyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (69)⁴²

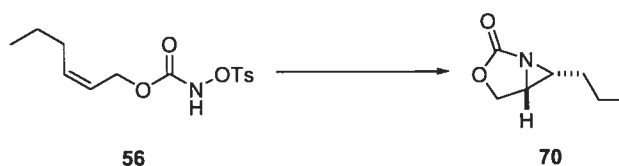


Ce produit a été préparé à partir de **55** (313 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale F. L'aziridine **69** (95 mg, 67%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-50%AcOEt/hexanes).

Ce produit a été préparé à partir de **55** (313 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale G. L'aziridine **69** (93 mg, 66%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes).

R_f 0.18 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H, CH_2O), 4.39 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1H, CH_2O), 2.97 (ddd, $J = 5, 4, 2$ Hz, 1H, OCH_2CH), 2.37 (td, $J = 6, 4$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60-1.40 (m, 4H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 0,95 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 66.5, 48.2, 43.5, 32.9, 19.5, 13.5; IR (neat) 2960, 2919, 2875, 2850, 1782, 1463, 1375, 1233, 1142, 1095, 1034, 976, 811 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 164.06820; trouvé: 164.06810.

cis-6-Propyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (70)⁴²

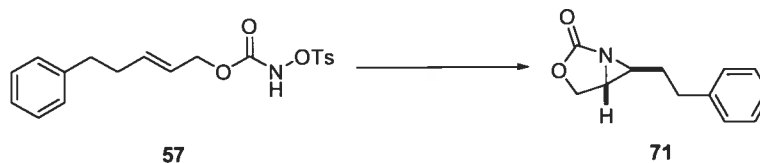


Ce produit a été préparé à partir de **56** (313 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale F. L'aziridine désirée (97 mg, 68%) a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*cis:trans* 1:0.3) et d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-50%AcOEt/hexanes). Un échantillon pur de l'aziridine **70** a été obtenu après une purification supplémentaire.

Ce produit a été préparé à partir de **56** (313 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **G**. L'aziridine désirée (**77** mg, 55%) a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*cis:trans* 1:2.8) et d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-50%AcOEt/hexanes). Un échantillon pur de l'aziridine **70** a été obtenu après une purification supplémentaire.

R_f 0.16 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.54 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, CH_2O), 4.27 (dd, $J = 10, 2$ Hz, 1H, CH_2O), 3.21 (ddd, $J = 6, 5, 2$ Hz, 1H, OCH_2CH), 2.73 (td, $J = 6, 5$ Hz, 1H), 1.70-1.45 (m, 4H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.00 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 64.1, 45.7, 42.6, 25.3, 20.1, 13.7; IR (neat) 2962, 2874, 1769, 1372, 1262, 1167, 1137, 1088, 1031 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 164.06820; trouvé: 164.06839.

6-Phénéthyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**71**)



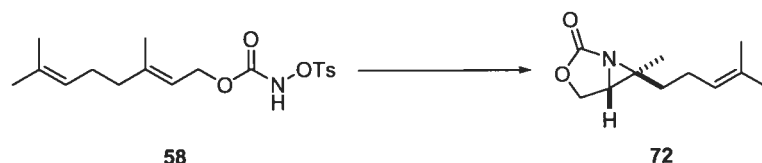
Ce produit a été préparé à partir de **57** (375 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **F**. L'aziridine **71** (150 mg, 74%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes).

Ce produit a été préparé à partir de **57** (375 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **G**. L'aziridine **71** (171 mg, 84%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes).

R_f 0.44 (40% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.27 (m, 2H, H^3_{arom}), 7.25-7.18 (m, 3H, H^2_{arom} , H^4_{arom}), 4.39-4.37 (m, 1H, CH_2O), 4.38-4.35 (m, 1H, CH_2O), 2.95-2.89 (m, 1H, CH_2OCH), 2.89-2.72 (m, 2H, PhCH_2), 2.40-2.33 (m, 1H, $\text{PHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.94-1.86 (m, 2H, PhCH_2CH_2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 140.2,

128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.2, 66.5, 46.5, 43.7, 32.8, 32.4; IR (neat) 2920, 1781, 1455, 1372, 1231, 1144, 1102, 1054, 980, 814, 703 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 226.08385; trouvé: 226.08427.

6-Méthyl-6-(4-méthyl-pentyl-3-ènyl)-3-oxa-1-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (72)²¹⁹

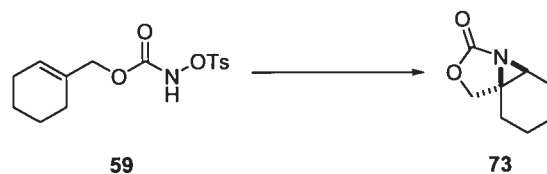


Ce produit a été préparé à partir de **58** (367 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale F. L'aziridine **72** (122 mg, 62%) a été obtenue sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes).

Ce produit a été préparé à partir de **58** (367 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale G. L'aziridine **72** (70 mg, 36%) a été obtenue sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes).

R_f 0.24 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.08-5.02 (m, 1H, $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CH}$), 4.50 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.26 (dd, $J = 10, 2$ Hz, 1H, OCH_2), 3.04 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1H, OCH_2CH), 2.20-2.00 (m, 2H, $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), 1.68-1.50 (m, 2H, $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.67 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$), 1.60 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$), 1.37 (s, 3H, CH_3C); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 132.6, 122.6, 64.5, 50.9, 48.8, 38.5, 25.5, 23.6, 17.6, 12.0; IR (neat) 2971, 2916, 1777, 1454, 1160, 1231, 1093, 1076, 820, cm^{-1} .

Tetrahydro-2-oxa-3a-azacyclopenta[1,3]cyclopropa[1,2]benzène-3-one (73)⁸⁵



Ce produit a été préparé à partir de **59** (327 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **F**. L'aziridine **73** (122 mg, 79%) a été obtenue sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes).

Ce produit a été préparé à partir de **59** (327 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **G**. L'aziridine **73** (123 mg, 79%) a été obtenue sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes).

R_f 0.21 (35% AcOEt/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (d, $J = 9$ Hz, 1H, OCH_2), 4.06 (dd, $J = 9, 1$ Hz, 1H, OCH_2), 2.70 (dd, $J = 4, 1$ Hz, 1H, NCH), 2.20-2.05 (m, 1H, H -cycle), 2.05-2.00 (m, 1H, H -cycle), 1.90-1.77 (m, 2H, H -cycle), 1.60-1.50 (m, 1H, H -cycle), 1.50-1.25 (m, 3H, H -cycle); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 70.2, 48.8, 48.4, 24.7, 24.1, 20.3, 19.1; IR (neat) 2937, 2865, 1770, 1438, 1219, 1131, 1036, 939, 631 cm^{-1} .

3-Oxa-1-azaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-6,1'-cyclohexan]-2-one (**74**)



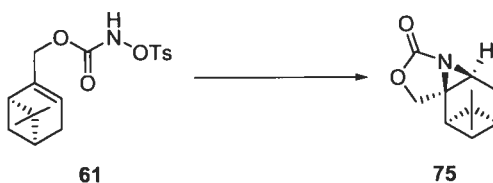
Ce produit a été préparé à partir de **60** (475 mg, 1.4 mmol) selon la procédure générale **F**. L'aziridine **74** (186 mg, 79%) a été obtenue sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes).

Ce produit a été préparé à partir de **60** (339 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **G**. L'aziridine **74** (140 mg, 84%) a été obtenue sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-50% AcOEt/hexanes).

R_f 0.20 (40% AcOEt/hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.44 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.22 (dd, $J = 10, 2$ Hz, 1H, OCH_2), 2.98 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1H, OCH_2CH), 1.82-1.63 (m, $4\text{HC}(\text{CH}_2)_2$), 1.60-1.47 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 64.2, 53.6, 49.3, 35.3, 25.1, 25.0, 24.2, 24.1; IR (neat) 2934, 2859, 1760, 1449, 1372, 1160,

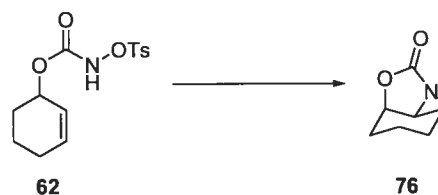
1146, 1087, 1050, 1001, 819 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 190.08385; trouvé: 190.08397.

(1*R*,2*R*,7*S*,9*R*)-10,10-Diméthyl-4-oxa-6-azatétracyclo[7.1.1.0^{2,6}.0^{2,7}]undécan-5-one, (75)



Ce produit a été préparé à partir de **61** (365 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **G**. L'aziridine **75** (151 mg, 78%) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes). R_f 0.32 (DCM); pf 118-121 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = -8.3$ (c 1.00, DCM); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (d, $J = 9$ Hz, 1H, OCH_2), 4.15 (d, $J = 9$ Hz, 1H, OCH_2), 2.75 (d, $J = 5$ Hz, 1H, NCH), 2.26-2.16 (m, 1H, H -cycles), 2.15-2.05 (m, 1H, H -cycles), 1.89-1.80 (m, 1H, H -cycles), 1.77 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H -cycles), 1.31 (s, 3H, CH_3), 0.98 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 70.3, 53.1, 45.7, 41.6, 40.5, 40.1, 27.0, 26.5, 25.6, 20.4; IR (neat) 2993, 2972, 2941, 1784, 1140, 1043 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194.11756; trouvé: 194.11736.

Tétrahydro-5*H*-7-aza-bicyclo[4.1.0]hept-1(6)-eno[7,1,2-*cd*]oxazol-2-one (76)



Ce produit a été préparé à partir de **62** (311 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **G**. L'aziridine **76** (52 mg, 37%) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (40% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes). R_f 0.11 (40% AcOEt/hexanes); pf 45-47 $^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.04 (td, $J = 5$, 1 Hz, 1H, OCH), 3.34 (t, $J = 5$ Hz, 1H, OCHCHN), 2.92 (dt, $J = 5$, 2 Hz, 1H, NCHCH_2), 2.33-2.13 (m, 2H, CH_2 -cycle), 2.02-1.91 (m, 1H, CH_2 -cycle), 1.61 (m, 3H, CH_2 -cycle); ^{13}C

RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 72.6, 44.1, 42.1, 24.9, 19.4, 12.4; IR (neat) 2927, 2956, 1738, 1274, 1129, 1059, 992, 961 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₇H₉NO₂Na [M+Na]⁺: 162.0525; trouvé: 162.0530.

6-Méthyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[4.1.0]heptan-2-one (77)

4-(Prop-1-èn-2-yl)oxazolidin-2-one (78)



Ces produit a été préparé à partir de **63** (299 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale F. Un mélange (76 mg, 60%) 1:1.7 d'aziridine et de produit d'insertion est obtenu a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (30% AcOEt/hexanes-65% AcOEt/hexanes). Après une purification supplémentaire, des échantillons purs de **77** et de **78** ont été obtenus.

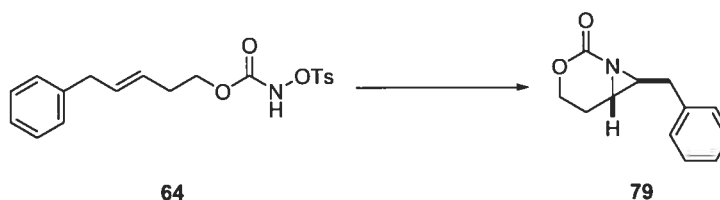
Ce produit a été préparé à partir de **63** (311 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale G. L'aziridine **77** (18 mg, 14%) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (40% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes).

77 : R_f 0.14 (50% AcOEt/hexanes); pf 65-67 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (ddd, $J = 12, 11, 1$ Hz, 1H, CH₂O), 4.26 (ddd, $J = 11, 4, 2$ Hz, 1H, CH₂O), 2.35 (s, 1H, NCH₂C), 2.16 (s, 1H, NCH₂C), 2.09 (d, $J = 15$, Hz, 1H, OCH₂CH₂), 1.45 (ddd, $J = 15, 12, 4$ Hz, 1H, OCH₂CH₂), 1.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 66.6, 42.3, 39.3, 30.5, 21.7; IR (neat) 3275 (br), 2963, 2926, 1721, 1394, 1223 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₆H₁₀NO₂ [M+H]⁺: 128.07060; trouvé: 128.07057.

78 : R_f 0.24 (50% AcOEt/hexanes); 45-47 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (s (br), 1H, NH), 5.00 (s, 1H, CH₂=C(Me)), 4.92 (s, 1H, CH₂=C(Me)), 4.51 (t, $J = 9$ Hz, 1H, OCH₂), 4.36 (t, $J = 9$ Hz, 1H, OCH₂), 4.07 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H, NHCHCH₂), 1.73 (s,

3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 142.1, 113.3, 69.1, 57.4, 17.0; IR (neat) 2927, 2956, 1738, 1274, 1129, 1059, 992, 961 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₆H₁₀NO₂ [M+H]⁺: 128.07060; trouvé: 128.07052.

7-Benzyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[4.1.0]heptan-2-one (79)



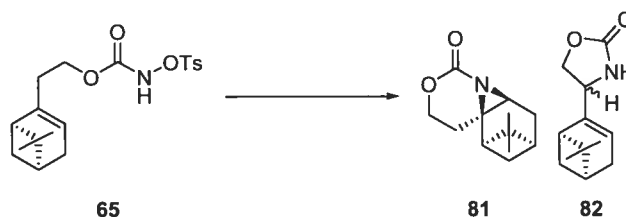
Ce produit a été préparé à partir de **64** (475 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **F**. L'aziridine **79** (43 mg, 21%) a été obtenue sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (35% AcOEt/hexanes-45% AcOEt/hexanes).

Ce produit a été préparé à partir de **64** (475 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale **G**. L'aziridine **79** (39 mg, 19%) a été obtenue sous forme d'une huile légèrement jaune après chromatographie flash sur colonne de silice (35% AcOEt/hexanes-45% AcOEt/hexanes).

R_f 0.18 (40% AcOEt/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.22 (m, 5H, Ph), 4.38 (ddd, *J* = 13, 11, 2 Hz, 1H, OCH₂), 4.28 (ddd, *J* = 11, 4, 2 Hz, 1H, OCH₂), 3.13 (dd, *J* = 15, 5 Hz, 1H, PhCH₂), 2.79 (dd, *J* = 15, 6 Hz, 1H, PhCH₂), 2.64 (ddd, *J* = 9, 6, 3 Hz, 1H, OCH₂CH₂CH), 2.52 (ddd, *J* = 6, 5, 3 Hz, 1H, PhCH₂CH), 2.33 (ddt, *J* = 15, 6, 2 Hz, 1H, OCH₂CH₂CH), 1.38 (dddd, *J* = 15, 13, 9, 4 Hz, 1H, OCH₂CH₂CH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 136.5, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 126.7, 67.9, 48.1, 39.4, 37.5, 24.7; IR (neat) 3060, 3027, 2993, 2916, 1716, 1388, 1277, 1053, 701 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₂H₁₃NO₂Na [M+Na]⁺: 226.08385; trouvé: 226.08432.

(1R,2R,8S,10R)-11,11-Diméthyl-5-oxa-7-azatétracyclo[8.1.1.0^{2,7}.0^{2,8}]dodécane-6-one, (81)

4-((1R,5S)-6,6-Diméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)oxazolidin-2-one (82)



Ces produits ont été préparés à partir de **65** (379 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale F. Un mélange (181 mg, 89%) 1:1 d'aziridine et de produit d'insertion est obtenu et a été obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/DCM). Après une purification supplémentaire, des échantillons purs de **81** et de **82** ont été obtenus. **82** est isolé sous forme d'un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères.

Ce produit a été préparé à partir de **63** (379 mg, 1.0 mmol) selon la procédure générale G. L'aziridine **81** (74 mg, 36%) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (10% AcOEt/DCM).

81 : R_f 0.71 (30% EtOAc/DCM); pf 144-147 °C; $[\alpha]_D^{25} = -25.9$ (c 0.68, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (td, $J = 11, 2$ Hz, 1H, OCH₂), 4.23 (ddd, $J = 11, 4, 2$ Hz, 1H, OCH₂), 2.59 (d, $J = 6$ Hz, 1H, NCH), 2.17 (dd, $J = 15, 3$ Hz, 1H, OCH₂CH₂), 2.11-1.96 (m, 4H, *H*-cycles), 1.83-1.78 (m, 1H, *H*-cycles), 1.74 (d, $J = 10$ Hz, 1H, *H*-cycles), 1.61 (ddd, $J = 15, 12, 4$ Hz, 1H, OCH₂CH₂), 1.31 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 66.6, 46.4, 45.3, 44.3, 40.1, 39.8, 31.1, 26.2, 26.0, 25.0, 20.1 (s, 1C); IR (neat) 2980, 2940, 2875, 1710, 1390, 1250, 1200, 1105, 905, 730 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₂H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 208.13321; trouvé: 208.13292.

82 : R_f 0.59 (30% EtOAc/DCM); pf 74-76 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.98 (s (br), 1H, NH), 5.95 (s (br), 1H, NH), 5.53 (s (br), 2H, CH₂CH=C), 4.42 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 2H, OCH₂), 4.38-4.31 (m, 2H, OCH₂), 3.98 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H, NHCH), 3.93 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H, NHCH), 2.50-2.46 (m, 2H, *H*-cycles), 2.44 (dt, $J = 9, 6$ Hz, 2H, *H*-cycles), 2.35-2.16 (m, 6H, *H*-cycles), 2.15-2.07 (m, 2H, *H*-cycles), 1.29 (s, 6H, CH₃), 1.15 (d, $J = 9$, 1H, *H*-cycles), 1.12 (d, $J = 9$ Hz, 1H, *H*-cycles), 0.82 (s, 3H, CH₃), 0.78 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN

(100 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (2C), 144.6, 144.4, 121.6, 121.2, 68.3, 67.9, 56.4, 56.2, 41.0, 40.8, 40.5 (2C), 37.81, 37.76, 31.5, 31.4, 31.0 (2C), 30.84, 25.81, 21.13, 21.11; IR (neat) 3260, 2915, 2830, 1750, 1400, 1230, 1030 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₂H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 208.13321; trouvé: 208.13283.

Préparation et caractérisation des *N*-sulfonyloxycarbamates employés lors des aziridinations intermoléculaires

***N*-Tosyloxycarbamate de tert-butyle (**89**)²²⁰**



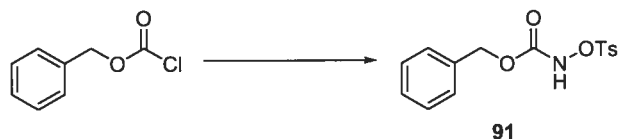
NH₂OH·HCl (4.34 g, 62.5 mmol) est dissoute à 0 °C dans H₂O (57 mL) et DCM (44 mL). NaHCO₃ (9.45g, 112.5 mmol) est ajouté par portion. L'agitation est maintenue 15 min puis Boc₂O (10.91 g, 11.5 mL, 50.0 mmol) est ajouté lentement. La température est ramenée à 25 °C et l'agitation est maintenue pendant 3 h. HCl 1.2 N est introduit jusqu'à pH~1 puis la solution est extraite avec du DCM (5*75 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le *N*-hydroxycarbamate (3.04g, 46%) est obtenue après chromatographier flash sur colonne de silice (25% AcOEt/hexanes-55% AcOEt/hexanes).

Le *N*-tosyloxycarbamate **89** est préparé à partir du *N*-hydroxycarbamate précédent (3.04 g, 22.8 mmol) selon la procédure générale **E**. Le *N*-tosyloxycarbamate **89** (4.67 g, 71%) a été obtenu sous forme de cristaux blancs après recristallisation. R_f 0.65 (5% AcOEt/DCM); pf 96 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H*²_{arom}), 7.66 (s (br), 1H, NH), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H*³_{arom}), 2.46 (s, 3H, CH₃-tosyle), 1.30 (s, 3H, C(CH₃)₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154.0, 145.8, 130.4, 129.55 (2C), 129.50 (2C), 83.8, 27.6, 21.6; IR (neat) 3284 (br), 2982, 2934, 1730, 1709, 1597, 1369, 1247, 1192, 1177, 1155, 814, 741, 659 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₂H₁₇NO₅SNa [M+Na]⁺: 310.07196; trouvé: 310.07213.

***N*-Tosyloxycarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle (90)**

À une solution de NaOH (24.00 g, 600.0 mmol) et de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (34.74 g, 500.0 mmol) dans H_2O (400 mL) à 0 °C, est ajouté aussi rapidement que possible, le 2,2,2-trichloroéthylchloroformiate (21.19 g, 13.8 mL, 100.0 mmol). Le bain de glace est retiré et la solution est agitée à 25 °C pendant 1 h. HCl 1.2 N est ajouté (jusqu'à pH~1). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4*200 ml). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées en un solide blanc.

Le solide obtenu est dissout dans de l'éther (450 mL). *p*-TsCl (19.00 g, 100.0 mmol) est introduit à 25 °C et la solution est agitée 15 min. La température est abaissée à 0 °C et Et_3N (9.80 g, 13.5 mL, 96.9 mmol) dissoute dans de l'éther (50 mL) est additionnée goûte à goûte. Un solide blanc précipite rapidement. Le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 16 h. La solution est filtrée. Le solide est extrait avec de l'éther (4*100 mL) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu. **90** (22.01, 61%) est obtenu après recristallisation dans CH_3Cl . Après concentration et recristallisation des eaux mères, 6.47 g (18%) supplémentaires sont isolés. R_f 0.55 (35% EtOAc/hexanes); mp 139-141 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H, NH), 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 4.65 (s, 2H, $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{O}$), 2.45 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 146.4, 129.8 (2C), 129.7, 129.6 (2C), 94.0, 74.9, 21.7; IR (neat) 3263, 3011, 2958, 1764, 1597, 1444, 1433, 1377, 1234, 1194, 1179, 760, 737, 719 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.9418; trouvé: 361.9431.

***N*-Tosyloxycarbamate de benzyle (91)**

À une solution de NaOH (6.00 g, 150.0 mmol) et de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (8.67 g, 125.0 mmol) dans H_2O (100 mL) à 0 °C, est ajouté aussi rapidement que possible, le benzylchloroformiate (4.27 g, 3.6 mL, 25.0 mmol). Le bain de glace est retiré et la solution

est agitée à 25 °C pendant 1 h. HCl 1.2 N est ajouté (jusqu'à pH~1). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4*50 ml). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Un solide blanc est obtenu.

Le solide obtenu est dissout dans de l'éther (125 mL). *p*-TsCl (4.77 g, 25.0 mmol) est introduit à 25 °C et la solution est agitée 15 min. La température est abaissée à 0 °C et Et₃N (2.53 g, 3.4 mL, 25.0 mmol) dissoute dans de l'éther (13 mL) est additionnée goûte à goûte. Un solide blanc précipite rapidement. Le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 16 h. La solution est filtrée. Le solide est extrait avec de l'éther (4*100 mL) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu. **91** (5.02, 62%) est obtenu après recristallisation dans CH₃Cl/hexanes. R_f 0.53 (40% EtOAc/hexanes); pf 121-123 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1, NH), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H²_{tosyle}), 7.37-7.31 (m, 2H, H³_{arom}), 7.26 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H³_{tosyle}), 7.20 (m, 3H, H²_{arom} et H⁴_{arom}), 5.02 (s, 2H, CH₂O), 2.42 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 146.0, 134.3, 129.9, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 128.5, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 68.5, 21.7; IR (neat) 3274 (br), 3035, 2958, 1740 (br), 1597, 1377, 1191, 1177, 1088, 740, 661 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₅H₁₅Cl₃NO₅SNa [M+Na]⁺: 344.0563; trouvé: 344.0563.

N-Tosyloxycarbamate de 2,2,2-trifluoroéthyle (**92**)



Le CDI (9.89 g, 55.0 mmol) est ajouté en une seule portion à une solution de 2,2,2-trifluoroéthanol (5.00 g, 3.6 mL, 50.0 mmol) dans CH₃CN anhydre (250 mL) à 25 °C. La solution est agitée pendant 90 min puis l'imidazole (13.62 g, 200.0 mmol) et NH₂OH·HCl (13.89 g, 250.0 mmol) sont introduits. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h, puis H₂SO₄ 1.8 N (125 mL) est introduit. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4*300 mL). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est séché sous vide et conduit au *N*-hydroxycarbamate désiré sous forme d'un solide blanc qui est utilisé sans purification complémentaire.

Le solide précédent est dissout dans de l'éther (200 mL) et *p*-TsCl (8;96 g, 47.0 mmol) est introduit. Après 15 min à 25 °C, La température est abaissée à 0 °C et Et₃N (4.51 g, 6.2 mL, 44.6 mmol) dissoute dans de l'éther (20 ml) est additionnée lentement. Un précipité apparaît rapidement. Le milieu réactionnel est agité 16 h à 25 °C puis est filtré. Le solide est extrait avec de l'éther et le filtrat est concentré. **92** (9.73 g, 62%) est obtenu sus forme d'une poudre blanche après recristallisation dans CHCl₃/hexanes. *R_f* 0.66 (40% EtOAc/hexanes); pf 111-113 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H, NH), 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H*²_{tosyle}), 7.37 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H*³_{tosyle}), 4.38 (q, *J* = 8 Hz, 2H, F₃CCH₂O), 2.47 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 153.6, 146.5, 129.8 (2C), 129.6, 129.4 (2C), 122.1 (q, *J* = 277 Hz, 1C), 61.8 (q, *J* = 38 Hz, 1C), 21.6; ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -137.7 (t, *J* = 8 Hz, 3F); IR (neat) 3298, 2960, 1759, 1598, 1462, 1378, 1297, 1165, 1089, 724, 654 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₀H₁₀F₃NO₅SNa [M+Na]⁺: 336.01240; trouvé: 336.01271.

N-Mésoxylocarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle (**106**)

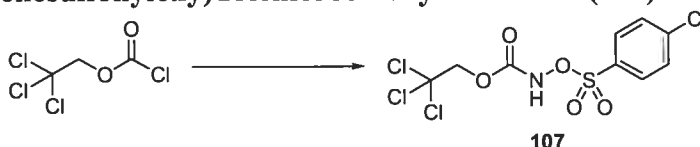


À une solution de NaOH (7.20 g, 30.0 mmol) et de NH₂OH·HCl (10.42 g, 150.0 mmol) dans H₂O (125 mL) à 0 °C, est ajouté aussi rapidement que possible, le 2,2,2-trichloroéthylchloroformiate (6.36 g, 4.2 mL, 30.0 mmol). Le bain de glace est retiré et la solution est agitée à 25 °C pendant 1 h. HCl 1.2 N est ajouté (jusqu'à pH~1). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4*50 ml). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Un solide blanc est obtenu.

Le solide obtenu est dissout dans de l'éther (200 mL). MsCl (3.44 g, 2.3 mL, 30.0 mmol) est introduit à 25 °C et la solution est agitée 15 min. La température est abaissée à 0 °C et Et₃N (2.93 g, 4.0 mL, 29.0 mmol) dissoute dans de l'éther (20 mL) est additionnée goûte à goûte Un solide blanc précipite rapidement. Le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 16 h. La solution est filtrée. Le solide est extrait avec de l'éther (4*30 mL) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu. **106** (2.83, 33%) est obtenu sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice

(20% AcOEt/hexanes-50 AcOEt/hexanes). R_f 0.51 (40% EtOAc/hexanes); pf 89-91 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H, NH), , 4.86 (s, 2H, $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{O}$), 3.23(s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 93.9, 75.3, 36.5; IR (neat) 3273, 3023, 2941, 1764 (br), 1375, 1183 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_4\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 307.8924; trouvé: 307.8919.

***N*-(*p*-Chlorobenzènesulfonyloxy)Trichloroéthoxycarbamate (107)**

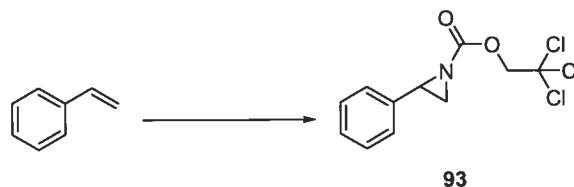


À une solution de NaOH (7.20 g, 30.0 mmol) et de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10.42 g, 150.0 mmol) dans H_2O (125 mL) est ajouté à 0 °C, aussi rapidement que possible, le 2,2,2-trichloroéthylchloroformiate (6.36 g, 4.2 mL, 30.0 mmol). Le bain de glace est retiré et la solution est agitée à 25 °C pendant 1 h. HCl 1.2 N est ajouté (jusqu'à pH~1). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4*50 ml). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Un solide blanc est obtenu.

Le solide obtenu est dissout dans de l'éther (200 mL). MsCl (3.44 g, 2.3 mL, 30.0 mmol) est introduit à 25 °C et la solution est agitée 15 min. La température est abaissée à 0 °C et Et_3N (2.93 g, 4.0 mL, 29.0 mmol) dissoute dans de l'éther (20 mL) est additionnée goûte à goûte Un solide blanc précipite rapidement. Le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 16 h. La solution est filtrée. Le solide est extrait avec de l'éther (4*30 mL) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu. **107** (3.94, 34%) est obtenu sous forme d'un solide blanc recristallisation dans CHCl_3 . R_f 0.64 (40% EtOAc/hexanes); pf 98-100 °C ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H, NH), 7.96 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^2_{tosyle}), 7.55 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{tosyle}), 4.67 (s, 2H, OCH_2); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 142.0, 131.1, 131.0 (2C), 129.5 (2C), 93.9, 75.0; IR (neat) 3324 (br), 3094, 3016, 2967, 1783, 1583, 1567, 1455, 1386, 1272, 1225, 1195, 1179, 760, 737, 719 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_4\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 403.86912; trouvé: 403.86919.

Préparation et caractérisation des aziridines (aziridinations intermoléculaires)

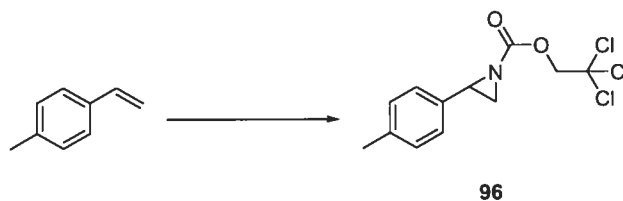
2,2,2-Trichloroethyl 2-phenylaziridine-1-carboxylate (**93**)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale **H**. L'aziridine **93** (108 mg, 74%) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (1% éther/hexanes-5% éther/hexanes). R_f 0.42 (15% EtOAc/hexanes); pf 71-72 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.27 (m, 5H, *Ph*), 4.84 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 4.74 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 3.64 (dd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, *PhCH*), 2.82 (d, $J = 6$ Hz, 1H, CHCH_2 -*cis*), 2.44 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CHCH_2 -*trans*); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 161.3, 136.1, 128.5 (2C), 128.0, 126.1 (2C), 94.8, 75.3, 39.7, 35.1; IR (neat) 3004, 1735, 1170, 907, 731 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.9849; trouvé 293.9857.

Les énantiomères de l'aziridine **93** sont séparés par HPLC sur colonne chirale (Chiracel OD, 1mL/min, 3% i POH/hexanes, 8.9 min, 10.6 min).

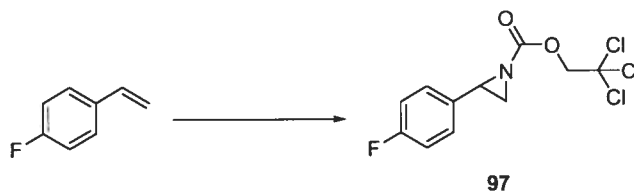
2,2,2-Trichloroethyl 2-p-tolylaziridine-1-carboxylate (**96**)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale **H**. L'aziridine **96** (112 mg, 68%) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après chromatographie flash sur colonne de silice (hexanes-5% éther/hexanes). R_f 0.53 (15% EtOAc/hexanes); pf 49-50 °C; ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *Ph*), 6.91 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *Ph*); 4.53 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 4.42 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 3.27 (dd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, CHCH_2), 2.32 (d, $J = 6$ Hz, 1H, CHCH_2 -*cis*), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.95 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CHCH_2 -*trans*); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 161.4, 137.8, 134.0, 129.6 (2C), 126.5 (2C), 95.7, 75.4, 40.0,

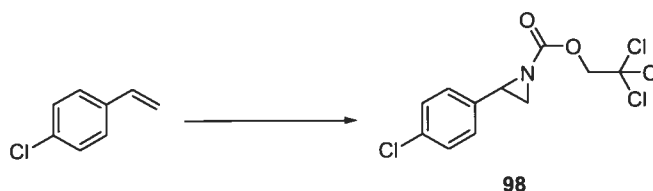
35.2, 21.1; IR (neat) 3001, 2954, 1733, 1391, 1296, 1277, 1165, 817, 718 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.006; trouvé 308.0012.

2,2,2-Trichloroethyl 2-(4-fluorophenyl)aziridine-1-carboxylate (**97**)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale **H**. L'aziridine **97** (86 mg, 55%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (2% éther/hexanes-10% éther/hexanes). R_f 0.32 (15% EtOAc/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H, *Ph*), 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H, *Ph*), 4.85 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 4.77 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 3.62 (dd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, CHCH_2), 2.84 (d, $J = 6$ Hz, 1H, CHCH_2 -*cis*), 2.40 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CHCH_2 -*trans*); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 162.2 (d, $J = 249$ Hz), 161.0, 131.7 (d, $J = 3$ Hz, 2C); 127.7 (d, $J = 8$ Hz, 2C), 115.2 (d, $J = 22$ Hz), 94.5, 75.1, 38.9, 34.9; ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -261.6 (tt, $J = 9, 5$ Hz, 1F); IR (neat) 3003, 2956, 1733, 1513, 1389, 1156, 818, 715 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311.97557; trouvé 311.97704.

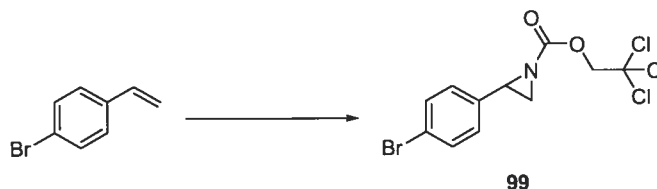
2,2,2-Trichloroethyl 2-(4-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate (**98**)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale **H**. L'aziridine **98** (101 mg, 62%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (2% éther/hexanes-10% éther/hexanes). R_f 0.27 (15% EtOAc/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *Ph*), 7.28 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *Ph*), 4.85 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 4.77 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 3.62 (dd, $J = 6, 3.5$ Hz, 1H, CHCH_2), 2.84 (d,

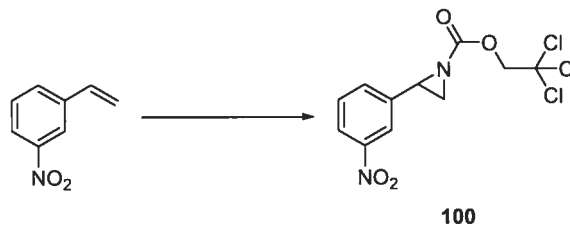
$J = 6$ Hz, 1H, CHCH₂-*cis*), 2.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CHCH₂-*trans*); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 134.7, 133.8, 128.6 (2C), 127.5 (2C), 94.7, 75.3, 39.0, 35.2; IR (neat) 3000, 2955, 1738, 1495, 1388, 1308, 1290, 1168, 1091, 824, 720 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₁H₁₀Cl₄NO₂ [M+H]⁺: 327.94602; trouvé 327.94584.

2,2,2-Trichloroethyl 2-(4-bromophenyl)aziridine-1-carboxylate (**99**)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale **H**. L'aziridine **99** (105 mg, 56%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (2% éther/hexanes-10% éther/hexanes). R_f 0.29 (15% EtOAc/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *Ph*), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *Ph*), 4.82 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH₂), 4.75 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH₂), 3.58 (dd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, CHCH₂), 2.82 (d, $J = 6$ Hz, 1H, CHCH₂-*cis*), 2.38 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CHCH₂-*trans*); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 135.3, 131.6 (2C), 127.8 (2C), 122.0, 94.7, 75.3, 39.1, 35.2; IR (neat) 3000, 2954, 1737, 1385, 1307, 1290, 1167, 1070, 1011, 821, 719 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. pour C₁₁H₁₀BrCl₃NO₂ [M+H]⁺: 371.8965; trouvé 371.8968.

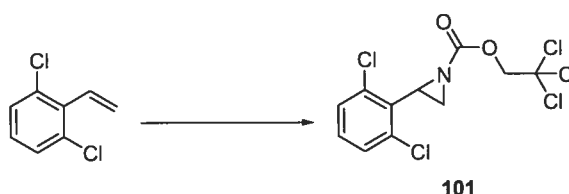
2,2,2-Trichloroethyl 2-(3-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (**100**)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale **H**. L'aziridine **100** (65 mg, 38%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (2% éther/hexanes-35% éther/hexanes). R_f 0.53 (35% EtOAc/hexanes); ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ 7.83 (t, $J = 2$ Hz, 1H, H^2_{arom}), 7.68 (ddd, $J = 8, 2, 1$ Hz, 1H, H^4_{arom}), 7.00-

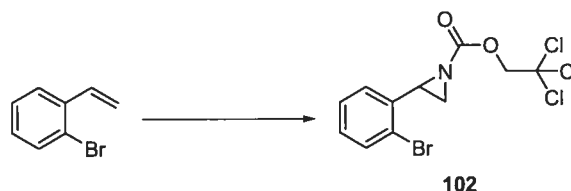
6.82 (m, 1H), H^6_{arom} , 6.62 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H^5_{arom}), 4.48 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 4.43 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 2.96 (dd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, CHCH_2), 2.18 (d, $J = 6$ Hz, 1H, CHCH_2 -*cis*), 1.58 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CHCH_2 -*trans*); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 160.9, 148.7, 138.7, 131.5, 129.4, 122.9, 121.6, 95.5, 75.5, 38.6, 35.4; IR (neat) 3074, 2958, 1740, 1531, 1350, 1299, 1176, 719, 630 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.97007; trouvé 338.97001.

2,2,2-Trichloroethyl 2-(2,6-dichlorophenyl)aziridine-1-carboxylate (101)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale H. L'aziridine **101** (70 mg, 38%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (hexanes-5% éther/hexanes). R_f 0.59 (15% EtOAc/hexanes; ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H^3_{arom}), 6.40 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H^4_{arom}), 4.61 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 4.39 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 3.28 (dd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, CHCH_2), 2.47 (d, $J = 6$ Hz, 1H, CHCH_2 -*cis*), 2.08 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CHCH_2 -*trans*); ^{13}C RMN (75 MHz, C_6D_6) δ 161.2, 136.5 (2C), 132.3, 129.6, 128.6 (2C), 95.6, 75.6, 37.2, 35.3; IR (neat) 3005, 2955, 1739, 1582, 1561, 1432, 1386, 1293, 1225, 1172, 779, 719 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_5\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 383.88899; trouvé 383.88907.

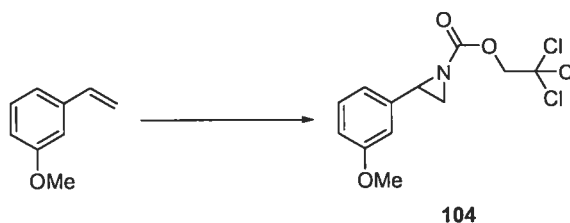
2,2,2-Trichloroethyl 2-(2-bromophenyl)aziridine-1-carboxylate (102)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale H. L'aziridine **102** (56 mg, 30%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice

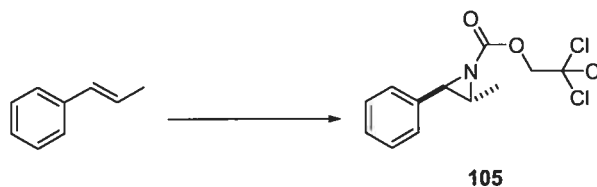
(hexanes-5% éther/hexanes). R_f 0.60 (15% EtOAc/hexanes; ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H, H^3_{arom}), 7.24 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H, H^6_{arom}), 6.85 (dt, $J = 8, 1$ Hz, 1H, H^5_{arom}), 6.64 (dt, $J = 8, 2$ Hz, 1H, H^4_{arom}), 4.48 (s, 2H, OCH_2), 3.70 (dd, $J = 6.5, 4$ Hz, 1H, CHCH_2), 2.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{-cis}$), 1.72 (d, $J = 4$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{-trans}$); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 161.3, 136.6, 132.5, 129.5, 128.2, 127.9, 123.5, 95.5, 75.5, 40.3, 35.2; IR (neat) 3063, 3002, 2955, 1736, 1396, 1298, 1268, 1220, 1171, 803, 752, 718 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrCl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.8550; trouvé 371.89420.

2,2,2-Trichloroethyl 2-(3-methoxyphenyl)aziridine-1-carboxylate (**104**)

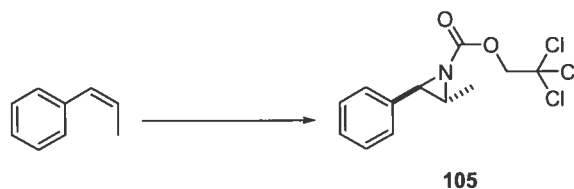


Ce produit a été préparé selon la procédure générale H. L'aziridine **104** (95 mg, 62%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (2% éther/hexanes-15% éther/hexanes). R_f 0.21 (15% EtOAc/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 6.98 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H^5_{arom}), 6.83-6.79 (m, 1H, H^2_{arom} ou H^6_{arom}), 6.77-6.74 (m, 1H, H^2_{arom} ou H^6_{arom}), 6.65 (ddd, $J = 8, 3, 1$ Hz, 1H, H^4_{arom}), 4.48 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 4.40 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 3.24-3.20 (m, 4H, CH_3 , CHCH_2), 2.27 (dd, $J = 6, 0.5$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{-cis}$), 1.89 (dd, $J = 4, 0.5$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{-trans}$); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 161.4, 160.52, 138.6, 130.0, 118.9, 114.1, 111.9, 95.7, 75.4, 54.8, 40.0, 35.3; IR (neat) 3002, 2955, 2837, 1738, 1604, 1400, 1302, 1204, 1181 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.9955; trouvé 323.9963.

Trans-2,2,2-Trichloroethyl 2-methyl-3-phenylaziridine-1-carboxylate (**105**)



Ce produit a été préparé selon la procédure générale **H**. L'aziridine **105** (26 mg, 17%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (hexanes-5% éther/hexanes).

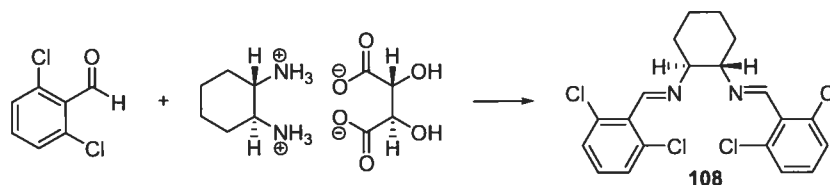


Ce produit a été préparé selon la procédure générale **H**. L'aziridine **105** (15 mg, 10%) a été obtenue sous forme d'une huile incolore après chromatographie flash sur colonne de silice (hexanes-5% éther/hexanes). R_f 0.57 (hexanes-5% Ether/hexanes).

R_f 0.57 (15% EtOAc/hexanes); ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 7.15-7.00 (m, 5H, Ph), 4.51 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 4.47 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2), 3.13 (d, $J = 3$ Hz, 1H, PhCH), 2.29 (qd, $J = 6, 3$ Hz, 1H, CHCH₃), 1.11 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 159.5, 137.1, 128.8 (2C), 128.7, 126.6 (2C), 95.7, 75.4, 46.7, 44.1, 16.1; IR (neat) 2970, 1727, 1500, 1375, 1299, 1277, 1170, 1102, 1053, 820, 698 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.00064; trouvé 308.00072.

Préparation et caractérisation des ligands

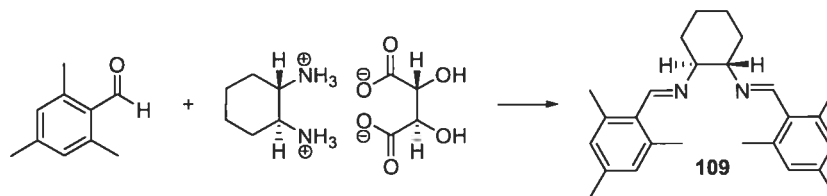
(1*S*,2*S*,6*E*,7*E*)-*N,N*-Bis(2,6-dichlorobenzylidène)cyclohexane-1,2-diamine (**108**)¹⁵⁹



K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) est dissout dans EtOH (20 mL) et H_2O (10 mL) à 25 °C. Le sel de la *trans*-1,2-dicyclohexyldiamine (1.32 g, 5 mmol) est ajouté et la température est portée à 80 °C. Le mésitaldéhyde (1.75 g, 10 mmol) dissout dans ETOH (20 mL) est ajouté en 30 min et le reflux est maintenu pendant 4 h. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25

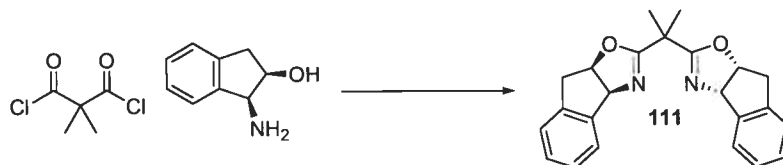
$^{\circ}\text{C}$. H_2O (20 mL) est ajoutée et la solution est maintenue à 0°C pendant 24 h. Le solide blanc est alors filtré et lavé avec du toluène. La bis(imine) **108** (1.59 g, 74%) est obtenue sous forme d'un solide blanc après recristallisation dans le toluène. R_f 0,78 (40% AcOEt/hexanes). $\text{pf} >190^{\circ}\text{C}$ (déc); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 31$ (c 0.48, DCM); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.44 (s, 2H, NH), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 4H, H^3_{arom}), 7.14 (dd, $J = 9, 7$ Hz, 2H, H^4_{arom}), 3.62-3.54 (m, 2H, CH=NCH), 1.93-1.77 (m, 6H $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}$), 1.50 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5 (2C), 134.7 (4C), 132.7 (2C), 129.8 (2C), 128.5 (4C), 74.8 (2C), 32.7 (2C), 24.1 (2C); IR (neat) 2931, 2857, 1646, 1582, 1558, 1430, 773 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427.02969; trouvé 427.02958.

(1S,2S,6E,7E)-N,N-Bis(2,3,6-triméthylbenzylidène)cyclohexane-1,2-diamine (109)¹⁵⁹



K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) est dissout dans EtOH (20 mL) et H_2O (10 mL) à 25°C . Le sel de la *trans*-1,2-dicyclohexyldiamine (1.32 g, 5 mmol) est ajouté et la température est portée à 80°C . Le mésitaldéhyde (1.48 g, 1.5 mL, 10 mmol) dissout dans ETOH (5 mL) est ajouté en 30 min et le reflux est maintenu pendant 4 h. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à 25°C . Un solide blanc précipite. H_2O (20 mL) est ajoutée et la solution est maintenue à 0°C pendant 24 h. Le solide blanc est alors filtré. La bis(imine) **109** (0.33 g, 17%) est obtenue sous forme d'un solide blanc. R_f 0,84 (40% AcOEt/hexanes); pf 122-123 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -117$ (c 0.98, DCM); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 2H, NH), 6.80-6.74 (m, 4H, Ph), 3.43 (m, 2H, CH=NHCH), 2.26 (s, 12H, CH_3 -ortho), 2.24 (s, 6H, CH_3 -para), 1.94-1.73 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}$), 1.51 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 160.0 (2C), 138.0 (2C), 137.1 (4C), 131.06 (s, 2C), 128.9 (4C), 75.5 (2C), 33.4 (2C), 24.4 (2C), 20.9 (2C), 20.4 (4C); IR (neat) 2923, 2855, 1646, 1611, 1447, 1374, 848 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.27948; trouvé 375.28088.

(3a*S*,8a*R*)-8,8a-Dihydro-2-(2-((3a*S*,8a*R*)-8,8a-dihydro-3a*H*-indèno[1,2-*d*]oxazol-2-yl)propan-2-yl)-3a*H*-indèno[1,2-*d*]oxazole (111)²²¹

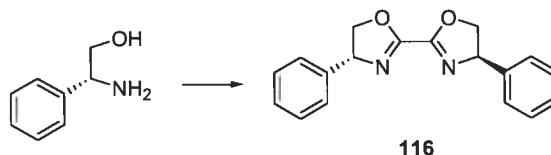


À une solution de (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-aminoindanol (2.98 g, 20.0 mmol) et de Et₃N (8.11 g, 11.1 mL, 20.0 mmol) dans du DCM (30 mL), est ajoutée une solution de malonyl dichloride (1.69 g, 1.3 mL, 10.0 mmol) dans du DCM (5 mL) à 0 °C. La température est ramenée à 25 °C et l'agitation est maintenue pendant 2 h. Le milieu est repris avec HCl 1.2 N jusqu'à pH~2. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec HCl 1.2 N (3*20 mL). Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec du DCM (4*75 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec NaHCO₃ (3*200). Les phases aqueuses basiques sont extraites avec du DCM (4*300 mL). Les fractions organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est repris dans du toluène (500 mL) et la solution est concentrée en un solide blanc (3.59g, 91%).

Le solide précédent (3.00 g, 7.6 mmol) est mis en suspension dans Ti(O^{*i*}Pr)₄ (17.29 g, 18 mL, 60.8 mmol). La température est portée à 120 °C en présence d'un *dean-stark* pendant 16 h. À prés retour à 25 °C, le milieu est repris avec AcOEt (100 mL) et une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle est ajoutée (100 ml). La solution hétérogène est agitée pendant 16 h puis les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (4*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec NaHCO₃ (3*150 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. La bis(oxazoline) **111** (2.12 g, 78%, 71% sur les deux étapes) a été obtenue sous forme d'un solide blanc après recristallisation dans CH₃CN. *R_f* 0,05 (40% AcOEt/hexanes); pf 184-185°C; [α]_D²⁵ = -41 (*c* 1.67, DCM); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.43 (m, 2H, *Ph*), 7.35-7.15 (m, 6H, *Ph*), 5.52 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *CHN*), 5.33-5.16 (ddd, *J* = 8, 7, 2 Hz, 2H, *CHO*), 3.30 (dd, *J* = 18, 7 Hz, 2H, *CH₂CHO*), 2.95 (d, *J* = 18 Hz, 2H, *CH₂CHO*), 1.42 (s, 6H, *CH₃*); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (2C), 141.7 (2C), 139.6 (2C), 128.2 (2C), 127.2 (2C), 125.5 (2C), 124.9 (2C), 83.0 (2C), 76.3 (2C), 39.5 (2C), 38.3, 23.4 (2C); IR (neat) 2981, 2921, 2212, 1647,

1151, 1117, 994, 758 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 359.17540; trouvé 359.17544.

(R)-4,5-Dihydro-2-((R)-4,5-dihydro-4-phényloxazol-2-yl)-4-phényloxazole (116)²²²



L'oxalate de diéthyle (0.73 g, 0.69 mL, 5.0 mmol) et le (R)-phénylglycinol (1.64 g, 11.9 mmol) sont mis en suspension dans du toluène (75 mL). Le milieu réaction est porté à 80 °C pendant 16 h, puis ramené à 25 °C. De l'hexanes (50 mL) est ajouté induisant la précipitation d'un solide blanc. Le solide est filtré et lavé avec de l'hexanes. Le *N,N'*-[(2R)-phényl-1-hydroxyethyl]-1,2-éthanediamide (1.50 g, 91%) est obtenu sous forme d'un solide blanc qui est utilisé sans purification complémentaire.

Le bisamide précédent (1.50 g, 4.85 mmol) est mis en suspension dans du toluène. SOCl_2 distillé (1.62 g, 1 mL, 13.7 mmol) est ajouté et le milieu est porté à 60 °C pendant 1 h puis à 90 °C pendant 4 h. La température est abaissée à 0 °C et la solution est ajoutée à un solution de KOH 20% (25 mL). La solution est extraite avec du DCM (4*50 mL). Les fractions organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées en un solide. Le *N,N'*-[(2R)-phényl-1-hydroxyethyl]-1,2-éthanediamide (1.62 g, 91%) est obtenu sous forme d'un solide blanc. Si nécessaire, le produit peut être purifié par recristallisation dans CHCl_3 .

KOH (0.53 g, 9.53 mmol) et le bisamide précédent (1.62 g, 3.81 mmol) sont dissous dans MeOH (50 mL) et le milieu est porté à 70 °C pendant 3 h. À 25 °C, H_2O (50 mL) est ajoutée. La solution est extraite avec du DCM (4*50 mL). Les fractions organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. La bis(oxazoline) **116** (1.13, 87%) est obtenue sous forme d'un solide blanc après recristallisation dans AcOEt. R_f 0,31 (40% AcOEt/hexanes); pf >190 °C (déc); $[\alpha]_D^{25} = 11$ (c 0.48, DCM); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.34 (m, 4H, H^3_{arom}), 7.34-7.28 (m, 6H, H^1_{arom} et H^3_{arom}), 5.45 (dd, $J = 10, 9$ Hz, 1H, OCH_2CHN), 4.86 (dd, $J = 10, 9$ Hz, 1H, OCH_2CHN), 4.37 (t, $J = 9$ Hz, 1H, OCH_2CHN); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.6 (2C), 140.4 (2C), 128.7 (4C), 127.9

(2C), 126.6 (4C), 75.2 (2C), 70.3 (2C); IR (neat) 3030, 2966, 2905, 1614, 1142, 1128, 943, 756 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.11040; trouvé 315.11056.

Analyses par diffraction des rayons X

Structures résolues and affinées parr le laboratoire de diffraction aux rayons X Université de Montréal par Francine Bélanger-Gariépi.

Bis(pyridine) bis(trifluorométhanesulfonyl) de cuivre (II) dihydrate (83)

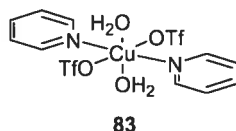


Table 1. Crystal data and structure refinement for $C_{12}H_{14}CuF_6N_2O_8S_2$.

Empirical formula	$C_{12}H_{14}CuF_6N_2O_8S_2$
Formula weight	555.91
Temperature	200(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/c
Unit cell dimensions	$a = 10.9723(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.6217(2)$ Å $\beta = 95.6920(10)^\circ$ $c = 7.47450(10)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1030.03(3)$ Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.792 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.323 mm ⁻¹
F(000)	558
Crystal size	0.16 x 0.12 x 0.04 mm
Theta range for data collection	4.05 to 68.76°
Index ranges	$-13 \leq h \leq 13$, $-15 \leq k \leq 14$, $-8 \leq l \leq 7$
Reflections collected	13873
Independent reflections	1891 [$R_{int} = 0.027$]

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8800 and 0.6500
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1891 / 2 / 148
Goodness-of-fit on F ²	1.077
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0300, wR ₂ = 0.0878
R indices (all data)	R ₁ = 0.0324, wR ₂ = 0.0896
Largest diff. peak and hole	0.358 and -0.294 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{CuF}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized

U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Cu	5000	5000	0	24(1)
S	6769(1)	6097(1)	3973(1)	27(1)
O(1)	6425(1)	5856(1)	2117(2)	39(1)
O(2)	6463(2)	5298(1)	5224(2)	45(1)
O(3)	6517(2)	7160(1)	4511(2)	44(1)
C(1)	8433(2)	6041(2)	4145(4)	50(1)
F(1)	8811(2)	5108(1)	3626(3)	75(1)
F(2)	8883(2)	6760(2)	3134(3)	97(1)
F(3)	8896(2)	6195(2)	5838(3)	84(1)
O(4)	4598(1)	3953(1)	1843(2)	32(1)
N(1)	3623(2)	5942(1)	627(2)	28(1)
C(2)	2490(2)	5559(2)	685(3)	36(1)
C(3)	1516(2)	6195(2)	1035(4)	47(1)
C(4)	1714(2)	7261(2)	1337(3)	47(1)
C(5)	2870(2)	7659(2)	1285(3)	41(1)
C(6)	3805(2)	6983(2)	931(3)	32(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{CuF}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$.

	x	y	z	U_{eq}
H(4A)	4144(19)	3442(13)	1500(30)	48
H(4B)	4280(20)	4179(19)	2750(20)	48
H(2)	2350	4824	478	43
H(3)	721	5901	1066	56

H(4)	1057	7714	1578	57
H(5)	3027	8391	1491	49
H(6)	4606	7263	900	38

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{CuF}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu	27(1)	21(1)	26(1)	1(1)	8(1)	0(1)
S	26(1)	26(1)	29(1)	-3(1)	4(1)	3(1)
O(1)	41(1)	44(1)	31(1)	-7(1)	0(1)	-1(1)
O(2)	60(1)	38(1)	40(1)	3(1)	19(1)	-1(1)
O(3)	55(1)	31(1)	47(1)	-7(1)	5(1)	12(1)
C(1)	31(1)	54(2)	64(2)	-7(1)	0(1)	0(1)
F(1)	44(1)	79(1)	102(2)	-27(1)	2(1)	29(1)
F(2)	54(1)	105(2)	139(2)	19(1)	36(1)	-27(1)
F(3)	54(1)	101(1)	89(1)	-28(1)	-33(1)	7(1)
O(4)	40(1)	26(1)	31(1)	2(1)	12(1)	-2(1)
N(1)	28(1)	27(1)	28(1)	0(1)	6(1)	2(1)
C(2)	32(1)	36(1)	41(1)	-4(1)	11(1)	-2(1)
C(3)	29(1)	57(2)	57(2)	-8(1)	11(1)	2(1)
C(4)	41(1)	51(1)	50(1)	-8(1)	5(1)	18(1)
C(5)	47(1)	33(1)	41(1)	-5(1)	3(1)	10(1)
C(6)	35(1)	28(1)	33(1)	-2(1)	4(1)	2(1)

Table 5. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{CuF}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$

Cu-O(4)#1	1.9896(13)	O(4)-CU-O(1)#1	89.03(6)
Cu-O(4)	1.9897(13)	N(1)-CU-O(1)#1	87.94(6)
Cu-N(1)	2.0137(16)	N(1)#1-CU-O(1)#1	92.06(6)
Cu-N(1)#1	2.0137(16)	O(1)-CU-O(1)#1	180
Cu-O(1)	2.3714(15)	O(1)-S-O(3)	115.45(10)
Cu-O(1)#1	2.3715(15)	O(1)-S-O(2)	115.08(10)
S-O(1)	1.4338(15)	O(3)-S-O(2)	114.16(10)
S-O(3)	1.4354(15)	O(1)-S-C(1)	103.11(11)
S-O(2)	1.4385(17)	O(3)-S-C(1)	103.70(11)
S-C(1)	1.818(3)	O(2)-S-C(1)	102.99(12)
C(1)-F(2)	1.309(3)	S-O(1)-CU	146.66(10)
C(1)-F(1)	1.320(3)	F(2)-C(1)-F(1)	107.5(3)
C(1)-F(3)	1.330(3)	F(2)-C(1)-F(3)	108.5(2)
N(1)-C(2)	1.340(3)	F(1)-C(1)-F(3)	108.0(2)

N(1)-C(6)	1.345(3)	F(2)-C(1)-S	111.46(19)
C(2)-C(3)	1.382(3)	F(1)-C(1)-S	110.87(17)
C(3)-C(4)	1.379(4)	F(3)-C(1)-S	110.4(2)
C(4)-C(5)	1.368(4)	C(2)-N(1)-C(6)	118.01(18)
C(5)-C(6)	1.380(3)	C(2)-N(1)-CU	120.98(14)
O(4)#1-CU-O(4)	180	C(6)-N(1)-CU	120.97(14)
O(4)#1-CU-N(1)	89.53(6)	N(1)-C(2)-C(3)	122.3(2)
O(4)-CU-N(1)	90.47(6)	C(4)-C(3)-C(2)	119.1(2)
O(4)#1-CU-N(1)#1	90.47(6)	S-O(1)-CU	146.66(10)
O(4)-CU-N(1)#1	89.53(6)	F(2)-C(1)-F(1)	107.5(3)
N(1)-CU-N(1)#1	179.998(1)	F(2)-C(1)-F(3)	108.5(2)
O(4)#1-CU-O(1)	89.03(6)	F(1)-C(1)-F(3)	108.0(2)
O(4)-CU-O(1)	90.97(6)	F(2)-C(1)-S	111.46(19)
N(1)-CU-O(1)	92.06(6)	F(1)-C(1)-S	110.87(17)
N(1)#1-CU-O(1)	87.94(6)	F(3)-C(1)-S	110.4(2)
O(4)#1-CU-O(1)#1	90.97(6)	C(5)-C(4)-C(3)	119.0(2)
O(4)-CU-O(1)#1	89.03(6)	C(4)-C(5)-C(6)	119.2(2)
N(1)-CU-O(1)#1	87.94(6)	N(1)-C(6)-C(5)	122.4(2)
N(1)#1-CU-O(1)#1	92.06(6)	C(2)-N(1)-C(6)	118.01(18)
O(1)-CU-O(1)#1	180	C(2)-N(1)-CU	120.98(14)
O(1)-S-O(3)	115.45(10)	C(6)-N(1)-CU	120.97(14)
O(1)-S-O(2)	115.08(10)	N(1)-C(2)-C(3)	122.3(2)
O(3)-S-O(2)	114.16(10)	C(4)-C(3)-C(2)	119.1(2)
O(1)-S-C(1)	103.11(11)	C(5)-C(4)-C(3)	119.0(2)
O(3)-S-C(1)	103.70(11)	C(4)-C(5)-C(6)	119.2(2)
O(2)-S-C(1)	102.99(12)	N(1)-C(6)-C(5)	122.4(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+1,-z

Table 6. Torsion angles [°] for C₁₂H₁₄CuF₆N₂O₈S₂

O(3)-S-O(1)-CU	-104.06(18)	O(4)-CU-N(1)-C(2)	-51.25(16)
O(2)-S-O(1)-CU	32.3(2)	N(1)#1-CU-N(1)-C(2)	-29(3)
C(1)-S-O(1)-CU	143.60(18)	O(1)-CU-N(1)-C(2)	-142.24(16)
O(4)#1-CU-O(1)-S	152.58(18)	O(1)#1-CU-N(1)-C(2)	37.76(16)
O(4)-CU-O(1)-S	-27.42(18)	O(4)#1-CU-N(1)-C(6)	-48.63(16)
N(1)-CU-O(1)-S	63.08(18)	O(4)-CU-N(1)-C(6)	131.37(16)
N(1)#1-CU-O(1)-S	-116.92(18)	N(1)#1-CU-N(1)-C(6)	153(3)
O(1)#1-CU-O(1)-S	-37(8)	O(1)-CU-N(1)-C(6)	40.38(16)
O(1)-S-C(1)-F(2)	62.7(2)	O(1)#1-CU-N(1)-C(6)	-139.62(16)
O(3)-S-C(1)-F(2)	-58.1(2)	C(6)-N(1)-C(2)-C(3)	0.3(3)
O(2)-S-C(1)-F(2)	-177.3(2)	CU-N(1)-C(2)-C(3)	-177.16(18)
O(1)-S-C(1)-F(1)	-57.1(2)	N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.1(4)

O(3)-S-C(1)-F(1)	-177.8(2)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.1(4)
O(2)-S-C(1)-F(1)	62.9(2)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.1(4)
O(1)-S-C(1)-F(3)	-176.68(18)	C(2)-N(1)-C(6)-C(5)	-0.4(3)
O(3)-S-C(1)-F(3)	62.6(2)	CU-N(1)-C(6)-C(5)	177.09(16)
O(2)-S-C(1)-F(3)	-56.7(2)	C(4)-C(5)-C(6)-N(1)	0.2(3)
O(4)#1-CU-N(1)-C(2)	128.75(16)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+1,-z;

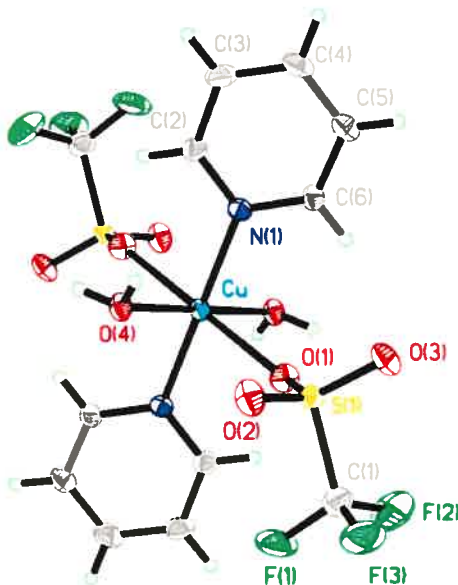
Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for $C_{12}H_{14}CuF_6N_2O_8S_2$

D-H	A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(4)-H(4A)	O(3)#2	0.84	1.898(7)	2.720(2)	166(3)
O(4)-H(4B)	O(2)#3	0.84	1.909(2)	2.749(2)	179(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+1,-z #2 -x+1,y-1/2,-z+1/2

#3 -x+1,-y+1,-z+1



ORTEP view of the $C_{22}H_{20}CuF_6N_4O_6S_2$ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Tétrakis(pyridine) bis(trifluorométhanesulfonyle) de cuivre (II) (84)¹⁵⁴
(Synthèse dans le benzène)

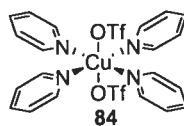


Table 1. Crystal data and structure refinement for $C_{22}H_{20}CuF_6N_4O_6S_2$.

Empirical formula	$C_{22}H_{20}CuF_6N_4O_6S_2$
Formula weight	678.08
Temperature	200(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pca21
Unit cell dimensions	$a = 20.5408(4)$ Å $\alpha = 90$ Å $b = 9.3807(2)$ Å $\beta = 90$ Å $c = 29.3591(5)$ Å $\gamma = 90$ Å
Volume	$5657.12(19)$ Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.592 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.239 mm ⁻¹
F(000)	2744
Crystal size	0.16 x 0.08 x 0.08 mm
Theta range for data collection	3.01 to 68.90°
Index ranges	$-24 \leq h \leq 24$, $-11 \leq k \leq 10$, $-35 \leq l \leq 34$
Reflections collected	76538
Independent reflections	10266 [Rint = 0.035]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8300 and 0.6300
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	10266 / 145 / 739
Goodness-of-fit on F ²	1.040
Final R indices [I > 2sigma(I)]	$R_1 = 0.0402$, $wR_2 = 0.1096$

R indices (all data)	$R_1 = 0.0414$, $wR_2 = 0.1110$
Absolute structure parameter	0.008(14)
Largest diff. peak and hole	1.103 and -0.988 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{CuF}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized.

U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Cu(1)	516(1)	6579(1)	437(1)	31(1)
O(11)	-221(1)	4879(3)	708(1)	48(1)
O(12)	-235(2)	3264(3)	1341(1)	65(1)
O(13)	-1204(2)	4541(4)	1126(1)	75(1)
S(1)	-600(1)	3960(1)	993(1)	36(1)
C(1)	-794(2)	2495(5)	601(1)	54(1)
F(11)	-266(2)	1923(3)	432(1)	73(1)
F(12)	-1131(2)	1489(3)	808(1)	98(1)
F(13)	-1142(2)	2962(4)	249(1)	85(1)
O(21)	1298(1)	8249(3)	106(1)	48(1)
O(22)	1988(2)	9720(3)	569(1)	64(1)
O(23)	2399(2)	8638(4)	-117(2)	81(1)
S(2)	1860(1)	9152(1)	129(1)	40(1)
C(2)	1596(2)	10725(5)	-194(1)	51(1)
F(21)	2061(2)	11707(3)	-199(1)	81(1)
F(22)	1077(2)	11301(3)	-7(1)	70(1)
F(23)	1446(2)	10389(4)	-613(1)	102(1)
N(11)	1259(1)	5437(3)	711(1)	33(1)
C(12)	1770(2)	6101(4)	898(1)	40(1)
C(13)	2293(2)	5383(5)	1071(2)	54(1)
C(14)	2293(2)	3905(5)	1053(2)	60(1)
C(15)	1765(2)	3205(5)	867(2)	53(1)
C(16)	1259(2)	3999(4)	695(1)	42(1)
N(21)	-233(1)	7733(3)	177(1)	35(1)
C(22)	-815(2)	7771(4)	387(1)	37(1)
C(23)	-1321(2)	8592(4)	226(1)	44(1)
C(24)	-1234(2)	9387(4)	-162(2)	48(1)
C(25)	-634(2)	9344(5)	-376(1)	50(1)
C(26)	-155(2)	8504(4)	-195(1)	41(1)
N(31)	447(1)	7743(3)	1023(1)	35(1)

C(32)	443(2)	9175(4)	1007(1)	42(1)
C(33)	319(2)	9992(5)	1379(2)	55(1)
C(34)	190(3)	9331(6)	1793(2)	68(1)
C(35)	204(3)	7871(6)	1815(2)	62(1)
C(36)	339(2)	7111(4)	1419(1)	45(1)
N(41)	561(1)	5434(3)	-156(1)	33(1)
C(42)	22(2)	4817(4)	-320(1)	42(1)
C(43)	25(2)	3937(5)	-699(1)	50(1)
C(44)	601(2)	3690(5)	-920(1)	54(1)
C(45)	1163(2)	4313(5)	-753(1)	50(1)
C(46)	1125(2)	5193(4)	-372(1)	40(1)
Cu(5)	2301(1)	6560(1)	2963(1)	33(1)
O(51)	2927(2)	4611(3)	2685(1)	56(1)
O(52)	3717(3)	3229(4)	3083(1)	97(2)
O(53)	4008(2)	4403(6)	2403(3)	147(3)
S(5)	3463(1)	3714(2)	2691(1)	75(1)
C(5)	3286(3)	2290(7)	2316(2)	78(2)
F(51)	3153(3)	2680(5)	1908(1)	114(2)
F(52)	2773(2)	1599(5)	2498(2)	120(2)
F(53)	3773(2)	1352(4)	2292(2)	104(1)
S(6)	1250(1)	9371(1)	3464(1)	39(1)
O(61)	1573(1)	8488(3)	3131(1)	48(1)
O(62)	1680(2)	9996(3)	3791(1)	52(1)
O(63)	655(2)	8796(3)	3641(1)	56(1)
C(6)	987(2)	10895(5)	3127(2)	52(1)
F(61)	725(2)	11878(3)	3392(1)	75(1)
F(62)	548(2)	10525(4)	2821(1)	86(1)
F(63)	1482(2)	11488(3)	2914(1)	81(1)
N(51)	3086(1)	7592(3)	3221(1)	34(1)
C(52)	3125(2)	9034(4)	3212(1)	41(1)
C(53)	3660(2)	9751(4)	3364(1)	49(1)
C(54)	4184(2)	9013(5)	3534(2)	52(1)
C(55)	4150(2)	7566(5)	3548(2)	53(1)
C(56)	3597(2)	6891(4)	3395(1)	42(1)
N(61)	1508(1)	5536(3)	2704(1)	39(1)
C(62)	1541(2)	4792(4)	2312(1)	44(1)
C(63)	1008(2)	4125(5)	2122(2)	53(1)
C(64)	417(2)	4221(5)	2339(2)	56(1)
C(65)	379(2)	4967(5)	2747(2)	53(1)
C(66)	935(2)	5614(4)	2915(1)	44(1)
N(71)	2461(1)	7559(3)	2354(1)	34(1)
C(72)	3053(2)	7544(4)	2166(1)	39(1)
C(73)	3204(2)	8268(5)	1773(1)	47(1)
C(74)	2722(2)	9021(5)	1560(1)	51(1)
C(75)	2105(2)	9028(5)	1748(1)	49(1)
C(76)	1993(2)	8292(4)	2143(1)	41(1)
N(81)	2157(1)	5622(3)	3584(1)	35(1)

C(82)	2149(2)	6390(4)	3965(1)	39(1)
C(83)	2042(2)	5806(4)	4391(1)	46(1)
C(84)	1942(2)	4332(5)	4416(2)	53(1)
C(85)	1957(2)	3525(4)	4025(2)	52(1)
C(86)	2064(2)	4208(4)	3616(1)	42(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{CuF}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$.

	x	y	z	U_{eq}
H(12)	1768	7113	912	48
H(13)	2649	5886	1200	64
H(14)	2653	3380	1168	72
H(15)	1752	2194	858	63
H(16)	899	3521	562	50
H(22)	-879	7216	654	44
H(23)	-1726	8608	382	53
H(24)	-1578	9954	-280	57
H(25)	-557	9887	-644	60
H(26)	254	8473	-345	49
H(32)	531	9633	725	50
H(33)	320	11002	1357	66
H(34)	94	9881	2056	82
H(35)	124	7390	2094	75
H(36)	354	6100	1434	54
H(42)	-379	4988	-169	50
H(43)	-367	3512	-805	60
H(44)	614	3103	-1184	64
H(45)	1571	4141	-896	60
H(46)	1510	5635	-261	48
H(52)	2767	9563	3096	49
H(53)	3671	10763	3352	59
H(54)	4560	9500	3639	62
H(55)	4505	7026	3663	63
H(56)	3577	5881	3413	51
H(62)	1948	4724	2160	53
H(63)	1049	3607	1846	64
H(64)	41	3784	2213	67
H(65)	-22	5032	2907	64
H(66)	906	6135	3191	52
H(72)	3386	7006	2311	47
H(73)	3633	8247	1652	56
H(74)	2809	9531	1287	61
H(75)	1762	9538	1605	59

H(76)	1569	8304	2271	49
H(82)	2219	7389	3943	47
H(83)	2038	6382	4657	55
H(84)	1862	3891	4701	63
H(85)	1896	2522	4037	62
H(86)	2073	3654	3345	51

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C22 H20 Cu F6 N4 O6 S2. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	30(1)	31(1)	33(1)	-1(1)	-4(1)	4(1)
O(11)	50(2)	42(1)	53(2)	4(1)	5(1)	-13(1)
O(12)	99(3)	49(2)	45(2)	-4(1)	-25(2)	7(2)
O(13)	41(2)	87(3)	96(3)	-21(2)	19(2)	-8(2)
S(1)	34(1)	35(1)	40(1)	0(1)	1(1)	-5(1)
C(1)	67(3)	52(2)	43(2)	-1(2)	1(2)	-29(2)
F(11)	93(2)	63(2)	64(2)	-17(1)	12(2)	5(2)
F(12)	152(3)	74(2)	69(2)	-18(2)	31(2)	-72(2)
F(13)	79(2)	107(2)	68(2)	-1(2)	-36(2)	-22(2)
O(21)	40(1)	46(2)	58(2)	6(1)	-1(1)	-11(1)
O(22)	85(2)	47(2)	60(2)	3(1)	-28(2)	-5(2)
O(23)	51(2)	61(2)	130(4)	-11(2)	33(2)	5(2)
S(2)	34(1)	33(1)	52(1)	1(1)	0(1)	-3(1)
C(2)	64(3)	48(2)	42(2)	11(2)	-3(2)	-11(2)
F(21)	84(2)	55(2)	103(2)	26(2)	3(2)	-19(1)
F(22)	69(2)	53(2)	88(2)	10(1)	-9(2)	15(1)
F(23)	172(4)	92(2)	43(2)	9(2)	-20(2)	-14(2)
N(11)	30(1)	32(2)	37(1)	-1(1)	-3(1)	3(1)
C(12)	35(2)	39(2)	46(2)	-1(2)	-6(1)	-2(1)
C(13)	35(2)	68(3)	59(2)	-9(2)	-10(2)	5(2)
C(14)	54(2)	65(3)	62(3)	-8(2)	-16(2)	32(2)
C(15)	62(3)	41(2)	54(2)	-3(2)	-11(2)	18(2)
C(16)	44(2)	38(2)	42(2)	-1(2)	-4(2)	5(2)
N(21)	32(1)	36(2)	37(2)	-2(1)	-4(1)	4(1)
C(22)	31(2)	39(2)	41(2)	-3(1)	-1(1)	0(1)
C(23)	36(2)	48(2)	48(2)	-11(2)	-8(2)	7(2)
C(24)	43(2)	46(2)	53(2)	-6(2)	-17(2)	13(2)
C(25)	53(2)	54(2)	43(2)	5(2)	-13(2)	3(2)
C(26)	37(2)	50(2)	36(2)	1(2)	-3(1)	3(2)
N(31)	34(1)	35(2)	35(1)	-2(1)	-5(1)	7(1)
C(32)	47(2)	37(2)	42(2)	-2(2)	-3(2)	4(2)
C(33)	61(2)	44(2)	61(3)	-15(2)	-10(2)	12(2)

C(34)	78(3)	78(3)	49(2)	-22(2)	-9(2)	22(3)
C(35)	82(3)	67(3)	38(2)	-4(2)	-7(2)	14(2)
C(36)	53(2)	42(2)	40(2)	2(2)	-8(2)	5(2)
N(41)	35(1)	35(2)	30(1)	0(1)	1(1)	4(1)
C(42)	41(2)	46(2)	39(2)	-1(2)	-2(2)	-2(2)
C(43)	62(2)	51(2)	38(2)	-10(2)	-1(2)	-10(2)
C(44)	78(3)	48(2)	35(2)	-2(2)	6(2)	4(2)
C(45)	58(2)	54(2)	40(2)	3(2)	11(2)	16(2)
C(46)	36(2)	43(2)	40(2)	5(2)	4(2)	3(1)
Cu(5)	32(1)	36(1)	31(1)	1(1)	-3(1)	-4(1)
O(51)	56(2)	44(2)	67(2)	-4(1)	-1(2)	13(1)
O(52)	157(4)	58(2)	77(3)	-11(2)	-62(3)	29(2)
O(53)	46(2)	117(4)	277(8)	52(5)	-2(3)	-29(2)
S(5)	76(1)	73(1)	76(1)	-29(1)	-36(1)	41(1)
C(5)	91(4)	72(4)	69(3)	-14(3)	-8(3)	18(3)
F(51)	187(4)	106(3)	49(2)	-8(2)	-26(2)	3(3)
F(52)	90(3)	96(3)	175(5)	-7(3)	10(3)	-31(2)
F(53)	107(3)	76(2)	130(3)	-40(2)	1(2)	36(2)
S(6)	43(1)	37(1)	36(1)	-4(1)	5(1)	4(1)
O(61)	51(2)	47(2)	46(2)	-11(1)	6(1)	9(1)
O(62)	53(2)	60(2)	44(1)	-9(1)	-7(1)	4(1)
O(63)	61(2)	54(2)	55(2)	-7(1)	18(1)	-12(1)
C(6)	47(2)	51(3)	58(2)	-1(2)	-8(2)	6(2)
F(61)	69(2)	50(2)	105(2)	-10(2)	-3(2)	23(1)
F(62)	91(2)	88(2)	79(2)	2(2)	-42(2)	9(2)
F(63)	90(2)	69(2)	85(2)	30(2)	20(2)	-4(2)
N(51)	37(1)	33(2)	32(1)	4(1)	-2(1)	-3(1)
C(52)	46(2)	36(2)	42(2)	4(2)	-2(2)	0(2)
C(53)	58(2)	37(2)	52(2)	3(2)	-1(2)	-11(2)
C(54)	49(2)	54(2)	53(2)	-3(2)	0(2)	-16(2)
C(55)	38(2)	61(3)	60(2)	1(2)	-9(2)	3(2)
C(56)	43(2)	39(2)	45(2)	2(2)	-8(2)	1(2)
N(61)	32(1)	46(2)	39(2)	-1(1)	-2(1)	-4(1)
C(62)	45(2)	48(2)	40(2)	-1(2)	-4(2)	-1(2)
C(63)	61(3)	52(2)	46(2)	-4(2)	-13(2)	-4(2)
C(64)	47(2)	59(3)	62(3)	2(2)	-20(2)	-12(2)
C(65)	35(2)	71(3)	55(2)	9(2)	-4(2)	-7(2)
C(66)	38(2)	54(2)	39(2)	1(2)	0(2)	0(2)
N(71)	34(1)	37(2)	30(1)	-2(1)	-2(1)	1(1)
C(72)	39(2)	44(2)	35(2)	-2(2)	2(1)	4(1)
C(73)	46(2)	56(2)	39(2)	-2(2)	8(2)	0(2)
C(74)	67(3)	52(2)	35(2)	7(2)	7(2)	-1(2)
C(75)	56(2)	53(2)	39(2)	4(2)	-7(2)	13(2)
C(76)	35(2)	49(2)	38(2)	-5(2)	-2(1)	5(2)
N(81)	34(1)	34(2)	35(2)	3(1)	-4(1)	-5(1)
C(82)	39(2)	38(2)	40(2)	2(1)	2(2)	-1(1)
C(83)	50(2)	49(2)	38(2)	-5(2)	5(2)	-2(2)

C(84)	62(3)	53(2)	43(2)	15(2)	6(2)	-9(2)
C(85)	62(3)	38(2)	56(2)	10(2)	-4(2)	-11(2)
C(86)	40(2)	40(2)	46(2)	-1(2)	-7(2)	-9(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C₂₂H₂₀CuF₆N₄O₆S₂

Cu(1)-N(11)	2.029(3)	Cu(5)-N(81)	2.044(3)
Cu(1)-N(21)	2.030(3)	Cu(5)-N(71)	2.045(3)
Cu(1)-N(31)	2.044(3)	Cu(5)-O(51)	2.381(3)
Cu(1)-N(41)	2.047(3)	Cu(5)-O(61)	2.397(3)
Cu(1)-O(11)	2.339(3)	O(51)-S(5)	1.386(3)
Cu(1)-O(21)	2.446(3)	O(52)-S(5)	1.342(4)
O(11)-S(1)	1.431(3)	O(53)-S(5)	1.545(6)
O(12)-S(1)	1.426(3)	S(5)-C(5)	1.768(6)
O(13)-S(1)	1.411(3)	C(5)-F(51)	1.284(7)
S(1)-C(1)	1.836(4)	C(5)-F(53)	1.334(7)
C(1)-F(11)	1.308(6)	C(5)-F(52)	1.348(8)
C(1)-F(12)	1.320(5)	S(6)-O(62)	1.431(3)
C(1)-F(13)	1.332(5)	S(6)-O(63)	1.433(3)
O(21)-S(2)	1.433(3)	S(6)-O(61)	1.443(3)
O(22)-S(2)	1.421(3)	S(6)-C(6)	1.821(4)
O(23)-S(2)	1.406(3)	C(6)-F(63)	1.316(5)
S(2)-C(2)	1.836(4)	C(6)-F(62)	1.319(5)
C(2)-F(23)	1.307(5)	C(6)-F(61)	1.321(5)
C(2)-F(22)	1.317(6)	N(51)-C(56)	1.341(5)
C(2)-F(21)	1.325(5)	N(51)-C(52)	1.354(5)
N(11)-C(12)	1.339(5)	C(52)-C(53)	1.365(6)
N(11)-C(16)	1.350(5)	C(53)-C(54)	1.373(6)
C(12)-C(13)	1.365(5)	C(54)-C(55)	1.359(6)
C(13)-C(14)	1.388(7)	C(55)-C(56)	1.375(6)
C(14)-C(15)	1.380(7)	N(61)-C(66)	1.333(5)
C(15)-C(16)	1.375(5)	N(61)-C(62)	1.348(5)
N(21)-C(26)	1.321(5)	C(62)-C(63)	1.378(6)
N(21)-C(22)	1.347(4)	C(63)-C(64)	1.375(7)
C(22)-C(23)	1.376(5)	C(64)-C(65)	1.388(7)
C(23)-C(24)	1.372(6)	C(65)-C(66)	1.384(6)
C(24)-C(25)	1.385(6)	N(71)-C(76)	1.335(5)
C(25)-C(26)	1.368(5)	N(71)-C(72)	1.335(5)
N(31)-C(36)	1.324(5)	C(72)-C(73)	1.375(6)
N(31)-C(32)	1.344(5)	C(73)-C(74)	1.369(6)
C(32)-C(33)	1.360(6)	C(74)-C(75)	1.381(6)
C(33)-C(34)	1.388(8)	C(75)-C(76)	1.369(6)
C(34)-C(35)	1.372(8)	N(81)-C(82)	1.332(5)
C(35)-C(36)	1.390(6)	N(81)-C(86)	1.343(5)
N(41)-C(42)	1.337(5)	C(82)-C(83)	1.383(5)
N(41)-C(46)	1.341(4)	C(83)-C(84)	1.399(6)

C(42)-C(43)	1.387(5)	C(84)-C(85)	1.373(7)
C(43)-C(44)	1.369(6)	C(85)-C(86)	1.379(6)
C(44)-C(45)	1.386(7)	N(11)-CU1-N(21)	178.75(12)
C(45)-C(46)	1.393(6)	N(11)-CU1-N(31)	90.06(11)
Cu(5)-N(51)	2.027(3)	N(21)-CU1-N(31)	88.76(11)
Cu(5)-N(61)	2.037(3)	N(11)-CU1-N(41)	91.52(11)
N(21)-CU1-N(41)	89.65(11)	N(21)-C(22)-C(23)	121.9(3)
N(31)-CU1-N(41)	178.37(11)	C(24)-C(23)-C(22)	119.4(4)
N(11)-CU1-O(11)	89.56(11)	C(23)-C(24)-C(25)	118.5(3)
N(21)-CU1-O(11)	90.03(11)	C(26)-C(25)-C(24)	118.7(4)
N(31)-CU1-O(11)	91.89(11)	N(21)-C(26)-C(25)	123.4(4)
N(41)-CU1-O(11)	87.71(11)	C(36)-N(31)-C(32)	118.6(3)
N(11)-CU1-O(21)	90.09(10)	C(36)-N(31)-CU1	120.8(3)
N(21)-CU1-O(21)	90.40(11)	C(32)-N(31)-CU1	120.3(3)
N(31)-CU1-O(21)	92.18(11)	N(31)-C(32)-C(33)	122.4(4)
N(41)-CU1-O(21)	88.22(11)	C(32)-C(33)-C(34)	119.2(4)
O(11)-CU1-O(21)	175.91(11)	C(35)-C(34)-C(33)	118.9(4)
S(1)-O(11)-CU1	163.98(19)	C(34)-C(35)-C(36)	118.5(4)
O(13)-S(1)-O(12)	116.1(2)	N(31)-C(36)-C(35)	122.5(4)
O(13)-S(1)-O(11)	114.0(2)	C(42)-N(41)-C(46)	118.2(3)
O(12)-S(1)-O(11)	114.2(2)	C(42)-N(41)-CU1	119.7(2)
O(13)-S(1)-C(1)	105.8(2)	C(46)-N(41)-CU1	121.9(2)
O(12)-S(1)-C(1)	102.8(2)	N(41)-C(42)-C(43)	122.9(4)
O(11)-S(1)-C(1)	101.63(17)	C(44)-C(43)-C(42)	119.0(4)
F(11)-C(1)-F(12)	108.4(4)	C(43)-C(44)-C(45)	118.8(4)
F(11)-C(1)-F(13)	106.7(4)	C(44)-C(45)-C(46)	119.2(4)
F(12)-C(1)-F(13)	108.1(4)	N(41)-C(46)-C(45)	121.9(4)
F(11)-C(1)-S(1)	111.3(3)	N(51)-CU5-N(61)	179.60(13)
F(12)-C(1)-S(1)	111.1(3)	N(51)-CU5-N(81)	89.35(11)
F(13)-C(1)-S(1)	111.0(3)	N(61)-CU5-N(81)	90.82(12)
S(2)-O(21)-CU1	152.74(19)	N(51)-CU5-N(71)	88.77(11)
O(23)-S(2)-O(22)	116.7(3)	N(61)-CU5-N(71)	91.05(12)
O(23)-S(2)-O(21)	114.0(2)	N(81)-CU5-N(71)	177.93(12)
O(22)-S(2)-O(21)	114.4(2)	N(51)-CU5-O(51)	93.73(12)
O(23)-S(2)-C(2)	104.1(2)	N(61)-CU5-O(51)	86.62(12)
O(22)-S(2)-C(2)	102.8(2)	N(81)-CU5-O(51)	93.06(11)
O(21)-S(2)-C(2)	102.30(18)	N(71)-CU5-O(51)	87.92(11)
F(23)-C(2)-F(22)	107.5(4)	N(51)-CU5-O(61)	93.42(11)
F(23)-C(2)-F(21)	109.1(4)	N(61)-CU5-O(61)	86.22(11)
F(22)-C(2)-F(21)	107.6(4)	N(81)-CU5-O(61)	93.02(11)
F(23)-C(2)-S(2)	111.2(3)	N(71)-CU5-O(61)	86.23(11)
F(22)-C(2)-S(2)	110.7(3)	O(51)-CU5-O(61)	170.66(11)
F(21)-C(2)-S(2)	110.6(3)	S(5)-O(51)-CU5	153.0(2)
C(12)-N(11)-C(16)	118.5(3)	O(52)-S(5)-O(51)	121.8(3)
C(12)-N(11)-CU1	120.4(2)	O(52)-S(5)-O(53)	109.2(4)
C(16)-N(11)-CU1	121.0(2)	O(51)-S(5)-O(53)	108.3(3)
N(11)-C(12)-C(13)	122.7(4)	O(52)-S(5)-C(5)	110.9(3)

C(12)-C(13)-C(14)	118.7(4)	O(51)-S(5)-C(5)	106.7(2)
C(15)-C(14)-C(13)	119.2(4)	O(53)-S(5)-C(5)	97.1(4)
C(16)-C(15)-C(14)	118.9(4)	F(51)-C(5)-F(53)	107.3(5)
N(11)-C(16)-C(15)	122.0(4)	F(51)-C(5)-F(52)	110.0(6)
C(26)-N(21)-C(22)	118.2(3)	F(53)-C(5)-F(52)	106.9(5)
C(26)-N(21)-CU1	120.8(2)	F(51)-C(5)-S(5)	114.2(5)
C(22)-N(21)-CU1	121.0(2)	F(53)-C(5)-S(5)	112.2(4)
F(52)-C(5)-S(5)	106.1(4)	O(63)-S(6)-O(61)	114.93(18)
O(62)-S(6)-O(63)	115.93(18)	O(62)-S(6)-C(6)	103.04(19)
O(62)-S(6)-O(61)	113.98(18)	O(63)-S(6)-C(6)	103.9(2)
O(61)-S(6)-C(6)	102.65(19)	C(64)-C(63)-C(62)	118.9(4)
S(6)-O(61)-CU5	149.15(19)	C(63)-C(64)-C(65)	118.9(4)
F(63)-C(6)-F(62)	108.5(4)	C(66)-C(65)-C(64)	118.8(4)
F(63)-C(6)-F(61)	107.4(4)	N(61)-C(66)-C(65)	122.7(4)
F(62)-C(6)-F(61)	107.8(4)	C(76)-N(71)-C(72)	117.9(3)
F(63)-C(6)-S(6)	111.2(3)	C(76)-N(71)-CU5	121.7(2)
F(62)-C(6)-S(6)	111.4(3)	C(72)-N(71)-CU5	120.3(2)
F(61)-C(6)-S(6)	110.4(3)	N(71)-C(72)-C(73)	123.2(3)
C(56)-N(51)-C(52)	116.8(3)	C(74)-C(73)-C(72)	118.4(4)
C(56)-N(51)-CU5	122.1(2)	C(73)-C(74)-C(75)	118.9(4)
C(52)-N(51)-CU5	121.1(2)	C(76)-C(75)-C(74)	119.3(4)
N(51)-C(52)-C(53)	122.2(4)	N(71)-C(76)-C(75)	122.2(4)
C(52)-C(53)-C(54)	120.1(4)	C(82)-N(81)-C(86)	118.2(3)
C(55)-C(54)-C(53)	118.3(4)	C(82)-N(81)-CU5	121.2(2)
C(54)-C(55)-C(56)	119.5(4)	C(86)-N(81)-CU5	120.6(2)
N(51)-C(56)-C(55)	123.1(4)	N(81)-C(82)-C(83)	123.2(3)
C(66)-N(61)-C(62)	117.9(3)	C(82)-C(83)-C(84)	117.5(4)
C(66)-N(61)-CU5	120.5(3)	C(85)-C(84)-C(83)	119.9(4)
C(62)-N(61)-CU5	121.6(2)	C(84)-C(85)-C(86)	118.3(4)
N(61)-C(62)-C(63)	122.8(4)	N(81)-C(86)-C(85)	122.9(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms.

Table 6. Torsion angles [°] for C₂₂H₂₀CuF₆N₄O₆S₂

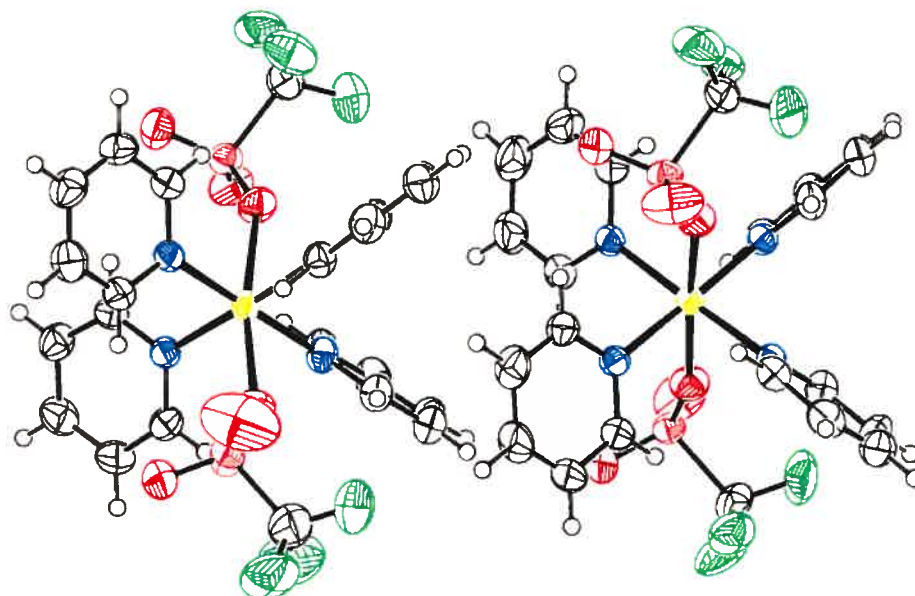
N(11)-CU1-O(11)-S(1)	60.9(7)	CU1-N(11)-C(12)-C(13)	-177.4(3)
N(21)-CU1-O(11)-S(1)	-117.9(7)	N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.4(7)
N(31)-CU1-O(11)-S(1)	-29.1(7)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.6(7)
N(41)-CU1-O(11)-S(1)	152.5(7)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	1.3(7)
O(21)-CU1-O(11)-S(1)	146.10(12)	C(12)-N(11)-C(16)-C(15)	0.1(6)
CU1-O(11)-S(1)-O(13)	92.1(7)	CU1-N(11)-C(16)-C(15)	178.1(3)
CU1-O(11)-S(1)-O(12)	-44.8(7)	C(14)-C(15)-C(16)-N(11)	-1.1(7)
CU1-O(11)-S(1)-C(1)	-154.7(7)	N(11)-CU1-N(21)-C(26)	140(5)
O(13)-S(1)-C(1)-F(11)	176.3(3)	N(31)-CU1-N(21)-C(26)	119.6(3)
O(12)-S(1)-C(1)-F(11)	-61.5(4)	N(41)-CU1-N(21)-C(26)	-60.8(3)

O(11)-S(1)-C(1)-F(11)	56.9(3)	O(11)-CU1-N(21)-C(26)	-148.5(3)
O(13)-S(1)-C(1)-F(12)	-62.8(4)	O(21)-CU1-N(21)-C(26)	27.4(3)
O(12)-S(1)-C(1)-F(12)	59.5(4)	N(11)-CU1-N(21)-C(22)	-37(5)
O(11)-S(1)-C(1)-F(12)	177.9(4)	N(31)-CU1-N(21)-C(22)	-58.2(3)
O(13)-S(1)-C(1)-F(13)	57.6(4)	N(41)-CU1-N(21)-C(22)	121.4(3)
O(12)-S(1)-C(1)-F(13)	179.8(3)	O(11)-CU1-N(21)-C(22)	33.7(3)
O(11)-S(1)-C(1)-F(13)	-61.8(3)	O(21)-CU1-N(21)-C(22)	-150.4(3)
N(11)-CU1-O(21)-S(2)	-46.8(4)	C(26)-N(21)-C(22)-C(23)	-0.5(5)
N(21)-CU1-O(21)-S(2)	132.0(4)	CU1-N(21)-C(22)-C(23)	177.4(3)
N(31)-CU1-O(21)-S(2)	43.3(4)	N(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.6(5)
N(41)-CU1-O(21)-S(2)	-138.3(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.6(6)
O(11)-CU1-O(21)-S(2)	-132.00(13)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.5(6)
CU1-O(21)-S(2)-O(23)	109.5(4)	C(22)-N(21)-C(26)-C(25)	0.4(5)
CU1-O(21)-S(2)-O(22)	-28.4(5)	CU1-N(21)-C(26)-C(25)	-177.5(3)
CU1-O(21)-S(2)-C(2)	-138.8(4)	C(24)-C(25)-C(26)-N(21)	-0.4(6)
O(23)-S(2)-C(2)-F(23)	58.9(4)	N(11)-CU1-N(31)-C(36)	-57.7(3)
O(22)-S(2)-C(2)-F(23)	-179.0(4)	N(21)-CU1-N(31)-C(36)	121.9(3)
O(21)-S(2)-C(2)-F(23)	-60.1(4)	N(41)-CU1-N(31)-C(36)	108(4)
O(23)-S(2)-C(2)-F(22)	178.3(3)	O(11)-CU1-N(31)-C(36)	31.9(3)
O(22)-S(2)-C(2)-F(22)	-59.6(3)	O(21)-CU1-N(31)-C(36)	-147.8(3)
O(21)-S(2)-C(2)-F(22)	59.3(3)	N(11)-CU1-N(31)-C(32)	129.1(3)
O(23)-S(2)-C(2)-F(21)	-62.5(4)	N(21)-CU1-N(31)-C(32)	-51.3(3)
O(22)-S(2)-C(2)-F(21)	59.6(4)	N(41)-CU1-N(31)-C(32)	-65(4)
O(21)-S(2)-C(2)-F(21)	178.6(3)	O(11)-CU1-N(31)-C(32)	-141.3(3)
N(21)-CU1-N(11)-C(12)	-72(5)	O(21)-CU1-N(31)-C(32)	39.0(3)
N(31)-CU1-N(11)-C(12)	-51.2(3)	C(36)-N(31)-C(32)-C(33)	-1.5(5)
N(41)-CU1-N(11)-C(12)	129.3(3)	CU1-N(31)-C(32)-C(33)	171.8(3)
O(11)-CU1-N(11)-C(12)	-143.1(3)	N(31)-C(32)-C(33)-C(34)	0.0(7)
O(21)-CU1-N(11)-C(12)	41.0(3)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	1.2(7)
N(21)-CU1-N(11)-C(16)	110(5)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	-0.8(7)
N(31)-CU1-N(11)-C(16)	130.9(3)	C(32)-N(31)-C(36)-C(35)	1.9(6)
N(41)-CU1-N(11)-C(16)	-48.7(3)	CU1-N(31)-C(36)-C(35)	-171.4(3)
O(11)-CU1-N(11)-C(16)	39.0(3)	C(34)-C(35)-C(36)-N(31)	-0.7(7)
O(21)-CU1-N(11)-C(16)	-136.9(3)	N(11)-CU1-N(41)-C(42)	126.9(3)
C(16)-N(11)-C(12)-C(13)	0.6(6)	N(21)-CU1-N(41)-C(42)	-52.6(3)
N(31)-CU1-N(41)-C(42)	-39(4)	O(63)-S(6)-C(6)-F(61)	65.1(3)
O(11)-CU1-N(41)-C(42)	37.4(3)	O(61)-S(6)-C(6)-F(61)	-174.8(3)
O(21)-CU1-N(41)-C(42)	-143.0(3)	N(61)-CU5-N(51)-C(56)	175(100)
N(11)-CU1-N(41)-C(46)	-48.1(3)	N(81)-CU5-N(51)-C(56)	59.3(3)
N(21)-CU1-N(41)-C(46)	132.3(3)	N(71)-CU5-N(51)-C(56)	-121.5(3)
N(31)-CU1-N(41)-C(46)	146(4)	O(51)-CU5-N(51)-C(56)	-33.7(3)
O(11)-CU1-N(41)-C(46)	-137.6(3)	O(61)-CU5-N(51)-C(56)	152.3(3)
O(21)-CU1-N(41)-C(46)	41.9(3)	N(61)-CU5-N(51)-C(52)	-7(18)
C(46)-N(41)-C(42)-C(43)	0.3(5)	N(81)-CU5-N(51)-C(52)	-122.6(3)
CU1-N(41)-C(42)-C(43)	-174.9(3)	N(71)-CU5-N(51)-C(52)	56.6(3)
N(41)-C(42)-C(43)-C(44)	-0.4(6)	O(51)-CU5-N(51)-C(52)	144.4(3)
C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	0.9(6)	O(61)-CU5-N(51)-C(52)	-29.6(3)

C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	-1.4(6)	C(56)-N(51)-C(52)-C(53)	1.3(5)
C(42)-N(41)-C(46)-C(45)	-0.8(5)	CU5-N(51)-C(52)-C(53)	-177.0(3)
CU1-N(41)-C(46)-C(45)	174.4(3)	N(51)-C(52)-C(53)-C(54)	-0.2(6)
C(44)-C(45)-C(46)-N(41)	1.3(6)	C(52)-C(53)-C(54)-C(55)	-0.3(6)
N(51)-CU5-O(51)-S(5)	26.7(5)	C(53)-C(54)-C(55)-C(56)	-0.3(7)
N(61)-CU5-O(51)-S(5)	-153.5(5)	C(52)-N(51)-C(56)-C(55)	-1.9(6)
N(81)-CU5-O(51)-S(5)	-62.8(5)	CU5-N(51)-C(56)-C(55)	176.3(3)
N(71)-CU5-O(51)-S(5)	115.4(5)	C(54)-C(55)-C(56)-N(51)	1.4(6)
O(61)-CU5-O(51)-S(5)	166.6(5)	N(51)-CU5-N(61)-C(66)	-63(18)
CU5-O(51)-S(5)-O(52)	40.5(6)	N(81)-CU5-N(61)-C(66)	52.5(3)
CU5-O(51)-S(5)-O(53)	-87.3(6)	N(71)-CU5-N(61)-C(66)	-126.6(3)
CU5-O(51)-S(5)-C(5)	169.2(5)	O(51)-CU5-N(61)-C(66)	145.5(3)
O(52)-S(5)-C(5)-F(51)	-168.0(5)	O(61)-CU5-N(61)-C(66)	-40.4(3)
O(51)-S(5)-C(5)-F(51)	57.2(6)	N(51)-CU5-N(61)-C(62)	116(18)
O(53)-S(5)-C(5)-F(51)	-54.3(6)	N(81)-CU5-N(61)-C(62)	-129.1(3)
O(52)-S(5)-C(5)-F(53)	-45.7(6)	N(71)-CU5-N(61)-C(62)	51.8(3)
O(51)-S(5)-C(5)-F(53)	179.6(4)	O(51)-CU5-N(61)-C(62)	-36.1(3)
O(53)-S(5)-C(5)-F(53)	68.1(5)	O(61)-CU5-N(61)-C(62)	137.9(3)
O(52)-S(5)-C(5)-F(52)	70.7(5)	C(66)-N(61)-C(62)-C(63)	0.4(6)
O(51)-S(5)-C(5)-F(52)	-64.0(5)	CU5-N(61)-C(62)-C(63)	-178.0(3)
O(53)-S(5)-C(5)-F(52)	-175.6(4)	N(61)-C(62)-C(63)-C(64)	0.2(7)
O(62)-S(6)-O(61)-CU5	52.2(4)	C(62)-C(63)-C(64)-C(65)	-1.1(7)
O(63)-S(6)-O(61)-CU5	-85.1(4)	C(63)-C(64)-C(65)-C(66)	1.4(7)
C(6)-S(6)-O(61)-CU5	162.9(3)	C(62)-N(61)-C(66)-C(65)	-0.1(6)
N(51)-CU5-O(61)-S(6)	-65.6(4)	CU5-N(61)-C(66)-C(65)	178.4(3)
N(61)-CU5-O(61)-S(6)	114.6(4)	C(64)-C(65)-C(66)-N(61)	-0.8(7)
N(81)-CU5-O(61)-S(6)	24.0(4)	N(51)-CU5-N(71)-C(76)	-126.9(3)
N(71)-CU5-O(61)-S(6)	-154.1(4)	N(61)-CU5-N(71)-C(76)	52.7(3)
O(51)-CU5-O(61)-S(6)	154.6(6)	N(81)-CU5-N(71)-C(76)	-102(3)
O(62)-S(6)-C(6)-F(63)	63.0(4)	O(51)-CU5-N(71)-C(76)	139.3(3)
O(63)-S(6)-C(6)-F(63)	-175.7(3)	O(61)-CU5-N(71)-C(76)	-33.4(3)
O(61)-S(6)-C(6)-F(63)	-55.7(4)	N(51)-CU5-N(71)-C(72)	50.1(3)
O(62)-S(6)-C(6)-F(62)	-175.9(3)	N(61)-CU5-N(71)-C(72)	-130.3(3)
O(63)-S(6)-C(6)-F(62)	-54.6(4)	N(81)-CU5-N(71)-C(72)	75(3)
O(61)-S(6)-C(6)-F(62)	65.4(4)	O(51)-CU5-N(71)-C(72)	-43.7(3)
O(62)-S(6)-C(6)-F(61)	-56.2(3)	O(61)-CU5-N(71)-C(72)	143.6(3)
C(76)-N(71)-C(72)-C(73)	1.4(5)	N(51)-CU5-N(81)-C(86)	-130.9(3)
CU5-N(71)-C(72)-C(73)	-175.7(3)	N(61)-CU5-N(81)-C(86)	49.4(3)
N(71)-C(72)-C(73)-C(74)	-1.2(6)	O(51)-CU5-N(81)-C(86)	-37.2(3)
C(72)-C(73)-C(74)-C(75)	0.2(6)	O(61)-CU5-N(81)-C(86)	135.7(3)
C(73)-C(74)-C(75)-C(76)	0.4(7)	C(86)-N(81)-C(82)-C(83)	-0.7(5)
C(72)-N(71)-C(76)-C(75)	-0.7(5)	CU5-N(81)-C(82)-C(83)	178.9(3)
CU5-N(71)-C(76)-C(75)	176.4(3)	N(81)-C(82)-C(83)-C(84)	0.2(6)
C(74)-C(75)-C(76)-N(71)	-0.2(6)	C(82)-C(83)-C(84)-C(85)	0.6(6)
N(51)-CU5-N(81)-C(82)	49.5(3)	C(83)-C(84)-C(85)-C(86)	-0.9(7)
N(61)-CU5-N(81)-C(82)	-130.1(3)	C(82)-N(81)-C(86)-C(85)	0.4(6)
N(71)-CU5-N(81)-C(82)	25(4)	CU5-N(81)-C(86)-C(85)	-179.1(3)

O(51)-CU5-N(81)-C(82)	143.2(3)	C(84)-C(85)-C(86)-N(81)	0.4(6)
O(61)-CU5-N(81)-C(82)	-43.9(3)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms.



ORTEP view of the C₂₂H₂₀CuF₆N₄O₆S₂ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Tétrakis(pyridine) bis(trifluorométhanesulfonyle) de cuivre (II) (84)¹⁵⁴
(Synthèse dans MeOH)

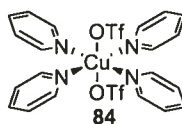


Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₂H₂₀CuF₆N₄O₆S₂

Empirical formula	C ₂₂ H ₂₀ CuF ₆ N ₄ O ₆ S ₂
Formula weight	678.08
Temperature	200(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic

Space group	Pbcn
Unit cell dimensions	a = 10.4915(3) Å α = 90° b = 16.2273(5) Å β = 90° c = 16.5718(5) Å γ = 90°
Volume	2821.33(15) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.596 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.247 mm ⁻¹
F(000)	1372
Crystal size	0.35 x 0.35 x 0.35 mm
Theta range for data collection	5.02 to 72.97°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -18 ≤ k ≤ 19, -20 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	17252
Independent reflections	2798 [R _{int} = 0.046]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.5300 and 0.3500
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2798 / 0 / 188
Goodness-of-fit on F ²	1.071
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0545, wR ₂ = 0.1498
R indices (all data)	R ₁ = 0.0610, wR ₂ = 0.1555
Largest diff. peak and hole	0.394 and -0.470 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for C₂₂H₂₀CuF₆N₄O₆S₂

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized

U_{ij} tensor.

	x	y	z	U _{eq}
Cu	10000	6132(1)	7500	37(1)
O(1)	11535(2)	6142(1)	8571(1)	48(1)
O(2)	13419(2)	5334(1)	8826(1)	58(1)
O(3)	13500(2)	6828(1)	8947(1)	53(1)

S	12751(1)	6089(1)	8977(1)	37(1)
C(1)	12240(4)	6020(2)	10025(2)	65(1)
F(1)	13229(3)	5997(2)	10519(2)	107(1)
F(2)	11541(2)	5349(1)	10148(1)	83(1)
F(3)	11521(3)	6667(1)	10225(1)	89(1)
N(11)	8617(2)	6155(1)	8353(1)	39(1)
C(12)	7485(2)	5797(2)	8231(2)	45(1)
C(13)	6495(3)	5857(2)	8773(2)	59(1)
C(14)	6673(3)	6294(2)	9473(2)	67(1)
C(15)	7842(3)	6663(2)	9606(2)	59(1)
C(16)	8780(3)	6584(2)	9039(2)	48(1)
N(21)	10000	4879(2)	7500	36(1)
C(22)	10241(2)	4447(2)	8176(2)	44(1)
C(23)	10251(3)	3599(2)	8194(2)	55(1)
C(24)	10000	3167(2)	7500	55(1)
N(31)	10000	7389(2)	7500	42(1)
C(32)	8964(3)	7818(2)	7269(2)	53(1)
C(33)	8945(3)	8667(2)	7256(2)	62(1)
C(34)	10000	9092(3)	7500	59(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{CuF}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$

	x	y	z	U_{eq}
H(12)	7359	5487	7751	54
H(13)	5699	5601	8663	71
H(14)	6007	6341	9859	80
H(15)	7992	6969	10086	71
H(16)	9579	6842	9133	57
H(22)	10412	4740	8661	53
H(23)	10430	3315	8682	66
H(24)	10000	2582	7500	66
H(32)	8221	7525	7109	63
H(33)	8207	8953	7078	74
H(34)	10000	9678	7500	71

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{CuF}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu	29(1)	25(1)	58(1)	0	4(1)	0
O(1)	34(1)	49(1)	62(1)	1(1)	-7(1)	4(1)

O(2)	44(1)	43(1)	87(2)	-8(1)	1(1)	11(1)
O(3)	47(1)	45(1)	65(1)	-2(1)	6(1)	-11(1)
S	32(1)	33(1)	47(1)	-2(1)	-1(1)	1(1)
C(1)	85(3)	53(2)	57(2)	8(1)	2(2)	-15(2)
F(1)	130(2)	133(2)	59(1)	21(1)	-35(2)	-37(2)
F(2)	101(2)	72(1)	77(1)	21(1)	15(1)	-26(1)
F(3)	110(2)	78(1)	78(1)	-24(1)	42(1)	-8(1)
N(11)	31(1)	31(1)	57(1)	-5(1)	2(1)	2(1)
C(12)	37(1)	44(2)	55(1)	-6(1)	2(1)	-4(1)
C(13)	34(1)	74(2)	69(2)	-7(2)	5(1)	-3(1)
C(14)	45(2)	87(2)	68(2)	-16(2)	15(2)	9(2)
C(15)	53(2)	62(2)	64(2)	-21(2)	1(1)	10(1)
C(16)	38(1)	39(1)	66(2)	-13(1)	-3(1)	3(1)
N(21)	33(1)	27(1)	49(2)	0	9(1)	0
C(22)	46(1)	36(1)	50(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(23)	60(2)	40(2)	65(2)	13(1)	11(1)	2(1)
C(24)	62(3)	27(2)	75(3)	0	18(2)	0
N(31)	35(2)	26(2)	66(2)	0	-3(1)	0
C(32)	41(1)	34(1)	83(2)	-4(1)	-14(1)	3(1)
C(33)	52(2)	37(2)	96(2)	1(2)	-11(2)	9(1)
C(34)	62(3)	31(2)	85(3)	0	-1(2)	0

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C₂₂H₂₀CuF₆N₄O₆S₂

Cu-N(11)#1	2.026(2)	N(11)#1-CU-N(21)	91.05(5)
Cu-N(11)	2.026(2)	N(11)-CU-N(21)	91.05(5)
Cu-N(21)	2.034(3)	N(11)#1-CU-N(31)	88.95(5)
Cu-N(31)	2.040(3)	N(11)-CU-N(31)	88.95(5)
Cu-O(1)#1	2.396(2)	N(21)-CU-N(31)	180.000(1)
Cu-O(1)	2.396(2)	N(11)#1-CU-O(1)#1	87.97(8)
O(1)-S	1.445(2)	N(11)-CU-O(1)#1	92.02(8)
O(2)-S	1.4334(19)	N(21)-CU-O(1)#1	90.37(4)
O(3)-S	1.4337(19)	N(31)-CU-O(1)#1	89.63(4)
S-C(1)	1.821(4)	N(11)#1-CU-O(1)	92.02(8)
C(1)-F(1)	1.322(5)	N(11)-CU-O(1)	87.96(8)
C(1)-F(2)	1.328(4)	N(21)-CU-O(1)	90.37(4)
C(1)-F(3)	1.335(4)	N(31)-CU-O(1)	89.63(4)
N(11)-C(12)	1.338(3)	O(1)#1-CU-O(1)	179.26(9)
N(11)-C(16)	1.343(3)	S-O(1)-CU	159.75(13)
C(12)-C(13)	1.376(4)	O(2)-S-O(3)	116.13(14)
C(13)-C(14)	1.373(5)	O(2)-S-O(1)	113.59(12)
C(14)-C(15)	1.383(5)	O(3)-S-O(1)	114.69(12)
C(15)-C(16)	1.367(4)	O(2)-S-C(1)	104.94(15)
N(21)-C(22)#1	1.346(3)	O(3)-S-C(1)	104.28(14)
N(21)-C(22)	1.346(3)	O(1)-S-C(1)	100.88(16)

C(22)-C(23)	1.377(4)	F(1)-C(1)-F(2)	108.4(3)
C(23)-C(24)	1.372(4)	F(1)-C(1)-F(3)	108.2(3)
C(24)-C(23)#1	1.372(4)	F(2)-C(1)-F(3)	107.1(3)
N(31)-C(32)	1.346(3)	F(1)-C(1)-S	111.2(3)
N(31)-C(32)#1	1.346(3)	F(2)-C(1)-S	111.1(2)
C(32)-C(33)	1.379(4)	F(3)-C(1)-S	110.7(2)
C(33)-C(34)	1.366(4)	C(12)-N(11)-C(16)	117.8(2)
C(34)-C(33)#1	1.366(4)	C(12)-N(11)-CU	121.50(18)
N(11)#1-CU-N(11)	177.90(11)	C(16)-N(11)-CU	120.57(17)
N(11)-C(12)-C(13)	122.7(3)	C(24)-C(23)-C(22)	119.5(3)
C(14)-C(13)-C(12)	119.0(3)	C(23)#1-C(24)-C(23)	118.6(4)
C(13)-C(14)-C(15)	118.6(3)	C(32)-N(31)-C(32)#1	117.8(3)
C(16)-C(15)-C(14)	119.2(3)	C(32)-N(31)-CU	121.08(16)
N(11)-C(16)-C(15)	122.6(3)	C(32)#1-N(31)-CU	121.09(16)
C(22)#1-N(21)-C(22)	117.3(3)	N(31)-C(32)-C(33)	122.1(3)
C(22)#1-N(21)-CU	121.36(16)	C(34)-C(33)-C(32)	119.3(3)
C(22)-N(21)-CU	121.36(16)	C(33)-C(34)-C(33)#1	119.3(4)
N(21)-C(22)-C(23)	122.6(3)		

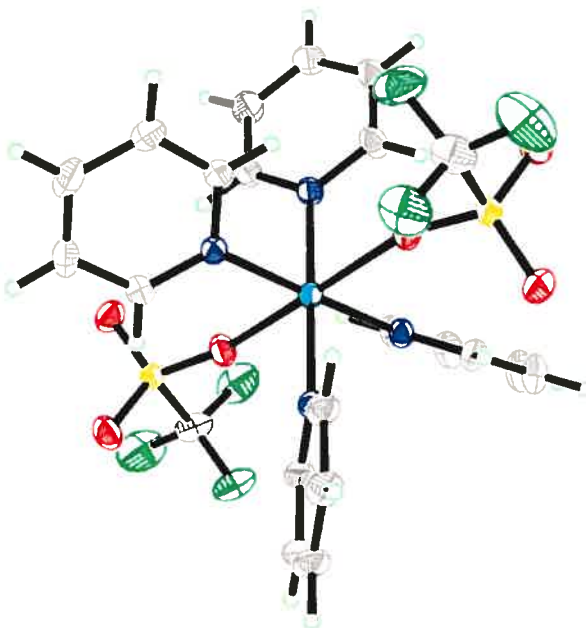
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+2,y,-z+3/2

Table 6. Torsion angles [°] for C₂₂H₂₀CuF₆N₄O₆S₂

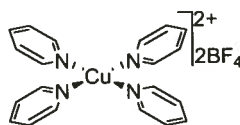
N(11)#1-CU-O(1)-S	-11.9(3)	N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.9(5)
N(11)-CU-O(1)-S	170.2(3)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.6(6)
N(21)-CU-O(1)-S	79.2(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.0(5)
N(31)-CU-O(1)-S	-100.8(3)	C(12)-N(11)-C(16)-C(15)	0.0(4)
O(1)#1-CU-O(1)-S	-100.9(3)	CU-N(11)-C(16)-C(15)	175.4(2)
CU-O(1)-S-O(2)	-55.0(4)	C(14)-C(15)-C(16)-N(11)	-0.3(5)
CU-O(1)-S-O(3)	81.9(4)	N(11)#1-CU-N(21)-C(22)#1	-58.47(14)
CU-O(1)-S-C(1)	-166.7(3)	N(11)-CU-N(21)-C(22)#1	121.53(14)
O(2)-S-C(1)-F(1)	64.2(3)	N(31)-CU-N(21)-C(22)#1	77(100)
O(3)-S-C(1)-F(1)	-58.3(3)	O(1)#1-CU-N(21)-C(22)#1	29.51(14)
O(1)-S-C(1)-F(1)	-177.6(2)	O(1)-CU-N(21)-C(22)#1	-150.50(14)
O(2)-S-C(1)-F(2)	-56.6(3)	N(11)#1-CU-N(21)-C(22)	121.54(14)
O(3)-S-C(1)-F(2)	-179.1(2)	N(11)-CU-N(21)-C(22)	-58.46(14)
O(1)-S-C(1)-F(2)	61.7(3)	N(31)-CU-N(21)-C(22)	-103(100)
O(2)-S-C(1)-F(3)	-175.5(2)	O(1)#1-CU-N(21)-C(22)	-150.49(14)
O(3)-S-C(1)-F(3)	61.9(3)	O(1)-CU-N(21)-C(22)	29.51(14)
O(1)-S-C(1)-F(3)	-57.3(3)	C(22)#1-N(21)-C(22)-C(23)	0.17(19)
N(11)#1-CU-N(11)-C(12)	121.44(19)	CU-N(21)-C(22)-C(23)	-179.83(19)
N(21)-CU-N(11)-C(12)	-58.57(19)	N(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.3(4)
N(31)-CU-N(11)-C(12)	121.43(19)	C(22)-C(23)-C(24)-C(23)#1	0.16(18)

O(1)#1-CU-N(11)-C(12)	31.8(2)	N(11)#1-CU-N(31)-C(32)	116.32(18)
O(1)-CU-N(11)-C(12)	-148.9(2)	N(11)-CU-N(31)-C(32)	-63.68(18)
N(11)#1-CU-N(11)-C(16)	-53.8(2)	N(21)-CU-N(31)-C(32)	-19(100)
N(21)-CU-N(11)-C(16)	126.2(2)	O(1)#1-CU-N(31)-C(32)	28.35(17)
N(31)-CU-N(11)-C(16)	-53.8(2)	O(1)-CU-N(31)-C(32)	-151.65(17)
O(1)#1-CU-N(11)-C(16)	-143.4(2)	N(11)#1-CU-N(31)-C(32)#1	-63.68(18)
O(1)-CU-N(11)-C(16)	35.9(2)	N(11)-CU-N(31)-C(32)#1	116.32(18)
C(16)-N(11)-C(12)-C(13)	0.6(4)	N(21)-CU-N(31)-C(32)#1	161(100)
CU-N(11)-C(12)-C(13)	-174.8(2)	O(1)#1-CU-N(31)-C(32)#1	-151.65(17)
O(1)-CU-N(31)-C(32)#1	28.35(17)	N(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-1.4(5)
C(32)#1-N(31)-C(32)-C(33)	0.7(2)	C(32)-C(33)-C(34)-C(33)#1	0.7(2)
CU-N(31)-C(32)-C(33)	-179.3(2)		



ORTEP view of the $C_{22}H_{20}CuF_6N_4O_6S_2$ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Tétrakis(pyridine) bis(tétrafluoroborate) de cuivre (II) (85)



85

Table 1. Crystal data and structure refinement for $C_{22}H_{23}B_2CuF_8N_5$

Empirical formula	$C_{22}H_{23}B_2CuF_8N_5$
Formula weight	594.61
Temperature	100(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pnc2
Unit cell dimensions	$a = 24.272(3)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.5983(10)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 17.1748(18)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	4001.2(8)Å ³
Z	6
Density (calculated)	1.481 g/cm ³
Absorption coefficient	1.859 mm ⁻¹
F(000)	1806
Crystal size	0.11 x 0.08 x 0.06 mm
Theta range for data collection	4.95 to 67.06°
Index ranges	$-26 \leq h \leq 25$, $-11 \leq k \leq 11$, $-20 \leq l \leq 20$
Reflections collected	16490
Independent reflections	6693 [$R_{int} = 0.044$]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9200 and 0.8900
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	6693 / 437 / 493
Goodness-of-fit on F^2	1.034
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0495$, $wR_2 = 0.1361$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0516$, $wR_2 = 0.1381$
Absolute structure parameter	0.25(3)
Largest diff. peak and hole	1.052 and -0.391 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² $\times 10^3$) for $C_{22}H_{23}B_2CuF_8N_5$

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized

U_{ij} tensor.

	Occ.	x	y	z	U_{eq}
Cu	1	3288(1)	3461(1)	1930(1)	28(1)
N(11)	1	2849(2)	2681(3)	2835(2)	34(1)
C(12)	1	2566(2)	3542(5)	3315(3)	45(1)
C(13)	1	2313(2)	3065(5)	3980(3)	55(1)
C(14)	1	2337(2)	1641(5)	4145(3)	47(1)
C(15)	1	2626(2)	769(5)	3652(3)	43(1)
C(16)	1	2875(2)	1327(4)	3014(2)	34(1)
N(21)	1	2601(1)	4338(3)	1483(2)	30(1)
C(22)	1	2587(2)	5723(4)	1303(3)	37(1)
C(23)	1	2130(2)	6349(4)	1014(3)	43(1)
C(24)	1	1661(2)	5597(5)	894(3)	43(1)
C(25)	1	1663(2)	4183(4)	1070(3)	38(1)
C(26)	1	2139(2)	3606(4)	1361(2)	31(1)
N(31)	1	3748(2)	4460(4)	1120(2)	32(1)
C(32)	1	4131(2)	5418(4)	1328(3)	42(1)
C(33)	1	4421(2)	6181(5)	794(3)	58(2)
C(34)	1	4321(3)	5967(6)	19(3)	64(2)
C(35)	1	3935(3)	4991(6)	-207(3)	54(1)
C(36)	1	3669(2)	4248(5)	353(2)	41(1)
N(41)	0.50	4014(5)	2912(14)	2477(6)	28(5)
C(42)	0.50	4365(4)	2033(13)	2129(5)	36(3)
C(43)	0.50	4871(4)	1671(11)	2426(5)	45(2)
C(44)	0.50	5035(4)	2229(11)	3120(5)	42(2)
C(45)	0.50	4676(4)	3070(10)	3515(6)	44(2)
C(46)	0.50	4180(5)	3428(10)	3164(5)	38(3)
N(51)	0.50	3959(5)	2994(16)	2513(6)	33(5)
C(52)	0.50	4396(4)	2394(13)	2160(5)	33(3)
C(53)	0.50	4892(3)	2297(10)	2539(4)	35(2)
C(54)	0.50	4958(4)	2913(9)	3262(4)	34(2)
C(55)	0.50	4510(4)	3517(10)	3629(6)	44(2)
C(56)	0.50	4010(5)	3509(10)	3235(5)	34(2)
N(61)	1	3236(2)	1478(4)	1191(2)	34(1)
C(62)	1	3279(2)	447(5)	874(3)	37(1)
C(63)	1	3332(3)	-873(6)	463(4)	66(2)
Cu(2)	1	0	5000	3604(1)	32(1)
N(71)	1	698(2)	6101(3)	3422(2)	32(1)
C(72)	1	760(2)	6797(4)	2746(2)	37(1)
C(73)	1	1247(2)	7418(4)	2534(2)	38(1)
C(74)	1	1687(2)	7354(5)	3039(3)	40(1)
C(75)	1	1622(2)	6664(4)	3744(3)	38(1)
C(76)	1	1127(2)	6048(4)	3909(2)	36(1)
N(81)	0.50	464(3)	3171(7)	3630(5)	23(2)

C(82)	0.50	834(3)	2856(7)	3058(5)	26(2)
C(83)	0.50	1110(4)	1636(8)	3016(5)	31(2)
C(84)	0.50	1014(3)	676(7)	3608(5)	32(2)
C(85)	0.50	643(4)	977(8)	4209(5)	35(2)
C(86)	0.50	371(4)	2236(8)	4197(6)	32(2)
N(91)	0.50	415(4)	3270(9)	3428(6)	38(3)
C(92)	0.50	731(5)	3135(11)	2782(6)	52(3)
C(93)	0.50	1019(6)	1954(12)	2615(7)	69(3)
C(94)	0.50	1044(4)	963(11)	3181(6)	46(2)
C(95)	0.50	729(5)	1038(11)	3849(7)	58(3)
C(96)	0.50	427(5)	2256(10)	3960(7)	47(3)
N(101)	0.50	-10(7)	4879(15)	4897(3)	32(2)
C(102)	0.50	23(4)	4744(9)	5533(4)	34(2)
C(103)	0.50	51(5)	4613(9)	6371(5)	46(2)
B(1)	1	1609(2)	5003(4)	5844(3)	33(1)
F(11)	1	2056(1)	5327(3)	5372(2)	45(1)
F(12)	1	1805(1)	4801(3)	6592(2)	56(1)
F(13)	1	1236(1)	6090(2)	5824(1)	39(1)
F(14)	1	1366(2)	3804(3)	5543(2)	67(1)
B(2)	0.50	4805(4)	5205(9)	5450(5)	38(2)
F(21)	0.50	4579(2)	5714(5)	4807(3)	43(1)
F(22)	0.50	4545(2)	5580(6)	6122(3)	49(1)
F(23)	0.50	4759(3)	3737(7)	5433(4)	56(1)
F(24)	0.50	5340(5)	5540(18)	5491(10)	172(6)
B(3)	0.50	25(6)	4867(15)	1056(5)	52(3)
F(31)	0.50	-311(6)	6012(13)	1207(8)	140(5)
F(32)	0.50	292(4)	4436(9)	1693(5)	81(2)
F(33)	0.50	-284(4)	3867(9)	701(5)	78(2)
F(34)	0.50	400(5)	5338(12)	529(6)	113(3)
B(4)	0.50	3325(3)	7312(8)	3025(5)	22(2)
F(41)	0.50	3462(3)	6013(6)	2738(3)	45(2)
F(42)	0.50	2930(3)	7189(8)	3608(5)	51(2)
F(43)	0.50	3075(2)	8100(5)	2451(3)	39(1)
F(44)	0.50	3799(3)	7961(8)	3279(4)	69(2)
B(5)	0.50	3379(4)	7151(10)	3291(7)	43(3)
F(51)	0.50	3548(4)	8356(9)	2928(6)	90(2)
F(52)	0.50	3807(3)	6758(7)	3748(4)	70(2)
F(53)	0.50	3253(4)	6038(8)	2782(4)	61(2)
F(54)	0.50	2969(4)	7387(10)	3785(5)	64(3)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{B}_2\text{CuF}_8\text{N}_5$

	Occ.	x	y	z	U_{eq}
H(12)	1	2542	4503	3189	54
H(13)	1	2126	3688	4319	66

H(14)	1	2157	1276	4592	56
H(15)	1	2651	-200	3757	52
H(16)	1	3076	725	2680	41
H(22)	1	2909	6267	1383	44
H(23)	1	2137	7316	895	52
H(24)	1	1339	6030	695	51
H(25)	1	1344	3629	991	45
H(26)	1	2141	2640	1480	38
H(32)	1	4200	5565	1866	50
H(33)	1	4687	6846	958	69
H(34)	1	4517	6487	-362	77
H(35)	1	3857	4842	-743	65
H(36)	1	3415	3548	195	50
H(42)	0.50	4258	1635	1646	43
H(43)	0.50	5103	1041	2153	54
H(44)	0.50	5391	2037	3323	51
H(45)	0.50	4764	3404	4020	53
H(46)	0.50	3946	4070	3425	46
H(52)	0.50	4360	2037	1646	39
H(53)	0.50	5189	1808	2306	42
H(54)	0.50	5309	2922	3505	41
H(55)	0.50	4544	3922	4131	53
H(56)	0.50	3694	3882	3486	41
H(63A)	1	3290	-1644	832	100
H(63B)	1	3696	-926	216	100
H(63C)	1	3045	-938	62	100
H(72)	1	454	6860	2403	44
H(73)	1	1279	7883	2048	45
H(74)	1	2028	7774	2907	48
H(75)	1	1917	6620	4106	45
H(76)	1	1087	5565	4389	43
H(82)	0.50	900	3534	2666	31
H(83)	0.50	1358	1443	2602	37
H(84)	0.50	1202	-192	3605	38
H(85)	0.50	580	326	4616	42
H(86)	0.50	113	2447	4597	39
H(92)	0.50	753	3897	2431	63
H(93)	0.50	1194	1827	2126	83
H(94)	0.50	1287	196	3115	55
H(95)	0.50	719	296	4214	70
H(96)	0.50	223	2368	4428	57
H(10A)	0.50	330	5254	6574	68
H(10B)	0.50	151	3654	6508	68
H(10C)	0.50	-308	4841	6597	68

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{B}_2\text{CuF}_8\text{N}_5$. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu	30(1)	27(1)	28(1)	2(1)	2(1)	1(1)
N(11)	43(2)	31(2)	29(2)	0(1)	5(1)	4(2)
C(12)	61(4)	36(2)	38(2)	-2(2)	11(2)	12(2)
C(13)	63(4)	62(3)	39(2)	-11(2)	17(2)	14(2)
C(14)	55(3)	57(3)	29(2)	9(2)	12(2)	2(2)
C(15)	53(3)	39(2)	37(2)	9(2)	3(2)	0(2)
C(16)	37(3)	33(2)	31(2)	-1(2)	4(2)	3(2)
N(21)	33(2)	24(2)	35(2)	1(1)	4(1)	-1(1)
C(22)	38(3)	28(2)	43(2)	6(2)	6(2)	0(2)
C(23)	44(3)	31(2)	54(3)	5(2)	5(2)	6(2)
C(24)	37(3)	43(2)	48(3)	-2(2)	5(2)	13(2)
C(25)	29(3)	40(2)	44(2)	-10(2)	9(2)	-2(2)
C(26)	35(3)	30(2)	29(2)	-3(2)	7(2)	0(2)
N(31)	29(2)	33(2)	34(2)	7(1)	1(1)	-2(1)
C(32)	43(3)	32(2)	49(2)	8(2)	-11(2)	-5(2)
C(33)	41(3)	49(3)	83(4)	27(3)	-16(3)	-19(2)
C(34)	50(4)	74(4)	69(4)	37(3)	5(3)	-8(3)
C(35)	53(4)	67(3)	43(3)	14(2)	3(2)	-3(2)
C(36)	40(3)	48(2)	36(2)	6(2)	-4(2)	-6(2)
N(61)	31(2)	36(2)	34(2)	-5(1)	0(1)	1(1)
C(62)	30(3)	36(2)	46(2)	-6(2)	6(2)	0(2)
C(63)	52(4)	45(3)	102(5)	-34(3)	15(3)	2(2)
Cu(2)	30(1)	29(1)	36(1)	0	0	0(1)
N(71)	38(2)	29(2)	28(2)	1(1)	-4(1)	-1(1)
C(72)	46(3)	37(2)	28(2)	0(2)	-5(2)	6(2)
C(73)	49(3)	32(2)	32(2)	9(2)	12(2)	5(2)
C(74)	41(3)	31(2)	48(2)	0(2)	15(2)	0(2)
C(75)	38(3)	39(2)	37(2)	2(2)	-1(2)	0(2)
C(76)	38(3)	37(2)	32(2)	4(2)	0(2)	0(2)
B(1)	37(3)	28(2)	35(2)	-1(2)	1(2)	1(2)
F(11)	46(2)	51(1)	38(1)	-4(1)	11(1)	3(1)
F(12)	69(2)	63(2)	34(1)	12(1)	7(1)	24(2)
F(13)	39(2)	36(1)	41(1)	-9(1)	-5(1)	4(1)
F(14)	76(3)	28(1)	96(3)	-6(1)	-4(2)	-14(1)

Table 5. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{B}_2\text{CuF}_8\text{N}_5$

Cu-N(51)	1.964(12)	N(51)-C(56)	1.341(10)
Cu-N(21)	2.020(3)	N(51)-C(52)	1.351(11)
Cu-N(11)	2.026(3)	C(52)-C(53)	1.371(10)
Cu-N(31)	2.026(3)	C(53)-C(54)	1.384(10)

Cu-N(41)	2.066(11)	C(54)-C(55)	1.382(11)
Cu-N(61)	2.291(3)	C(55)-C(56)	1.389(11)
N(11)-C(16)	1.337(5)	N(61)-C(62)	1.134(6)
N(11)-C(12)	1.355(5)	C(62)-C(63)	1.457(6)
C(12)-C(13)	1.375(6)	Cu(2)-N(91)#1	1.965(8)
C(13)-C(14)	1.396(7)	Cu(2)-N(91)	1.965(8)
C(14)-C(15)	1.381(6)	Cu(2)-N(71)#1	2.021(4)
C(15)-C(16)	1.361(6)	Cu(2)-N(71)	2.021(4)
N(21)-C(26)	1.338(5)	Cu(2)-N(81)#1	2.086(7)
N(21)-C(22)	1.365(5)	Cu(2)-N(81)	2.086(7)
C(22)-C(23)	1.355(6)	Cu(2)-N(101)	2.224(5)
C(23)-C(24)	1.364(7)	Cu(2)-N(101)#1	2.224(5)
C(24)-C(25)	1.390(6)	N(71)-C(76)	1.338(5)
C(25)-C(26)	1.376(6)	N(71)-C(72)	1.347(5)
N(31)-C(36)	1.347(5)	C(72)-C(73)	1.373(6)
N(31)-C(32)	1.355(5)	C(73)-C(74)	1.376(6)
C(32)-C(33)	1.369(7)	C(74)-C(75)	1.389(6)
C(33)-C(34)	1.368(8)	C(75)-C(76)	1.367(6)
C(34)-C(35)	1.381(8)	N(81)-C(86)	1.344(10)
C(35)-C(36)	1.361(6)	N(81)-C(82)	1.365(9)
N(41)-C(42)	1.339(11)	C(82)-C(83)	1.351(9)
N(41)-C(46)	1.342(10)	C(83)-C(84)	1.393(10)
C(42)-C(43)	1.373(10)	C(84)-C(85)	1.399(10)
C(43)-C(44)	1.365(11)	C(85)-C(86)	1.378(9)
C(44)-C(45)	1.369(11)	N(91)-C(96)	1.335(11)
C(45)-C(46)	1.387(11)	N(91)-C(92)	1.355(11)
C(92)-C(93)	1.361(11)	N(51)-CU-N(61)	97.9(4)
C(93)-C(94)	1.361(12)	N(21)-CU-N(61)	95.16(13)
C(94)-C(95)	1.380(12)	N(11)-CU-N(61)	95.08(13)
C(95)-C(96)	1.393(11)	N(31)-CU-N(61)	92.44(14)
N(101)-C(102)	1.103(9)	N(41)-CU-N(61)	95.0(3)
C(102)-C(103)	1.446(12)	C(16)-N(11)-C(12)	118.4(4)
B(1)-F(13)	1.381(5)	C(16)-N(11)-CU	120.8(3)
B(1)-F(12)	1.383(5)	C(12)-N(11)-CU	120.5(3)
B(1)-F(11)	1.390(6)	N(11)-C(12)-C(13)	122.0(4)
B(1)-F(14)	1.393(5)	C(12)-C(13)-C(14)	118.4(4)
B(2)-F(24)#2	0.801(17)	C(15)-C(14)-C(13)	119.3(4)
B(2)-B(2)#2	1.025(19)	C(16)-C(15)-C(14)	118.7(4)
B(2)-F(21)	1.326(10)	N(11)-C(16)-C(15)	123.2(4)
B(2)-F(24)	1.340(13)	C(26)-N(21)-C(22)	117.0(3)
B(2)-F(22)	1.363(10)	C(26)-N(21)-CU	122.1(3)
B(2)-F(23)	1.414(10)	C(22)-N(21)-CU	120.8(3)
B(2)-F(23)#2	1.467(12)	C(23)-C(22)-N(21)	122.4(4)
F(21)-F(24)#2	1.693(18)	C(22)-C(23)-C(24)	120.2(4)
F(22)-F(24)#2	1.551(18)	C(23)-C(24)-C(25)	118.7(4)
F(23)-F(24)#2	0.740(17)	C(26)-C(25)-C(24)	118.4(4)
F(23)-B(2)#2	1.467(12)	N(21)-C(26)-C(25)	123.3(4)

F(24)-F(23)#2	0.740(17)	C(36)-N(31)-C(32)	117.3(4)
F(24)-B(2)#2	0.801(17)	C(36)-N(31)-CU	121.5(3)
F(24)-F(22)#2	1.551(18)	C(32)-N(31)-CU	121.2(3)
F(24)-F(21)#2	1.693(18)	N(31)-C(32)-C(33)	122.7(4)
B(3)-F(32)	1.338(11)	C(34)-C(33)-C(32)	118.7(5)
B(3)-F(33)	1.361(13)	C(33)-C(34)-C(35)	119.7(5)
B(3)-F(34)	1.361(13)	C(36)-C(35)-C(34)	118.7(5)
B(3)-F(31)	1.392(14)	N(31)-C(36)-C(35)	123.0(4)
B(4)-F(44)	1.378(10)	C(42)-N(41)-C(46)	115.7(1)
B(4)-F(41)	1.381(9)	C(42)-N(41)-CU	120.1(7)
B(4)-F(43)	1.383(10)	C(46)-N(41)-CU	124.2(8)
B(4)-F(42)	1.392(10)	N(41)-C(42)-C(43)	124.2(1)
B(5)-F(54)	1.328(12)	C(44)-C(43)-C(42)	119.0(9)
B(5)-F(52)	1.355(12)	C(43)-C(44)-C(45)	118.5(9)
B(5)-F(51)	1.377(11)	C(44)-C(45)-C(46)	118.9(8)
B(5)-F(53)	1.414(11)	N(41)-C(46)-C(45)	123.4(1)
		C(56)-N(51)-C(52)	119.9(1)
N(51)-CU-N(21)	166.9(4)	C(56)-N(51)-CU	117.7(9)
N(51)-CU-N(11)	87.7(4)	C(52)-N(51)-CU	121.3(7)
N(21)-CU-N(11)	90.69(14)	N(51)-C(52)-C(53)	120.3(9)
N(51)-CU-N(31)	90.1(5)	C(52)-C(53)-C(54)	119.9(8)
N(21)-CU-N(31)	89.80(14)	C(55)-C(54)-C(53)	119.8(8)
N(11)-CU-N(31)	172.38(14)	C(54)-C(55)-C(56)	117.5(8)
N(51)-CU-N(41)	3.8(5)	N(51)-C(56)-C(55)	122.2(1)
N(21)-CU-N(41)	169.7(4)	C(62)-N(61)-CU	170.2(4)
N(11)-CU-N(41)	90.3(4)	N(61)-C(62)-C(63)	179.5(6)
N(31)-CU-N(41)	87.8(4)	N(91)#1-CU2-N(91)	162.3(6)
N(91)#1-CU2-N(71)#1	89.3(3)	C(93)-C(94)-C(95)	122.1(9)
N(91)-CU2-N(71)#1	87.9(3)	C(94)-C(95)-C(96)	116.7(1)
N(91)#1-CU2-N(71)	87.9(3)	N(91)-C(96)-C(95)	122.00(11)
N(91)-CU2-N(71)	89.3(3)	C(102)-N(101)-CU2	174.00(14)
N(71)#1-CU2-N(71)	162.17(18)	N(101)-C(102)-C(103)	177.80(13)
N(91)#1-CU2-N(81)#1	10.2(3)	F(13)-B(1)-F(12)	110.8(3)
N(91)-CU2-N(81)#1	172.2(4)	F(13)-B(1)-F(11)	109.1(3)
N(71)#1-CU2-N(81)#1	89.5(2)	F(12)-B(1)-F(11)	107.7(4)
N(71)-CU2-N(81)#1	90.9(2)	F(13)-B(1)-F(14)	109.7(4)
N(91)#1-CU2-N(81)	172.2(4)	F(12)-B(1)-F(14)	112.0(4)
N(91)-CU2-N(81)	10.2(3)	F(11)-B(1)-F(14)	107.3(4)
N(71)#1-CU2-N(81)	90.9(2)	F(24)#2-B(2)-B(2)#2	93.60(16)
N(71)-CU2-N(81)	89.5(2)	F(24)#2-B(2)-F(21)	102.70(16)
N(81)#1-CU2-N(81)	177.6(4)	B(2)#2-B(2)-F(21)	121.5(5)
N(91)#1-CU2-N(101)	101.1(5)	F(24)#2-B(2)-F(24)	129.50(14)
N(91)-CU2-N(101)	96.6(5)	B(2)#2-B(2)-F(24)	36.6(9)
N(71)#1-CU2-N(101)	96.8(4)	F(21)-B(2)-F(24)	110.90(11)
N(71)-CU2-N(101)	101.0(4)	F(24)#2-B(2)-F(22)	87.60(16)
N(81)#1-CU2-N(101)	91.0(5)	B(2)#2-B(2)-F(22)	121.9(5)
N(81)-CU2-N(101)	86.6(5)	F(21)-B(2)-F(22)	114.6(7)

N(91)#1-CU2-N(101)#1	96.6(5)	F(24)-B(2)-F(22)	109.90(11)
N(91)-CU2-N(101)#1	101.1(5)	F(24)#2-B(2)-F(23)	22.50(13)
N(71)#1-CU2-N(101)#1	101.0(4)	B(2)#2-B(2)-F(23)	71.9(1)
N(71)-CU2-N(101)#1	96.8(4)	F(21)-B(2)-F(23)	108.5(7)
N(81)#1-CU2-N(101)#1	86.6(5)	F(24)-B(2)-F(23)	108.5(1)
N(81)-CU2-N(101)#1	91.0(5)	F(22)-B(2)-F(23)	104.1(7)
N(101)-CU2-N(101)#1	6.1(7)	F(24)#2-B(2)-F(23)#2)	159.70(17)
C(76)-N(71)-C(72)	118.1(4)	B(2)#2-B(2)-F(23)#2	66.4(1)
C(76)-N(71)-CU2	122.4(3)	F(21)-B(2)-F(23)#2	91.6(6)
C(72)-N(71)-CU2	119.1(3)	F(24)-B(2)-F(23)#2	30.2(8)
N(71)-C(72)-C(73)	122.6(4)	F(22)-B(2)-F(23)#2	99.7(6)
C(72)-C(73)-C(74)	118.8(4)	F(23)-B(2)-F(23)#2	138.3(7)
C(73)-C(74)-C(75)	118.8(4)	B(2)-F(21)-F(24)#2	27.5(7)
C(76)-C(75)-C(74)	119.1(4)	B(2)-F(22)-F(24)#2	31.1(7)
N(71)-C(76)-C(75)	122.5(4)	F(24)#2-F(23)-B(2)	24.50(13)
C(86)-N(81)-C(82)	119.0(7)	F(24)#2-F(23)-B(2)#2	65.40(11)
C(86)-N(81)-CU2	119.1(5)	B(2)-F(23)-B(2)#2	41.6(7)
C(82)-N(81)-CU2	121.8(6)	F(23)#2-F(24)-B(2)#2	133(2)
C(83)-C(82)-N(81)	123.9(7)	F(23)#2-F(24)-B(2)	84.50(14)
C(82)-C(83)-C(84)	116.8(7)	B(2)#2-F(24)-B(2)	49.80(13)
C(83)-C(84)-C(85)	120.7(7)	F(23)#2-F(24)-F(22)#2	143(2)
C(86)-C(85)-C(84)	118.6(8)	B(2)#2-F(24)-F(22)#2	61.40(14)
N(81)-C(86)-C(85)	121.0(9)	B(2)-F(24)-F(22)#2	92.5(1)
C(96)-N(91)-C(92)	118.6(9)	F(23)#2-F(24)-F(21)#2	128(2)
C(96)-N(91)-CU2	121.5(7)	B(2)#2-F(24)-F(21)#2	49.80(13)
C(92)-N(91)-CU2	119.8(7)	B(2)-F(24)-F(21)#2	84.5(1)
N(91)-C(92)-C(93)	122.8(1)	F(22)#2-F(24)-F(21)#2	88.3(9)
C(92)-C(93)-C(94)	117.1(1)	F(32)-B(3)-F(33)	114.50(11)
F(32)-B(3)-F(34)	108.80(12)	F(41)-B(4)-F(42)	110.2(7)
F(33)-B(3)-F(34)	107.8(9)	F(43)-B(4)-F(42)	105.0(6)
F(32)-B(3)-F(31)	112.00(11)	F(54)-B(5)-F(52)	104.6(9)
F(33)-B(3)-F(31)	108.60(11)	F(54)-B(5)-F(51)	111.7(9)
F(34)-B(3)-F(31)	104.60(11)	F(52)-B(5)-F(51)	105.6(9)
F(44)-B(4)-F(41)	108.7(7)	F(54)-B(5)-F(53)	111.2(9)
F(44)-B(4)-F(43)	110.1(7)	F(52)-B(5)-F(53)	108.3(8)
F(41)-B(4)-F(43)	110.2(7)	F(51)-B(5)-F(53)	114.7(9)
F(44)-B(4)-F(42)	112.7(8)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y+1,z #2 -x+1,-y+1,z

Table 6. Torsion angles [°] for C₂₂H₂₃B₂CuF₈N₅

N(51)-CU-N(11)-C(16)	-65.4(5)	N(51)-CU-N(31)-C(36)	133.0(5)
N(21)-CU-N(11)-C(16)	127.6(3)	N(21)-CU-N(31)-C(36)	-60.1(4)

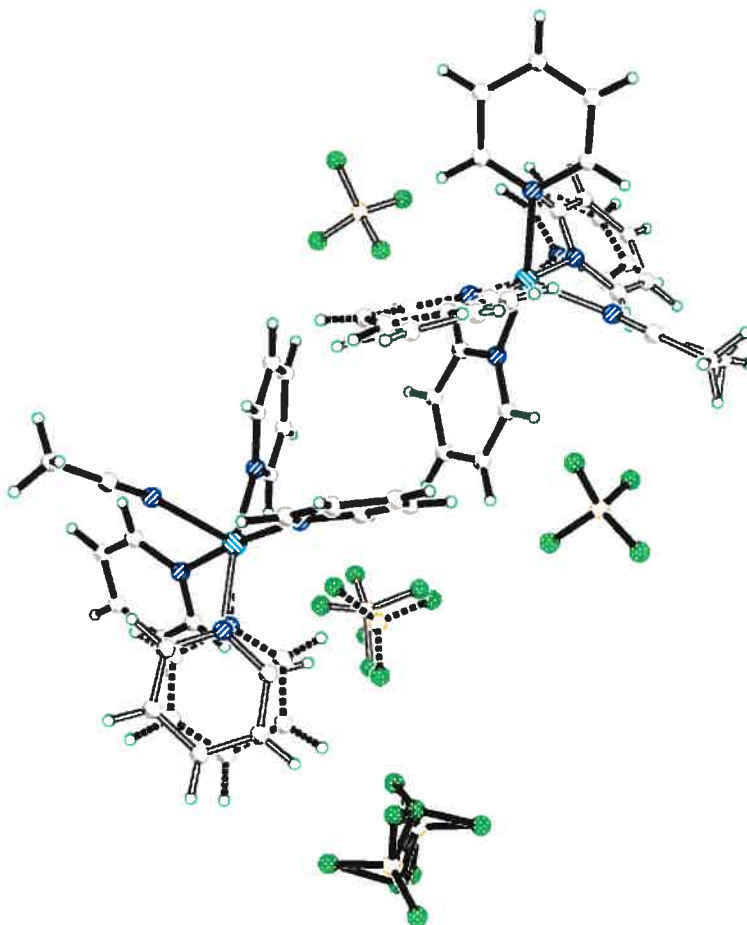
N(31)-CU-N(11)-C(16)	-138.7(1)	N(11)-CU-N(31)-C(36)	-153.8(1)
N(41)-CU-N(11)-C(16)	-62.6(5)	N(41)-CU-N(31)-C(36)	129.9(5)
N(61)-CU-N(11)-C(16)	32.4(4)	N(61)-CU-N(31)-C(36)	35.1(4)
N(51)-CU-N(11)-C(12)	108.2(5)	N(51)-CU-N(31)-C(32)	-50.1(5)
N(21)-CU-N(11)-C(12)	-58.8(4)	N(21)-CU-N(31)-C(32)	116.8(4)
N(31)-CU-N(11)-C(12)	34.90(14)	N(11)-CU-N(31)-C(32)	23.10(13)
N(41)-CU-N(11)-C(12)	111.0(5)	N(41)-CU-N(31)-C(32)	-53.2(5)
N(61)-CU-N(11)-C(12)	-154.0(4)	N(61)-CU-N(31)-C(32)	-148.0(4)
C(16)-N(11)-C(12)-C(13)	0.8(8)	C(36)-N(31)-C(32)-C(33)	1.7(7)
CU-N(11)-C(12)-C(13)	-173.0(4)	CU-N(31)-C(32)-C(33)	-175.3(4)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-2.0(9)	N(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-0.1(9)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	1.9(8)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-0.3(1)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.7(8)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	-1.0(1)
C(12)-N(11)-C(16)-C(15)	0.6(7)	C(32)-N(31)-C(36)-C(35)	-3.1(7)
CU-N(11)-C(16)-C(15)	174.3(4)	CU-N(31)-C(36)-C(35)	173.9(4)
C(14)-C(15)-C(16)-N(11)	-0.6(8)	C(34)-C(35)-C(36)-N(31)	2.8(9)
N(51)-CU-N(21)-C(26)	-135(2)	N(51)-CU-N(41)-C(42)	167(15)
N(11)-CU-N(21)-C(26)	-52.2(3)	N(21)-CU-N(41)-C(42)	-143.80(15)
N(31)-CU-N(21)-C(26)	135.4(3)	N(11)-CU-N(41)-C(42)	120.60(12)
N(41)-CU-N(21)-C(26)	-148(2)	N(31)-CU-N(41)-C(42)	-66.80(12)
N(61)-CU-N(21)-C(26)	43.0(3)	N(61)-CU-N(41)-C(42)	25.40(12)
N(51)-CU-N(21)-C(22)	44(2)	N(51)-CU-N(41)-C(46)	-16(13)
N(11)-CU-N(21)-C(22)	126.8(3)	N(21)-CU-N(41)-C(46)	33(3)
N(31)-CU-N(21)-C(22)	-45.6(3)	N(11)-CU-N(41)-C(46)	-62.40(12)
N(41)-CU-N(21)-C(22)	31(2)	N(31)-CU-N(41)-C(46)	110.20(12)
N(61)-CU-N(21)-C(22)	-138.0(3)	N(61)-CU-N(41)-C(46)	-157.50(12)
C(26)-N(21)-C(22)-C(23)	0.2(6)	C(46)-N(41)-C(42)-C(43)	-1(2)
CU-N(21)-C(22)-C(23)	-178.9(3)	CU-N(41)-C(42)-C(43)	176.1(9)
N(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.1(7)	N(41)-C(42)-C(43)-C(44)	0.00(19)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.3(7)	C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	3.60(16)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.3(6)	C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	-5.90(15)
C(22)-N(21)-C(26)-C(25)	-0.2(6)	C(42)-N(41)-C(46)-C(45)	-1(2)
CU-N(21)-C(26)-C(25)	178.8(3)	CU-N(41)-C(46)-C(45)	-178.5(9)
C(24)-C(25)-C(26)-N(21)	0.0(6)	C(44)-C(45)-C(46)-N(41)	4.90(17)
N(21)-CU-N(51)-C(56)	28(3)	N(71)#1-CU2-N(81)-C(86)	-63.9(7)
N(11)-CU-N(51)-C(56)	-55.20(12)	N(71)-CU2-N(81)-C(86)	134.0(7)
N(31)-CU-N(51)-C(56)	117.50(12)	N(81)#1-CU2-N(81)-C(86)	35.1(7)
N(41)-CU-N(51)-C(56)	171(15)	N(101)-CU2-N(81)-C(86)	32.9(8)
N(61)-CU-N(51)-C(56)	-150.00(11)	N(101)#1-CU2-N(81)-C(86)	37.2(8)
N(21)-CU-N(51)-C(52)	-140.20(13)	N(91)#1-CU2-N(81)-C(82)	20(3)
N(11)-CU-N(51)-C(52)	136.60(13)	N(91)-CU2-N(81)-C(82)	39(2)
N(31)-CU-N(51)-C(52)	-50.70(13)	N(71)#1-CU2-N(81)-C(82)	111.8(7)
N(41)-CU-N(51)-C(52)	3(13)	N(71)-CU2-N(81)-C(82)	-50.4(7)
N(61)-CU-N(51)-C(52)	41.70(13)	N(81)#1-CU2-N(81)-C(82)	-149.2(7)
C(56)-N(51)-C(52)-C(53)	1(2)	N(101)-CU2-N(81)-C(82)	-151.4(8)
CU-N(51)-C(52)-C(53)	168.6(9)	N(101)#1-CU2-N(81)-C(82)	-147.2(8)
N(51)-C(52)-C(53)-C(54)	-5.20(17)	C(86)-N(81)-C(82)-C(83)	1.20(14)

C(52)-C(53)-C(54)-C(55)	5.70(14)	CU2-N(81)-C(82)-C(83)	-174.4(7)
C(53)-C(54)-C(55)-C(56)	-1.90(14)	N(81)-C(82)-C(83)-C(84)	-1.50(13)
C(52)-N(51)-C(56)-C(55)	3(2)	C(82)-C(83)-C(84)-C(85)	0.60(13)
CU-N(51)-C(56)-C(55)	-165.1(9)	C(83)-C(84)-C(85)-C(86)	0.70(13)
C(54)-C(55)-C(56)-N(51)	-2.70(16)	C(82)-N(81)-C(86)-C(85)	0.20(14)
N(51)-CU-N(61)-C(62)	-4(2)	CU2-N(81)-C(86)-C(85)	175.9(7)
N(21)-CU-N(61)-C(62)	176(2)	C(84)-C(85)-C(86)-N(81)	-1.10(14)
N(11)-CU-N(61)-C(62)	-93(2)	N(91)#1-CU2-N(91)-C(96)	-155.1(1)
N(31)-CU-N(61)-C(62)	86(2)	N(71)#1-CU2-N(91)-C(96)	-73.8(9)
N(41)-CU-N(61)-C(62)	-2(2)	N(71)-CU2-N(91)-C(96)	123.9(1)
CU-N(61)-C(62)-C(63)	-167(100)	N(81)#1-CU2-N(91)-C(96)	-144(3)
N(91)#1-CU2-N(71)-C(76)	130.4(4)	N(81)-CU2-N(91)-C(96)	33.10(19)
N(91)-CU2-N(71)-C(76)	-67.1(4)	N(101)-CU2-N(91)-C(96)	22.9(1)
N(71)#1-CU2-N(71)-C(76)	-148.2(3)	N(101)#1-CU2-N(91)-C(96)	27.10(11)
N(81)#1-CU2-N(71)-C(76)	120.7(4)	N(91)#1-CU2-N(91)-C(92)	30.0(9)
N(81)-CU2-N(71)-C(76)	-56.9(4)	N(71)#1-CU2-N(91)-C(92)	111.4(9)
N(101)-CU2-N(71)-C(76)	29.5(5)	N(71)-CU2-N(91)-C(92)	-51.0(9)
N(101)#1-CU2-N(71)-C(76)	34.0(5)	N(81)#1-CU2-N(91)-C(92)	41(4)
N(91)#1-CU2-N(71)-C(72)	-56.9(4)	N(81)-CU2-N(91)-C(92)	-142(3)
N(91)-CU2-N(71)-C(72)	105.6(4)	N(101)-CU2-N(91)-C(92)	-152.0(1)
N(71)#1-CU2-N(71)-C(72)	24.5(3)	N(101)#1-CU2-N(91)-C(92)	-147.8(1)
N(81)#1-CU2-N(71)-C(72)	-66.6(4)	C(96)-N(91)-C(92)-C(93)	6.50(19)
N(81)-CU2-N(71)-C(72)	115.8(4)	CU2-N(91)-C(92)-C(93)	-178.4(1)
N(101)-CU2-N(71)-C(72)	-157.8(5)	N(91)-C(92)-C(93)-C(94)	-9(2)
N(101)#1-CU2-N(71)-C(72)	-153.3(5)	C(92)-C(93)-C(94)-C(95)	9.60(19)
C(76)-N(71)-C(72)-C(73)	1.6(6)	C(93)-C(94)-C(95)-C(96)	-7.00(18)
CU2-N(71)-C(72)-C(73)	-171.4(3)	C(92)-N(91)-C(96)-C(95)	-3.60(18)
N(71)-C(72)-C(73)-C(74)	-1.4(6)	CU2-N(91)-C(96)-C(95)	-178.6(1)
C(72)-C(73)-C(74)-C(75)	0.0(6)	C(94)-C(95)-C(96)-N(91)	3.80(19)
C(73)-C(74)-C(75)-C(76)	1.2(7)	N(91)#1-CU2-N(101)-C(102)	-160(12)
C(72)-N(71)-C(76)-C(75)	-0.4(6)	N(91)-CU2-N(101)-C(102)	20
CU2-N(71)-C(76)-C(75)	172.4(3)	N(71)#1-CU2-N(101)-C(102)	109(12)
C(74)-C(75)-C(76)-N(71)	-1.0(7)	N(71)-CU2-N(101)-C(102)	-70(12)
N(91)#1-CU2-N(81)-C(86)	-156(3)	N(81)#1-CU2-N(101)-C(102)	-161(12)
N(91)-CU2-N(81)-C(86)	-137(3)	N(81)-CU2-N(101)-C(102)	19(12)
N(101)#1-CU2-N(101)-C(10)	-117(17)	F(24)#2-B(2)-F(24)-F(23)	-178.40(16)
CU2-N(101)-C(102)-C(103)	166(29)	B(2)#2-B(2)-F(24)-F(23)#2	168(3)
B(2)#2-B(2)-F(21)-F(24)#2	102.30(19)	F(21)-B(2)-F(24)-F(23)#2	53.30(19)
F(24)-B(2)-F(21)-F(24)#2	141.70(19)	F(22)-B(2)-F(24)-F(23)#2	-74.50(17)
F(22)-B(2)-F(21)-F(24)#2	-93.20(18)	F(23)-B(2)-F(24)-F(23)#2	172.30(15)
F(23)-B(2)-F(21)-F(24)#2	22.60(13)	F(24)#2-B(2)-F(24)-B(2)#2	13(4)
F(23)#2-B(2)-F(21)-F(24)#	165.40(18)	F(21)-B(2)-F(24)-B(2)#2	-115.20(11)
B(2)#2-B(2)-F(22)-F(24)#2	-92.70(18)	F(22)-B(2)-F(24)-B(2)#2	117.10(12)
F(21)-B(2)-F(22)-F(24)#2	102.90(18)	F(23)-B(2)-F(24)-B(2)#2	3.80(17)
F(24)-B(2)-F(22)-F(24)#2	-131.50(17)	F(23)#2-B(2)-F(24)-B(2)#	-168(3)
F(23)-B(2)-F(22)-F(24)#2	-15.40(13)	F(24)#2-B(2)-F(24)-F(22)#	-35(3)
F(23)#2-B(2)-F(22)-F(24)	-160.90(17)	B(2)#2-B(2)-F(24)-F(22)#2	-48.3(1)

B(2)#2-B(2)-F(23)-F(24)#2	163(4)	F(21)-B(2)-F(24)-F(22)#2	-163.5(7)
F(21)-B(2)-F(23)-F(24)#2	-78(4)	F(22)-B(2)-F(24)-F(22)#2	68.80(11)
F(24)-B(2)-F(23)-F(24)#2	161(5)	F(23)-B(2)-F(24)-F(22)#2	-44.50(11)
F(22)-B(2)-F(23)-F(24)#2	44(4)	F(23)#2-B(2)-F(24)-F(22)#	143(2)
F(23)#2-B(2)-F(23)-F(24)#	167(4)	F(24)#2-B(2)-F(24)-F(21)#	253(3)
F(24)#2-B(2)-F(23)-B(2)#	-163(4)	B(2)#2-B(2)-F(24)-F(21)#2	39.8(1)
F(21)-B(2)-F(23)-B(2)#2	118.1(6)	F(21)-B(2)-F(24)-F(21)#2	-75.4(9)
F(24)-B(2)-F(23)-B(2)#2	-2.40(11)	F(22)-B(2)-F(24)-F(21)#2	156.8(7)
F(22)-B(2)-F(23)-B(2)#2	-119.4(5)	F(23)-B(2)-F(24)-F(21)#2	43.6(9)
F(23)#2-B(2)-F(23)-B(2)#2	3.40(12)	F(23)#2-B(2)-F(24)-F(21)-	128.70(19)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x, -y+1, z$ #2 $-x+1, -y+1, z$



ORTEP view of the $C_{22}H_{23}B_2CuF_8N_5$ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

Références

- ¹ (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.
- ² (a) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741-3747. (b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759. (c) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765.
- ³ Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521-10532.
- ⁴ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043
- ⁵ Houk, K. N.; List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *8*, 487-487.
- ⁶ Paquet, V. « Développement et application d'une nouvelle méthodologie de méthylation catalytique de composés carbonyles » thèse de doctorat, **2005**, Université de Montréal.
- ⁷ Davi, M. thèse de doctorat, **2006**, Université de Montréal.
- ⁸ Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4107-4110.
- ⁹ (a) Tsutsui, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2001**, 526-527. (b) Kitamura, M.; Zaman, S.; Narasaka, K. *Synlett* **2001**, 974-976. (c) Kitamura, M.; Chiba, S.; Saku, O.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 606-607. (d) Tsutsui, H.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1451-1460. (e) Kitamura, M.; Narasaka, K. *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 268-277. (f) Zaman, S.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1055-1062.
- ¹⁰ Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630-3637.
- ¹¹ Donohoe, T. J.; Chughtai, M. J.; Klauber, D. J.; Griffin, D.; Campbell, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2514-2515.
- ¹² Nakao, Y.; Fujita, M.; Warabi, K.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10462-10463.
- ¹³ (a) Yokoi, K.; Nagaoka, K.; Nakashima, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4554-4561. (b) Corre, C.; Lowden, A. S. *Chem. Commun.* **2004**, 990-991.
- ¹⁴ Lefemine, D. V.; Dann, M.; Barbatschi, F.; Hausmann, W. K.; Zbinovsky, V.; Monnkendam, P.; Adam, J.; Bohnos, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3184-3185.

- ¹⁵ (a) Gerhart, F.; Higgins, W.; Tardif, C.; Ducep, J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2157-2162. (b) Tanner, M. E.; Miao, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4073-4076.
- ¹⁶ Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693-1715.
- ¹⁷ Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *32*, 247-248.
- ¹⁸ (a) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1049. (b) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2664.
- ¹⁹ Wenker, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2328-2328.
- ²⁰ (a) Cardillo, G.; Casolari, S.; Gentiluca, L.; Tomasini, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1848-1849. (b) Cardillo, G.; Gentilluci, L.; Tomasini, C.; Castejan-Bordas, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 755-760. (c) Garner, P.; Dogan, O.; Pillai, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1653-1656.
- ²¹ Furukawa, N.; Oae, S.; Yoshimura, T. *Synthesis* **1976**, 30-32.
- ²² Furukawa, N.; Yoshimura, T.; Ohtsu, N.; Akasaka, T.; Oae, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 73-80.
- ²³ (a) Hanessian, S.; Bennani, Y. L.; Hervé, Y. *Synlett* **1993**, 35-36. (b) Hanessian, S.; Cantin, L.-D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 787-790.
- ²⁴ Cantrill, A. A.; Hall, L. D.; Jarvis, A. N.; Sweeney, J. B. *Chem. Commun.*, **1996**, 2631-2632.
- ²⁵ McLaren, A. B.; Sweeney, J. B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1339-1341.
- ²⁶ (a) Kimse, W. *Carbene Chemistry*, 2nd Ed.; Academic Press: New York, 1971; p 412. (b) March, J. *Advanced Organic Chemistry, Reaction, Mechanisms and Structure*, 4th Ed.; John Wiley and Sons: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1992; p 833-834. (c) Badea, F.; Condeiu, C.; Gherghiu, M.; Iancu, A.; Iordache, F.; Simion, C. *Rev. Roumaine Chim.* **1992**, *37*, 393-405.
- ²⁷ Baret, P.; Buffet, H.; Pierre, J.-L. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2493-2501.
- ²⁸ Moran, M.; Bernardinelli, G.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2048-2052.
- ²⁹ Rasmussen, K. G.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1401-1402.
- ³⁰ Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676-678.
- ³¹ (a) Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5099-5100. (b) Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4518-4521.

- ³² Casarrubbios, L.; Pérez, J. A.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8358-8359.
- ³³ Franzen, V.; Driesen, H. E. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1881-1890.
- ³⁴ Tewari, R. S.; Awasthi, A. K.; Awashi, A. *Synthesis* **1983**, 330-331.
- ³⁵ (a) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 867-869. (b) Fang, X.-F.; Zhang, M.-J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8097-8103.
- ³⁶ Aggarwal, V. K.; Ferrara, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1635-1643.
- ³⁷ Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433-1436.
- ³⁸ Aires-de-Sousa, J.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3183-3186.
- ³⁹ Lwowski, W.; Maricich, T. J.; Mattingly, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1200-1202.
- ⁴⁰ (a) Autrey, T.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5814-5820. (b) Sigman, M. E.; Autrey, T.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4297-4305.
- ⁴¹ (a) Banks, M. R.; Cadogan, J. I. G.; Gosney, I.; Hodgson, P. K. G.; Landridge-Smith, P. R. R.; Rankin, D. W. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1365-1366. (b) Banks, M. R.; Cadogan, J. I. G.; Gosney, I.; Hodgson, P. K. G.; Langridge-Smith, P. R. R.; Millar, J. R. A.; Mount, A.; Rankin, D. W. H. *Proceedings – Electrochemical Society* **1994**, *94-24*, 747-757.
- ⁴² (a) Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4449-4456. (b) Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2852-2859. (c) Bergmeier, S. C.; Katz, S. J. M. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 162-166.
- ⁴³ Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.
- ⁴⁴ Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 738-750.
- ⁴⁵ Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355.
- ⁴⁶ Gao, G.-Y.; Jones, J. E.; Vyas, R.; Harden, J. D.; Zhang, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6655-6658.
- ⁴⁷ Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 309-312.

- ⁴⁸ (a) Jeong, J. K.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844-6845. (b) Gontcharov, A. V.; Liu, H.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 783-786.
- ⁴⁹ Albone, D. P.; Aujla, P. S. Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-9571.
- ⁵⁰ Ali, S. L.; Nikajle, M. D.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 705-707.
- ⁵¹ Thakur, V. V.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 989-992.
- ⁵² Dauban, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron, Lett.* **2001**, *42*, 1037-1040.
- ⁵³ Vyas, R.; Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907-1010.
- ⁵⁴ Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3193.
- ⁵⁵ Catino, J. A.; Nichols, J. M.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2787-2790.
- ⁵⁶ Chanda, B. M.; Vyas, R.; Landge, S. S. *J. of Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, *223*, 57-60.
- ⁵⁷ (a) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401. (b) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163. (c) Mahy, J.-P.; Battioni, P.; Mansuy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1079-1080. (d) Mahy, J.-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1517-1524.
- ⁵⁸ (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746. (b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.
- ⁵⁹ Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 678-6729.
- ⁶⁰ Greene, T. W.; Wuts, P.G. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd ed.; John Wiley and Sons, Inc: New York, 2000; p 644-645.
- ⁶¹ Dauban, P.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5304-5307.
- ⁶² (a) Halfen, J. A.; Uhan, J. M.; Fox, D. C.; Mehn, M. P.; Que, L. Jr. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4913-4920. (b) Halfen, J. A.; Fox, D. C.; Mehn, M. P.; Que, L., Jr. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5060-5061.
- ⁶³ Amisial, LaT. D.; Dai, X.; Kinney, R. A.; Krishnaswamy, A.; Warren, T. H. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6537-6539.
- ⁶⁴ Sun, W.; Herdtweck, E.; Kühn, F. E. *New. J. Chem.* **2005**, *29*, 1577-1580.

- ⁶⁵ (a) Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1993**, *12*, 261-262. (b) Handy, S. T.; Czopp, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1423-1425. (c) Hand, S. T.; Ivanow, A.; Czopp, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1821-1823.
- ⁶⁶ Vedernikov, A. N.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6244-6248.
- ⁶⁷ Vedernikov, A. N.; Caulton, K. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2591-2594.
- ⁶⁸ Mohr, F.; Binfield, S. A.; Fettingner, J. C.; Vedernikov, A. N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4833-4839.
- ⁶⁹ Heuss, B.; Mayer, M. F.; Dennis, S.; Hossain, M. M. *Inorg. Chem. Acta* **2003**, *342*, 301-304.
- ⁷⁰ Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236.
- ⁷¹ Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202-16203.
- ⁷² Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2327-2329.
- ⁷³ Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.
- ⁷⁴ Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *116*, 15378-15379.
- ⁷⁵ Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481-2483.
- ⁷⁶ Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P.W. H.; Che C.-M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507-4510.
- ⁷⁷ (a) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 3610-3619. (b) Leung, S. K.-Y.; Tsui, W.-M.; Huang, J.-S.; Che, C.-M.; Liang, J. L.; Zhu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16629-16640.
- ⁷⁸ Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672-13673.
- ⁷⁹ Wehn, P. M.; Lee, J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823-4826.
- ⁸⁰ Han, H.; Bae, I.; Yoo, E. J.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4109-4112.
- ⁸¹ Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876-5880.
- ⁸² Levites-Agababa, E.; Menhaji, E.; Perlson, L. N.; Rojas, C. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 863-965.
- ⁸³ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.
- ⁸⁴ Padwa, A.; Stengel, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2137-2139.
- ⁸⁵ Padwa, A.; Fkick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6377-6386.

- ⁸⁶ Leca, D.; Toussaint, A.; Mareau, C.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3573-3575.
- ⁸⁷ Di Chenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503-4505.
- ⁸⁸ Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889-5890.
- ⁸⁹ Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399-4402.
- ⁹⁰ Brandt, P.; Sördergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013-8020.
- ⁹¹ (a) Sanders, C. J.; Gillespie, K. M.; Bell, D.; Scott, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7132-7133. (b) Gillespie, K. M.; Crust, E. J.; Deeth, R. J.; Scott, P. *Chem. Commun.* **2001**, 785-786.
- ⁹² Seno, M.; Namba, T.; Kise, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3345-3348.
- ⁹³ Banks, M. R.; Blake, A. J.; Cadogan, J. I. G.; Dawson, I. M.; Gosney, I.; Grant, J. K.; Gaur, S.; Hodgson, P. K. G.; Knight, K. S.; Smith, G. W.; Stevenson, D. E. *Tetrahedron* **1993**, *48*, 7979-8006.
- ⁹⁴ Barani, M.; Fioravanti, S.; Loreto, M. A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3829-3834.
- ⁹⁵ Barani, M.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11235-11238.
- ⁹⁶ (a) Carducci, M.; Fioravanti, S.; Loreto, M. A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3777-3778. (b) Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Stabile, S.; Tardella, P. A.; Ballini, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6169-6176. (c) Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tabanelle, S.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14105-14112.
- ⁹⁷ (a) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Synthesis* **2001**, 1975-1978. (b) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4549-4552. (c) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Synlett* **2004**, 1083-1085. (d) Fioravanti, S.; Colantoni, D.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3296-3298.
- ⁹⁸ (a) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3031-3034. (b) Fioravanti, S.; Mascia, M. G.; Morealle, A.; Pellacani, A.; Tardella, P. A.

Eur. J. Org. Chem. **2002**, 4071-4074. (c) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4972-4974.

⁹⁹ Fioravanti, S.; Mascia, M. G.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8073-8077.

¹⁰⁰ (a) Lossen, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *150*, 314. (b) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1872**, *161*, 347. (c) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1877**, *186*, 1. (d) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1889**, *252*, 170. (e) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *281*, 169.

¹⁰¹ Remiszewski, S. W.; Sambucetti, L. C.; Atadja, P.; Bair, K. W.; Cornell, W. D.; Green, M. A.; Howell, K. L.; Jung, M.; Kwon, P.; Trogani, N.; Walkers, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 753-757.

¹⁰² (a) Hidy, P. H.; Hodge, E. B.; Young, V. V.; Harned, R. L.; Brewer G. A.; Phillips, W. F.; Stavely, H. E.; Pohland, A.; Boaz, H.; Sullivan, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2345-2346. (b) Dutcher, J. D. *J. Biol. Chem.* **1847**, *171*, 321-339. (c) Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Tanaka, T.; Suda H.; Okuyama, A.; Nagawana, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiotics* **1985**, *38*, 1629-1630.

¹⁰³ Pour une description succinctes de l'aspect purement biochimique de ces protéines et du mode d'action des inhibiteurs, voir : Gauchet, C. « Conception et synthèse d'inhibiteurs de métalloprotéinases » Thèse de doctorat, **2004**, Université de Montréal.

¹⁰⁴ Hanessian, A.; Moitessier, N.; Gauchet, C.; Viau, M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3066-3073.

¹⁰⁵ Scolnick, L. R.; Clements, A. M.; Liao, J.; Crenshaw, L.; Hellberg, M.; May, J.; Dean, T. R.; Christianson, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 850-851.

¹⁰⁶ Hossain, M. B.; Jalal, M. A.; Van der Helm, D. *Acta Cryst.* **1986**, *C42*, 1305-1310.

¹⁰⁷ Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 376-384.

¹⁰⁸ Yale H. L. *Chem. Rev.* **1943**, *33*, 209-256.

¹⁰⁹ Leggio, A.; Liguori, A.; Siciliano, C.; Sindona, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2246-2250.

¹¹⁰ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Chimie Organique Avancée* **1996**, 3^{ième} Ed., tome 1, De Boeck Université, Paris, Bruxelles, p 288.

¹¹¹ Das, A.; Basuli, F.; Falvello, L. R.; Bhattacharya, S. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4085-4088.

¹¹² Das, A.; Basuli, F.; Basuli, F.; Peng, S.-M.; Bhattacharya, S. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 440-443.

- ¹¹³ Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y.; Kuznetsov, M. L.; Garnovskii, D. A.; Haukka, M.; Pombeiro, J. L. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2981-2986.
- ¹¹⁴ Michaelson, R. C.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1900-1992.
- ¹¹⁵ (a) Murase, N.; Hoshino, Y.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 338-339. (b) Hoshino, Y.; Murase, N.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1653-1658. (c) Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452-10453. (d) Makita, N.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 941-943. (e) Traber, B.; Jung, Y.-G.; Park, T. K.; Hong, J.-I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 547-548. (f) Wu, H.-L.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2625-2628.
- ¹¹⁶ (a) Zhang, W.; Basak, A.; Kosugi, Y.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4389-4391. (b) Barlan, A. U.; Basak, A.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5849-5852.
- ¹¹⁷ Zeng, W.; Ballard, T. E.; Melander, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5923-5926.
- ¹¹⁸ Hanessian, S.; Johnstone, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5896-5903.
- ¹¹⁹ Muri, D.; Bode, J. W.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 539-541.
- ¹²⁰ (a) Rajendra, G.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5385-5388. (b) Rajendra, G.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4471-4477.
- ¹²¹ Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892-2895.
- ¹²² (a) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031-2043. (b) Keck, G. E.; Webb, R. R.; Yates, J. B. *Tetrahedron* **1982**, *37*, 4007-4016. (c) Corrie, J. E. T.; Kirby, G. W.; Mackinnon, J. W. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 883-886. (d) Kirby, G. W.; McGuigan, H.; McLean, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1961-1966 (e) Fakhruddin, A.; Isawa, S.; Nishiyama, H.; Tsutsumi, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9323-9326.
- ¹²³ Keck, G. E.; Travis, T. T.; McHardy, S. F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11755-11772 et références citées.
- ¹²⁴ Yus, M.; Radivoy, G.; Alonso, F. *Synthesis* **2001**, 914-917.
- ¹²⁵ Greck, C.; Bischoff, L.; Ferreira, F.; Genêt, J.-P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7010-7012.

- ¹²⁶ Jae, N. K.; Kyoung, M. K.; Pellacani, L.; Eung, K. R. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1427-1420.
- ¹²⁷ Lutz, W. B. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3835-3837.
- ¹²⁸ Mueller, R. H. US Patent 637260 **1984**.
- ¹²⁹ Petrassi, H. M.; Sharpless, K. B.; Kely, J. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 338-339.
- ¹³⁰ Pour une revue récente sur l'utilisation des organomagnésiens : Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.
- ¹³¹ (a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483. (b) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.
- ¹³² Padwa, A. Ku, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2181-2190.
- ¹³³ Redy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6285-6288.
- ¹³⁴ Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715-2717.
- ¹³⁵ Dhuru, S. P.; Salunkhe, M. M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 1007-1008.
- ¹³⁶ (a) Liguori, A.; Sindona, G.; Romeo, G.; Uccella, N. *Synthesis* **1986**, 168. (b) Thouin, E.; Lubell, W. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 457-460.
- ¹³⁷ De Lucas, L.; Giacomelli, G.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2534-2537.
- ¹³⁸ (a) Pirrung, M. C.; Chau, J. H.-L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8084-8085. (b) Walter, M. W.; Valladarez, M. H.; Adlington R. M.; Amicosante, G.; Baldwin, J. E.; Frere, J.-M.; Galleni, M.; Rossolini, G. M.; Schofield, C. J. *Biorg. Chem.* **1999**, *27*, 34-40. (c) Reichelt, A.; Gaul, C.; Frey, R. R.; Kennedy, A.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4062-4075. (d) Li, X.; Uchiyama, T.; Raetz, C. R. H.; Hindsgaul, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 539-541.
- ¹³⁹ Sakaitani, M.; Kurokawa, N.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3753-3754.
- ¹⁴⁰ Greene, T. W.; Wuts, P.G. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd ed.; John Wiley and Sons, Inc: New York, 2000; p 415-419.
- ¹⁴¹ Pour une étude mécanistique voir : Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749-5752.
- ¹⁴² Geffken, D.; Froböse, J. *J. Prakt. Chem.* **1994**, *336*, 550-552.
- ¹⁴³ Tomooka, C. S.; LeCloux, D. D.; Sasaki, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 149-151.

- ¹⁴⁴ Moriarty, R. M.; Chany II, C. J.; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478-2482.
- ¹⁴⁵ Okawara, T.; Kanawasa, Y.; Yamasaki, T.; Furukawa, M. *Synthesis* **1987**, 183-184.
- ¹⁴⁶ (a) Hartmann, W. *Synthesis* **1988**, 807-808. (b) Pihuleac, J.; Bauer, L. *Synthesis* **1989**, 61-64.
- ¹⁴⁷ (a) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600. (b) Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210-4212. (c) Davies, H. M. L.; Long, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3518-3520.
- ¹⁴⁸ Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.
- ¹⁴⁹ Davies, G.; Russell, A. T.; Sanderson, A. J.; Simpson, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4391-4394.
- ¹⁵⁰ (a) Chow, P.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *125*, 3678-3679. (b) Sparks, S. M.; Vargas, J. D.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1473-1475.
- ¹⁵¹ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- ¹⁵² Ragoussis, N.; Ragoussis, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3529-3533.
- ¹⁵³ Haynes, J. S.; Rettig, S. J.; Sams, J. R.; Trotter, J.; Thompson, R. C. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1237-1241.
- ¹⁵⁴ Kalita, B.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1451-1453.
- ¹⁵⁵ Smith, K.; Hupp, C. D.; Allen, K. L.; Slough, G. A. *Organometallics*. **2005**, *24*, 1747-1755.
- ¹⁵⁶ Kohmura, Y.; Kawasaki, K.-I.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, 1456-1458.
- ¹⁵⁷ Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376. Le rendement et l'excès énantiomère sont donnés dans une note de cet article.
- ¹⁵⁸ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.
- ¹⁵⁹ Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.
- ¹⁶⁰ Knight, J. G.; Muldowney, M.P. *Synlett* **1995**, 949-951.
- ¹⁶¹ Llewellyn, D. B.; Adamson, D.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165-4168.
- ¹⁶² (a) Cho, D.-J.; Jeon, S.-J.; Kim, H.-S.; Cho, C.-S.; Shim, S.-C.; Kim, T.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3833-3848. (b) Cho, D.-J.; Jeon, S.-J.; Kim, H.-S.; Kim, T.-J. *Synlett*

- 1998, 617-618. (c) Song, J. H.; Cho, D.-J.; Jean, S.-J.; Kim, Y.-H.; Kim, T.-J. Jeong, J. H. *Inorg Chem.* **1999**, *38*, 893-896.
- ¹⁶³ Shi, M.; Wang, C.-J.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3105-3111.
- ¹⁶⁴ Ma, L.; Du, D.-M.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10135-10158.
- ¹⁶⁵ Ma, L.; Jiao, P.; Zhang, Q.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3718-3734.
- ¹⁶⁶ Wang, X.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4568-4575.
- ¹⁶⁷ Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987-5990.
- ¹⁶⁸ (a) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 738-750. (b) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920.
- ¹⁶⁹ Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. P.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507-4510.
- ¹⁷⁰ Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. P.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920.
- ¹⁷¹ Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1019-1026.
- ¹⁷² (a) Nishimura, M.; Minataka, S.; Takahashi, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2101-2110. (b) Nishimura, M.; Minataka, S.; Thongchant, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7089-7092. (c) Minataka, S.; Ando, T.; Nishimura, M.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3392-3394.
- ¹⁷³ (a) Katsuki, T. *Synlett* **2003**, 281-297. (b) Nishikori, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9245-9248. (c) Noda, K.; Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 469-471.
- ¹⁷⁴ (a) Lai, T.-S.; Kwong, H.-L.; Che, C.-M.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **1997**, 2373-2374. (b) Liang, J.-L.; Huang, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-1572. (c) Simonato, J.-P.; Pécaut, J.; Scheidt, R.; Marchon, J.-C. *Chem. Commun.* **1999**, 989-990.
- ¹⁷⁵ Liang, J.-L.; Yu, X.-Q.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **2002**, 124-125.
- ¹⁷⁶ (a) Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355. (b) Kawabata, H.; Kazufumi, O.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1571-1574.
- ¹⁷⁷ Greene, T. W.; Wuts, P.G. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd ed.; John Wiley and Sons, Inc: New York, 2000; p 510-511.

- ¹⁷⁸ Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417-2420. (b) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicano, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846-10847. (c) Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2004**, *23*, 1157-1160. (d) Diéz-González, S.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 2355-2358.
- ¹⁷⁹ De Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Ramnial, T.; Lightbody, O. C.; MacDonald, C. L. P.; Clyburne, J. A. C.; Abernethy, C. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 6301-6309.
- ¹⁸⁰ Fructos, M. R.; de Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; *Organometallics*, **2006**, *25*, 2237-2241.
- ¹⁸¹ (a) Baker, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Williams, C. C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 111-120. (b) Douthwaite, R. E.; Green, M. L. H.; Silcock, P. J.; Gomes, P. T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1386-1390.
- ¹⁸² (a) Tulloch, A. A. D.; Danapoulos, A. A.; Kleinhenz, S.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Eastham, G. *Organometallics* **2001**, *20*, 2027-2031. (b) Chiu, P. L.; Lai, C.-L.; Chang, C.-F.; Hu, C.-H.; Lee, H. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 6169-6178.
- ¹⁸³ Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4533-4536.
- ¹⁸⁴ (a) Bolm, C.; Simic, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830-3831. (b) Bolm, C.; Martin, M.; Simic, O.; Verrucci, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 427-429. (c) Bolm, C.; Verrucci, M.; Simic, O.; Cozzi, P. G.; Raabe, G.; Okamura, H. *Chem. Commun.* **2003**, 2826-2827.
- ¹⁸⁵ (a) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1028-1029. (b) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553-1555.
- ¹⁸⁶ (a) Ito, K.; Tabuchi, S.; Katsuki, T. *Synlett* **1992**, 575-576. (b) Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661-2664. (c) Ito, K.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 638-640.
- ¹⁸⁷ Kwong, H.-L.; Lee, W.-S.; Ng, H.-F.; Chiu, W.-H.; Wong, W.-T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1043-1046.
- ¹⁸⁸ Kwong, H.-L.; Lee, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2299-2308.
- ¹⁸⁹ Ziegler, M.; Monney, V.; Stoekli-Evans, H.; von Zelewsky, A.; Sasaki, I.; Dupic, G.; Daran, J. C.; Balavoine, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 667-675.

- ¹⁹⁰ (a) Lötscher, D.; Rupprecht, S.; Stoeckli-Evans, H.; von Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4341-4357. (b) Suhr, D.; Lötscher, D.; Stoeckli-Evans, H.; von Zelewsky, A. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *341*, 17-24.
- ¹⁹¹ Malkov, A. V.; Baxendale, I. R.; Bella, M.; Langer, V.; Fawcett, J.; Russell, D. R.; Mansfield, D. J.; Valko, M.; Kočovský, P. *Organometallics* **2001**, *20*, 673-690.
- ¹⁹² (a) Lo, M. M.-C.; Fu, G. C.; G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10270-10271. (b) Rios, R.; Liang, J.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **1999**, 377-378. (c) Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594-4595.
- ¹⁹³ Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 664-676.
- ¹⁹⁴ Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3473-3475.
- ¹⁹⁵ Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641-4644.
- ¹⁹⁶ (a) Mellin-Morlière, C.; Aitken, D. J.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 149-155. (b) Hiegel, G. A.; Peyton, K. B. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 385-392. (c) Cohen, S. G.; Wolosinski, H. T.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3952-3953.
- ¹⁹⁷ (a) Reggelin, M.; Zur, C. *Synthesis* **2000**, 1-64. (b) *Chemtracts-Organic Chemistry* **2003**, *16*, 660-666. (c) Bolm, C.; Hackenberger, C. P. R.; Simic, O.; Verrucci, M.; Müller, D.; Bienewald, F. *Synthesis* **2002**, 879-887. (d) Cho, G. Y.; Rémy, P.; Jansson, J.; Moessner, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3293-3296. (e) Harmata, M.; Ghosh, S. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3321-3323.
- ¹⁹⁸ Langner, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5984-5987.
- ¹⁹⁹ Johnson, C. R.; Haake, M.; Schroeck, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6594-6598.
- ²⁰⁰ Furukawa, N.; Akutagawa, K.; Yoshimura, T.; Oae, S. *Synthesis* **1982**, 77-78.
- ²⁰¹ Brandt, J.; Gais, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909-912.
- ²⁰² Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1950-1951.
- ²⁰³ (a) Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2349-2352. (b) Cho, G. Y.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4983-4985.
- ²⁰⁴ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, **1986**.
- ²⁰⁵ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

- ²⁰⁶ Kim, J. D.; Han, G.; Jeong, L. S.; Park, H.-J.; Ok, P. Z.; Jung, Y. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4395-4402.
- ²⁰⁷ Kenji, M.; Koshi, K. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6013-6020.
- ²⁰⁸ Wiseman, R. L.; Johnson, S. M.; Kelker, M. S.; Foss, T.; Wilson, I. A.; Kelly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5540-5551.
- ²⁰⁹ Querolle, O.; Dubois, J.; Thoret, S.; Roussi, F.; Guéritte, F.; Guénard, D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5937-5944.
- ²¹⁰ Broadhurst, M. J.; Brown, S. J.; Percy, J. M.; Prime, M.; F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 3217-3226.
- ²¹¹ Burungule, A. S.; Bondge, S. P.; Munde, S. B.; Bhingolikar, V. E.; Mane, R. A. *Synlett* **2003**, *33*, 1923-1927.
- ²¹² Bach, J. Blachère, C.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Sanganee, H. J.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2001-2010.
- ²¹³ Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168-12175.
- ²¹⁴ (a) Wheeler, O. H.; Lerner, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 63-64. (b) McElvain, S. M.; Starn, R. E. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4571-4577. (c) Colonge, J.; Daunis, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 2238-2241. (d) Dreiding, A. S.; Hartman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *75*, 939-943. (e) Baldwin, J. E.; Burrell, R. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3567-3571.
- ²¹⁵ Geibel, W.; Hartenstein, J. US Patent US 5 091 567, **1992**.
- ²¹⁶ (a) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2493-2496. (b) Srikrishna, A.; Kumar P. P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8189-8195.
- ²¹⁷ Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557-1565.
- ²¹⁸ Larock, R. C.; Stolz-Dunn, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5069-5072
- ²¹⁹ Kolohang, A.; Stanchina, C. L.; Coates, R. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9669-9686.
- ²²⁰ Greck, C.; Bischoff, L.; Girard, A.; Hajicek, J.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *134*, 429-433.
- ²²¹ Kurosu, M.; Porter, J. R.; Foley, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 145-148.
- ²²² Patra, G. K.; Goldberg, I.; Chowdhury, S. K.; Maiti, B. C.; Sarkar, A.; Bangal, P. R.; Chakravorti, S.; Chattopadhyay, N.; Tocher, D. A.; Drew, M. G. B.; Mostafa, G.; Chowdhury, S.; Datta, D. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1371-1373.