

Université de Montréal

**Réactions d'amination de liens C-H :
Synthèse d'amines propargyliques à partir de
N-mésyloxycarbamates et études mécanistiques**

par

Johan Bartholoméüs

Département de Chimie, Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph. D.) en chimie

Juillet 2016

© Johan Bartholoméüs, 2016

Résumé

Les composés aminés représentent une grande part des substances actives en chimie médicinale. Les travaux rapportés dans cette thèse décrivent les efforts consacrés au développement d'une nouvelle méthode d'amination de liens C-H propargyliques. Notre groupe de recherche a développé depuis quelques années un nouveau précurseur de nitrène métallique, les *N*-métyloxy-carbamates, permettant d'effectuer des réactions d'amination de liaisons C-H diversement activées. Au cours du développement de notre méthodologie, la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate a fait l'objet de nombreuses optimisations, notamment en améliorant l'échelle globale de la synthèse ainsi que son efficacité. De même, des efforts ont été consacrés pour diminuer le nombre d'étapes nécessaires à la synthèse du réactif en développant la synthèse d'un des intermédiaires de manière énantiosélective. Enfin, la synthèse de ce réactif a également été envisagée à l'aide de la chimie en flux continu.

Au cours du développement de la méthode de synthèse d'amines propargyliques, nous avons constaté que l'acide acétique jouait un rôle déterminant dans la conservation de bonnes sélectivités et réactivités de la réaction. Ces différentes observations ont permis de mettre au point un procédé diastéréosélectif efficace permettant d'obtenir des amines propargyliques avec des rendements allant de moyens à bons et avec d'excellentes diastéréosélectivités.

A la suite de l'étude de l'étendue de notre procédé, nous avons tenté de déterminer les mécanismes réactionnels qui régissaient la réactivité et la sélectivité de celui-ci. Nous avons ainsi montré que l'espèce réactive du système catalytique était bel et bien un nitrène métallique, et que l'étape cinétiquement déterminante était celle d'insertion. Des expériences faites en oxydant l'espèce catalytique de rhodium ont suggéré que plusieurs états d'oxydation de cette espèce peuvent être présents et actifs dans le système catalytique.

Mots clés : azote, amine, alcyne, amine propargylique, catalyseur de Rh(II), *N*-métyloxy-carbamate, amination, liaison C-H, nitrène métallique, chimie en flux continu,

Abstract

The nitrogen containing compounds represent a large portion of the active substances in medicinal chemistry. The work reported in this manuscript describe the efforts devoted to the development of a new method of amination of propargylic C-H bonds. Our research group has developed recently a new metal nitrene precursor, *N*-mesyloxycarbamates, to perform amination reactions on various C-H bonds. During the development of our methodology, the synthesis of *N*-mesyloxycarbamate has undergone many improvements, including improved global scale synthesis and effectiveness. Similarly, efforts were devoted to reduce the number of steps required for the synthesis of the reagent by developing the synthesis of an intermediate enantioselectively. Finally, the synthesis of this reagent was also considered using continuous flow chemistry.

During development of the method of synthesis of propargylic amines, we have found that acetic acid plays a key role in the conservation of good selectivity and reactivity of the reaction. These observations allowed to develop an efficient diastereoselective process in order to obtain propargylic amines with moderate to good yields and with excellent diastereoselectivities.

Following the study of the scope of our process, we tried to determine the reaction mechanisms governing the reactivity and selectivity. We have shown that the reactive species of the catalyst system was indeed a metal nitrene, and that the rate-determining step was the insertion. Experiments made by oxidizing the rhodium catalytic species suggested that several oxidation states of this species may be present and active in the catalytic system.

Keywords : nitrogen, amine, alkyne, propargylic amine, Rh(II) catalyst, *N*-mesyloxycarbamate, amination reaction, C-H bond, metal nitrene species, continuous flow chemistry,

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures	xi
Liste des abréviations.....	xvii
Remerciements.....	xxiv
CHAPITRE 1 <i>Les nitrènes, outil de fonctionnalisation de liens C-H</i>	1
1.1 Formation courante de liaisons carbone-azote.....	1
1.2 Les nitrènes	2
1.2.1 Les nitrènes libres	2
1.2.2 Les nitrènes métalliques.....	6
1.2.3 Principales contributions dans l'utilisation des nitrènes métalliques.	10
1.2.4 Travaux du groupe Lebel	28
1.3 Utilisation des nitrènes en synthèse totale	32
1.4 Objectifs de recherche.....	34
CHAPITRE 2 <i>Les N-mésyloxy-carbamates, source de nitrènes métalliques</i>	37
2.1 Synthèse initiale du N-mésyloxy-carbamate 76	39
2.1.1 Synthèse initiale.....	39
2.1.2 Objectifs et axes de développement.....	40
2.2 Augmentation de l'échelle et modification des conditions réactionnelles.....	41
2.2.1 Synthèse de la cétone 79	41
2.2.2 Synthèse de l'alcool énantiomériquement enrichi <i>R</i> - 78	43
2.2.3 Synthèse de l'hydroxycarbamate 80	44
2.2.4 Etape de mésylation	44
2.2.5 Conclusion de la montée en échelle.....	46
2.3 Amination stéréosélective du 2,3-dihydrobenzofurane	47

2.4	Addition énantiosélective du chloroforme sur le benzaldéhyde	48
2.4.1	Addition stéréosélective via un catalyseur de transfert de phase.....	50
2.4.2	Addition stéréosélective par complexation d'un métal sur l'aldéhyde	54
2.4.3	Conclusion de l'addition énantiosélective	57
2.5	Développement de la synthèse en flux continu du <i>N</i> -métyloxy carbamate 76	58
2.5.1	Introduction à la chimie en flux continu	58
2.5.2	Objectifs pour la synthèse du <i>N</i> -métyloxy carbamate 76	61
2.5.3	Synthèse de l'alcool trichloré 78	61
2.5.4	Synthèse de la cétone 79	67
2.5.5	Réduction énantiosélective de la cétone 79	69
2.5.6	Synthèse de l'hydroxycarbamate 80	70
2.5.7	Mésylation de l'hydroxycarbamate 80	72
2.5.8	Conclusion de la synthèse en flux continu.....	73
2.6	Conclusion de chapitre.....	74
CHAPITRE 3 <i>Synthèse stéréosélective d'amines propargyliques par réaction d'amination de liaisons C-H catalysée par des dimères de rhodium</i>		75
3.1	Synthèses habituelles d'amines propargyliques chirales	75
3.1.1	Méthodes diastéréosélectives.....	75
3.1.2	Méthodes énantiosélectives	79
3.2	Méthodes de fonctionnalisations de liaisons C-H pour la formation d'amines propargyliques.....	85
3.3	Applications et intérêts des amines propargyliques.....	90
3.4	Méthodologie de première génération	92
3.4.1	Optimisation du catalyseur, de la base et du solvant	92
3.4.2	Etude de l'étendue réactionnelle	97
3.5	Méthodologie de seconde génération.....	100
3.5.1	Optimisation de la réaction	100
3.5.2	Etude de l'étendue réactionnelle	114
3.6	Conclusion de chapitre.....	117

CHAPITRE 4 <i>Etude mécanistique de la réaction d'amination intermoléculaire de liens C-H</i>	119
4.1 Etudes précédentes.....	119
4.1.1 Types de nitrènes	119
4.1.2 Etudes mécanistiques précédentes	120
4.1.3 Etudes mécanistiques réalisées par Kim Huard	125
4.2 Etudes mécanistiques sur la réaction d'amination effectuée avec les <i>N</i> -métyloxy-carbamates	129
4.2.1 Formation du nitrénoïde.....	129
4.2.2 Réactivité de l'espèce nitrénoïde	131
4.2.3 Etude cinétique.....	134
4.2.4 Réversibilité de la forme nitrène/nitrénoïde	136
4.2.5 Etat d'oxydation du dimère de rhodium	137
4.2.6 Etude sur la dégradation du catalyseur	142
4.3 Mécanisme révisé de la réaction d'amination.....	147
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	149
Partie Expérimentale.....	154
Notes générales	154
Bibliographie.....	i
Annexe 1	i

Liste des tableaux

Tableau 1 : Optimisation des conditions de méthylation	45
Tableau 3 : Optimisation de la catalyse par transfert de phase.....	51
Tableau 4 : Optimisation de l'alkylation stéréosélective avec TMSCCl_3 (87)	53
Tableau 5 : Essais de catalyseurs métalliques en présence de TMSCCl_3 (87).....	55
Tableau 6 : Réactivité de différents complexes métalliques dans la réaction de Friedel-Crafts	57
Tableau 7 : Conditions initiales en flux continu.....	62
Tableau 8 : Synthèse de l'alcool 78 avec du méthanolate de sodium en flux continu	63
Tableau 9 : Synthèse de l'alcool trichloré avec le formate de potassium.....	65
Tableau 10 : Synthèse de l'alcool trichloré 78 avec 2-EH-Na (92).....	66
Tableau 11 : Optimisation de la synthèse de la cétone 79 en flux continu.....	68
Tableau 12 : Optimisation de la synthèse de l'hydroxycarbamate	71
Tableau 13 : Conditions de méthylation en flux continu	73
Tableau 14 : Optimisation sans catalyseur	94
Tableau 15 : Optimisation des conditions réactionnelles	95
Tableau 16 : Effet du cation de la base sur l'amination de l'alcyne 147	102
Tableau 17 : Etude de bases dans la réaction d'amination propargylique.....	103
Tableau 18 : Etude des solvants acétate dans la réaction d'amination propargylique.....	104
Tableau 19 : Variation du nombre d'équivalents de la base et du <i>N</i> -méthyloxy-carbamate <i>R-76</i> dans l'acétate de <i>n</i> -butyle.....	106
Tableau 20 : Essais d'ajout de <i>N</i> -méthyloxy-carbamate dans l'acétate d'isopropyle	107
Tableau 21 : Comparatif entre NaOAc et KOAc comme bases	108
Tableau 22 : Ajout d'additifs dans la réaction d'amination propargylique	109
Tableau 23 : Optimisation du catalyseur	112
Tableau 24 : Optimisation fine des conditions réactionnelles	113
Tableau 25 : Sélectivité de différents <i>N</i> -sulfonyloxy-carbamates dans l'amination benzylique	132
Tableau 26 : Sélectivité de différents <i>N</i> -sulfonyloxy-carbamates dans l'amination propargylique	132

Tableau 27 : Sélectivité des <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates pour l'amination de thioéthers.....	133
Tableau 28 : Ajout de sel de mésylate dans la réaction d'insertion.....	136
Tableau 29 : Essais d'insertion avec des espèces Rh ^{II} /Rh ^{III}	140
Tableau 30 : Effet de la valence du rhodium et des additifs sur la réaction de sulfilimination	141
Tableau 31 : Etude des conditions de dégradation	143

Liste des figures

Figure 1 : Nitrènes triplet et singulet	3
Figure 2 : Précurseurs de nitrènes métalliques.....	7
Figure 3 : Chloramine-T (20) et Bromamine-T (21).....	7
Figure 4 : Iminoiodinanes stables	9
Figure 5 : Structure et rayons-X du Rh ₂ (esp) ₂ (31)	14
Figure 6 : Exemples de catalyseurs pour la formation de nitrènes métalliques.....	18
Figure 7 : Exemples de catalyseurs chiraux pour la réaction d'aziridination	23
Figure 8 : Dimères de rhodium basés sur un noyau phthaloyle	25
Figure 9 : Exemples de synthèse totale impliquant une réaction d'amination d'un lien C-H (en rouge le lien créé par ces réactions d'amination).....	34
Figure 10 : Comparatif entre les <i>N</i> -tosyl- et <i>N</i> -métyloxy-carbamate	35
Figure 11 : Photo du <i>N</i> -métyloxy-carbamate <i>R-76</i> cristallin	46
Figure 12 : Exemples de Binols substitués	56
Figure 13 : Synthèse en « batch » vs synthèse en flux continu.....	59
Figure 14 : Représentation du transfert de chaleur entre une réaction en « batch » et une réaction en flux continu'.....	59
Figure 15 : Exemple de montage en flux continu automatisé.....	60
Figure 16 : Composés biologiques ayant un motif amine propargylique	90
Figure 17 : Exemples de motifs accessibles à partir d'amines propargyliques	91
Figure 18 : Dimères de rhodium chiraux testés	93
Figure 19 : Exemples de pKa de différentes bases utilisées au laboratoire	101
Figure 20 : Nouvelles bases testées dans la réaction d'amination propargylique.....	102
Figure 21 : Espèce nitrénoïde comparée à l'espèce nitrène	107
Figure 23 : Exemple de coordination de l'acide acétique sur le Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄	111
Figure 24 : Réactivité des états nitrènes singulet et triplet	120
Figure 25 : Courbes cinétiques comparés entre l'éthylbenzène et l'éthylbenzène- <i>d</i> 10.....	135
Figure 26 : Comparaison entre le Rh ₂ (esp) ₂ et le Rh ₂ (espn) ₂ Cl.....	138
Figure 27 : Dimère de Rh ^{II} /Rh ^{III} stabilisé	138

Figure 28 : Potentiels d'oxydo-réduction de divers dimères de rhodium. $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ ();
avec DMAP (1.4 équiv) (), avec DMAP (2.0 équiv) (), et avec DMAP..... 139

Figure 29 : Complexation des solvants sur les dimères de rhodium..... 147

Liste des schémas

Schéma 1 : Fonctionnalisation de liaisons C-H.....	2
Schéma 2 : Réactivité générale des nitrènes de Pellacani.....	5
Schéma 3 : Décomposition d'un azoture en nitrene métallique.....	8
Schéma 4 : Formation de nitrene à partir d'iminoiodanes.....	9
Schéma 5 : Formation d'un nitrene à partir de <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates.....	10
Schéma 6 : Méthodologie d'Evans.....	11
Schéma 7 : Méthodologie de Müller.....	11
Schéma 8 : Amination intermoléculaire de Müller.....	12
Schéma 9 : Réactivité générale de l'amination de liens C-H par le groupe Du Bois.....	14
Schéma 10 : Amination intermoléculaire de Du Bois.....	15
Schéma 11 : Recyclage des sulfamates primaires avec un excès de PhI(OAc) ₂	16
Schéma 12 : Amination intermoléculaire aliphatique de Du Bois.....	17
Schéma 13 : Amination intramoléculaire aliphatique de Zhang.....	19
Schéma 14 : Aziridinations énantiosélectives d'Evans et Jacobsen.....	21
Schéma 15 : Amination intermoléculaire diastéréosélective de Dodd et Dauban.....	23
Schéma 16 : Réactivité et sélectivité des catalyseurs « phtaloyles ».....	25
Schéma 17 : Développement du Rh ₂ [(<i>S</i>)-nap] ₄	26
Schéma 18 : Insertion intermoléculaire énantiosélective de Katsuki.....	28
Schéma 19 : Méthodologie intramoléculaire développée par Kim Huard dans le groupe.....	29
Schéma 20 : Insertion intermoléculaire développée par Kim Huard.....	30
Schéma 21 : Adaptation des conditions réactionnelles du groupe par Davies.....	31
Schéma 22 : Développement d'une réaction d'amination allylique diastéréosélective.....	32
Schéma 23 : Synthèse formelle de la (-)-métazocine.....	33
Schéma 24 : Stratégie de synthèse d'amine propargyliques chirales.....	36
Schéma 25 : Amination benzylique diastéréosélective.....	38
Schéma 26 : Stratégie de synthèse initiale du <i>N</i> -métyloxycarbonate <i>R</i> -76.....	39
Schéma 27 : Oxydation développée par le groupe de Mei.....	42
Schéma 28 : Exemples d'addition énantiosélective sur un aldéhyde.....	49
Schéma 29 : Stratégies de synthèse de l'alcool trichloré énantioenrichi.....	49

Schéma 30 : Principe de la catalyse par transfert de phase.....	50
Schéma 31 : Réaction développée par le groupe de Henegar.....	52
Schéma 32 : Synthèse du substrat racémique 88 avec TMSCCl_3 (87).....	53
Schéma 33 : Complexation d'un metal à la fonction carbonyle.....	54
Schéma 34 : Réaction de Jovic.....	64
Schéma 35 : Formation de phosgène in situ par le groupe de Takahashi.....	70
Schéma 36 : Synthèse du 2,2,2-trichloroéthylhydroxycarbamate avec le triphosgène.....	70
Schéma 37 : Synthèse amines propargyliques chirale par le groupe de Barth.....	76
Schéma 38 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Che.....	77
Schéma 39 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Hou.....	78
Schéma 40 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Carreira.....	80
Schéma 41 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Nakamura.....	83
Schéma 42 : Synthèse d'amines propargyliques par réaction de substitution.....	84
Schéma 43 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Du Bois.....	85
Schéma 44 : Etat de transition proposée pour l'attaque de l'alcyne.....	85
Schéma 45 : Amination propargylique intramoléculaire par le groupe de Schomaker.....	86
Schéma 46 : Synthèse d'amines propargyliques chirales par notre groupe.....	87
Schéma 47 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Zhang.....	88
Schéma 48 : Synthèse de pyrroles-2-carboxylates polycycliques à partir d'amines propargyliques.....	90
Schéma 49 : Dérivatisation possibles des amines propargyliques.....	97
Schéma 50 : Synthèse d'alcyne par réaction de Corey-Fuchs.....	97
Schéma 51 : Synthèse des derniers substrats.....	98
Schéma 52 : Etendue réactionnelle de première génération.....	99
Schéma 53 : Etendue réactionnelle de la réaction d'amination propargylique.....	114
Schéma 54 : Essais avec excès de réactif chiral.....	115
Schéma 55 : Cycle catalytique des porphyrines de cobalt.....	120
Schéma 56 : cycle catalytique du système développé par le groupe de Du Bois.....	123
Schéma 57 : Courbe de Hammett pour le système des <i>N</i> -tosyloxycarbamates.....	125

Schéma 58 : Cycle catalysées des réactions d'amination avec des <i>N</i> -tosyloxycarbamates proposé par Kim Huard.....	127
Schéma 59 : Voies de synthèse du nitroso.....	143
Schéma 60 : Mécanisme de la réaction d'amination intermoléculaire.....	146

Liste des abréviations

$[\alpha]_D^{25}$: rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm) à 25 °C

Ac : acétyle

Ar : groupement aryle

Bn : benzyle

bp : point d'ébullition (*boiling point*)

br : large (*broad*)

BPR : régulateur de pression en retour (*Back Pressure Regulator*)

Bu : butyle

°C : degré Celsius

cat : catalyseur

Calcd. : calculé

Cbz : carbamate de benzyle

CCM : chromatographie sur couche mince

CDI : 1,1'-carbonyle diimidazole

C-H : carbone-hydrogène

C-N : carbone-azote

δ : déplacement chimique

d : doublet

DBU : 1,8-diazabicycloundéc-7-ène

DCM : dichlorométhane

DIPEA : diisopropyle éthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : sulfoxyde de diméthyle

d.r : ratio de diastéréoisomères

ϵ : coefficient d'extinction molaire (L.mol⁻¹.cm⁻¹)

$E_{1/2}$: potentiel redox de demi-vague

ee : excès énantiomère

EHA : acide 2-éthylhexanoïque

2-EH-Na : 2-éthylhexanoate de sodium

équiv : équivalent(s)

er : ratio d'énantiomères

ESI : *Electron Spray Ionization*

Et : éthyle

g : gramme(s)

h : heure(s)

HMPA : hexaméthylphosphoramide

HRMS : spectre de masse à haute résolution (*High-Resolution Mass Spectrum*)

Hz : hertz

i : iso

ICP-MS : *Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*

i.e. : *id est*

IR : spectroscopie infrarouge (*InfraRed*)

J : constante de couplage

L : ligand

λ_{\max} : longueur d'onde d'absorption maximale (cm-1)

LDA : diisopropyle amidure de lithium (*Lithium DiisopropylAmide*)

m : *meta*

m : multiplet

M : concentration molaire (mol/L)

[M] : complexe métallique

Me : méthyle

MeCN : acétonitrile

mg : milligramme(s)

MHz : mégahertz

min : minute(s)

mL : millilitre(s)

mmHg : millimètres de mercure

mmol : millimole(s)

mol % : pourcentage molaire

mp : point de fusion (*melting point*)

MS : tamis moléculaire (*Molecular Sieves*)

Ms : méthylsulfonyl

mV : millivolt(s)

NBS : *N*-bromosuccinimide

NCS : *N*-chlorosuccinimide

NHC : carbène *N*-hétérocyclique (*N-Heterocyclic Carbene*)

nm : nanomètre(s)

Ns : *p*-nitrobenzènesulfonyle

nttl : *N*-1,8-naphtaloyle-*tert*-leucinate

ntv : *N*-1,8-naphtaloyle-valine

o : *ortho*

OAc : acétate

oct : 1-octanoate

p : *para*

Pd/C : palladium sur charbon active

pH : potentiel hydrogène

Ph : phényle

PhTroc : 2,2,2-trichlorophényléthoxycarbonyle

ppm : partie par million

Pr : propyle

pta : *N*-phtaloyle-alaninate

pttl : *N*-phtaloyle-*tert*-leucinate

Py : pyridine

q : quadruplet

R : groupement général

R : *Rectus*

rac : racémique

R_f : rapport frontal

RMN/NMR : résonance magnétique nucléaire

s : singulet

s : facteur de sélectivité

S : *Sinister*

sat. : saturée

SES : 2-(triméthylsilyl)éthane-1-sulfonyle

SFC : chromatographie en phase supercritique (*Supercritical Fluid Chromatography*)

t : triplet

t : *tert*

T : température

TBDPS : *t*-butyldiphenylsilyl

TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy

TMS : triméthylsilyle

t-Bu : *tert*-butyle

Tces : 2,2,2-trichloroéthoxysulfonyle

tcpttl : *N*-tétrachlorophtaloyl-*tert*-leucinate

Tf : trifluorométhyl sulfonate

tfa : trifluoroacétate

TFA : acide trifluoroacétique

TFAA : anhydride trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

Tol : toluène

tpa : triphénylacétate

TPFPP : *meso*-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrinate

TPP : tétraphénylporphyrinate

t_R : temps de rétention

Troc : 2,2,2-trichloroéthoxycarbone

Ts : *p*-toluènesulfonyl

A mes grands-mères,

Remerciements

Je voudrais commencer par adresser mes plus vifs remerciements à ma directrice de recherche, la professeure Hélène Lebel, pour m'avoir permis d'effectuer mes travaux de doctorat dans son laboratoire. Je la remercie pour la liberté qu'elle m'a accordée au niveau de mes travaux de recherche, ainsi que du suivi et des conseils qu'elle m'a donné tout au long de ces années. Les choses qu'elle m'a apprises me serviront durant toute ma carrière de chimiste et je lui exprime ici ma reconnaissance.

J'aimerais remercier les professeurs André B. Charette et Yvan Guindon d'avoir accepté de faire partie de mon jury de doctorat et de m'avoir suivi lors de mes comités de thèse. Je les remercie d'avoir accepté d'évaluer ce manuscrit.

J'adresse également mes remerciements au professeur Xavier Ottenwaelder qui a accepté généreusement de faire partie de mon jury de doctorat en tant qu'examineur externe. Je lui en suis reconnaissant.

Je voudrais adresser mes remerciements à tous ceux qui permettent aux étudiants au quotidien de travailler dans les meilleures conditions par leur aide et leur disponibilité. Je remercie tous d'abord les membres du laboratoire de résonance magnétique nucléaire, Sylvie Bilodeau, Cédric Malveau et Antoine Hamel pour leur aide, ainsi que les membres du département d'analyse Marie-Christine Tang, Karine Gilbert et Alexandra Furtos-Matei pour leur aide logistique et leur collaboration au cours de ce doctorat. Je remercie également vivement les membres de l'atelier mécanique de l'université de Montréal, Jean-François Myre, Martin Lambert et Louis Beaumont pour leur aide quotidienne et leur disponibilité à venir réparer les problèmes techniques d'un laboratoire.

Le ressenti global d'un doctorat dépend fortement des gens avec qui on a travaillé au cours de ces années. C'est pourquoi je voudrais adresser mes plus vifs remerciements à tous mes collègues de travail, passés et présents, qui ont contribué à rendre toute ma thèse agréable. Je pense tout d'abord à mes deux collègues et amies du laboratoire E-709, Laura Mamani Laparra et Maroua Khalifa, que j'aimerais remercier et avec qui j'ai passé quatre belles années à travailler dans la bonne humeur. Maintenant que la thèse se termine, je garderai de nombreux souvenirs de nos moments passés ensemble. J'ai également une pensée particulière pour mon

collègue (et ami ??) Henri Piras, qui a contribué aux travaux de cette thèse et que je remercie vivement. J'ai grandement apprécié notre collaboration au cours des années malgré sa maniaquerie et sa relative propension à tout négocier. Il m'aura appris le sens du commerce ! Je remercie également tous mes autres collègues de laboratoire avec qui j'ai eu l'occasion de travailler, Emna Azek, Cendrella Maroun, ainsi que Clément Audubert, dont l'attitude zen permanente tranche avec le stress quotidien d'un laboratoire. Je remercie également les « anciens » Carl Trudel, Olivier Léogane pour leur supervision et conseils au début de mon doctorat. J'ai également une pensée pour les nouveaux du laboratoire Alexanne Bouchard et Calvin Lai, que je n'aurai côtoyé que quelques mois mais que je remercie tout de même pour leur sympathie. Je remercie également tous les stagiaires ayant passés un ou plusieurs mois au laboratoire et qui ont toujours été sympathiques. Enfin, j'adresse mes sincères remerciements aux différents membres des groupes Charrette, Collins, Hanessian et Schmitzer avec qui j'ai pu collaborer et interagir au cours de ces années.

Je tenais également à profiter de ces pages pour remercier sincèrement tous mes amis, qu'ils soient chimistes ou non, de France et de Montréal. Trop nombreux pour les citer tous, je ne saurais exprimer toute ma gratitude pour le support qu'ils m'ont apporté tout au long de ce doctorat. Qu'ils se trouvent à 5 ou à 6000 kilomètres, ils ont leur part dans la réussite de cette thèse.

Enfin, je voudrais terminer l'écriture de ces pages en remerciant mes parents, Christian et Chantal, sans qui jamais je n'aurais pu accomplir tout ce travail. Leur soutien quotidien, leur aide, leurs encouragements, m'ont permis de tenir tout au long de ce doctorat. Je ne pourrais décire à quel point je leur suis reconnaissant.

Merci.

CHAPITRE 1

Les nitrènes, outil de fonctionnalisation de liens C-H

L'atome d'azote occupe une place importante au sein du monde vivant.¹ De nombreux composés d'intérêts possèdent en effet un ou plusieurs atomes d'azote au sein de leur squelette.^{2,3,4} Cela en a fait au cours des années une cible de choix pour les chimistes qui ont développé de nombreuses méthodologies différentes pour créer une liaison entre un atome de carbone et un atome d'azote.⁵ Aujourd'hui, environ 15% des réactions organiques effectuées en laboratoire concernent la création d'un tel lien.⁶

1.1 Formation courante de liaisons carbone-azote

Historiquement, comme l'a décrit E.J. Corey dans son « logic of chemical synthesis »,^{7,8} les liens C-H étaient considérés comme non réactifs. La création d'une liaison entre un atome de carbone et un atome d'azote nécessitait donc l'installation préalable d'un autre groupement fonctionnel « sacrificiel » (équation 1).



¹ Henkel, T., Brunne, R. M., Müller, H.; Reichel, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 643-647.

² Boanen, N. K.; Hillmyer, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 267-275.

³ Constable, D. J. C., Dunn, P. J., Hayler, J. D., Humphrey, G. R., Leazer, J. J. L., Linderman, R. J., Lorenz, K., Manley, J., Pearlman, B. A., Wells, A., Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411-420.

⁴ Chen, J., Li, W., Yao, H.; Xu, J. *Fitoterapia* **2015**, *103*, 231-241.

⁵ Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284-287.

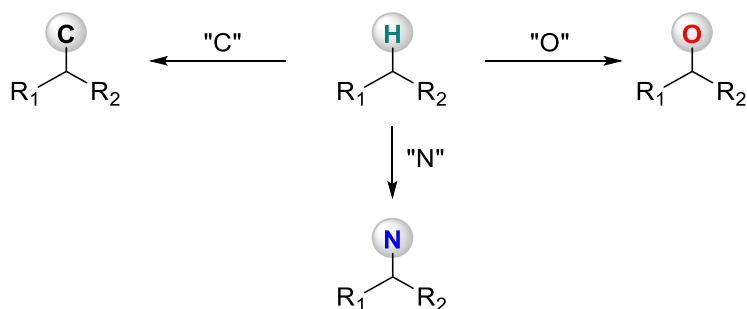
⁶ Dugger, R. W., Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process. Res. Dev.* **2005**, *9*, 253-258.

⁷ Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley, 1995.

⁸ Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 455-465.

De nombreuses méthodes différentes ont donc été développées pour installer cette fonction chimique.^{9,10} Au-delà des réactions courantes de substitution, l'essor de la chimie organométallique a permis d'ouvrir la voie aux réactions de couplage¹¹ (de type Buchwald-Hartwig¹² ou Chan-Lam¹³). L'installation d'une fonction amine peut également se faire via des réactions d'amination réductrice ou d'hydromination.¹⁴ Néanmoins, depuis quelques décennies, la fonctionnalisation directe de liaisons C-H permet de créer des liaisons C-C, C-O ou C-N de manière plus directe (Schéma 1).^{15,16,17} Plus précisément, les méthodologies permettant de créer une liaison C-N se sont multipliées en tirant parti de la réactivité des nitrènes.

Schéma 1 : Fonctionnalisation de liaisons C-H



1.2 Les nitrènes

1.2.1 Les nitrènes libres

Les nitrènes sont les analogues azotés des carbènes. Cette espèce à 6 électrons de valence réagit comme un électrophile particulièrement réactif. Les nitrènes existent, comme les

⁹ Ricci, A. *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, 2007.

¹⁰ Ricci, A. *Modern Amination Methods*, 2000.

¹¹ Bariwal, J.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283-9303.

¹² Guram, A. S., Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.

¹³ Chan, D. M. T., Monaco, K. L., Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.

¹⁴ Raoufmoghaddam, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7179-7193.

¹⁵ Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67-72.

¹⁶ Bruckl, T., Baxter, R. D., Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826-839.

¹⁷ Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726-11743.

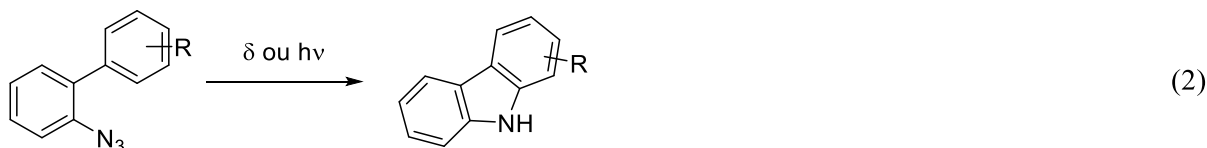
carbènes, sous deux états, triplet et singulet (Figure 1). Ces derniers dictent la réactivité de l'espèce.^{9,10}



Figure 1 : Nitrènes triplet et singulet

L'état triplet d'un nitrène libre possède 2 électrons célibataires et tend à réagir comme une espèce diradicalaire. L'état singulet quant à lui a deux doublets non liants et une orbitale vide. Sa réactivité est plus complexe : il peut réagir à la fois de manière concerté ou par étapes. Il est à noter que dans le cas des nitrènes libres, l'état triplet est plus stable que l'état singulet.¹⁸

Les nitrènes possèdent globalement la même réactivité que les carbènes, à savoir effectuer des réactions de réarrangement ou s'insérer dans une variété de liaisons chimiques. L'une des premières utilisations des nitrènes libres comme réactifs en synthèse a été la décomposition d'azotures sous action photochimique ou thermique pour synthétiser des carbazoles.^{19,20}



Cette première réaction intramoléculaire développée par le groupe de Smith permet la synthèse de plusieurs carbazoles avec des rendements allant de 71% à 100%. Cette réaction permet la fonctionnalisation de liaisons C(sp²)-H. Cependant, les premières réactions impliquant l'insertion d'un nitrène dans un lien C(sp³)-H ont été réalisées dans les années 60 par les groupes de Smolinsky (Equation 3),^{21,22} Lwowsky (Equation 4),^{23,24} Breslow (Equation 5)^{25,26} et

¹⁸ Drzaic, P. S.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3443-3446.

¹⁹ Smith, P. A. S.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2435-2437.

²⁰ Smith, P. A. S.; Clegg, J. M.; Hall, J. H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 524-529.

²¹ Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4717-4719.

²² Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108-4110.

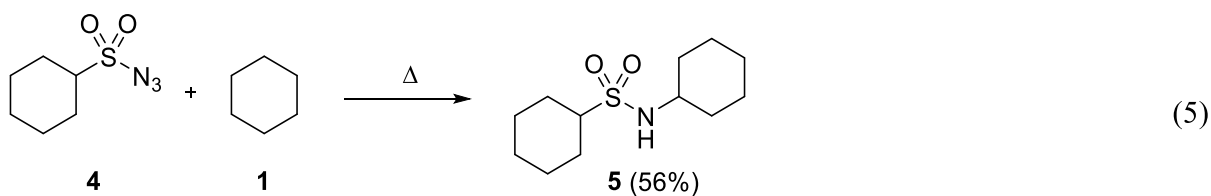
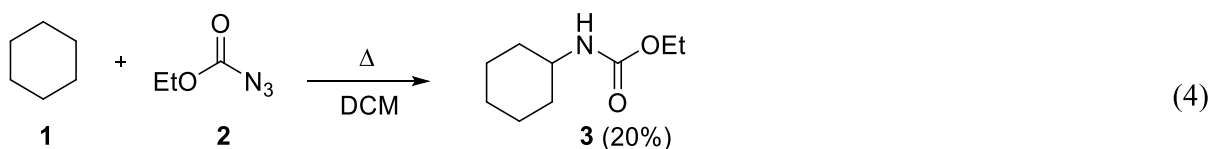
²³ Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 277-280.

²⁴ Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630-3637.

²⁵ Sloan, M. F.; Renfrow, W. B.; Breslow, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2905-2909.

²⁶ Breslow, D. S.; Sloan, M. F.; Newburg, N. R.; Renfrow, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2273-2279.

Anastassiou (Equation 6).²⁷ A partir de différents précurseurs d'azotures d'aryles (ArN_3), d'azidoformates d'alkyles (ROCON_3), d'azotures de sulfonyles (RSO_2N_3) ou de cyanoazotures (NCN_3) les différents produits d'amination ont été obtenus à travers la réactivité radicalaire des nitrènes triplets correspondants.



En général, ces réactions faites à partir de nitrènes libres ne donnent pas de bons rendements. De plus, dans le cas d'insertions sur des substrats plus complexes, des problèmes de chimiosélectivités sont souvent rencontrés (multiples produits d'insertions, compétition avec la formation d'aziridine...) dus à la grande réactivité des nitrènes libres. Malgré tout, et malgré l'essor de la chimie des nitrènes métalliques dans les années 90, quelques méthodologies ont encore récemment été développées en utilisant la réactivité des nitrènes libres.^{28,29,30,31,32} Le groupe de Pellacani est notamment le premier à avoir utilisé les *N*-sulfonyloxycarbamates

²⁷ Anastassiou, A. G., Simmons, H. E.; Marsh, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2296-2297.

²⁸ Holzinger, M., Abraham, J., Whelan, P., Graupner, R., Ley, L., Hennrich, F., Kappes, M.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8566-8580.

²⁹ Ochiai, M., Miyamoto, K., Kaneaki, T., Hayashi, S.; Nakanishi, W. *Science* **2011**, *332*, 448-451.

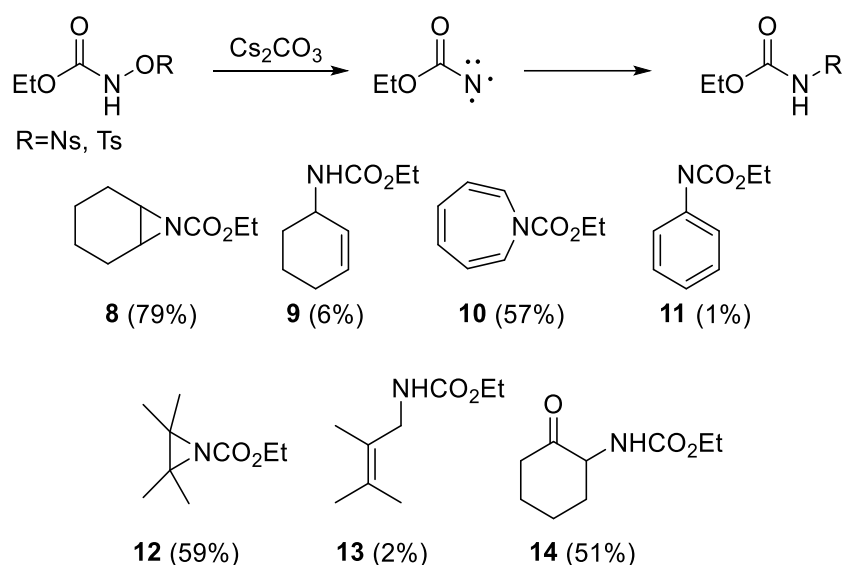
³⁰ Wang, L., Borah, A. J.; Yan, G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1353-1355.

³¹ Saikia, I., Kashyap, B.; Phukan, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2967-2969.

³² Borah, A. J.; Phukan, P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5491-5493.

comme précurseurs de nitrènes (Schéma 2).^{33,34} Le groupe utilise des *N*-nosyloxycarbamates ou des *N*-tosyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes, ainsi qu'une base inorganique (K_2CO_3 , Cs_2O_3 , CaO) pour déprotoner le précurseur. L' α -élimination permet de former le nitrène qui réagit ensuite avec différents substrats dans des réactions d'insertion C-H ou d'aziridination. Cependant, des problèmes de chimiosélectivité sont également observés, tel que déjà décrit avec les nitrènes libres (mélange d'insertion C-H et d'aziridination, avec une préférence générale pour cette dernière).

Schéma 2 : Réactivité générale des nitrènes de Pellacani



L'utilisation des nitrènes libres est donc relativement limitée en synthèse organique. Les difficultés associées à leur grande réactivité, ainsi que l'impossibilité d'influer sur la stéréochimie de telles réactions posent problèmes dans le cas de synthèses de substrats complexes. Leur utilisation a donc vite été remplacée par la démocratisation des nitrènes métalliques.

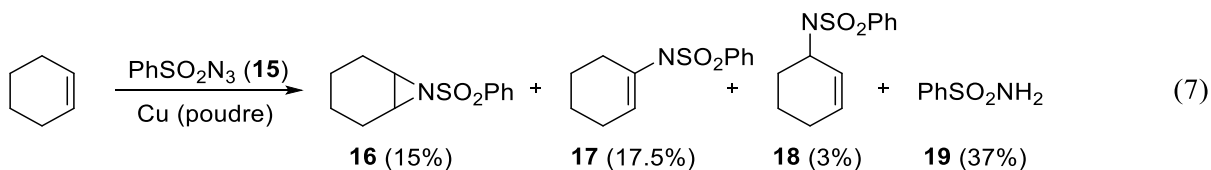
³³ Barani, M., Fioravanti, S., Antonietta Loreto, M., Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3829-3834.

³⁴ Barani, M., Fioravanti, S., Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11235-11238.

1.2.2 Les nitrènes métalliques

1.2.2.a) Premières réactions

Devant la forte réactivité des nitrènes libres, l'utilisation d'un métal de transition afin de réguler et stabiliser l'espèce réactive a été une stratégie très tôt envisagée. Le développement de plusieurs nitrènes métalliques a permis aux réactions d'amination de liens C-H d'être plus polyvalent en contrôlant plus efficacement la réactivité et la sélectivité de la réaction. Même si le développement de telles méthodes a pris son essor dans les années 90, la première méthode utilisant un nitrène métallique a été rapportée dès 1967 par le groupe de Kwart et Khan.³⁵



Le groupe utilise un azoture de benzènesulfonyl (**15**) comme précurseur, associé à du cuivre métallique pour former le nitrène correspondant. La réaction, lente (14 heures) et nécessitant un chauffage présente les mêmes problèmes que celles avec les nitrènes libres : la chimiosélectivité. Le produit principal de réaction est le sulfamate primaire **19**, résultant de l'abstraction radicalaire d'un hydrogène par le nitrène triplet. Néanmoins, les produits d'insertion ont tout de même pu être isolés. Bien que cette réactivité soit sans doute due au manque de stabilité du nitrène de cuivre formé, cela a permis d'ouvrir la voie à la découverte de multiples procédés impliquant différents nitrènes métalliques. Cette réactivité a ensuite été démontrée par les groupes de Mansuy^{36,37,38} (nitrènes de porphyrines de fer et de manganèse) et de Hay-Motherwell³⁹ (nitrène de fer).

³⁵ Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

³⁶ Mansuy, D., Battioni, P.; Mahy, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4487-4489.

³⁷ Mansuy, D., Mahy, J.-P., Dureault, A., Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161.

³⁸ Mahy, J. P., Bedi, G., Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1927-1930.

³⁹ Barton, D. H. R., Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 445.

1.2.2.b) Précurseurs de nitrènes métalliques

Quatre grandes sources de précurseurs de nitrènes métalliques sont particulièrement utilisées de nos jours (Figure 2).

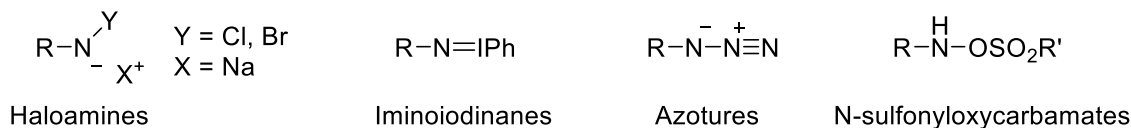


Figure 2 : Précurseurs de nitrènes métalliques

La chloramine-T (**20**) et la bromamine-T (**21**) sont les deux haloamines les plus utilisées comme sources de nitrènes métalliques (Figure 3). Bien que ces réactifs soient connus depuis longtemps et que la chloramine-T soit commercialement disponible, ces précurseurs figurent parmi les moins utilisés.

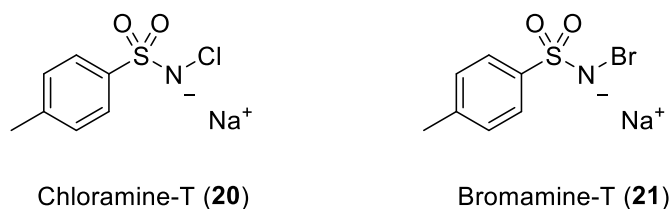
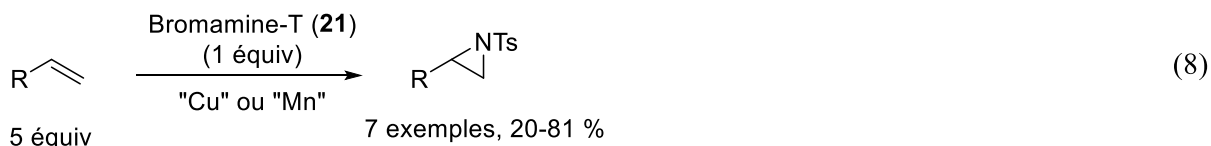


Figure 3 : Chloramine-T (**20**) et Bromamine-T (**21**)

L'utilisation des haloamines dans les réactions d'amination de liaisons C-H ne date que de quelques années et reste sous utilisées.^{39,40,41} Le groupe de Chanda a notamment utilisé la réactivité de la bromamine-T (**21**) pour effectuer des réactions d'aziridination catalysées par un complexe de cuivre (CuCl) ou de manganèse (manganèse supporté).^{42,43}



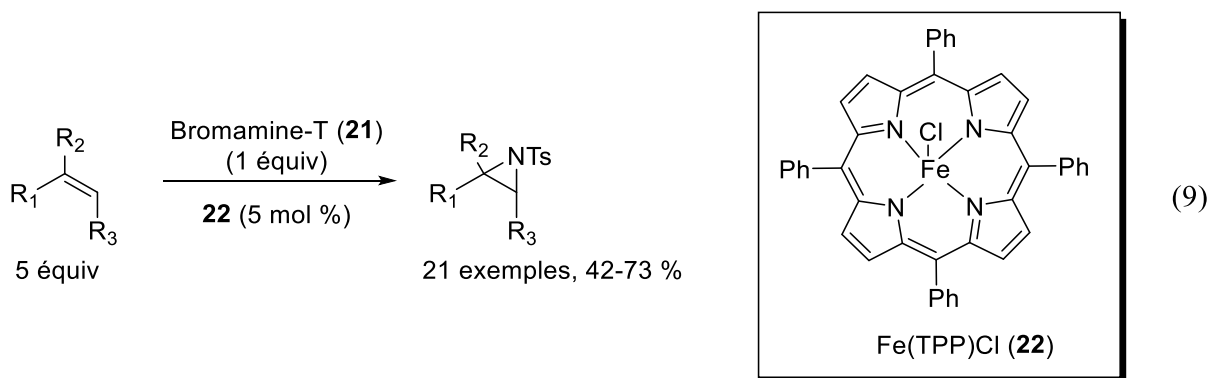
⁴⁰ Albone, D. P., Aujla, P. S., Challenger, S.; Derrick, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-9571.

⁴¹ Barman, D. N., Liu, P., Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404-3412.

⁴² Vyas, R., Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4715-4716.

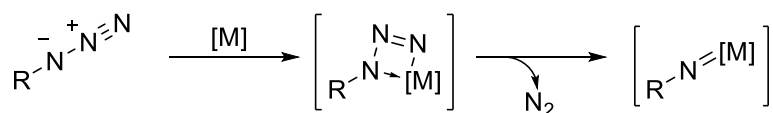
⁴³ Vyas, R., Chanda, B. M., Belhekar, A. A., Patel, D. R., Ram, R. N.; Bedekar, A. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 237-241.

La même réactivité a été exploitée par le groupe de Zhang en utilisant cette fois un catalyseur de porphyrine de fer (Equation 9).⁴⁴ Malgré le fait que les haloamines ne génèrent en tant que sous-produits que des sels (NaCl et NaBr), ces réactifs restent peu utilisés sans doute à cause du fait que leur utilisation est limitée aux dérivés d'arylsulfonyles.



Les azotures, comme vu dans les paragraphes précédents, sont les premières sources de nitrènes à avoir été utilisées. De nombreuses sources commerciales différentes sont disponibles et leur préparation en laboratoire est relativement aisée. Ils figurent parmi les sources de nitrènes présentant de nombreux avantages. En effet, le seul sous-produit généré est le N₂, ce qui en fait une classe de réactifs particulièrement vert (Schéma 3). Toutefois, leur utilisation pour former des nitrènes métalliques était pourtant relativement limitée jusqu'à il y a une dizaine d'années, où les méthodologies les utilisant se sont alors multipliées.^{45,46}

Schéma 3 : Décomposition d'un azoture en nitrène métallique



Les iminoiodinanes sont la classe de précurseurs de nitrènes les plus utilisés. Jusqu'au début des années 2000, les iminoiodinanes étaient préparés et isolés avant leur utilisation dans

⁴⁴ Vyas, R.; Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907-1910.

⁴⁵ Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899-1909.

⁴⁶ Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117-129.

les réactions d'insertion. Puis les groupes de Che⁴⁷ et Du Bois⁴⁸ ont indépendamment rapporté une méthode de préparation *in situ* des iminoiodinanes en oxydant un dérivé d'amine avec du (diacétoxyiodo)benzène ou de iodosobenzène directement dans le milieu réactionnel. Cette avancée a permis d'élargir l'étendue réactionnelle des iminoiodinanes de façon importante, puisque seuls quelques composés étaient alors suffisamment stables pour être isolés et stockés (Figure 4). De plus, cela a permis d'ouvrir la voie à l'utilisation des iminoiodinanes pour les réactions d'insertions intramoléculaires.

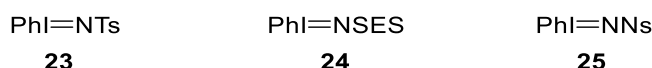
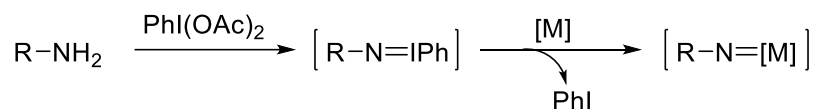


Figure 4 : Iminoiodinanes stables

Le principal inconvénient des iminoiodinanes, en comparaison avec les autres précurseurs plus verts, est la formation stoechiométrique d'iodobenzène comme sous-produit (Schéma 4).

Schéma 4 : Formation de nitrène à partir d'iminoiodinanes



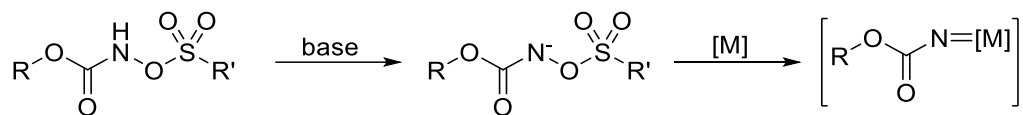
Les *N*-sulfonyloxycarbamates constituent la dernière classe de précurseurs de nitrènes couramment utilisés. Utilisé principalement par notre groupe de recherche,⁴⁹ cette classe de précurseurs mime la réactivité des azotures en remplaçant le groupe partant N₂ par un groupement sulfonate (mésylate, tosylate, nosylate...). C'est une classe de réactifs stables dont le sous-produit est un sel. Le nitrène est formé par déprotonation de l'espèce de départ par une base puis une α -élimination provoquant le départ du groupement sulfonate (Schéma 5).

⁴⁷ Yu, X.-Q., Huang, J.-S., Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236.

⁴⁸ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.

⁴⁹ Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230.

Schéma 5 : Formation d'un nitrène à partir de *N*-sulfonyloxycarbamates



1.2.3 Principales contributions dans l'utilisation des nitrènes métalliques.

1.2.3.a) Méthodologies non stéréosélectives

Avant le développement de la synthèse *in situ* des iminoiodinanes début 2000,^{47,48} peu de méthodes générales sur l'utilisation des iminoiodinanes avaient été rapportées. Plusieurs groupes avaient développés des méthodologies permettant des réactions d'aziridination et d'insertion en utilisant différents métaux de transition, notamment des complexes de cuivre,^{40,50,51,52} de ruthenium^{53,54} et de rhodium.^{55,56} Le groupe d'Evans a par exemple développé une méthodologie utilisant des complexes de cuivre dès 1991 pour réaliser efficacement des réactions d'aziridinations (Schéma 6). En utilisant du (*N*-(*p*-toluenesulfonyl)imino)-phenyliodinane (**23**) comme source de nitrène, le groupe d'Evans obtient les produits désirés avec d'excellents rendements, même si la réactivité des substrats aliphatiques a tendance à être moins élevée que celle des composés plus activés.

⁵⁰ Evans, D. A., Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746.

⁵¹ Knight, J. G.; Muldowney, M. P. *Synlett* **1995**, *1995*, 949-951.

⁵² Kohmura, Y., Kawasaki, K.-i.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, *1997*, 1456-1458.

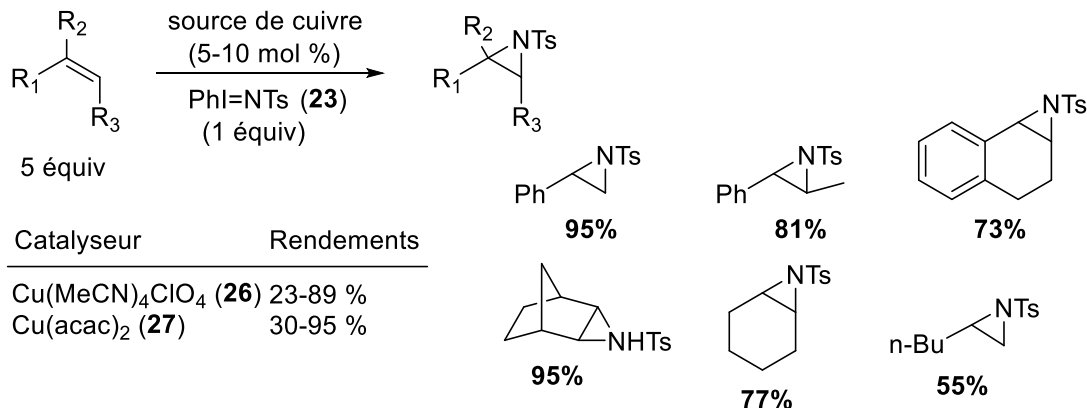
⁵³ Au, S.-M., Zhang, S.-B., Fung, W.-H., Yu, W.-Y., Che, C.-M.; Cheung, K.-K. *Chem. Commun.* **1998**, 2677-2678.

⁵⁴ Au, S.-M., Huang, J.-S., Yu, W.-Y., Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132.

⁵⁵ Müller, P., Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548.

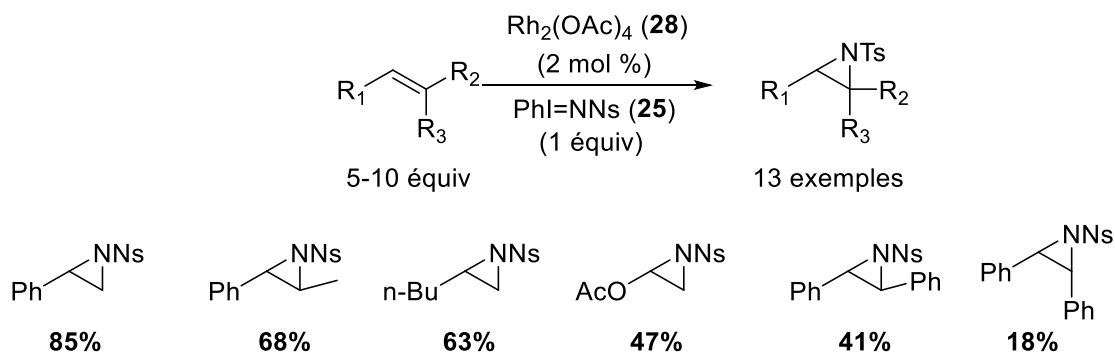
⁵⁶ Mueller, P., Baud, C.; Naegeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 597-601.

Schéma 6 : Méthodologie d'Evans



En 1996, le groupe de M\u00fcller a d\u00e9velopp\u00e9 la premi\u00e8re m\u00e9thodologie utilisant des dim\u00e8res de rhodium comme catalyseur pour effectuer des r\u00e9actions d'aziridination.⁵⁵ Comme dans le cas du groupe d'Evans, une source d'iminoiodinane stable (PhI=NNs (**25**)) a \u00e9t\u00e9 choisie pour effectuer la r\u00e9action d'insertion avec des r\u00e9activit\u00e9s similaires (Sch\u00e9ma 7).

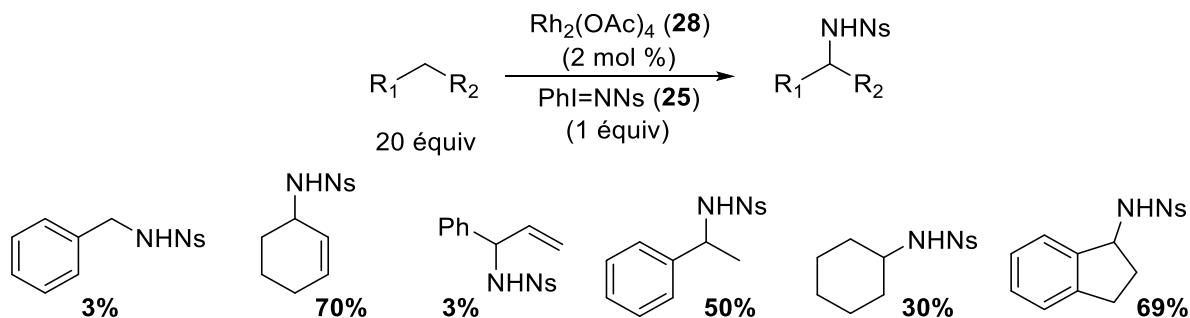
Sch\u00e9ma 7 : M\u00e9thodologie de M\u00fcller



Au niveau des r\u00e9sultats, la m\u00e9thode pr\u00e9sente \u00e9galement des similitudes avec celle d'Evans. Les substrats o\u00f9 l'alc\u00e8ne est le plus riche en \u00e9lectrons r\u00e9agissent le mieux, et la r\u00e9action fonctionne plus ou moins bien selon la st\u00e9r\u00e9ochimie des alc\u00e8nes consid\u00e9r\u00e9s. Le m\u00eame proc\u00e9d\u00e9 a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 pour un processus intermol\u00e9culaire d'amination de liens C-H.⁵⁷ La r\u00e9action d'amination se heurte toutefois \u00e0 des probl\u00e8mes de chimios\u00e9lectivit\u00e9 lorsqu'une fonction alc\u00e8ne ou que plusieurs positions activ\u00e9es sont pr\u00e9sentes sur le substrat d'int\u00e9r\u00eat (Sch\u00e9ma 8).

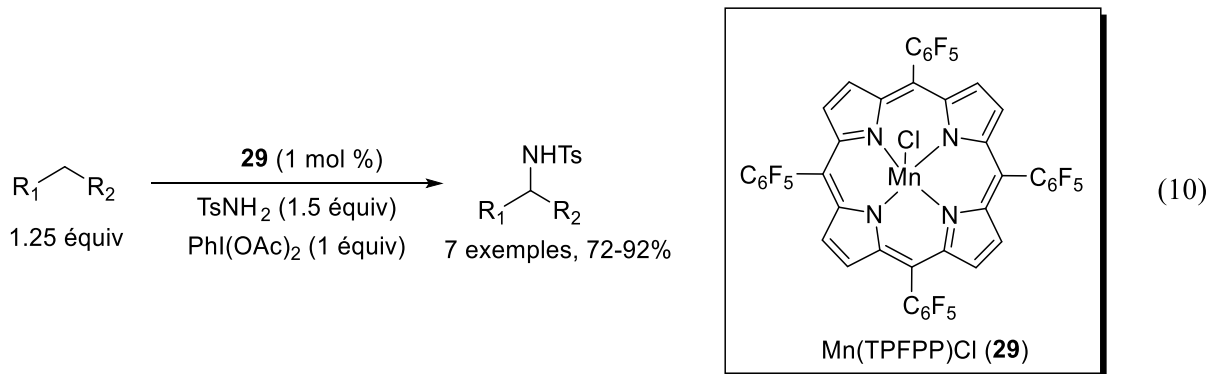
⁵⁷ N\u00e4geli, I., Baud, C., Bernardinelli, G., Jacquier, Y., Moraon, M.; M\u00fcllet, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087-1105.

Schéma 8 : Amination intermoléculaire de Müller

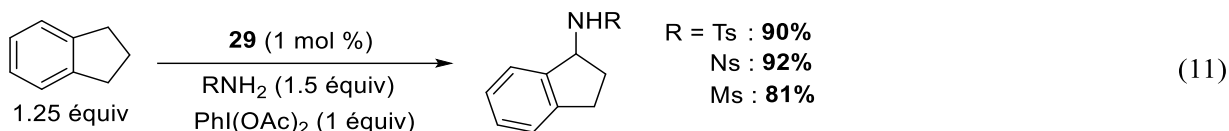


Bien que la réaction requiert un large excès de substrat pour donner des rendements acceptables, cette méthodologie est la première à avoir utilisé un dimère de rhodium pour effectuer une réaction d'amination de lien C-H.

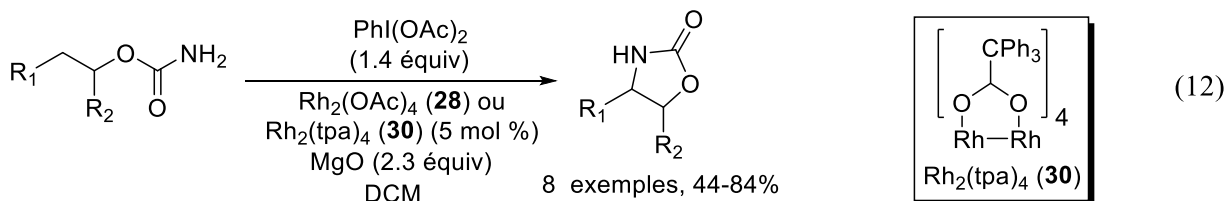
Comme précisé précédemment, la chimie des iminoiodinanes a pris son essor avec les papiers fondateurs de Che en 2000 et Du Bois en 2001.^{47,48} Che a utilisé un complexe de porphyrine de ruthénium ou de manganèse (le complexe de manganèse **29** s'est révélé globalement plus actif que celui de ruthénium) (Equation 10).



Contrairement à la plupart des méthodologies qui utilisaient jusqu'à alors un large excès de substrat, cette méthode est l'une des premières à utiliser le substrat dans les mêmes quantités que l'agent d'amination. Les produits d'amination sont synthétisés dans les mêmes proportions avec la génération *in situ* de l'iminoiodinane que lorsque celui-ci est préparé préalablement à la réaction d'insertion. La réaction possède également une excellente sélectivité, et afin de démontrer l'intérêt de la préparation *in situ* de l'iminoiodinane, la réaction peut être faite avec différents groupements sur l'amine (Equation 11).



S'appuyant ensuite sur le protocole de Müller et collaborateurs, le groupe de Che a ensuite utilisé la génération *in situ* d'iminoiodinanes pour effectuer des réactions d'aziridinations intramoléculaires catalysées par un dimère de rhodium.⁵⁸ Dernièrement, il a été démontré que les catalyseurs de porphyrines de ruthénium possède une activité catalytique intéressante dans de nombreuses applications différentes, incluant la chimie des carbènes et nitrènes,⁵⁹ et les diverses améliorations apportées au système de Che permettent désormais d'utiliser leur catalyseur avec des charges aussi basses que 0.05 mol%.⁶⁰ A la même époque que Che, le groupe de Du Bois a proposé la même approche pour la synthèse d'oxazolidinones en associant directement dans le milieu réactionnel le carbamate primaire de départ avec une source d'iode hypervalent pour former *in situ* l'espèce iminoiodinane (Equation 12).⁴⁸



Les iminoiodinanes n'étant jusqu'à alors que relativement stables que lorsqu'ils étaient associés à des sulfamates, il s'agit ici de la première utilisation de ceux-ci avec des carbamates. A la suite de la découverte d'une espèce de rhodium plus stable dans les conditions réactionnelles utilisées, le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**31**),⁶¹ (Figure 5) le groupe de Du Bois a rapporté l'utilisation de ce catalyseur dans des réactions intramoléculaires pour la synthèse de divers

⁵⁸ Liang, J. L., Yuan, S. X., Chan, P. W.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507-4510.

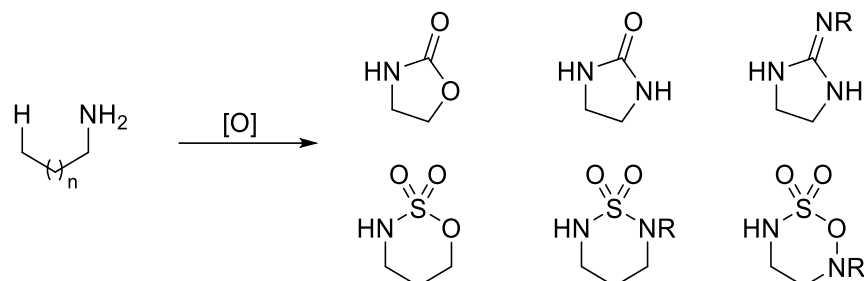
⁵⁹ Che, C. M., Lo, V. K., Zhou, C. Y.; Huang, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950-1975.

⁶⁰ Chan, K. H., Guan, X., Lo, V. K.; Che, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2982-2987.

⁶¹ Espino, C. G., Fiori, K. W., Kim, M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379.

motifs d'intérêts, en utilisant comme précurseurs des sulfamates,^{62,63,64,65,66,67} des urées, des guanidines,⁶⁸ ou des sulfamides (Schéma 9).⁶⁹

Schéma 9 : Réactivité générale de l'amination de liens C-H par le groupe Du Bois



La différence de taille des cycles synthétisés (cycle à 5 membres pour un carbamate, cycle à 6 membres pour un sulfamate) est imputée à la différence de longueur des liaisons chimiques entre les atomes de carbones, de soufre et d'azote.⁶² La robustesse du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**31**) est attribuée à la conformation plus rigide du catalyseur, chaque ligands possédant deux groupements carboxylates et se liant donc deux fois au dimère de rhodium (Figure 5).

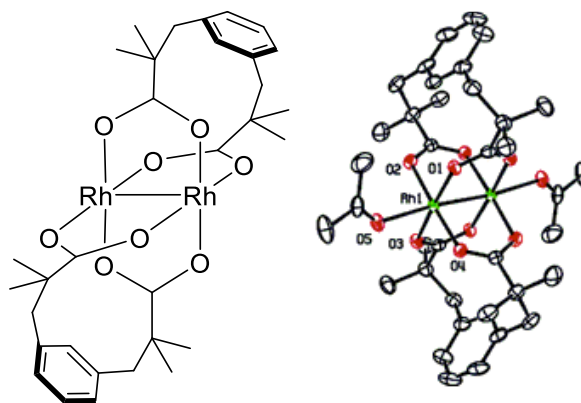


Figure 5 : Structure et rayons-X du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**31**)

⁶² Espino, C. G., Wehn, P. M., Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936.

⁶³ Fleming, J. J., Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028-2029.

⁶⁴ Williams Fiori, K., Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349-4352.

⁶⁵ Guthikonda, K., Wehn, P. M., Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331-11342.

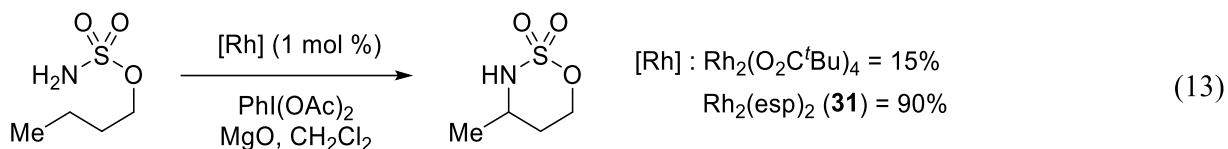
⁶⁶ Olson, D. E.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248-11249.

⁶⁷ Olson, D. E., Maruniak, A., Malhotra, S., Trost, B. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3336-3339.

⁶⁸ Kim, M., Mulcahy, J. V., Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076.

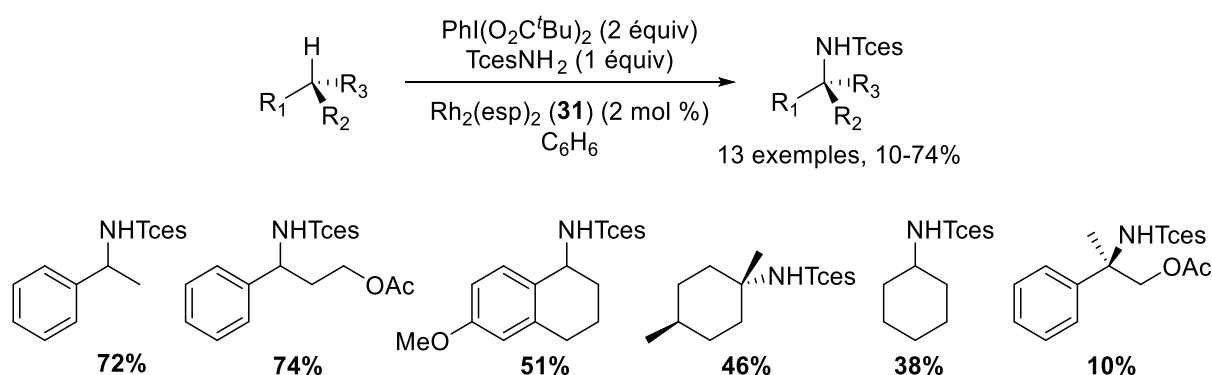
⁶⁹ Kurokawa, T., Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777-2779.

L'utilisation de cette nouvelle espèce de rhodium plus réactive permet notamment d'effectuer efficacement les réactions d'amination sur des substrats aliphatiques, jusqu'alors peu réactifs (Equation 13).⁶¹



En 2007, Du Bois a étendu sa méthodologie aux réactions d'amination intermoléculaire.⁷⁰ En utilisant un précurseur trichloroéthylsulfamate (TcesNH₂) qui s'est révélé être le plus efficace, le groupe est capable d'installer une fonction sulfamate préférentiellement sur les liaisons C-H les plus activées des substrats considérés (Schéma 10).

Schéma 10 : Amination intermoléculaire de Du Bois

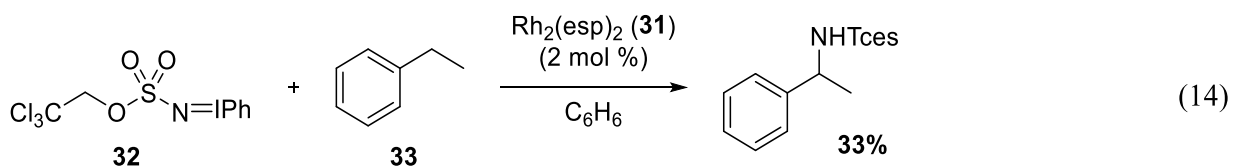


La réaction fonctionne bien pour les réactions benzyliques peu encombrées. En revanche, des problèmes de réactivité sont observés lorsque l'amination se fait sur une position aliphatique ou particulièrement encombrée, donnant de faibles rendements. Les essais sur des substrats énantiopurs ont également montré que la réaction était stéréospécifique, laissant envisager un mécanisme passant par un nitrène singulet.

Il est à noter que dans cette méthodologie la source d'iode hypervalent est utilisée en excès par rapport à la source d'amine. Bien que la raison évoquée soit la faible solubilité des réactifs d'iodes hypervalents dans les solvants organiques, une réaction contrôle effectuée par

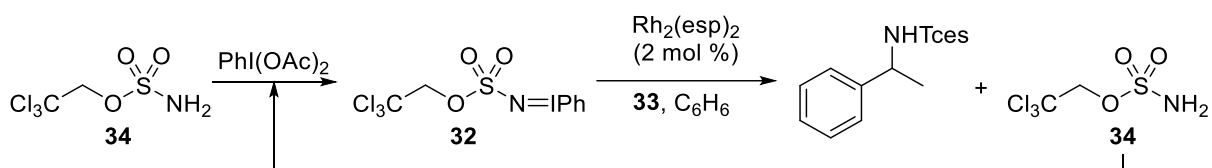
⁷⁰ Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-568.

Du Bois en employant l'espèce iminoiodinane **32** préformée a donné un rendement bien plus faible qu'en utilisant le protocole « *in situ* » (Equation 14).



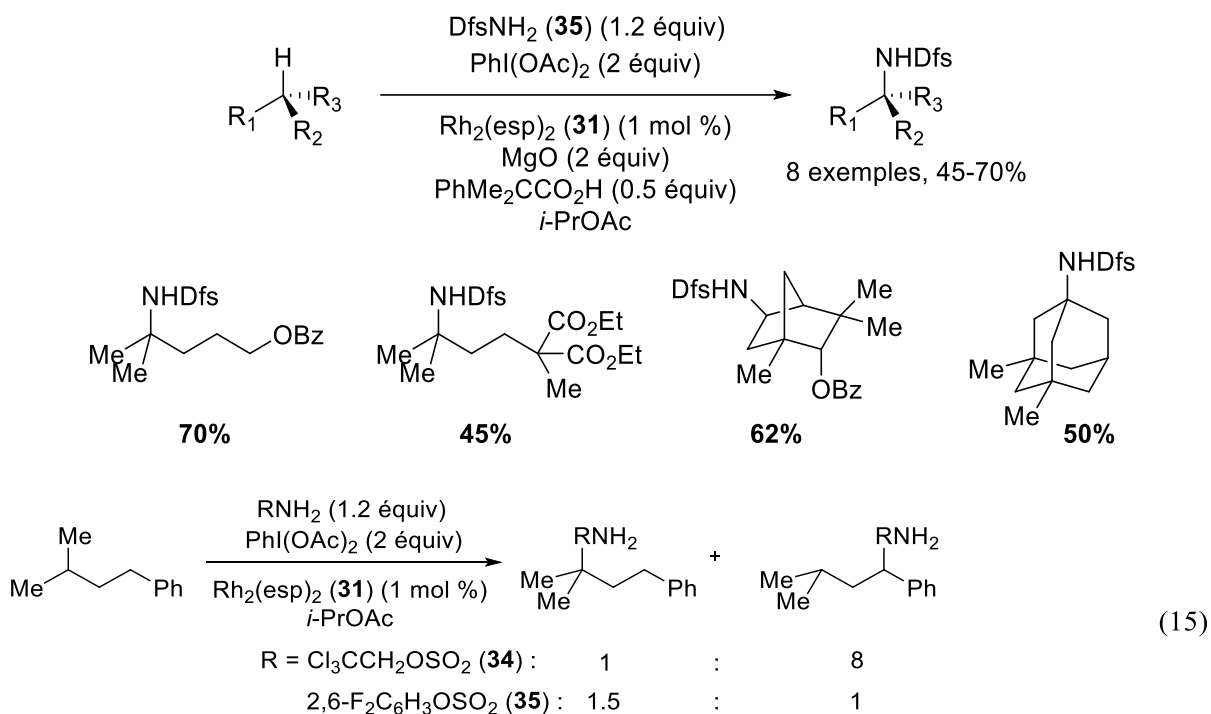
Le produit d'insertion est en effet isolé avec 33% de rendement, comparativement aux 72% en générant l'iminoiodinane **32** *in situ*. Ceci reflète une autre « force » de la génération *in situ* de l'espèce intermédiaire puisque le produit secondaire de cette réaction est l'abstraction radicalaire d'hydrogène par le nitrene métallique, redonnant l'espèce sulfamate primaire **34** de départ. En mettant un excès d'iode hypervalent, le sulfamate **34** reformé peut être réintroduit dans le cycle catalytique et ainsi améliorer les rendements (Schéma 11).

Schéma 11 : Recyclage des sulfamates primaires avec un excès de PhI(OAc)₂



En utilisant le 2,6-difluorophenylsulfamate (DfsNH₂) (**35**), il est possible de réaliser des réactions d'amination sur des substrats aliphatiques de façon plus efficace qu'avec l'amine TcesNH₂ (**34**) (Schéma 12). Les produits d'amination sont obtenus avec des rendements moyens, mais la réactivité du DfsNH₂ (**35**) par rapport à TcesNH₂ (**34**) est plus que doublée. L'ajout d'une quantité sous-stoechiométrique d'acide dans la réaction permet selon les auteurs d'augmenter l'activité du catalyseur en évitant sa dégradation. L'efficacité de ce nouveau réactif d'amination se situe également au niveau de la chimiosélectivité de la réaction puisqu'il s'agit du seul à favoriser une insertion sur un carbone tertiaire plutôt que benzylique, bien qu'un mélange de produits soit obtenu (Equation 15). La déprotection du groupement Dfs se fait facilement par chauffage dans un mélange eau/acétonitrile en présence d'acide trifluoroacétique.

Schéma 12 : Amination intermoléculaire aliphatique de Du Bois



Le problème de la chimiosélectivité a été étudié plus en profondeur par le groupe de Du Bois en collaboration avec le groupe de Sigman pour montrer qu'en augmentant l'électrophilie du réactif de départ en ajoutant des halogènes, la sélectivité pour une position benzylique dans des réactions de compétition était d'autant plus favorisée.⁷¹

La méthodologie développée par Du Bois (génération *in situ* d'iminoiodinane + Rh₂(esp)₂ (31)) reste à ce jour l'une des plus utilisées pour la réaction d'amination de liaison C-

⁷¹ Bess, E. N., DeLuca, R. J., Tindall, D. J., Oderinde, M. S., Roizen, J. L., Du Bois, J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5783-5789.

H.^{72,73,74} De nombreux groupes, notamment ceux de Berry,^{75,76,77,78,79} Blakey,^{80,81,82,83} ou Schomaker^{84,85,86} ont étudié l'étendue réactionnelle et la réactivité de cette espèce de rhodium dans différents systèmes catalytiques. Au-delà des dimères de rhodium, de nombreux complexes métalliques ont été utilisés afin de réaliser des réactions d'amination (Figure 6).⁸⁷

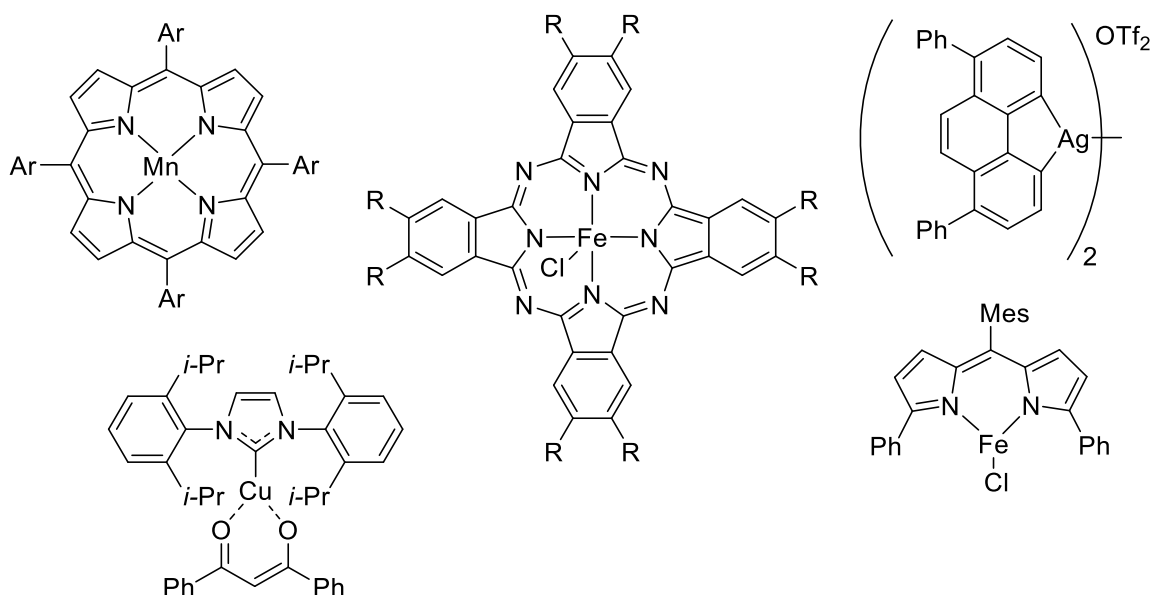


Figure 6 : Exemples de catalyseurs pour la formation de nitrènes métalliques

⁷² Du Bois, J. D. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 758-762.

⁷³ Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911-922.

⁷⁴ Louillat, M. L.; Patureau, F. W. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 901-910.

⁷⁵ Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5827-5832.

⁷⁶ Berry, J. F. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 700-713.

⁷⁷ Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12097-12099.

⁷⁸ Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 562-568.

⁷⁹ Warzecha, E.; Berto, T. C.; Berry, J. F. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 8817-8824.

⁸⁰ Thornton, A. R.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5020-5021.

⁸¹ Thornton, A. R.; Martin, V. I.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2434-2435.

⁸² Stoll, A. H.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2108-2109.

⁸³ Stoll, A. H.; Blakey, S. B. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 112-116.

⁸⁴ Boralsky, L. A.; Marston, D.; Grigg, R. D.; Hershberger, J. C.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1924-1927.

⁸⁵ Grigg, R. D.; Rigoli, J. W.; Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 280-283.

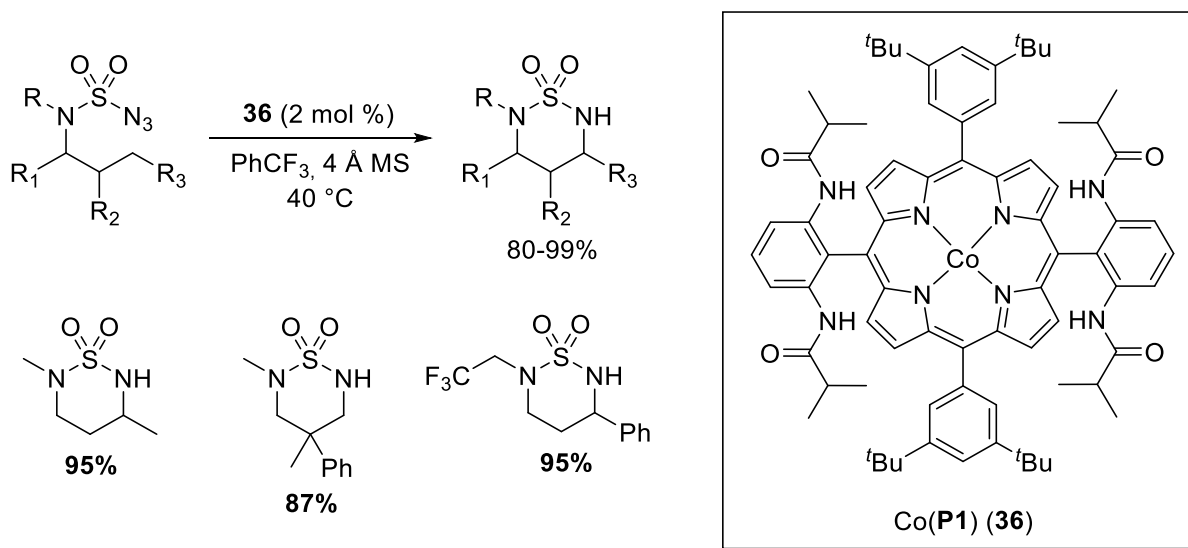
⁸⁶ Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238-17241.

⁸⁷ Pour un chapitre de livre traitant des différents nitrènes métalliques : Che, C. M.; Lo, V. K. Y.; Zhou, C. Y. *Comprehensive Organic Synthesis II, Volume 7* Elsevier, **2014**, 26-85

Des différentes méthodes non stéréosélectives existantes, très peu utilisent un azoture comme précurseur de nitrène, leur préférant en général les iminoiodinanes. On peut toutefois citer le groupe de Zhang qui a rapporté le complexe de cobalt **36** associé à différentes sources d'azotures.^{88,89,90,91,92} Ce groupe a notamment développé un ligand porphyrine incorporant des fonctions amides stabilisant l'intermédiaire réactif par formation de pont hydrogène, améliorant la réactivité générale du système catalytique. Cette stabilité permet par exemple d'effectuer des aminations intramoléculaires aliphatiques avec d'excellents rendements (Schéma 13).

Le même protocole peut être appliqué à des substrats ayant des groupements électroattracteurs, toujours avec la même efficacité.⁹² La réaction a également l'avantage d'être très sélective vis-à-vis de la chimiosélectivité de l'insertion dans un lien C(sp³)-H ou un alcène, favorisant quasi exclusivement la réaction d'amination de lien C-H plutôt que de former l'aziridine.⁹³

Schéma 13 : Amination intramoléculaire aliphatique de Zhang



⁸⁸ Harden, J. D., Ruppel, J. V., Gao, G. Y.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4644-4646.

⁸⁹ Lu, H., Jiang, H., Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10192-10196.

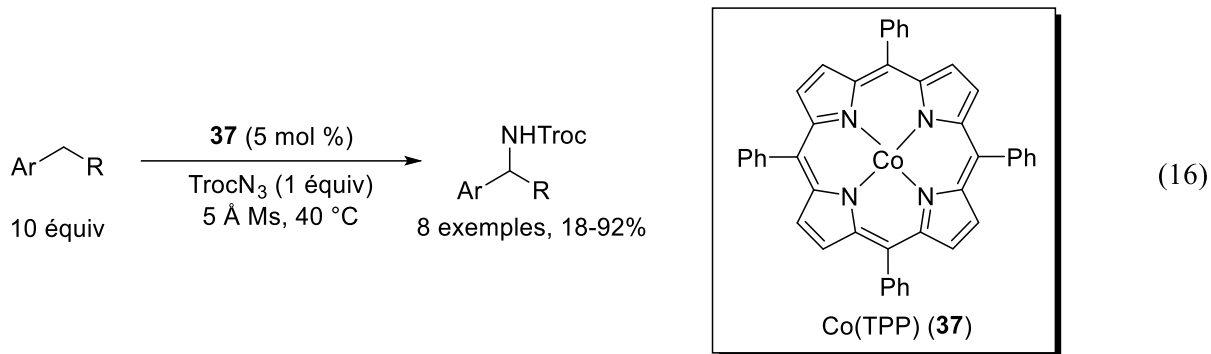
⁹⁰ Lu, H., Subbarayan, V., Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 389-393.

⁹¹ Lu, H., Tao, J., Jones, J. E., Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1248-1251.

⁹² Lu, H., Hu, Y., Jiang, H., Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158-5161.

⁹³ Lu, H., Jiang, H., Hu, Y., Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2361.

Le groupe de Zhang a également réalisé des insertions intermoléculaires en utilisant cette fois l'azoture de trichloroéthylcarbamate (TrocN₃) comme source de nitrene.⁹⁰ Cependant le substrat est utilisé en large excès.



1.2.3.b) Méthodologies stéréosélectives

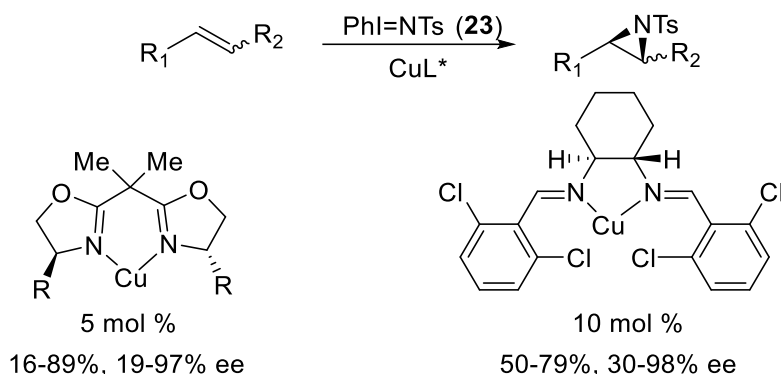
Les premières méthodes stéréosélectives relatives à l'utilisation des nitrenes métalliques comme outil d'amination ont été rapportées par les groupe d'Evans et Jacobsen pour la synthèse d'aziridines.^{94,95,96} Les deux groupes ont tiré parti de la réactivité des nitrenes de cuivre en y associant un ligand bisoxazoline dans le cas d'Evans et un ligand salen dans le cas de Jacobsen. Les deux méthodes donnent des résultats variables, mais peuvent donner d'excellentes énantiosélectivités dans certains cas (Schéma 14).

⁹⁴ Evans, D. A., Faul, M. M., Bilodeau, M. T., Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.

⁹⁵ Evans, D. A., Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.

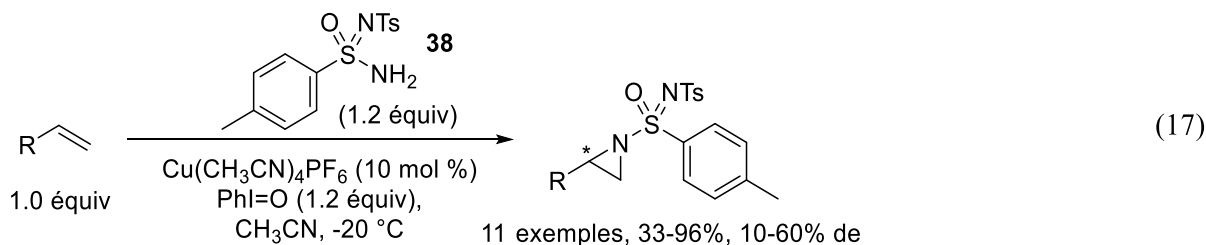
⁹⁶ Li, Z., Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.

Schéma 14 : Aziridinations énantiosélectives d'Evans et Jacobsen



La méthode de Jacobsen a été améliorée en 2006 par le groupe de Ding⁹⁷ qui a légèrement modifié le ligand du catalyseur de cuivre pour obtenir cette fois des excès énantiomériques en moyenne supérieurs à 90%. La méthodologie développée par Evans et Jacobsen a été employée par le groupe de Dodd et Dauban en 2001 en employant cette fois la méthode de génération *in situ* des iminoiodinanes pour réaliser notamment des réactions d'aziridinations intramoléculaires.^{98,99}

Le même groupe a également rapporté une méthode diastéréosélective d'aziridination en utilisant comme réactif le sulfonimidamide chiral **38** (développé également par le groupe de Malacria).^{100,101} La réaction donne des rendements de moyens à excellents mais la sélectivité de la réaction est assez faible (jusqu'à 60% d'excès diastéréoisomérique) (Equation 17).



⁹⁷ Wang, X.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4568-4575.

⁹⁸ Dauban, P., Sanière, L., Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.

⁹⁹ Dauban, P., Dodd, R., Estéoule, A., Durán, F.; Retailleau, P. *Synthesis* **2007**, *2007*, 1251-1260.

¹⁰⁰ Leca, D., Toussaint, A., Mareau, C., Fensterbank, L., Lacote, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3573-3575.

¹⁰¹ Di Chenna, P. H., Robert-Peillard, F., Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503-4505.

En quête de méthodes plus générales et plus sélectives, d'autres métaux ont également été employés pour effectuer des réactions d'aziridinations stéréosélectives. On peut citer le système du groupe de Zhang utilisant le complexe de cobalt **39**,^{102,103} ou encore l'utilisation de complexes de porphyrines de ruthénium **40** ou de manganèse,^{104,105} de complexes salen de ruthénium **41**,^{106,107,108} ou de dimères de rhodium chiraux **42** (Figure 7).^{56,109,110}

Pour les réactions d'amination de liens C-H inter- et intramoléculaires, les méthodes de synthèse stéréosélectives efficaces sont relativement peu nombreuses. Les premiers essais effectués par le groupe de Müller en utilisant un ligand chiral sur un dimère de rhodium ont été insatisfaisants (excès énantiomérique maximum de 66% en utilisant du Rh₂[(S)-nttl]₄ (**43**)).^{111,112} Le même dimère de rhodium chiral a été utilisé par le groupe de Dodd et Dauban associé au réactif sulfonimidamide chiral **38** pour une réaction d'insertion diastéréosélective avec de meilleurs résultats (Schéma 15).¹¹³

¹⁰² Jones, J. E., Ruppel, J. V., Gao, G. Y., Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-7265.

¹⁰³ Subbarayan, V., Ruppel, J. V., Zhu, S., Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2009**, 4266-4268.

¹⁰⁴ Liang, J.-L., Huang, J.-S., Yu, X.-Q., Zhu, N.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-1572.

¹⁰⁵ Liang, J.-L., Yuan, S.-X., Huang, J.-S., Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465-3468.

¹⁰⁶ Omura, K., Murakami, M., Uchida, T., Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355.

¹⁰⁷ Kawabata, H., Omura, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1571-1574.

¹⁰⁸ Kawabata, H., Omura, K., Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 248-256.

¹⁰⁹ Liang, J.-L., Yuan, S.-X., Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920.

¹¹⁰ Fruit, C., Robert-Peillard, F., Bernardinelli, G., Müller, P., Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3484-3487.

¹¹¹ Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1019-1026.

¹¹² Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1607-1615.

¹¹³ Liang, C., Robert-Peillard, F., Fruit, C., Muller, P., Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641-4644.

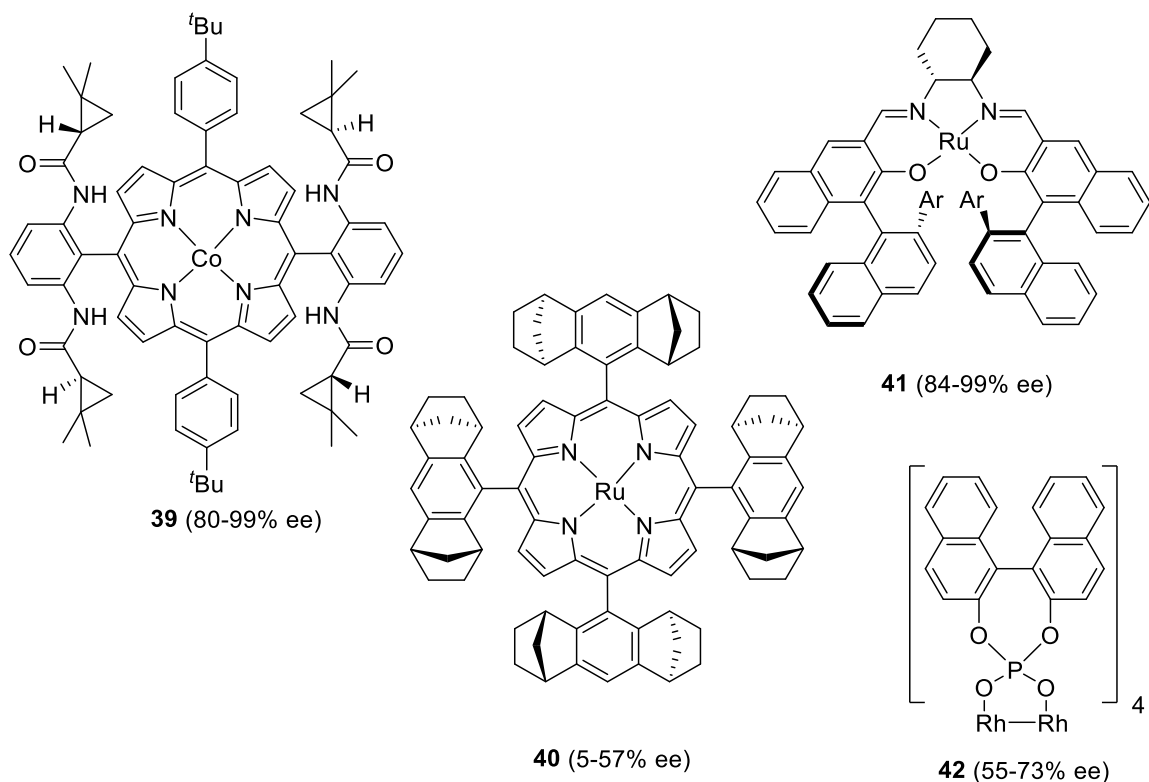
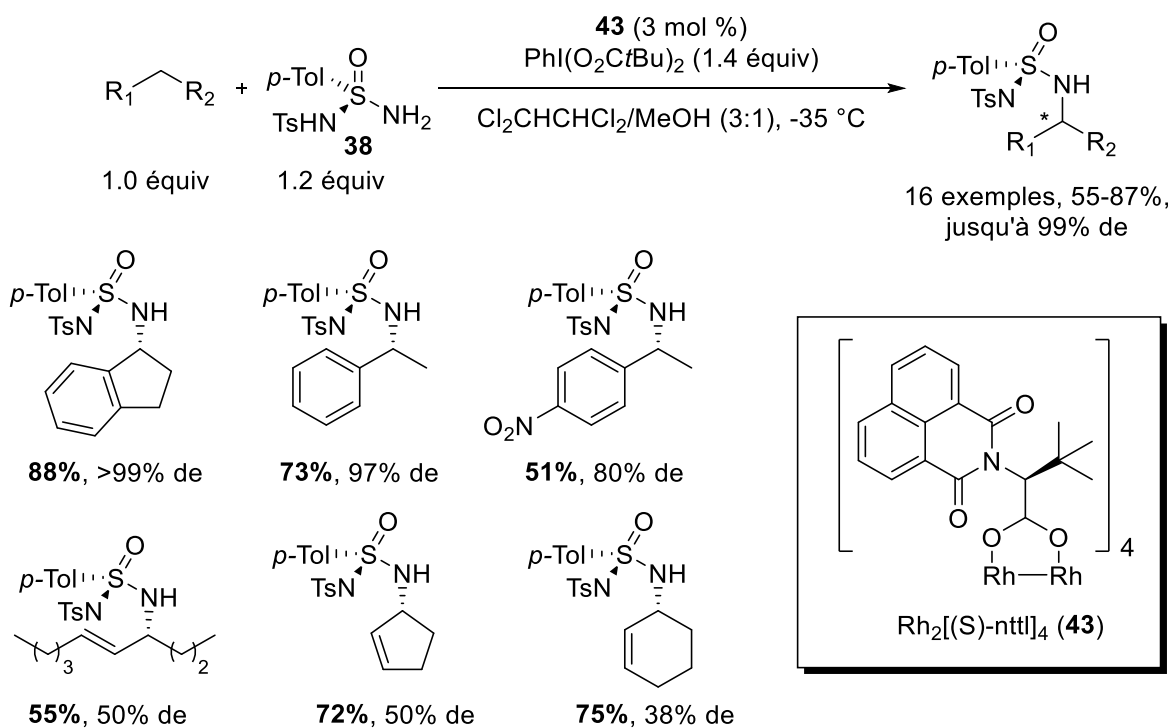


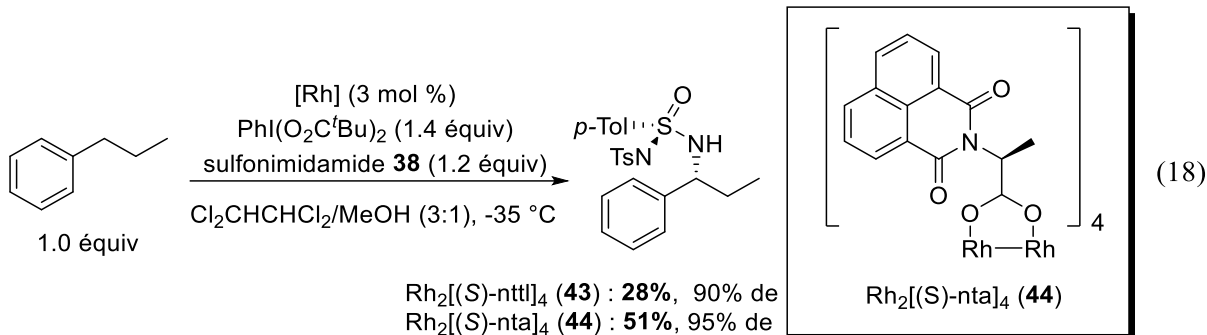
Figure 7 : Exemples de catalyseurs chiraux pour la réaction d'aziridination

Schéma 15 : Amination intermoléculaire diastéréosélective de Dodd et Dauban.



Les réactions d'insertions donnent d'excellents rendements et une très bonne sélectivité sur les positions benzyliques. La réactivité diminue sur les positions les moins riches en électrons. De la même manière, les insertions sur les positions allyliques aliphatiques ne permettent d'isoler le produit désiré qu'avec des rendements modérés et une faible sélectivité. De plus, les conditions de déprotection pour obtenir l'amine libre sont relativement dures. En effet, du naphthalimide de sodium est nécessaire pour cliver le groupement chiral de l'amine.

Ces conditions ont par la suite été améliorées en remplaçant l'acide aminé de départ dans la synthèse du catalyseur.^{114,115,116} En remplaçant la *t*-leucine par l'alanine sur le catalyseur, le groupe *n*'a constaté aucune baisse de la sélectivité. Sur les substrats plus encombrés, le rendement a même été amélioré (Equation 18).



Le groupe d'Hashimoto a développé un autre système catalytique de rhodium basé sur un noyau phthaloyle plutôt que naphthaloyle (Figure 8).¹¹⁷ Le noyau phthaloyle peut facilement être substitué par divers halogènes afin d'augmenter le caractère électrophile du centre métallique.

¹¹⁴ Liang, C., Collet, F., Robert-Peillard, F., Muller, P., Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350.

¹¹⁵ Collet, F., Lescot, C., Liang, C.; Dauban, P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10401-10413.

¹¹⁶ Lescot, C., Darses, B., Collet, F., Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232-7240.

¹¹⁷ Yamawaki, M., Tsutsui, H., Kitagaki, S., Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561-9564.

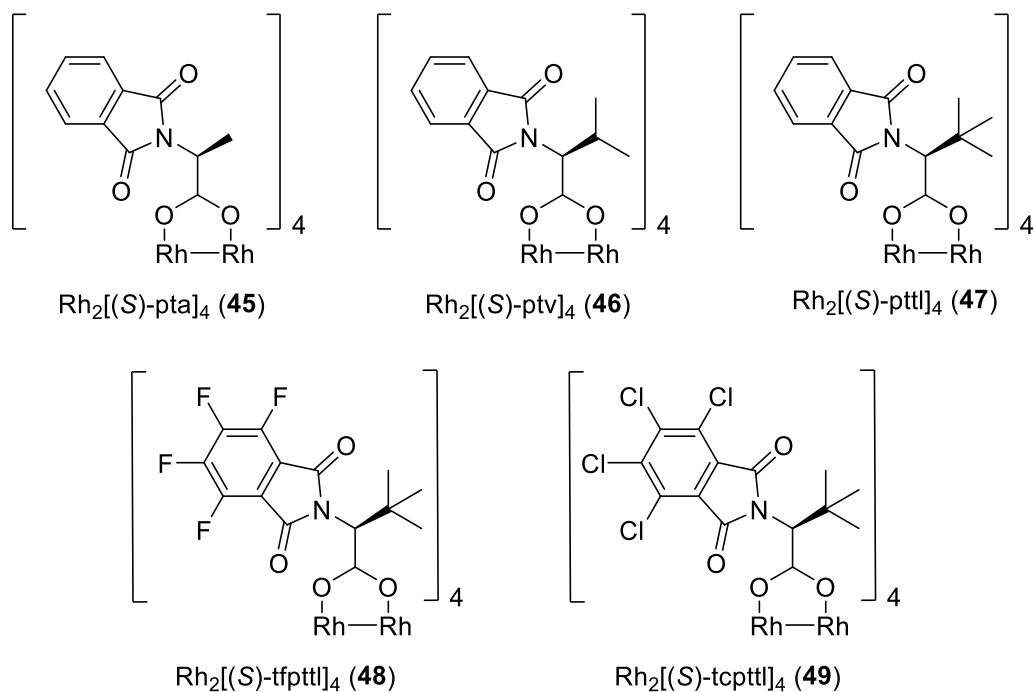
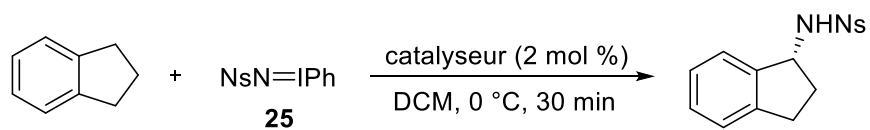


Figure 8 : Dimères de rhodium basés sur un noyau phtaloyle

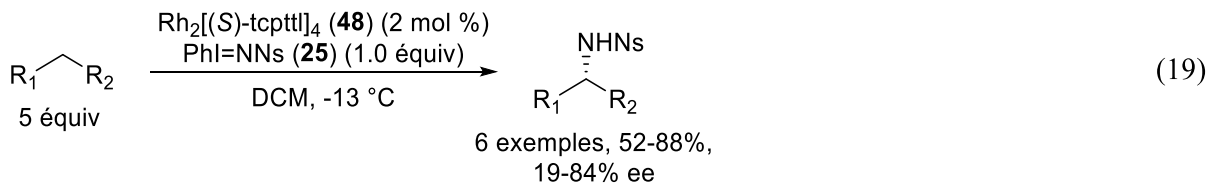
La substitution des quatre hydrogènes par des chlores a un effet considérable sur la sélectivité de la réaction (gain de 43% de ee). La réaction se révèle également plus rapide lorsque le centre métallique est plus électrophile et donne de meilleurs rendements. Au contraire, l'acide aminé de départ (alanine **45**, valine **46** ou *t*-leucine **47**) n'a que peu d'influence sur la sélectivité de la réaction (Schéma 16).

Schéma 16 : Réactivité et sélectivité des catalyseurs « phtaloyles »



Catalyseur	Rendements	ee
$\text{Rh}_2[(S)\text{-pta}]_4$ (45)	75%	27%
$\text{Rh}_2[(S)\text{-ptv}]_4$ (46)	69%	15%
$\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (47)	79%	28%
$\text{Rh}_2[(S)\text{-tfpttl}]_4$ (48)	89%	54%
$\text{Rh}_2[(S)\text{-tcpttl}]_4$ (49)	87%	66%

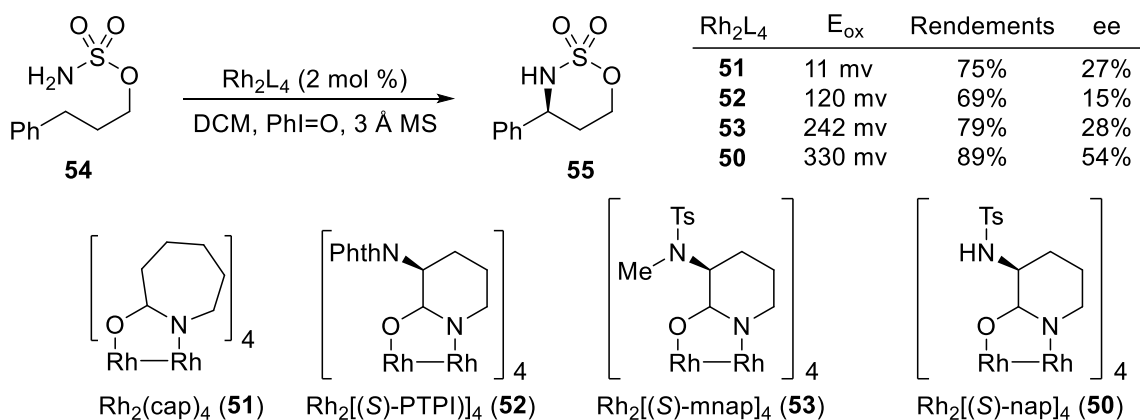
La modulation du caractère électrophile du rhodium semble importante pour obtenir une meilleure sélectivité. Cette dernière est en effet obtenue lorsque le phtaloyle est substitué par des chlores plutôt que des fluors. Les rendements, quant à eux, restent sensiblement identiques.



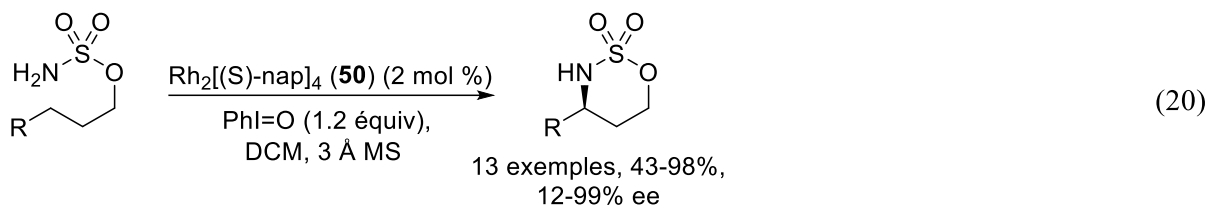
L'énantiosélectivité est meilleure quand les substrats sont plus encombrés. Il s'agit à ce jour de la meilleure méthodologie énantiosélective utilisant un dimère de rhodium chiral pour la réaction d'amination de liaisons C-H intermoléculaire.

Au niveau intramoléculaire, le groupe de Du Bois a développé un catalyseur de rhodium chiral avec des ligands carboxamidates, dont le caractère donneur était supposé stabiliser l'espèce réactive et donner une meilleure sélectivité.¹¹⁸ Les rhodium carboxamidates ont toutefois un potentiel d'oxydation bien plus faible que leurs équivalents carboxylates et se dégradent en général rapidement dans le milieu réactionnel. Le design du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4$ (**50**) s'appuie sur une liaison hydrogène intramoléculaire, stabilisant le catalyseur et augmentant son potentiel d'oxydation (Schéma 17).

Schéma 17 : Développement du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4$ (**50**)



¹¹⁸ Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221.



Comme pour la plupart des autres méthodes, la sélectivité et les rendements sont faibles dans le cas de substrats aliphatiques. Le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4$ (**50**) a cependant l'avantage de favoriser l'insertion allylique par rapport à l'aziridination (jusqu'à >20 :1).

D'autres métaux sont utilisés pour réaliser les réactions d'aminations de liens C-H stéréosélectives. Par exemple, Les groupes de Blakey¹¹⁹ et Che^{104,105} ont respectivement développés des pybox de ruthénium et de porphyrines de ruthénium avec des résultats variables. Les meilleurs complexes métalliques développés à ce jour sont ceux rapportés par le groupe de Katsuki.^{120,121,122} Si les premiers complexes de manganèse ne donnaient que des résultats moyens avec des iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes (41-89% ee), le groupe a par la suite modifié son ligand en ajoutant de l'encombrement et effectué la réaction d'amination intramoléculaire en utilisant cette fois l'azoture de sulfonyle **54** pour obtenir environ 90% ee de moyenne. Le même ligand a été utilisé avec du ruthénium pour la version intermoléculaire de la réaction (de l'iridium est utilisé pour la version intramoléculaire) (Schéma 18). A l'exception de l'insertion sur le cyclohexène qui donne le composé **61**, la réaction donne toujours une excellente sélectivité, même dans le cas de substrats allyliques acycliques moins réactifs. Dans le cas de ces substrats allyliques non symétriques, l'insertion se fait toujours du côté de la chaîne la plus courte à côté de l'alcène. Les rendements sont plus faibles pour ces substrats que pour les dérivés benzyliques. De façon surprenante, le *n*-propylbenzène est non réactif malgré la bonne réactivité et l'excellente sélectivité de l'éthylbenzène (qui donne le produit **56**). La réaction de compétition entre un substituant éthyle et propyle sur le même phényle ne donne que du produit d'amination sur le groupement éthyle, il apparaît que le système catalytique est probablement très sensible à l'encombrement stérique. De plus, les alcènes *Z* se sont révélés

¹¹⁹ Milczek, E., Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825-6828.

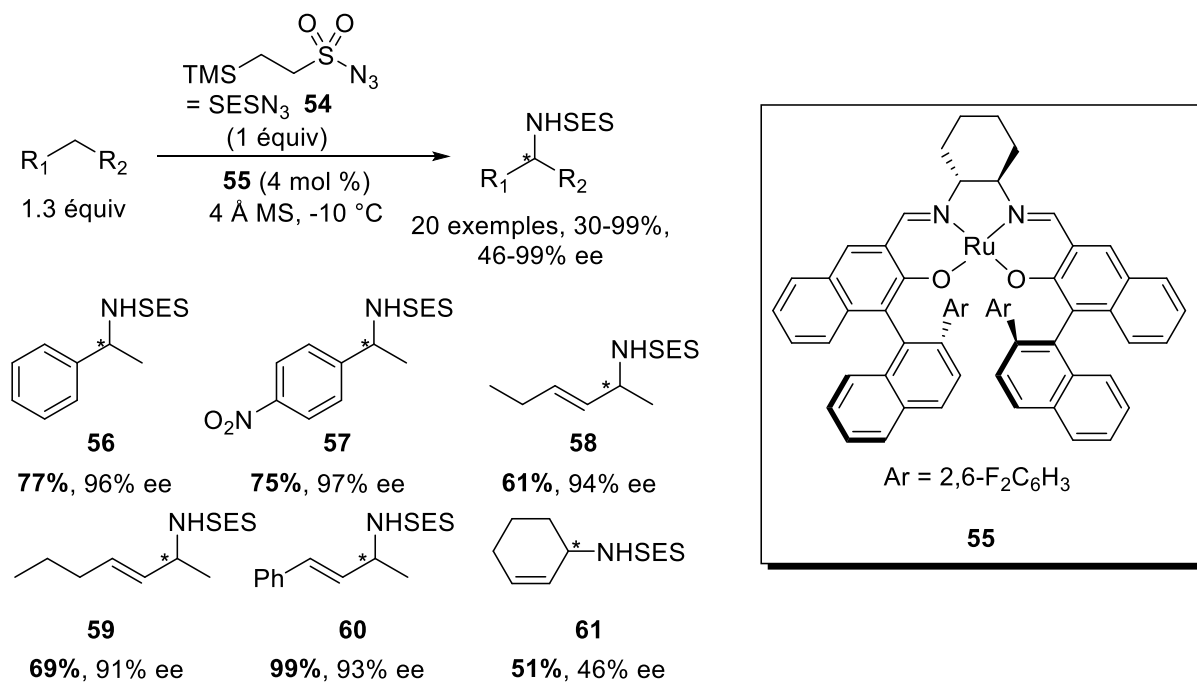
¹²⁰ Kohmura, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3339-3342.

¹²¹ Ichinose, M., Suematsu, H., Yasutomi, Y., Nishioka, Y., Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9884-9887.

¹²² Nishioka, Y., Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1739-1742.

trop coordinants et inhibent la réaction (la réaction en présence d'un alcène *E* réactif et de l'alcène *Z* ne donne aucun produit d'insertion). Cette méthodologie est la seule à effectuer des insertions énantiosélectives sur des substrats allyliques acycliques de manière efficace.

Schéma 18 : Insertion intermoléculaire énantiosélective de Katsuki



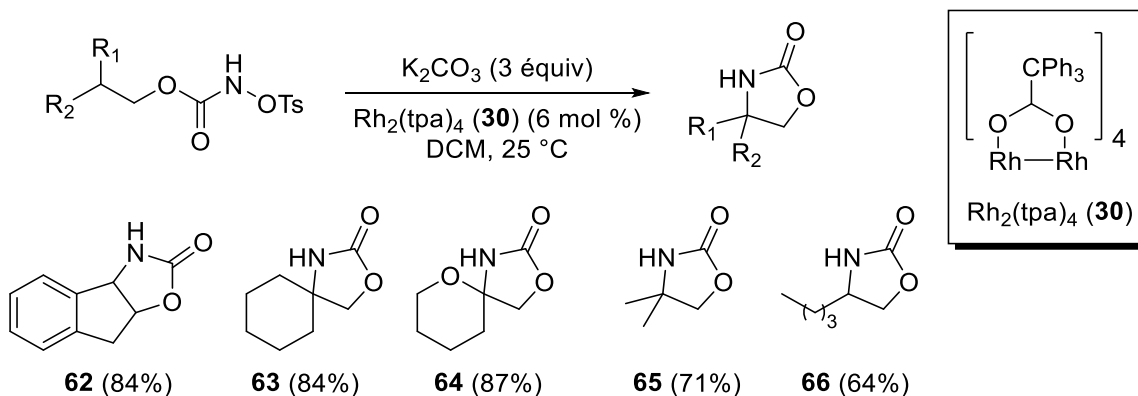
1.2.4 Travaux du groupe Lebel

1.2.4.a) Travaux de Kim Huard

Comme décrit brièvement dans l'introduction des différents précurseurs de nitrènes, notre groupe a développé des conditions réactionnelles utilisant des *N*-sulfonyloxycarbamates comme précurseurs associés à un complexe de dimère de rhodium. Kim Huard, alors étudiante en doctorat dans notre groupe de recherche est celle qui a fait les premiers travaux dans ce domaine. Elle a initialement essayé différents groupements sulfonyles avant de déterminer que

les plus réactifs étaient les *N*-tosyloxycarbamates.^{123,124} Les essais effectués avec un groupement nosyl plus réactif ne donnaient que du carbamate primaire, résultat de l'abstraction radicalaire d'hydrogène. En déprotonant le *N*-tosyloxycarbamate avec une base inorganique (K₂CO₃) en présence de Rh₂(tpa)₄ (**30**), Kim Huard a été capable d'effectuer des insertions intramoléculaires pour synthétiser différentes oxazolidinones (Schéma 19).

Schéma 19 : Méthodologie intramoléculaire développée par Kim Huard dans le groupe



Contrairement à la plupart des autres méthodologies décrites dans ce chapitre, ces conditions réactionnelles sont stables à l'air et ne requièrent donc pas d'atmosphère inerte. Les oxazolidinones ciblées sont synthétisées avec des rendements allant de bons à excellents, les substrats aliphatiques étant moins réactifs. Malgré ce déficit électronique, l'oxazolidinone **66** est tout de même isolée avec un rendement de 64%.

Les mêmes conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées à la réaction d'amination intermoléculaire.¹²⁵ Kim Huard a établi que le meilleur réactif pour la réaction intermoléculaire était le 2,2,2-trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (TrocNHOTs) (**67**), résultat semblable aux conclusions établies par Du Bois pour la même réaction.⁷⁰ Sous ces conditions réactionnelles douces, en utilisant néanmoins un excès de substrat, la transformation se fait de manière assez efficace (Schéma 20). Bien que les substrats aliphatiques soient traditionnellement moins réactifs, les réactions effectuées sur le cyclohexane et le 1,6-*cis*-diméthylcyclohexane donnent

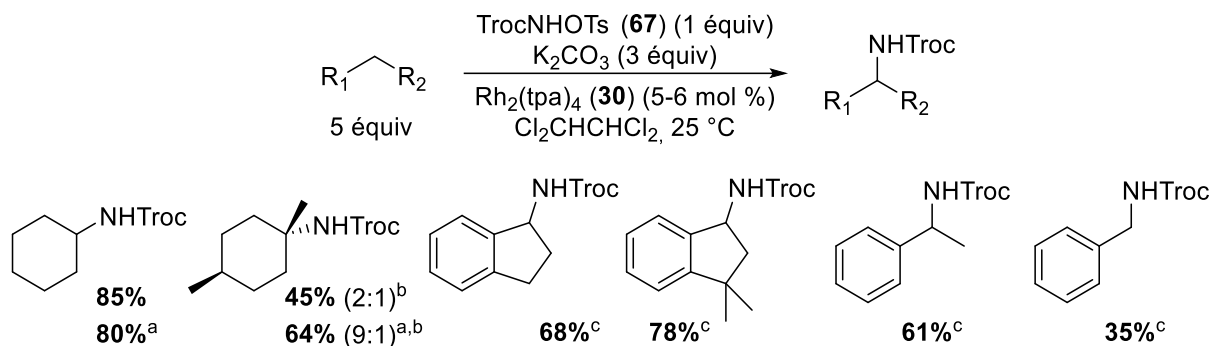
¹²³ Huard, K. (2008) *Les N-tosyloxycarbamates : une nouvelle source de nitrènes métalliques pour la réaction d'insertion de liens carbone-hydrogène* (Thèse de Doctorat), Université de Montréal

¹²⁴ Lebel, H., Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.

¹²⁵ Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-642.

des résultats satisfaisants. Sur ce dernier substrat, la sélectivité peut être améliorée en modifiant le catalyseur. Les substrats benzyliques donnent également de bons rendements, bien que l'insertion sur une position primaire donne un rendement plus faible.

Schéma 20 : Insertion intermoléculaire développée par Kim Huard¹⁴⁸

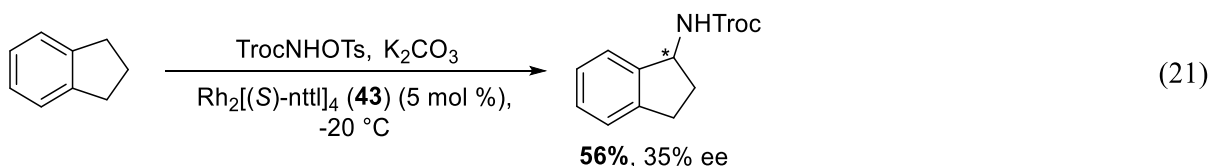


^a En utilisant $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$

^b Ratio d'insertion tertiaire vs secondaire

^c Réaction sans solvant

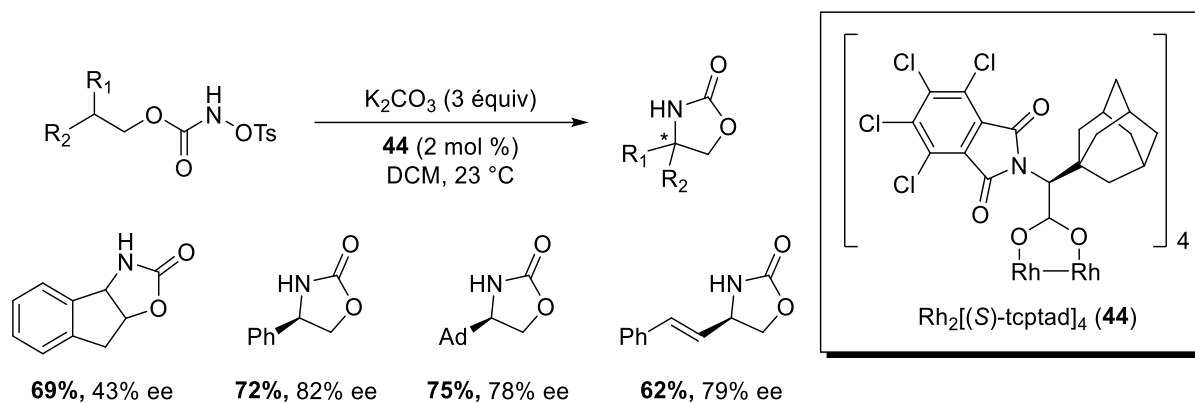
Kim Huard a ensuite tenté de développer une version énantiosélective de la réaction en effectuant celle-ci avec différents dimères de rhodium chiraux.¹²³ Le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**43**) a donné les meilleurs résultats, bien que l'excès énantiomérique ne dépasse pas 35% (Equation 21).



Il est à noter que les conditions réactionnelles développées par Kim Huard ont été utilisées et adaptées par le groupe de Davies qui a remplacé le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**43**) par du $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcptad}]_4$ (**44**) plus encombré pour une réaction d'insertion intramoléculaire énantiosélective plus sélective (Schéma 21).¹²⁶ Plus de détails sur les études mécanistiques réalisées par Kim Huard au sein du laboratoire sur la réaction d'amination de liaison C-H sont donnés au chapitre 4 de cette thèse.

¹²⁶ Reddy, R. P.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013-5016.

Schéma 21 : Adaptation des conditions réactionnelles du groupe par Davies



1.2.4.b) Autres travaux du groupe

Diverses réactions développées par le groupe sont basées sur l'utilisation des *N*-tosyloxycarbamates. Plusieurs réactions d'aziridinations ont ainsi été rapportées en utilisant soit un complexe de rhodium, soit un complexe de cuivre comme catalyseur.^{124,127,128,129} Dans l'optique d'améliorer la sélectivité de la réaction d'amination, un nouveau réactif a été développé au sein du groupe incorporant un carbone stéréogénique (appelé PhTrocNHOTs (**68**)). Ces travaux, conduits par Michael Parmentier et Carl Trudel au sein de notre groupe, ont permis d'effectuer des réactions d'amination et d'aziridination en tirant parti de l'utilisation d'un dimère de rhodium chiral pour réaliser des réactions diastéréosélectives (Schéma 22).^{128,129} Plusieurs groupements différents ont été essayés au sein du laboratoire afin de faire varier à la fois l'encombrement stérique et l'effet électronique provoqué par le nouveau substituant sur le réactif *N*-tosyloxycarbamate (naphtyl, 4-fluorophenyl, 4-nitrophenyl...). Le groupement phenyl s'est avéré être celui donnant les meilleurs résultats et le plus facile à synthétiser. En ajoutant ce

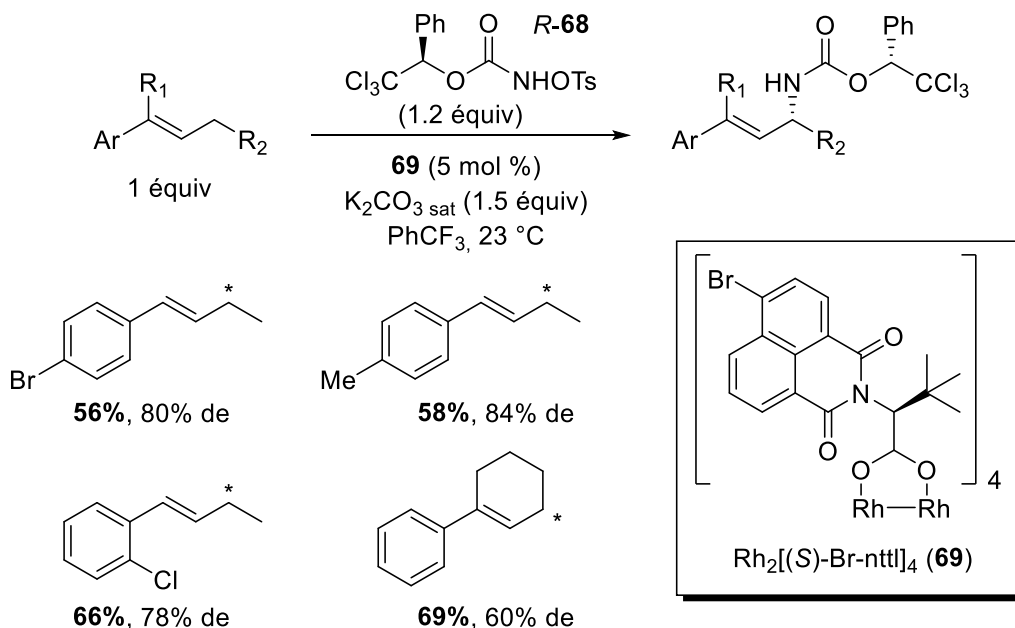
¹²⁷ Lebel, H., Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800.

¹²⁸ Lebel, H., Spitz, C., Leogane, O., Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-5463.

¹²⁹ Lebel, H., Parmentier, M., Leogane, O., Ross, K.; Spitz, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3396-3409.

nouveau substituant, les produits d'amination allylique peuvent être isolés avec des rendements moyens et des excès diastéréosélectifs allant de moyens à bons. L'utilisation de $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (**69**) s'est avérée cruciale pour maintenir une bonne sélectivité dans la réaction. De plus, la réaction, contrairement aux autres réactions intermoléculaires développées par le groupe, permet cette fois-ci d'utiliser le substrat en quantité limitante.

Schéma 22 : Développement d'une réaction d'amination allylique diastéréosélective



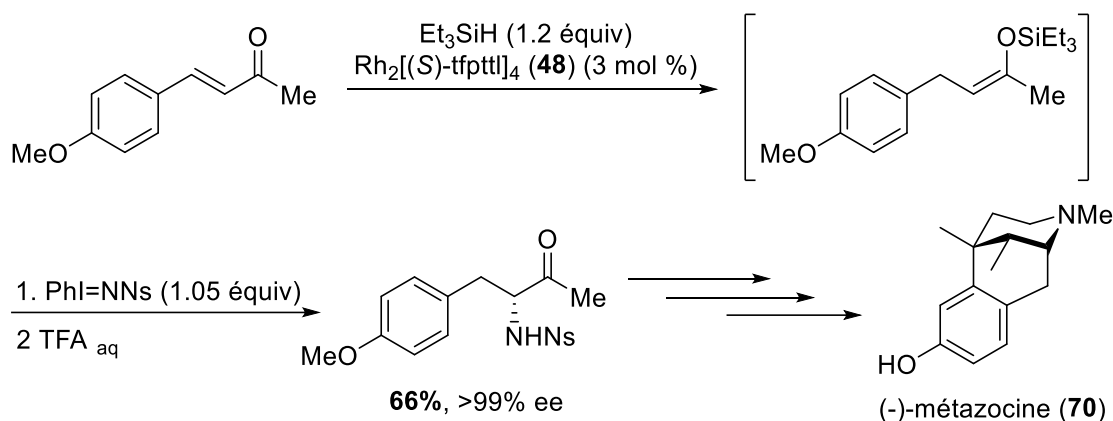
Cédric Spitz et Carl Trudel dans notre groupe ont par la suite développé une méthodologie similaire en utilisant cette fois-ci l'équivalent mésylé du réactif chiral. Les détails des résultats avec ce réactif seront décrits dans le chapitre 2 de cette thèse.

1.3 Utilisation des nitrènes en synthèse totale

De par les méthodes disponibles, les réactions d'amination intermoléculaire sont très peu utilisées en synthèse totale. La sélectivité assez aléatoire des réactions, surtout pour les réactions énantiosélectives, rend compliqué l'utilisation de telles méthodologies dans le cadre de la synthèse asymétrique de composés complexes.

Le groupe de Hashimoto a cependant tiré parti des conditions réactionnelles développé dans son laboratoire¹¹⁷ pour réaliser la synthèse formelle de la (-)-métazocine (**70**).¹³⁰ La synthèse d'un des intermédiaires clé passe par la création d'un centre stéréogénique en α d'un carbonyle. Le groupe de Hashimoto a donc généré en un pot un éther d'énol silylé qui a ensuite piégé une source de nitrene métallique via une réaction d'amination intermoléculaire énantiosélective en présence du $\text{Rh}_2[(S)\text{-tfpttl}]_4$ (**48**) (Schéma 23).

Schéma 23 : Synthèse formelle de la (-)-métazocine



La plupart des utilisations des nitrenes métalliques en synthèse repose cependant plus sur la version intramoléculaire de la réaction d'amination. Plus spécifiquement, les conditions réactionnelles rapportées par le groupe de Du Bois sont celles qui sont le plus utilisées, ce groupe ayant illustré sa méthodologie dans de nombreux exemples. Ces conditions ont notamment été appliquées aux synthèses totales de la (-)-cytoxazone (**71**),¹³¹ de l'aconitine,¹³² de la (+)-saxitoxine (**72**),^{133,134} des manzicidines A (**73**) et C,¹³⁵ de la (-)-agélastatine A (**74**),¹³⁶ de la (-)-tétridotoxine¹³⁷ et de la (+)-gonyautoxine (**75**) (Figure 9).¹³⁸

¹³⁰ Anada, M.; Tanaka, M.; Washio, T.; Yamawaki, M.; Abe, T.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4559-4562.

¹³¹ Narina, S. V.; Kumar, T. S.; George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 65-68.

¹³² Conrad, R. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5465-5468.

¹³³ Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926-3927.

¹³⁴ Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9964-9975.

¹³⁵ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950-12951.

¹³⁶ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3802-3805.

¹³⁷ Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

¹³⁸ Mulcahy, J. V.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630-12631.

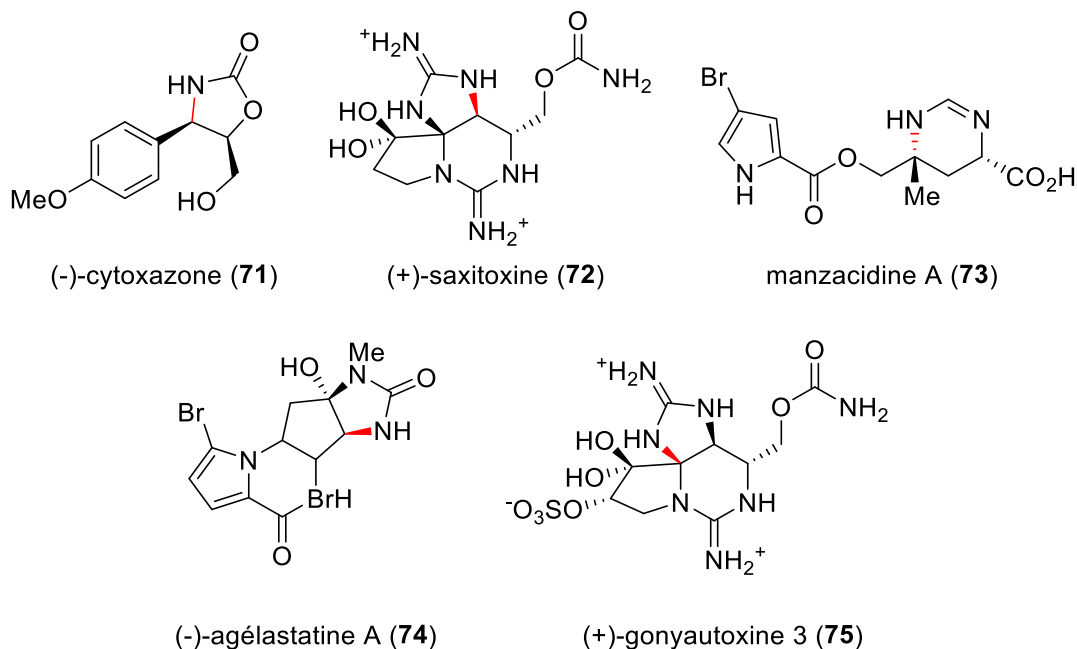


Figure 9 : Exemples de synthèse totale impliquant une réaction d'amination d'un lien C-H (en rouge le lien créé par ces réactions d'amination)

La grande diversité relative des réactions intramoléculaires comparée aux réactions intermoléculaires s'explique par les problèmes potentiels de régiosélectivité et chimiosélectivité qu'implique l'amination intermoléculaire sur un substrat complexe. Les exemples de synthèse totale impliquant la réaction d'amination sont au final peu nombreux si on exclut celles réalisées par le groupe de Du Bois lui-même. Le groupe d'Ichikawa a bien réalisé par exemple la synthèse de l'acide aminé L-*epi*-capréomycidine (L-*epi*-Cap) en utilisant la méthodologie de Du Bois mais il s'agit là d'une exception.¹³⁹

1.4 Objectifs de recherche

Les *N*-tosyloxycarbamates développés par Kim Huard au sein du laboratoire ont montré qu'il existait une alternative viable aux autres sources de nitrènes couramment utilisées

¹³⁹ Tanino, T., Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4028-4031.

(azotures et iminoiodinanes). Les conditions de réaction sont en général plus douces et sont stables à l'air; de plus le sous-produit de la réaction est un sel dont on peut disposer facilement.

Les *N*-métyloxy-carbamates sont un autre dérivé qui peut être utilisé comme précurseur de nitrènes métalliques dont le poids moléculaire est plus faible que leur équivalent tosylo. Cela en fait un réactif plus vert dans un contexte où la chimie verte prend de plus en plus de place dans la recherche (Figure 10).

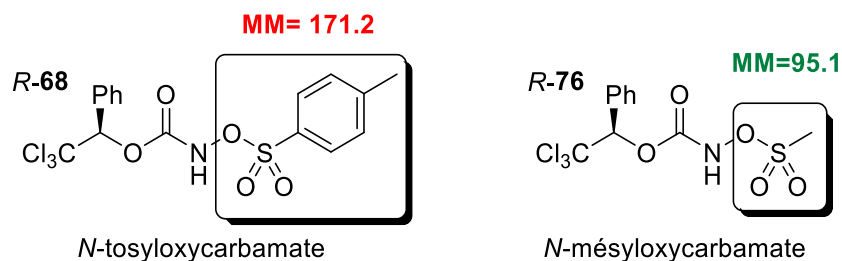
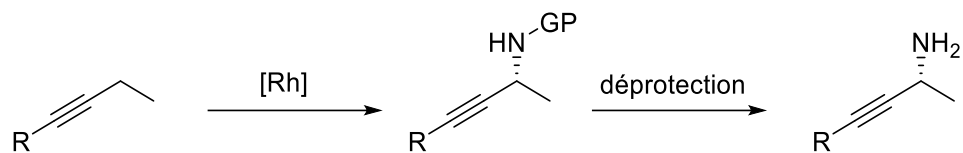


Figure 10 : Comparatif entre les *N*-tosyl- et *N*-métyloxy-carbamate

Ce réactif a récemment fait ses preuves dans les réactions d'amination intermoléculaire (voir chapitre 2). Le premier objectif de cette thèse a donc été d'élaborer de nouvelles voies de synthèse de ce réactif afin d'augmenter l'attractivité des méthodologies développées dans notre laboratoire. Plusieurs voies et axes de développement ont été étudiés en vue d'en améliorer la synthèse (augmentation de l'échelle, synthèse plus directe énantiosélective, utilisation de la chimie en flux continu).

Ce réactif a ensuite été employé dans des réactions d'amination intermoléculaire stéréosélective pour former des amines propargyliques chirales. Les voies de synthèse pour former de tels composés sont relativement peu nombreuses dans la littérature, et il n'existe à ce jour aucune méthodologie employant des nitrènes métalliques permettant de synthétiser ces molécules par réaction intermoléculaire. Le développement de nouvelles conditions réactionnelles adaptées aux positions propargyliques permettrait en outre d'améliorer notre compréhension de la réactivité des différentes liaisons C-H au sein d'une molécule (voir chapitre 3).

Schéma 24 : Stratégie de synthèse d'amine propargylique chirales



Enfin, l'amélioration d'une méthodologie passe souvent par la compréhension des mécanismes liés à cette méthodologie. Le dernier chapitre de cet ouvrage est donc consacré aux différentes réactions ayant été réalisées afin de déterminer le mécanisme global de la réaction, ainsi que les différents paramètres agissant sur la réactivité et la sélectivité de la réaction.

CHAPITRE 2

Les N-mésyloxy-carbamates, source de nitrènes métalliques

Comme décrit dans le chapitre 1 de cette thèse, notre laboratoire a développé ces dernières années un réactif efficace pour effectuer des réactions d'aminations inter- et intramoléculaires. A partir du TrocNHOTs (**67**) développé par Kim Huard, un réactif chiral a été rapporté en rajoutant un substituant phényle sur le précurseur de nitrène, le PhTrocNHOTs (**68**). Ce réactif a été employé dans des réactions d'aziridinations et d'amination allylique intermoléculaire stéréosélective avec succès.¹²⁸ Cependant, devant le poids moléculaire relativement élevé du groupe partant (171.2 g/mol), les *N*-tosyloxy-carbamates ont été rapidement remplacé par leur équivalent mésyle (poids moléculaire de 95.1 g/mol). Ce poids moléculaire plus faible est en accord avec les principes de la chimie verte de l'économie d'atomes, où le poids des atomes ne finissant pas sur la molécule finale doit être le plus bas possible. De plus, le sous-produit des réactions d'insertion devient alors un sel de mésylate, dont l'acide correspondant, l'acide méthanesulfonique, est un composé biodégradable (Equation 22).^{140,141} La dégradation de l'acide méthanesulfonique passe a priori par une réaction enzymatique bactérienne d'un organisme se développant sur cet acide et l'utilisant comme source énergétique.



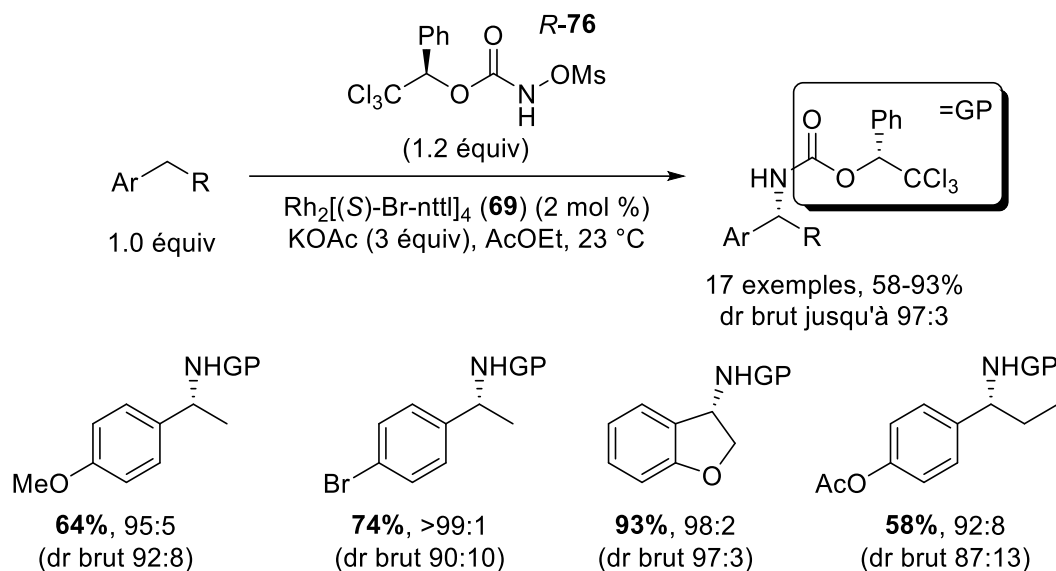
Le *N*-mésyloxy-carbamate (PhTrocNHOMs) (**76**) a également les mêmes avantages que son équivalent tosyloxy, à savoir qu'il s'agit d'un produit cristallin stable à l'air et donc facilement stockable. La première utilisation du PhTrocNHOMs (**76**) comme précurseur de nitrènes métalliques, a été rapportée par Cédric Spitz et Carl Trudel de notre groupe de recherche qui ont réalisé des réactions d'amination intermoléculaire benzylique diastéréosélective (Schéma 25).¹⁴²

¹⁴⁰ Baker, S. C., Kelly, D. P.; Murrell, J. C. *Nature* **1991**, *350*, 627-628.

¹⁴¹ Commarieu, A., Hoelderich, W., Laffitte, J. A.; Dupont, M.-P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 137-141.

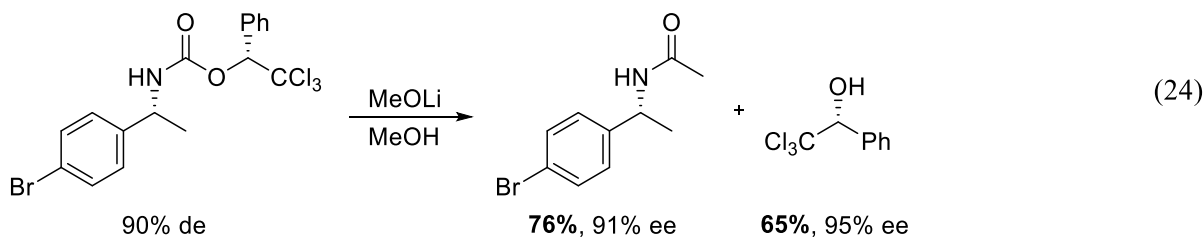
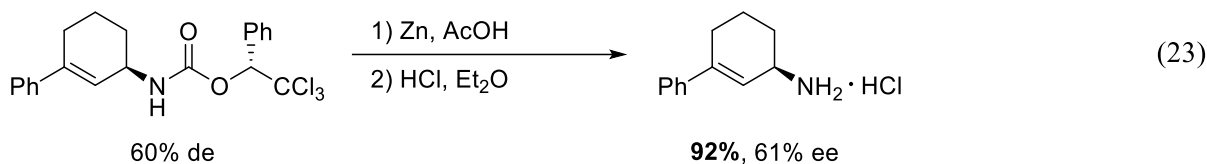
¹⁴² Lebel, H., Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799-7801.

Schéma 25 : Amination benzylique diastéréosélective



En appliquant les conditions d'amination avec le substrat en quantité limitante, les produits désirés ont pu être isolés avec des rendements allant de moyens à excellents. La position benzylique étant la plus activée, l'insertion se produit pour donner les amines benzyliques correspondantes. L'avantage de cette réaction est de pouvoir séparer les deux diastéréoisomères par chromatographie sur colonne, permettant dans certains cas de n'isoler qu'un seul diastéréoisomère.

L'utilisation du PhTroc en tant que groupement protecteur permet de protéger l'amine des réactions indésirables dans le cas d'une synthèse en plusieurs étapes. Différentes conditions de déprotection ont été mises au point pour permettre d'isoler au choix le sel d'amine ou de cliver le groupement chiral du réactif pour le recycler et le réutiliser ultérieurement (Equation 23 et 24).¹⁴² Les différentes réactions de déprotection du PhTroc permettent d'isoler une amine ou un carbamate énantiomériquement enrichis sans érosion de la sélectivité.

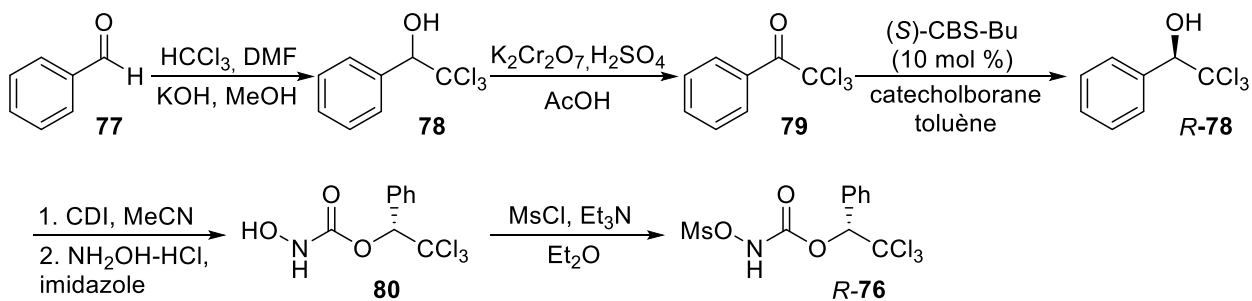


2.1 Synthèse initiale du *N*-mésyloxycarbamate **76**.

2.1.1 Synthèse initiale

Traditionnellement, le réactif *N*-mésyloxycarbamate **76** chiral énantiomériquement enrichi est synthétisé en 5 étapes à partir du benzaldéhyde (**77**) (Schéma 26). L'anion du chloroforme est tout d'abord ajouté au benzaldéhyde (**77**) pour former l'alcool trichloré correspondant **78**. Cet alcool est ensuite soumis à une séquence de deux étapes au cours de laquelle l'alcool **78** est oxydé puis réduit énantiosélectivement afin de reformer le même alcool mais énantiomériquement enrichi *R*-**78**. La fonction alcool est alors transformée en l'hydroxycarbamate **80** en ajoutant tout d'abord le carbonyldiimidazole, puis le sel d'hydroxylamine en milieu basique. L'hydroxycarbamate est enfin converti en composé cible *R*-**76** par une mésylation.

Schéma 26 : Stratégie de synthèse initiale du *N*-mésyloxycarbamate *R*-**76**



2.1.2 Objectifs et axes de développement

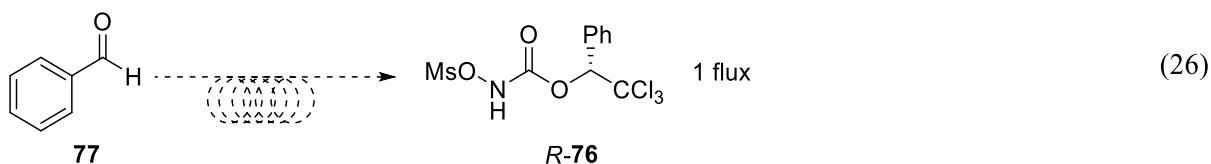
Dans une optique de popularisation de la méthodologie développée par notre groupe, il apparaît essentiel de rendre la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate **R-76**, un réactif fait « maison » et non commercial, la plus efficace et la plus simple possible. Cela permettrait de rendre l'utilisation du réactif comme précurseur de nitrène métallique plus attractive.

Trois principaux axes d'amélioration ont été envisagés :

1. L'échelle des réactions doit être augmentée en améliorant les procédures expérimentales de manière à les rendre plus fonctionnelles. Les travaux sur cet axe de développement ont été réalisés conjointement avec Henri Piras.¹⁴³
2. Raccourcir la synthèse en développant une nouvelle méthode permettant l'addition directe du chloroforme sur le benzaldéhyde de manière énantiosélective.



3. Tirer parti des particularités de la chimie en flux continu pour adapter la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate **76** à cette technique récente. Cela permettrait de potentiellement diminuer grandement le temps requis pour la synthèse et à terme permettre une synthèse « un pot » ou « un seul flux » du réactif désiré. Ces travaux ont été réalisés conjointement avec Henri Piras et Samuel Blais.

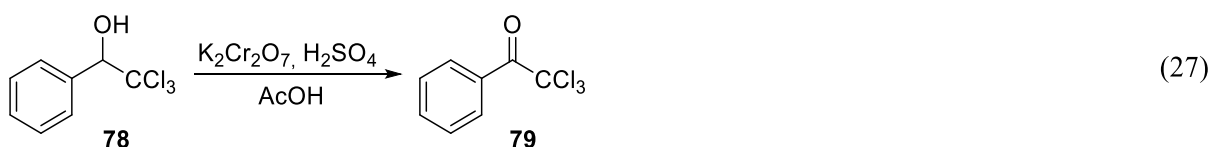


¹⁴³Piras, H. (2016) *Synthèse de sulfilimines et de sulfoximines catalysée par les métaux de transition* (Thèse de Doctorat), Université de Montréal

2.2 Augmentation de l'échelle et modification des conditions réactionnelles.¹⁴⁴

Dans l'optique directe de l'augmentation de l'échelle, la synthèse de l'alcool trichloré racémique **78** n'a pas été optimisée puisqu'il s'agit d'un réactif commercial. Cependant, son point d'ébullition relativement faible a permis sur grande échelle de passer d'une chromatographie flash à une distillation sous pression, permettant une économie substantielle de solvants.

2.2.1 Synthèse de la cétone **79**



Traditionnellement, les conditions utilisées pour l'oxydation de l'alcool trichloré **78** en cétone **79** sont celles de l'oxydation de Jones.¹⁴⁵ Le substrat possède en effet trois chlores en β de l'alcool appauvrissant celui-ci en électrons et le rendant donc particulièrement difficile à oxyder. En effet, les différentes méthodes préalablement tentées par les autres membres du groupe au cours de années ont toutes échouées à oxyder effectivement l'alcool en cétone.

Par ailleurs, conscient des enjeux de chimie verte, l'utilisation de chrome en quantité stœchiométrique s'avère relativement problématique ; les déchets de chrome doivent en général être récupérés dans des contenants séparés afin d'être traités.^{146,147} La réaction lancée à grande échelle au laboratoire rend en outre l'utilisation d'un réactif toxique et d'acide sulfurique potentiellement dangereuse.

Nous nous sommes inspirés d'une méthodologie développée par le groupe de Mei pour oxyder l'alcool **78** en cétone **79** (Schéma 27).¹⁴⁸

¹⁴⁴ Lebel, H., Piras, H.; Bartholoméüs, J. *Org. Synth.* **2016**. soumis

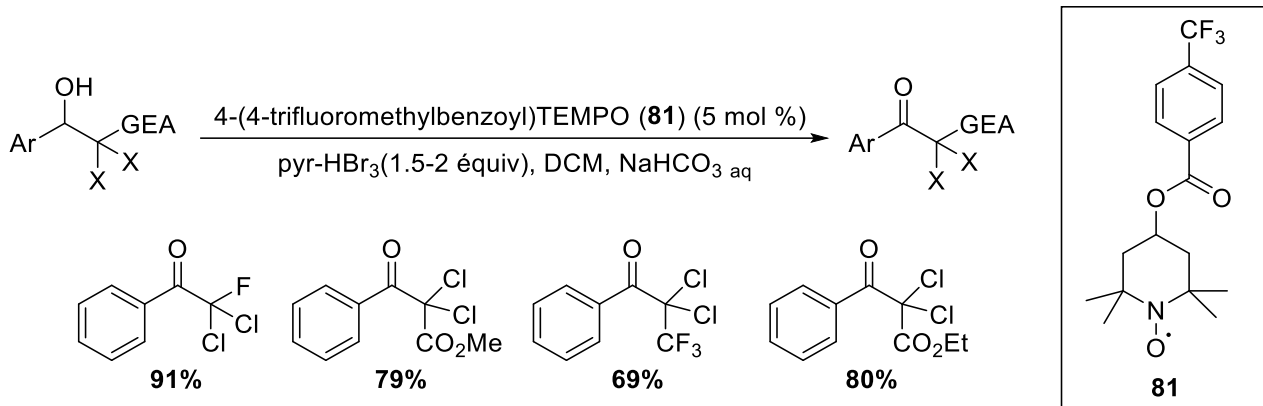
¹⁴⁵ Bowden, K., Heilbron, I. M., Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39-45.

¹⁴⁶ Cupo, D. Y.; Wetterhahn, K. E. *Cancer Research* **1985**, *45*, 1146-1151.

¹⁴⁷ Kirpnick-Sobol, Z., Reliene, R.; Schiestl, R. H. *Cancer Res* **2006**, *66*, 3480-3484.

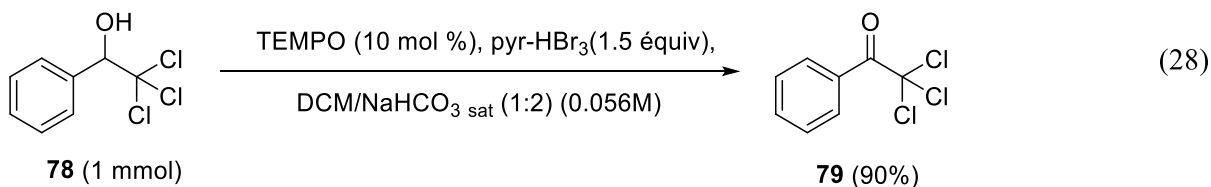
¹⁴⁸ Mei, Z.-W., Omote, T., Mansour, M., Kawafuchi, H., Takaguchi, Y., Jutand, A., Tsuboi, S.; Inokuchi, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10761-10766.

Schéma 27 : Oxydation développée par le groupe de Mei



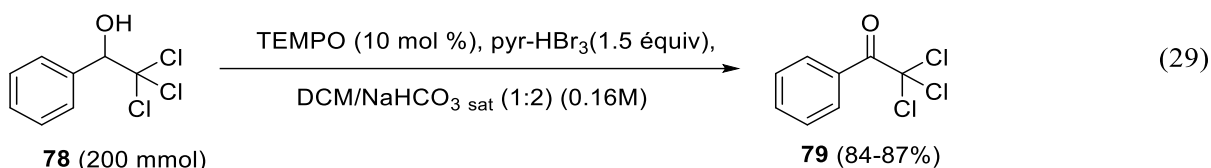
L'utilisation d'un TEMPO substitué en position 4 a été rationalisée par des études voltampérométriques où différents groupements ont été testés. Les TEMPO substitués ayant le potentiel de réduction le plus élevé (TEMPO⁺ → TEMPO) se sont révélés les plus efficaces pour réaliser la réaction d'oxydation des alcools (différence de 0.116 V entre le TEMPO commercial et le catalyseur **81** utilisé dans la réaction). Ces conditions ont permis d'effectuer la réaction d'oxydation d'alcools particulièrement pauvres en électrons avec des rendements allant de bon à excellent.

Dans le cadre de l'oxydation de notre alcool trichloré, bien que le procédé n'ait pas été appliqué directement à des alcools trichlorés ni à grande échelle, leur structure électronique proche nous a fait essayer les même conditions en utilisant toutefois du TEMPO commercial à la place de celui synthétisé par Mei (Equation 28).



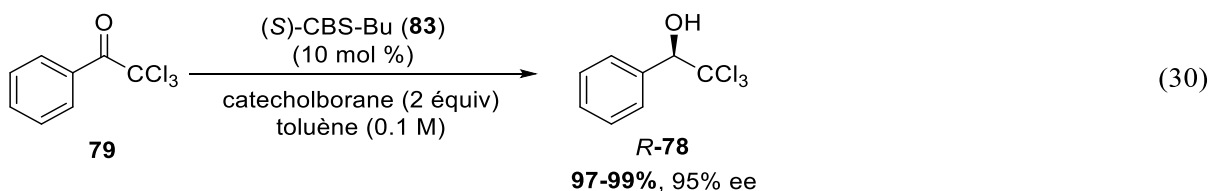
En doublant la charge catalytique du TEMPO en la passant à 10 mol%, l'oxydation donne des résultats comparables à l'oxydation de Jones précédemment utilisée. Le produit oxydé **79** est généralement synthétisé en 2-3 heures de réaction. L'échelle de la réaction a été augmentée jusqu'à 200 mmol (environ 40 g de substrat de départ) pour tester sa robustesse. La

concentration de la réaction a également été augmentée drastiquement afin d'économiser les solvants (Equation 29).

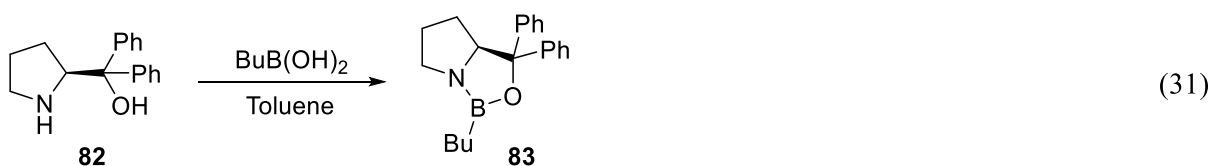


A une telle échelle, la purification par distillation sous pression réduite plutôt que par chromatographie flash a permis d'obtenir la cétone **79** avec d'excellents rendements allant de 84 à 87%.

2.2.2 Synthèse de l'alcool énanti enrichi *R*-78



La réduction de la cétone **79** en alcool *R*-**78** se base sur une procédure rapportée par le groupe de Corey (Equation 30).^{149,150} Le catalyseur est synthétisé à partir du diphenylprolinol (**82**) pour être directement utilisé dans la réaction de réduction énanti sélective (Equation 31).

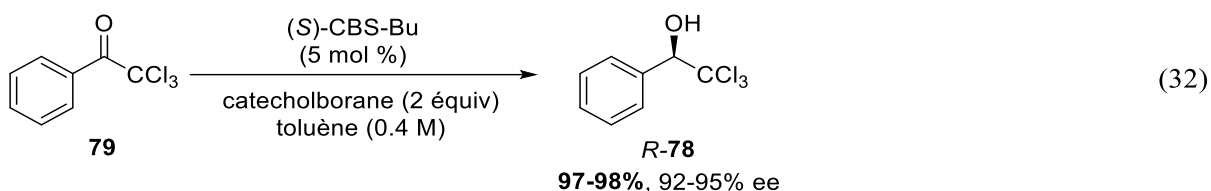


La réduction selon les conditions initiales donne en général l'alcool énanti enrichi avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (rendement quantitatif et excès énantiomérique d'environ 95%) (Equation 25). La montée en échelle de la réaction a donc conservé pour une grande part les conditions réactionnelles originelles. La concentration a été augmentée pour passer de 0.1 M à 0.4 M. De plus, la quantité de catalyseur a été diminuée à 5 mol%. Ces

¹⁴⁹ Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906-1908.

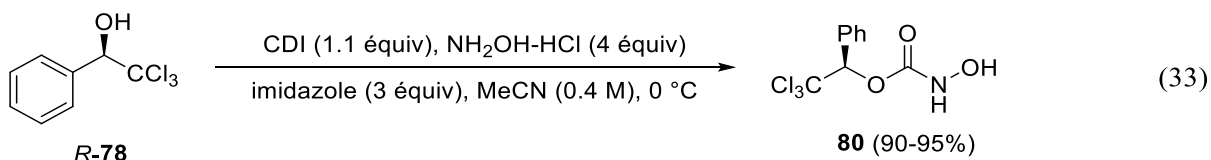
¹⁵⁰ Mellin-Morlière, C., Aitken, D. J., Bull, S. D., Davies, S. G.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 149-155.

conditions permettent d'obtenir l'alcool désiré *R*-78 en grande quantité avec rendements et énantiosélectivités similaires (Equation 32).

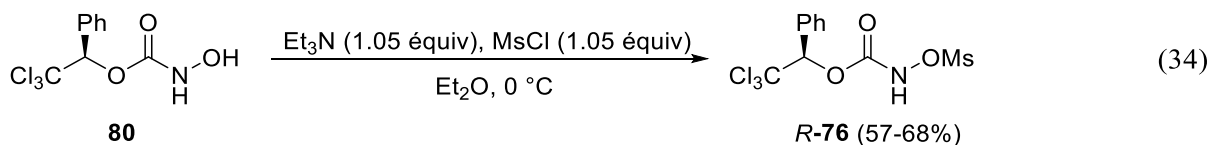


2.2.3 Synthèse de l'hydroxycarbamate 80

L'utilisation des mêmes conditions réactionnelles développées par le groupe pour la synthèse de l'hydroxycarbamate **80** permet d'obtenir le produit désiré en grandes quantités (environ 150 mmol) par précipitation dans l'hexane sans avoir à modifier les conditions réactionnelles (Equation 33).



2.2.4 Etape de méthylation



La procédure standard donne en général des rendements modestes (Equation 34). Les procédures existantes de méthylation d'une hydroxylamine donnent des rendements variables.^{151,152,153} La plupart utilisent des bases organiques (Et₃N, pyridine) et l'efficacité de la

¹⁵¹ Fede, J. M.; Jockusch, S.; Lin, N.; Moss, R. A.; Turro, N. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5027-5030.

¹⁵² Moss, R. A.; Chu, G.; Sauer, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2408-2409.

¹⁵³ Masruri, Willis, A. C.; McLeod, M. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8480-8491.

réaction dépend plus du substrat considéré que des conditions à proprement parlé. Dans le but d'améliorer les rendements, une optimisation rapide des conditions expérimentales a été effectuée (Tableau 1).

Tableau 1 : Optimisation des conditions de mésylation

Cl3C[C@H](c1ccccc1)OC(=O)NO
 $\xrightarrow[\text{Solvant, température}]{\text{Base (1.05 \text{ \text{equiv}}), \text{MsCl (1.05 \text{ \text{equiv}})}}$
Cl3C[C@H](c1ccccc1)OC(=O)NOS(=O)(=O)c1ccc(C)cc1

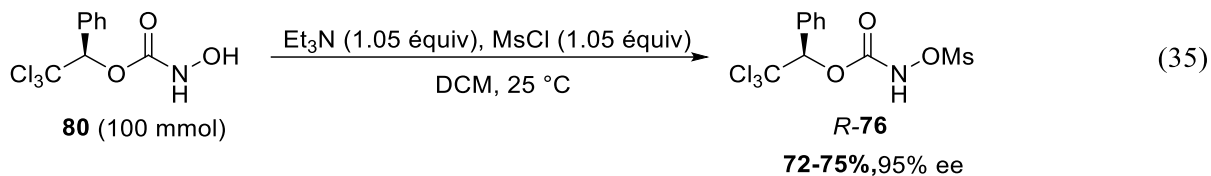
80 (1 mmol) **R-76**

Entrée	Temps (min)	Base	Température	Solvant	Rendement ^a
1	210	pyridine	0 °C	DCM	68%
2	120	Et ₃ N	0 °C	DCM	29%
3	120	DIPEA	0 °C	DCM	41%
4	120	Et ₃ N	0 °C	Et ₂ O	68%
5	120	DIPEA	0 °C	Et ₂ O	32%
6	120	pyridine	0 °C	Et ₂ O	traces
7	60	Et₃N	25 °C	DCM	82%
8	60	Et ₃ N	25 °C	Et ₂ O	71%

^a Rendements RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

D'après les résultats ci-dessus, la température de réaction semble jouer un rôle important puisque la réaction est très lente dans le dichlorométhane à 0 °C (entrée 2 vs entrée 7). Lorsque la réaction se fait à température ambiante, la réaction est non seulement plus rapide mais les rendements sont également sensiblement meilleurs (entrée 7). Le choix de la base est également influencé par le solvant. En effet, alors que la pyridine donne de bons rendements dans le dichlorométhane et des traces de produit dans l'éther (entrée 1 vs entrée 6), de bons rendements sont obtenus dans ces deux solvants avec la triéthylamine (entrées 7-8). Les meilleures conditions trouvées pour cette réaction conservent la triéthylamine comme base mais le solvant a été modifié pour passer de l'éther au dichlorométhane. Ce choix est également pertinent en vue du 3^e axe de développement de cette réaction, à savoir l'utilisation de la chimie en flux continu (voir partie 2.5 de ce chapitre), puisque ces nouvelles conditions trouvées sont totalement homogènes. Le chlorure de triéthylammonium est en effet totalement soluble dans le

DCM, contrairement aux conditions précédentes. Ces nouvelles conditions ont ensuite été testées à plus grande échelle pour donner au final entre 26-27 g de produit final cristallin (Equation 35).



Lancé sur 100 mmol, la réaction fonctionne avec des rendements du même ordre de grandeur que lorsque lancé sur plus petite échelle. Le produit peut être isolé par simple recristallisation.

2.2.5 Conclusion de la montée en échelle

Au final, une légère optimisation des conditions réactionnelles des différentes étapes de synthèse du *N*-mésoxyloxycarbamate *R-76* permet dorénavant de synthétiser le composé à grande échelle avec un rendement global d'environ 58% sur 4 étapes. Comparativement aux conditions précédemment utilisées, les nouvelles conditions sont plus économiques et plus vertes.



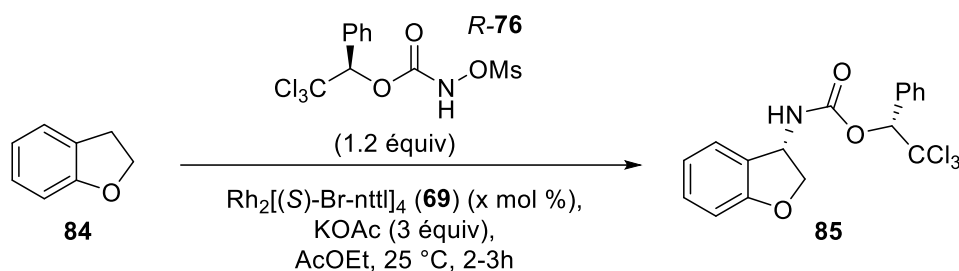
Figure 11 : Photo du *N*-mésoxyloxycarbamate *R-76* cristallin

2.3 Amination stéréosélective du 2,3-dihydrobenzofurane¹⁵⁴

Afin de montrer l'utilité et la robustesse de la méthodologie développée par notre groupe à l'aide des *N*-mésyloxy-carbamates, et afin de tirer parti des quantités de réactif chiral désormais accessibles à grande échelle, des réactions d'aminations et d'aziridinations ont été réalisées à grande échelle. Les réactions d'aziridinations ont été réalisées par Henri Piras et ne seront donc pas présentées dans cette thèse.

Le substrat choisi pour la réaction est le 2,3-dihydrobenzofurane, substrat qui possède une bonne réactivité à petite échelle (Tableau 2).

Tableau 2 : Optimisation de la réaction d'amination sur le 2,3-dihydrobenzofurane (**84**)



Entrée	Catalyseur	Echelle	Rendement	dr brut
1	2-5 mol%	0.15 mmol	89-92%	96 : 4
2	0.1 mol%	10 mmol	61%	94 : 6
3	0.3 mol%	10 mmol	75%	96 : 4
4 ^a	0.3 mol%	10 mmol	87%	96 : 4
5 ^a	0.3 mol%	35 mmol	84%	98 : 2

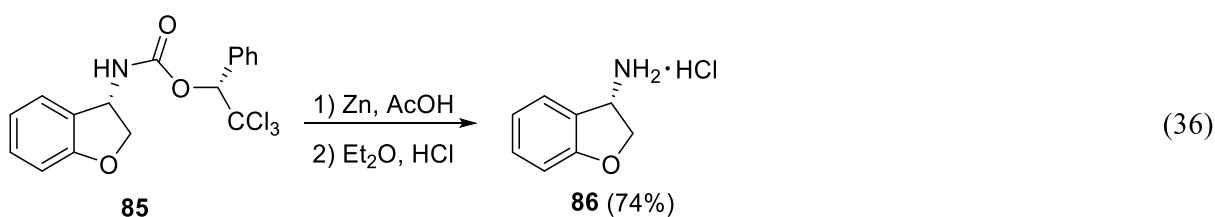
^a Ajout de 0.1 mol% de catalyseur par 20 min

Comme on peut le constater, la réactivité ainsi que la sélectivité du substrat est excellente. De plus, l'augmentation de l'échelle de la réaction permet dans un même temps de diminuer la quantité de catalyseur utilisée pour la même efficacité. Ainsi, là où plus de 2 mol% de catalyseur sont nécessaires pour réaliser la réaction sur 0.15 mmol (Entrée 1), seulement 0.3 mol% suffisent pour réaliser la même réaction sur 35 mmol avec des rendements similaires

¹⁵⁴ Lebel, H., Piras, H.; Bartholoméüs, J. *Org. Synth.* **2016**. soumis

(Entrée 5). Néanmoins, le catalyseur se dégradant en partie pendant la réaction, une quantité insuffisante de celui-ci ne permet d'arriver à la conversion complète du substrat (Entrée 2). Pour les mêmes raisons, une addition progressive du catalyseur dans la réaction permet d'obtenir de meilleurs rendements, en plus d'éviter l'utilisation d'une quantité superflue de catalyseur (Entrée 3 vs Entrée 4).

Le produit d'insertion **85** est ensuite simplement déprotégé par action de sels de zinc dans l'acide acétique pour donner l'amine correspondante, qui est récupérée sous forme du sel **86** avec 74% de rendement (Equation 36).



2.4 Addition énantiosélective du chloroforme sur le benzaldéhyde

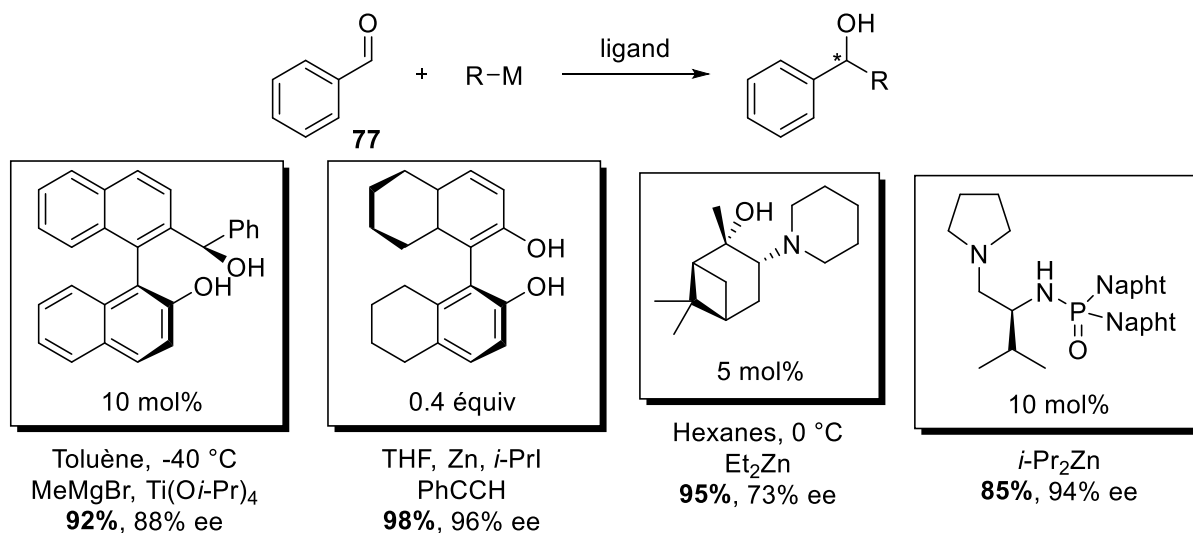
Lors de la synthèse initiale du *N*-mésyloxy-carbamate *R*-**76**, l'alcool trichloré **78** est synthétisé une première fois, avant d'être oxydé puis réduit énantiosélectivement pour redonner le même alcool cette fois-ci énantioenrichi *R*-**78**. Ces trois étapes réactionnelles pourraient être évitées si une d'addition énantiosélective de l'anion du chloroforme du benzaldéhyde (**77**) était réalisée directement.

Il y a plusieurs exemples d'alkylation énantiosélective sur un aldéhyde, par contre la structure du nucléophile demeure relativement limitée. Au-delà des réactions d'aldolisation énantiosélective permettant de former un alcool énantioenrichi tout en créant une liaison carbone-carbone,¹⁵⁵ quelques exemples d'addition d'alcane simples (Et, *i*-Pr) ont été rapportés en utilisant notamment des complexes de zinc ou des réactifs de Grignard associés à des ligands

¹⁵⁵ Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600-1632.

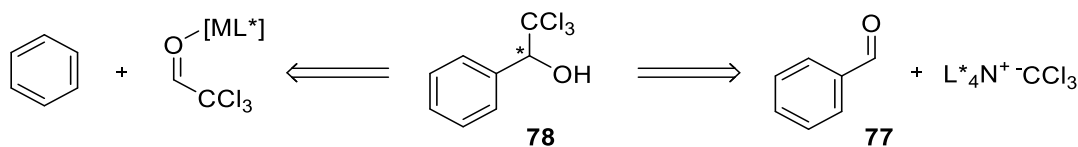
chiraux pour réaliser l'addition stéréosélective sur divers aldéhydes (Schéma 28).^{156,157,158,159,160,161}

Schéma 28 : Exemples d'addition énantiosélective sur un aldéhyde



Cependant, aucun exemple d'addition de l'anion du chloroforme n'a encore été décrit dans la littérature à ce jour. Dans l'optique de synthétiser l'alcool trichloré **78** de façon stéréosélective, deux stratégies ont été envisagées (Schéma 29).

Schéma 29 : Stratégies de synthèse de l'alcool trichloré énantioenrichi



La première stratégie vise à complexer un métal portant un ligand chiral sur le carbonyle du chloral permettant d'effectuer une réaction d'alkylation de Friedel-Crafts énantiosélective. La seconde stratégie envisagée est d'induire la chiralité directement sur l'anion du chloroforme via l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase chiral.

¹⁵⁶ Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 937-943.

¹⁵⁷ Soai, K.; Niwa, S. *Chemical Reviews* **1992**, 92, 833-856.

¹⁵⁸ Hatano, M., Gouzu, R., Mizuno, T., Abe, H., Yamada, T.; Ishihara, K. *Catalysis Science & Technology* **2011**, 1, 1149-1158.

¹⁵⁹ Fernández-Mateos, E., Maciá, B., Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 6851-6855.

¹⁶⁰ Huang, W. C., Liu, W., Wu, X. D., Ying, J.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11480-11484.

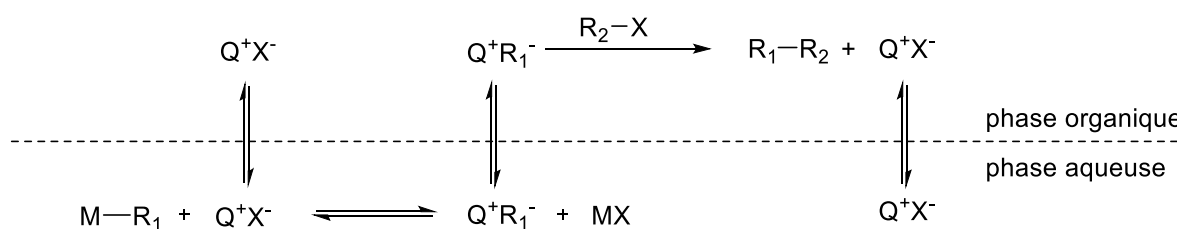
¹⁶¹ Frensch, G., Labes, R., Wosch, C. L., Munaretto, L. d. S., Salomé, K. S., Guerrero, P. G.; Marques, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 420-422.

2.4.1 Addition stéréosélective via un catalyseur de transfert de phase

2.4.1.a) Premiers essais

La stratégie basée sur l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase consiste à effectuer la réaction dans un milieu biphasique afin que les substituants des deux phases soient séparés dans le milieu réactionnel et puissent réagir les uns avec les autres qu'avec l'aide d'un catalyseur de transfert de phase situé à l'interface des deux phases (Schéma 30).

Schéma 30 : Principe de la catalyse par transfert de phase



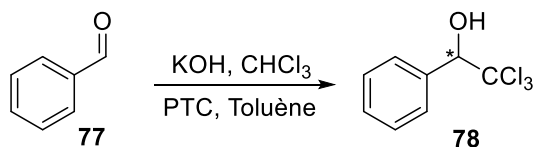
Dans l'exemple ci-dessus, un complexe organométallique effectue l'échange avec le catalyseur de transfert de phase, permettant au groupement réactif de passer en phase organique et de réagir avec l'électrophile pour former l'espèce désirée. Ce type de catalyse s'est beaucoup développé dans les années 2000, et les réactions d'alkylations asymétriques impliquent quasi exclusivement l'utilisation d'un énolate comme nucléophile.^{162,163,164}

Les premières conditions testées sont semblables aux conditions initiales utilisées pour synthétiser l'alcool trichloré **78** (Tableau 3).

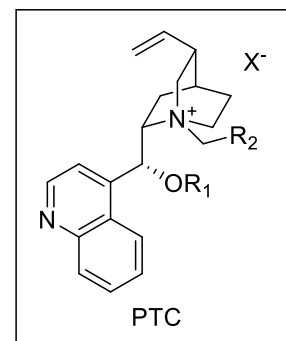
¹⁶² Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1399-1403.

¹⁶³ Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682.

¹⁶⁴ Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312-4348.

Tableau 3 : Optimisation de la catalyse par transfert de phase

Entrée	R ₁	R ₂	X	Température	Rendement	ee (%) ^a
1	allyl	1-naphtyl	Br	23 °C	24%	9
2	allyl	1-naphtyl	Br	-10 °C	30%	9
3	allyl	1-naphtyl	Br	-78 °C	20%	18
4	allyl	9-anthracene	Br	-78 °C	traces	10
5	H	9-anthracene	Cl	-78 °C	traces	3
6	Bn	9-anthracene	Br	-78 °C	0	-



^a Mesuré par HPLC

Dans ces nouvelles conditions, le DMF a été remplacé par du toluène comme solvant de réaction afin d'avoir un mélange biphasique entre le toluène et le chloroforme. Le méthanol utilisé pour favoriser la déprotonation du chloroforme par l'hydroxyde de potassium a également été supprimé. Différents catalyseurs de transferts de phase chiraux disponibles au laboratoire ont été ajoutés à la réaction pour induire la stéréosélectivité. La stratégie mise en place était que le chloroforme déprotoné resterait dans la phase chloroformée jusqu'à la complexation avec le catalyseur. La stéréosélectivité serait due à une interaction π favorable entre le catalyseur et le benzaldéhyde (**77**) resté dans le toluène favorisant une face d'attaque.

Au vu des résultats, l'induction semble bien présente. Il semble effectivement y avoir une coordination entre l'anion du chloroformate et certains des catalyseurs. Malheureusement, les excès énantiomériques mesurés sont très faibles malgré le gain apporté par l'abaissement de température (Entrée 1 à 3). De plus, les conditions rapportées ne semblent pas optimales et ne favorisent pas la déprotonation du chloroforme. Les mauvaises énantiosélectivités peuvent avoir plusieurs explications : le benzaldéhyde (**77**) étant également soluble dans le chloroforme, il empêche peut-être le système biphasique de fonctionner si l'anion du chloroforme attaque directement le benzaldéhyde sans complexation préalable au catalyseur. En outre, l'anion du

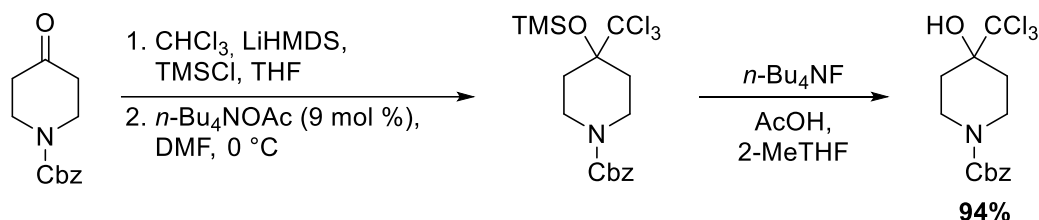
chloroforme étant relativement stable, ce dernier et le catalyseur peuvent être relativement dissociés empêchant une induction stéréosélective efficace. Enfin, l'interaction entre le catalyseur et le benzaldéhyde est peut-être insuffisante.

Plusieurs solutions à ces problèmes se présentent. La modification du catalyseur afin d'offrir une double interaction avec le benzaldéhyde peut être envisagée (en rajoutant une interaction avec le carbonyle). La modulation de la réactivité du chloroforme peut également être envisagée pour le rendre moins réactif et plus susceptible d'avoir besoin du catalyseur pour baisser suffisamment son énergie d'activation et effectuer la réaction. C'est cette dernière option qui a été tentée.

2.4.1.b) Essais en utilisant le TMSCCl_3

Devant la possibilité que l'anion du chloroforme soit trop réactif pour être efficace dans une réaction stéréosélective, nous nous sommes inspirés d'un exemple dans la littérature publié par le groupe de Henegar pour réaliser la réaction d'alkylation (Schéma 31).¹⁶⁵

Schéma 31 : Réaction développée par le groupe de Henegar

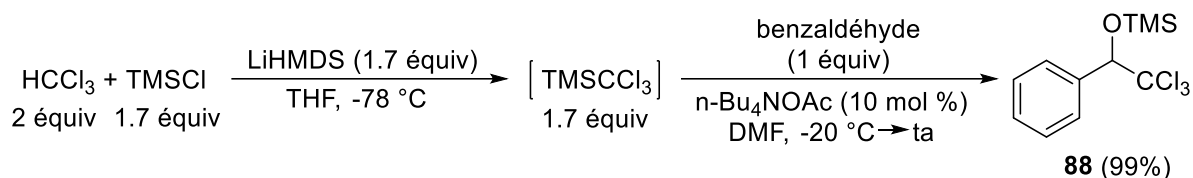


Le trichlorométhyltriméthylsilane (**87**) est formé *in situ* dans le milieu réactionnel pour réagir ensuite avec le carbonyle du substrat. Le groupement triméthylsilyle de l'alcool est ensuite déprotégé par une source de fluorure pour donner l'alcool trichloré désiré avec un rendement de 94% sur deux étapes. Il est à noter que la réaction effectuée sans l'acétate de tétrabutylammonium est peu efficace, ne donnant que 20% de conversion après 18h de réaction. Ceci suggère une importance cruciale du catalyseur de transfert de phase. Les conditions de

¹⁶⁵ Henegar, K. E.; Lira, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2999-3004.

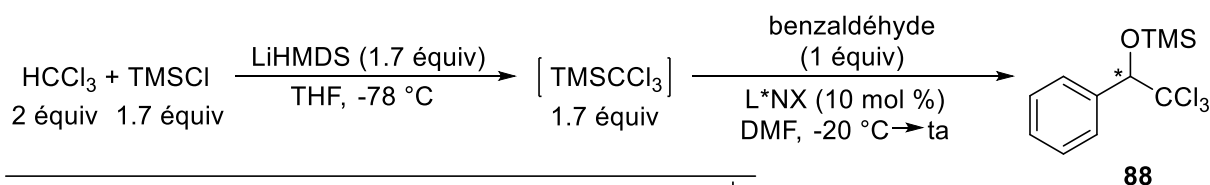
cette réaction ont donc tout d'abord été utilisées pour synthétiser le substrat racémique (Schéma 32).

Schéma 32 : Synthèse du substrat racémique **88** avec TMSCCl_3 (**87**)



La réaction effectuée donne un rendement quasi quantitatif en moins de 3h. La même réaction effectuée sans le catalyseur de transfert de phase donne un rendement de 15% après 8h de réaction. Devant ce bon résultat, la réaction a ensuite été testée en remplaçant l'acétate de tétrabutylammonium par des catalyseurs chiraux disponibles au laboratoire (Tableau 4).

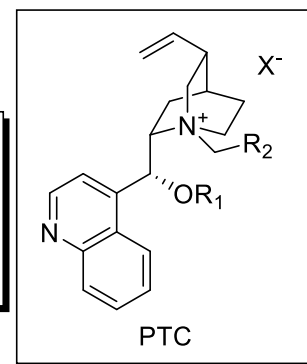
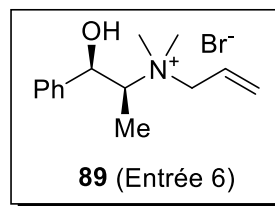
Tableau 4 : Optimisation de l'alkylation stéréosélective avec TMSCCl_3 (**87**)



Entrée	R ₁	R ₂	X	Rendement ^a	ee (%) ^b
1	allyl	1-naphtyl	Br	38%	0
2	allyl	9-anthracene	Br	35%	2
3	H	1-naphtyl	Cl	43%	2
4	H	9-anthracene	Cl	56%	0
5	Bn	9-anthracene	Br	54%	0
6	-	-	-	63%	4

^a Rendements RMN

^b Mesuré par HPLC



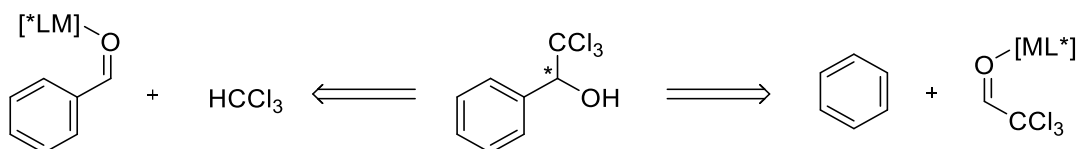
Les rendements sont nettement plus faibles que lorsque l'acétate de tétrabutylammonium est utilisé comme catalyseur. De plus l'excès énantiomérique mesuré est presque nul. Toutefois, le catalyseur **89** (Entrée 6) donne les meilleurs résultats. Ceci semble suggérer qu'un autre design de catalyseur de transfert de phase chiral serait susceptible de fonctionner efficacement. Tout comme l'approche précédente, utiliser un catalyseur capable de former un complexe plus

« rigide » avec le benzaldéhyde (**77**) (en interagissant à la fois avec le phényle et le carbonyle de la molécule) pourrait s'avérer payante.

2.4.2 Addition stéréosélective par complexation d'un métal sur l'aldéhyde

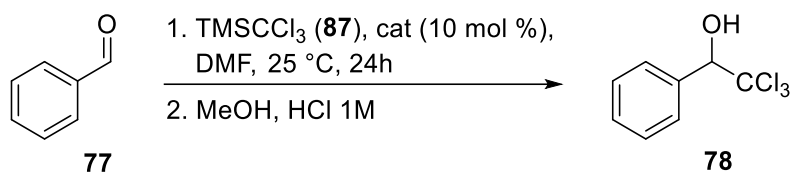
La seconde stratégie consiste à utiliser un complexe métallique chiral pouvant se complexer sur l'aldéhyde. Le substrat portant l'aldéhyde peut être soit du benzaldéhyde (**77**), soit du chloral (**90**) selon la réaction considérée (Schéma 33).

Schéma 33 : Complexation d'un métal à la fonction carbonyle



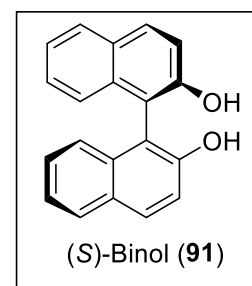
2.4.2.a) Attaque sur le benzaldéhyde

Nous avons tout d'abord tenté de reprendre la méthode rapportée précédemment en utilisant le $TMSCCl_3$ (**87**) comme source d'anion du chloroforme. En effet, sa réactivité est plus faible que celle du chloroforme directement déprotoné. Etant donné que le $TMSCCl_3$ ne réagit que très lentement lorsqu'aucun catalyseur de transfert de phase n'est présent en réaction, nous pensions que la réaction pourrait effectivement se faire en présence d'un complexe métallique. Ce complexe augmenterait l'électrophilie du carbonyle, abaissant l'énergie d'activation nécessaire pour effectuer la réaction. Ceci contraste fortement avec les conditions initiales où le chloroforme est l'espèce réactive, puisque même sans catalyseur l'anion du chloroforme est directement capable d'attaquer le carbonyle.

Tableau 5 : Essais de catalyseurs métalliques en présence de TMSCCl_3 (**87**)

Entrée	Catalyseur	Ligand	Rendement	ee (%) ^a
1	-	-	38%	-
2	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$	-	70%	-
3	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$	91	52%	0
4	AlCl_3	-	84%	-
5	AlCl_3	91	54%	0

^a Mesuré par HPLC



Pour des raisons pratiques, le TMSCCl_3 (**87**) a été pré-synthétisé et utilisé directement dans la réaction. Les mêmes réactions que celles utilisées pour les catalyseurs à transfert de phase ont été réalisées en utilisant cette fois-ci 10 mol % de catalyseur métallique. Le groupement TMS est clivé après réaction directement en ajoutant du méthanol et de l'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel.

En l'absence de catalyseur, la réaction est très lente, ne permettant d'isoler que 38% de produit désiré après 24h de réaction (Entrée 1). Deux complexes différents ont ensuite été testés. L'isopropoxyde de titane et le chlorure d'aluminium se sont tous deux montrés actifs pour se complexer sur le carbonyle du benzaldéhyde, améliorant les rendements jusqu'à 70% et 84% respectivement (Entrée 2 et 4). L'ajout d'un ligand chiral, à savoir le (*S*)-binol, dans la réaction fait cependant baisser la réactivité sans pour autant induire une quelconque stéréodifférenciation dans la formation du produit. La baisse de la réactivité est sans doute due à une baisse de l'électrophilie du métal, le ligand étant relativement donneur. De plus, le caractère polaire du solvant empêche possiblement la coordination du ligand sur le catalyseur de se faire de manière efficace. La solution à ce problème pourrait donc être de modifier le ligand en lui ajoutant des groupements électroattracteurs, permettant de rétablir la réactivité. De plus, l'ajout de groupements encombrants en ortho des phénols permettrait de rendre le ligand plus stéréodiscriminant, et aiderait peut-être à induire une sélectivité (Figure 12)

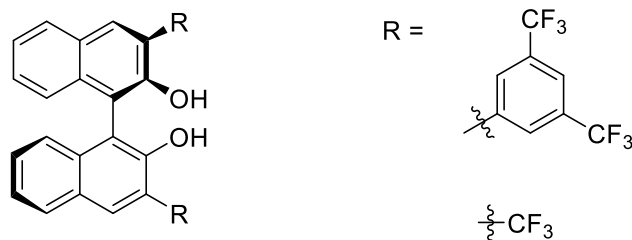
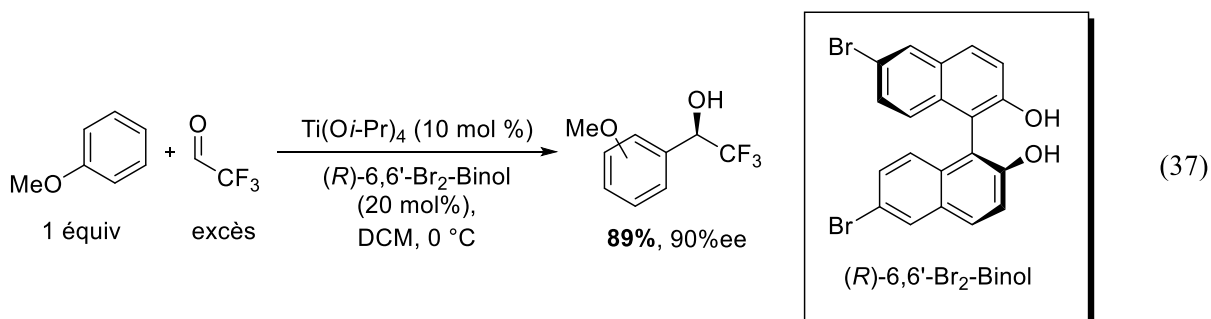


Figure 12 : Exemples de Binols substitués

2.4.2.b) Réaction de Friedel-Crafts asymétrique

L'autre stratégie consistant à utiliser un complexe métallique chiral était de ne pas avoir l'aldéhyde sur le groupement aromatique, mais de l'avoir dès le départ du côté du trichlorométhyle. La formation de l'alcool trichloré se ferait alors par l'attaque du benzène sur le chloral via une réaction de Friedel-Crafts. Le groupe de Mikami avait notamment utilisé cette stratégie afin de synthétiser à partir du fluoral des trifluorocarbinoles en catalysant la réaction par des complexes de titane (Equation 37).¹⁶⁶

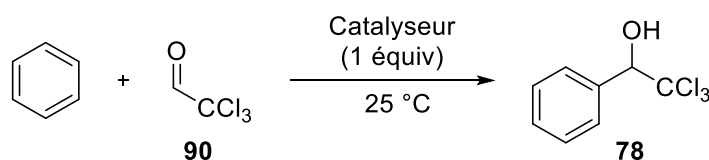


En utilisant un excès de fluoral, le groupe de Mikami est capable de réaliser l'alkylation de Friedel-Crafts énantiosélective avec d'excellents rendements (bien qu'un mélange de produits ortho et para soit obtenu) et une excellente énantiosélectivité. Ces résultats étaient donc prometteurs pour notre réaction, bien que le chloral soit moins électrophile, et que dans la réaction de Mikami, l'anisole se complexe probablement également sur le titane, améliorant l'induction asymétrique.

¹⁶⁶ Ishii, A., Soloshonok, V. A.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1597-1599.

Les premiers essais réalisés ont donc été de tester différents complexes métalliques pour vérifier la réactivité de chaque métal (Tableau 6). De tous les complexes testés, seuls le tétrachlorure de titane ainsi que le trichlorure d'aluminium se sont révélés capables de catalyser la réaction. La comparaison entre les différents catalyseurs de titane laisse à penser que le métal doit être particulièrement électrophile pour rendre le carbonyle suffisamment réactif pour être attaqué par le benzène. Des essais ont également été effectués en augmentant la température jusque 80 °C, sans changement de réactivité globale. De la même manière, du (*S*)-Binol (**91**) a été rajouté dans les réactions catalysées par le TiCl₄ et AlCl₃. Malheureusement, l'ajout de ce ligand neutralise complètement le catalyseur, sans doute à cause de l'effet trop donneur du ligand.

Tableau 6 : Réactivité de différents complexes métalliques dans la réaction de Friedel-Crafts



Entr\u00e9e	Catalyseur	Rendement
1	-	0%
2	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	0%
3	TiCl ₂ (O- <i>i</i> -Pr) ₂	0%
4	TiCl₄	10%
5	Zn(OTf) ₂	0%
6	ZnCl ₂	0%
7	AlCl₃	79%
8	PdCl ₂	0%
9	Pd(OAc) ₂	0%
10	ZrCl ₄	0%
11	SnCl ₄	0%
12	ScCl ₃	0%
13	Sc(OTf) ₃	0%
14	Cu(OTf) ₂	0%
15	Cu(Bisox)	0%

2.4.3 Conclusion de l'addition \u00e9nantios\u00e9lective

Les tentatives et strat\u00e9gies essay\u00e9es dans cette section n'ont pas pu permettre d'\u00e9laborer une nouvelle m\u00e9thode permettant de synth\u00e9tiser l'alcool trichlor\u00e9 directement \u00e9nantioenrichi en

une seule étape. Devant ces résultats, la poursuite de la synthèse asymétrique de cet alcool a été abandonnée.

Cependant, les divers résultats laissent à penser que des catalyseurs de transfert de phase, ainsi que d'autres ligands chiraux dérivés du Binol pourraient ouvrir la voie à une telle réaction.

2.5 Développement de la synthèse en flux continu du *N*-métyloxy-carbamate 76

2.5.1 Introduction à la chimie en flux continu

Depuis quelques années, la chimie en flux continu permet d'offrir une approche différente à la chimie classique. La relative nouveauté de ces techniques de laboratoire impose quelques explications et clarifications sur le concept.

Une réaction chimique est habituellement conduite dans un ballon dans lequel les différents réactifs sont ajoutés avec du solvant. Le mélange réactionnel est ensuite mis sous agitation jusqu'à complétion de la réaction. Ces conditions sont couramment appelées « batch ». La chimie en flux continu, quant à elle, consiste à faire passer les réactifs et solvants à travers des tubes de diamètre très petit (<1 mm). Une ou plusieurs pompes servent à faire circuler les différents liquides à travers les tubes qui sont ensuite récoltés en fin de ligne (Figure 13).^{167,168,169,170}

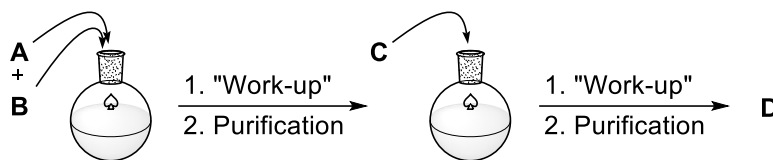
¹⁶⁷ Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680.

¹⁶⁸ Hartman, R. L., McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502-7519.

¹⁶⁹ McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384-6389.

¹⁷⁰ Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 38-54.

(1) Synthèse classique "batch"



(2) Synthèse en flux continu

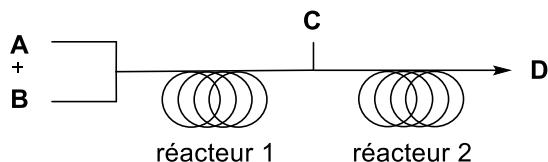


Figure 13 : Synthèse en « batch » vs synthèse en flux continu

Plusieurs différences fondamentales existent entre la synthèse en « batch » par rapport à la synthèse en flux continu. Tout d'abord, le faible diamètre des tubes utilisés pour les réactions en flux continu permet un bien meilleur transfert de chaleur que les réactions effectuées dans des ballons (Figure 14).

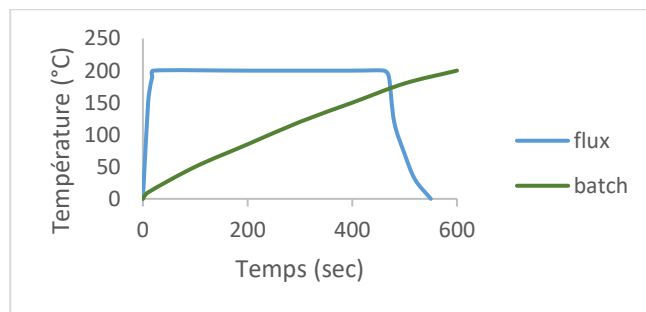


Figure 14 : Représentation du transfert de chaleur entre une réaction en « batch » et une réaction en flux continu^{171,172}

Cette différence permet un meilleur contrôle des conditions de réaction en flux continu. De plus, ce meilleur transfert de chaleur donne la possibilité d'effectuer des réactions exothermiques sans avoir à refroidir le milieu réactionnel, permettant d'accélérer les réactions.

Les réactions développées en « batch » montrent en général des problèmes lorsque l'échelle de la réaction est modifiée. Ainsi, une réaction développée par exemple sur 1 mmol

¹⁷¹ Graphique inspiré de celui du site internet de ThalesNano <http://thalesnano.com/flow-university/how-flow-chemistry-can-benefit-you>.

¹⁷² Damm, M., Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 215-224.

n'aura pas la même efficacité lorsqu'elle est effectuée sur 200 mmol (voir partie 2.2). Dans le cadre de la chimie en flux continu, la réaction s'effectuant dans un microréacteur ou dans le tube à volume fixe, l'augmentation d'échelle se fait en augmentant simplement la quantité de réactifs qui sera pompée dans les réacteurs, sans crainte d'affecter le rendement.

La chimie en flux continu repose sur quelques concepts qui la différencient d'une réaction en « batch ». Le « mixing », est un facteur très important qui rend la réaction en flux continu efficace. Il a été démontré que l'efficacité d'une agitation en « batch » est largement inférieure à celle d'une réaction en flux continu, où des micro gouttelettes sont en permanence mélangées ensemble à l'aide d'un joint de différente forme (en T, en Y, à dispersion...).^{168,173}

Les principes précédents permettent en général d'éviter la dégradation des produits et réactifs en flux continu, puisque le temps idéal de réaction peut être déterminé avec précision. Au contraire, la réaction en « batch » ne peut être arrêtée avant que tous les réactifs aient été consommés, pouvant entraîner pendant ce temps la dégradation du produit désiré. Enfin, le fait de réaliser des réactions dans des tubes confinés est plus sécuritaire et permet de travailler à haute température et haute pression de manière plus aisée, permettant ainsi d'améliorer possiblement les rendements et de diminuer les temps de réaction. La même réalité de travailler dans des tubes confinés empêche malheureusement de travailler avec des mélanges hétérogènes ou qui précipitent (blocage du tube) à moins d'immobiliser les solides dans des cartouches à travers lesquelles les réactifs vont passer.

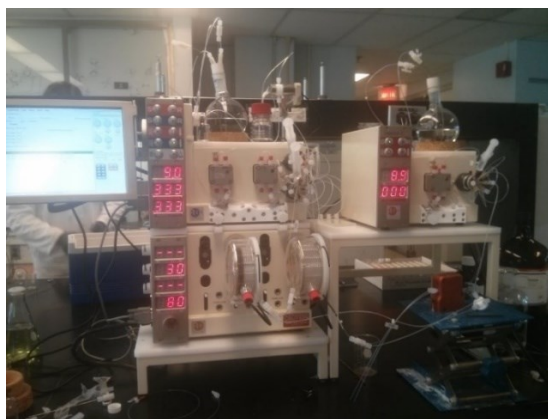


Figure 15 : Exemple de montage en flux continu automatisé

¹⁷³ Nagy, K. D., Shen, B., Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process. Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981.

De nombreuses compagnies existent de nos jours permettant d'acheter des montages tout-en-un pour réaliser des réactions en flux continu. Le montage de la figure 15 représente par exemple un instrument de la compagnie Vapourtec. L'écran et les affichages sur la gauche du montage permettent de régler les temps, débits et températures de réaction. Le centre du montage montre les différents réactifs ainsi que les réacteurs où se font les réactions.

Il faut noter que dans une réaction en flux continu, les temps de réactions sont appelés temps de résidence et correspondent au temps que passe une molécule dans le réacteur. Ceci ne correspond donc pas au temps de manipulation ou au temps de réaction total. De la même manière, pour une même réaction à temps de résidence identique, utiliser un réacteur plus grand en augmentant le débit permet d'augmenter la production par heure du produit, par rapport à la même réaction réalisée dans un réacteur plus petit à faible débit.

2.5.2 Objectifs pour la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate **76**

Dans le cadre de la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate *R*-**76**, utiliser les propriétés inhérentes de la chimie en flux continu permettrait de diminuer les temps de réaction et d'augmenter potentiellement les rendements. De manière ultime, la synthèse complète du réactif pourrait être réalisée en un seul flux, permettant de se passer des différentes étapes de purification et d'isolation des intermédiaires.

2.5.3 Synthèse de l'alcool trichloré **78**

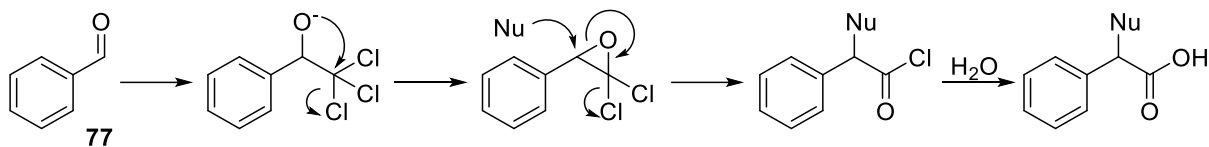
La synthèse initiale en batch de l'alcool trichloré **78** donne en général des rendements qui oscillent entre 60% et 70% sans jamais avoir totale conversion du benzaldéhyde (**77**) de départ malgré les différentes modifications basées sur ce protocole. De plus, l'intermédiaire de la réaction est connu pour se réarranger en présence d'un nucléophile (réaction de Jovic) (Schéma 34).^{174,175,176}

¹⁷⁴ Shamshina, J. L.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5881-5884.

¹⁷⁵ Cafiero, L. R.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3853-3856.

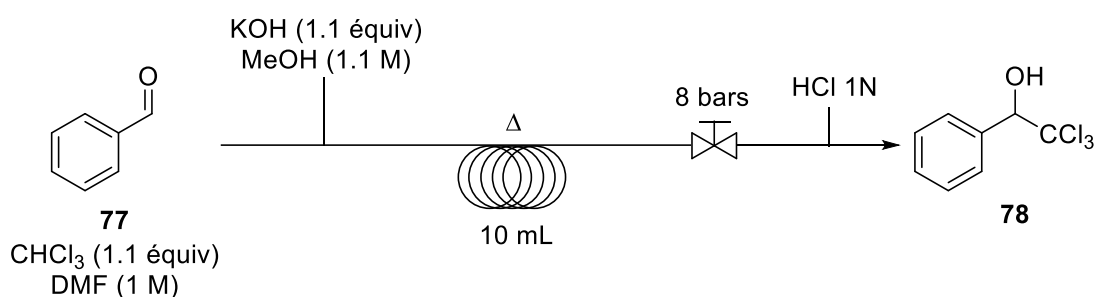
¹⁷⁶ Gupta, M. K., Li, Z.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1602-1605.

Schéma 34 : Réaction de Jocić



A partir de la formation de l'alcoolate trichloré, celui-ci peut former un époxyde qui peut ensuite s'ouvrir via l'attaque d'un nucléophile. Le chlorure d'acide formé est hydrolysé lors du parachèvement de la réaction pour former un acide. L'utilisation de la chimie en flux continu pour réduire les temps de réaction permettrait de réduire la formation de ce produit parasite et d'améliorer les rendements de réaction. Les premiers essais ont été effectués conjointement avec Samuel Blais. Nous avons simplement transposé le mode opératoire de la réaction en « batch » en flux continu pour tester l'efficacité de ces conditions réactionnelles (Tableau 7). De manière inattendue, les conditions normales de réaction ne fonctionnent pas. L'augmentation du temps de réaction et de la température n'a aucun effet sur la réaction.

Tableau 7 : Conditions initiales en flux continu

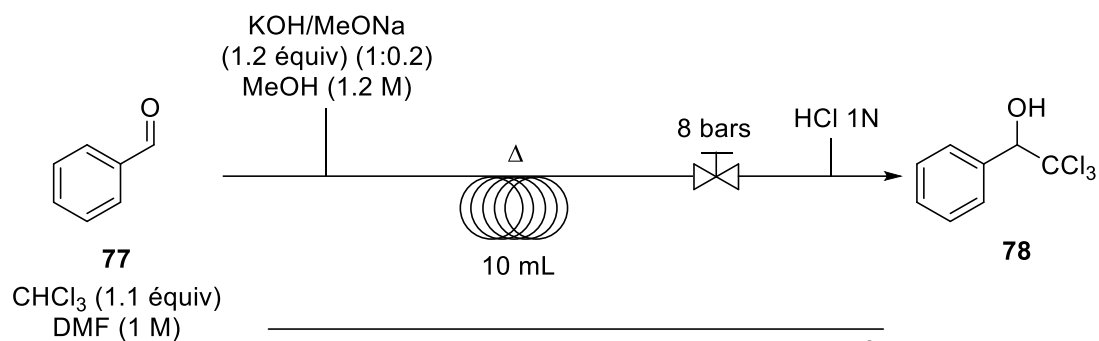


Entrée	t_R	Température	Rendement ^a
1	30 min	25 °C	0%
2	60 min	25 °C	0%
3	60 min	80 °C	0%

^a Mesuré par RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

Nous avons donc supposé qu'il y avait un temps d'induction pour la réaction en vue de former *in situ* le méthanolate de potassium, qui serait la base réactive dans la réaction. Pour tester cette hypothèse, du méthanolate de sodium en quantité catalytique a été rajouté à la base pour voir si les rendements s'en trouvaient modifiés (Tableau 8).

Tableau 8 : Synthèse de l'alcool **78** avec du méthanolate de sodium en flux continu



Entrée	t _R	Température	Rendement ^a
1	30 min	25 °C	15%
2	15 min	25 °C	12%
3	5 min	25 °C	15%

^a Mesuré par RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

Cette fois-ci, dans chaque cas, l'alcool **78** a pu être formé aux alentours de 15% de rendement (mesuré par RMN), ce qui pourrait signifier que c'est le méthanolate de sodium présent en quantité catalytique (20 mol%) uniquement qui a effectué la réaction. En extrapolant, la présence d'une quantité stoechiométrique de cette base permettrait d'aboutir théoriquement à des rendements d'environ 75%, ce qui correspondrait environ aux rendements obtenus dans les conditions réactionnelles initiales. Cette donnée, ainsi que le fait qu'un solide avait tendance à se former en cours de réaction et bloquait parfois le réacteur, nous a fait envisager d'autres protocoles pour effectuer cette transformation en flux continu.

La réaction de Friedel-Crafts avec le chloral et le benzène (page 57) a un temps été envisagé comme étant une alternative viable. En effet, quelques exemples existent dans la littérature montrant l'efficacité de cette méthodologie en flux continu.^{177,178,179} Le groupe de Jamison avait par exemple montré dans sa synthèse en trois minutes de l'ibuprofène qu'il était possible de complexer directement du trichlorure d'aluminium sur un chlorure d'acide.¹⁷⁹ Ce mélange injecté en flux continu avec un aryle permettait d'effectuer la réaction. Dans notre cas,

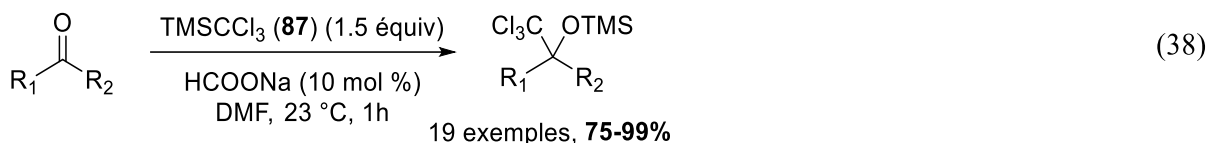
¹⁷⁷ Suga, S., Nagaki, A.; Yoshida, J.-I. *Chem. Commun.* **2003**, 354-355.

¹⁷⁸ Bogdan, A. R., Poe, S. L., Kubis, D. C., Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547-8550.

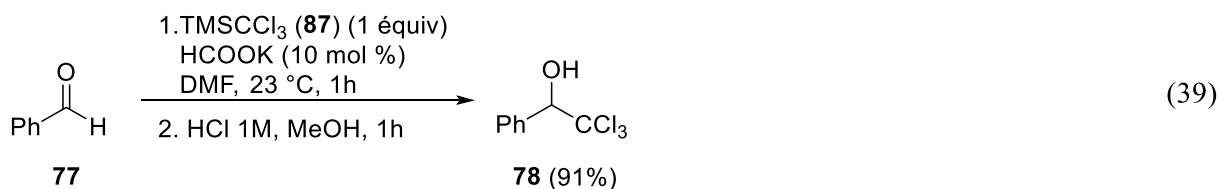
¹⁷⁹ Snead, D. R.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 983-987.

nos essais pour complexer le trichlorure d'aluminium en quantité stœchiométrique directement sur le chloral n'a abouti qu'à la polymérisation du chloral, résultant en un solide impossible à injecter. Cette voie a donc été rapidement abandonnée.

Nos efforts se sont donc tournés vers l'utilisation du TMSCCl_3 (**87**) comme réactif. Un article du groupe de Mioskowski publié en 2007 utilise ce réactif pour réaliser la même réaction en « batch » (Equation 38).¹⁸⁰



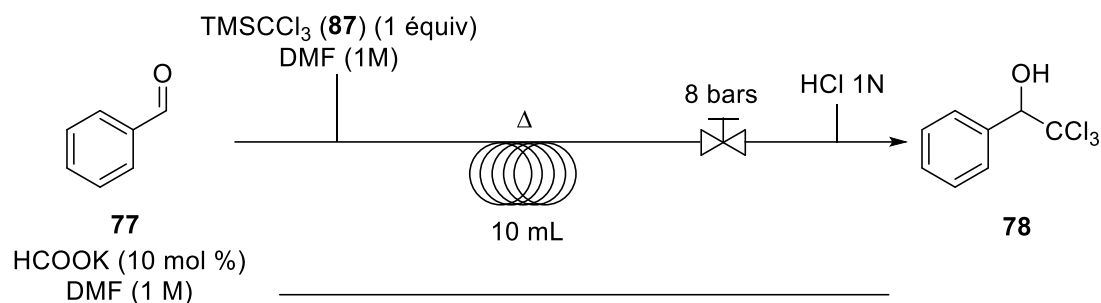
Le formate de sodium est ici utilisé comme catalyseur de la réaction. La réaction peut également être suivie d'une déprotection directe en ajoutant de l'acide chlorhydrique 1M dans le méthanol en une heure pour récupérer l'alcool déprotégé. Ces conditions ont été directement appliquées en utilisant le formate de potassium disponible au laboratoire comme catalyseur (Equation 39).



En deux heures l'alcool trichloré **78** peut être isolé avec un rendement de 91%. Les mêmes conditions en été transposées en flux continu par la suite. Cependant la faible solubilité du catalyseur dans le solvant de réaction donne des rendements assez variables (Tableau 9).

¹⁸⁰ Kister, J.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3925-3928.

Tableau 9 : Synthèse de l'alcool trichloré avec le formate de potassium

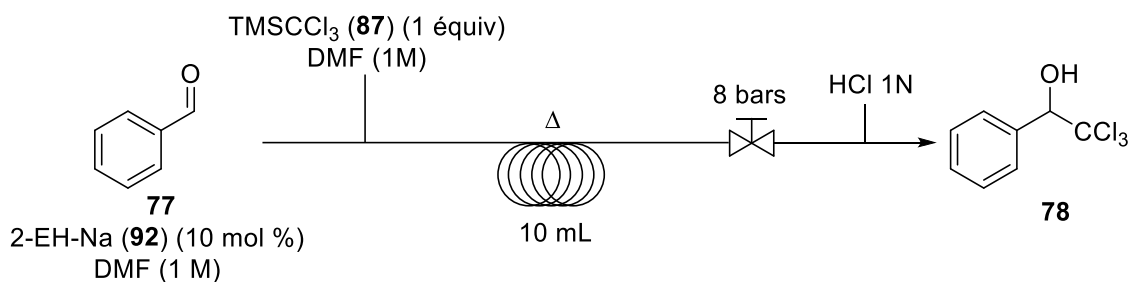


Entrée	t _R	Température	Rendement ^a
1	60 min	25 °C	45%
2	30 min	25 °C	80%

^a Mesuré par RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

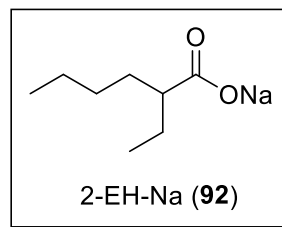
Dans les entrées montrées ci-dessus, un temps de réaction plus court donne de meilleurs rendements. Ceci s'explique par le fait que la deuxième entrée a été réalisée directement après la première, à partir de la même solution de départ. Le catalyseur étant peu soluble, celui-ci s'est probablement davantage solubilisé le temps que la première réaction se fasse, améliorant les rendements de la seconde réaction. Ces résultats pourraient également être expliqués par l'augmentation du débit de réaction dû au temps de réaction plus court. Ceci permettrait un meilleur mélange des deux phases réactionnelles, améliorant ainsi la réactivité générale du système.

Devant ce problème, et avec l'observation du groupe de Mioskowski qui avait montré que les bases organiques solubles (Et₃N, pyridine...) ne catalysaient pas correctement la réaction, nous avons modifié notre protocole en utilisant cette fois-ci le 2-éthylhexanoate de sodium (**92**) comme catalyseur (Tableau 10). Cette base (ainsi que son acide conjugué), a en effet l'avantage d'être soluble dans la plupart des solvants organiques.

Tableau 10 : Synthèse de l'alcool trichloré **78** avec 2-EH-Na (**92**)

Entrée	t _R	Température	Rendement ^a
1	60 min	25 °C	80%
2	30 min	25 °C	67%
3	5 min	80 °C	90%
4	5 min	120 °C	70%
5	2.5 min	80 °C	63%
6	2.5 min	120 °C	58%

réacteur de 5 mL



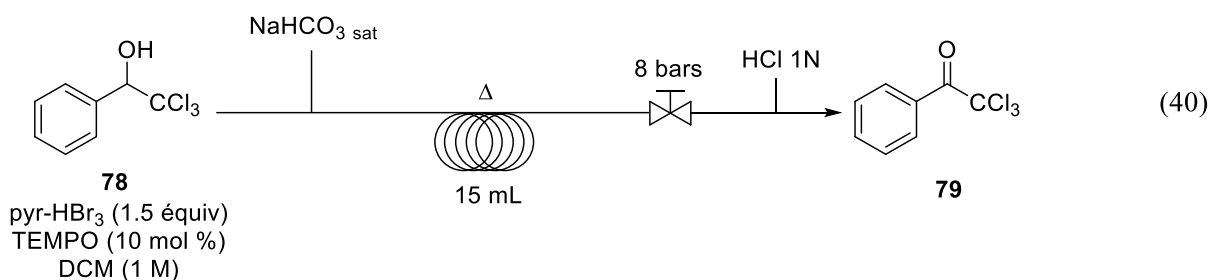
^a Mesuré par RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

La réaction réalisée dans les mêmes conditions permet d'effectuer la réaction avec de bons rendements. Réalisé à 25 °C, le produit désiré est obtenu avec 80% de rendement en 60 min (Entrée 1). Ce rendement baisse légèrement lorsque le temps de réaction est diminué (Entrée 2). Nous avons alors voulu voir si l'augmentation de la température pouvait accélérer la réaction tout en gardant des rendements élevés. Et effectivement, lorsque la température est 80 °C, seulement 5 min sont nécessaires pour obtenir 90% de l'alcool trichloré **78** (Entrée 3). A 120 °C, la température semble être trop élevée et a un effet négatif sur le rendement (Entrées 4 et 6). En essayant de baisser encore plus le temps de résidence, les rendements baissent à nouveau. Au final, ces nouvelles conditions optimales permettent de réaliser en 5 min une réaction qui demandait 2 h auparavant, soit 24 fois plus rapide, ce qui est très intéressant d'un point de vue production de produit. De plus, si la réaction est comparée aux anciennes conditions où le temps de réaction était de 16 h, la réaction est cette fois-ci 192 fois plus rapide ! Ceci combiné à l'excellent rendement obtenu rend cette méthodologie très attractive pour synthétiser

rapidement de grandes quantités de trichlorométhylcarbinols (la productivité est d'environ 54 mmol/heure, possiblement améliorable en augmentant le débit).

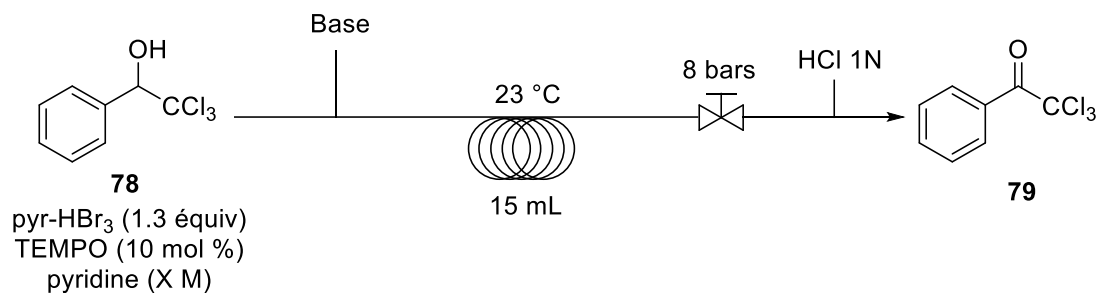
2.5.4 Synthèse de la cétone 79

Les conditions de réaction développées pour la synthèse à grande échelle de la cétone **79** (page 41) nous ont permis d'avoir accès à une méthodologie plus verte que l'oxydation de Jones utilisée auparavant. Nous avons alors essayé d'adapter ce protocole expérimental à la chimie en flux continu pour améliorer encore plus cette réaction. Ces essais ont été effectués conjointement avec Samuel Blais.



Les premiers tests effectués pour la réaction nous ont confrontés à plusieurs problèmes. La solution de NaHCO_3 saturée précipite systématiquement lorsqu'elle est mise en contact avec le dichlorométhane. Modifier la concentration du bicarbonate n'a pas pu résoudre ce problème, résultant donc au blocage des tubes et à l'échec des réactions. Le seul autre solvant dans lequel la base ne précipitait pas était la pyridine elle-même. Nous avons changé de solvant en passant du dichlorométhane à la pyridine (Tableau 11). Il a rapidement paru évident que le bicarbonate de sodium n'était pas une base suffisamment forte pour permettre d'effectuer la réaction rapidement, ne donnant que 14% du produit **79** après 30 min de réaction (Entrée 1). Celle-ci a donc été remplacée par le carbonate de sodium, et le rendement obtenu est largement supérieur, donnant 58% de cétone après seulement 15 min de réaction (Entrée 2). La concentration du substrat est également un facteur clé pour une réaction efficace. Diluer la réaction a permis d'obtenir un excellent rendement de 92% pour la réaction.

Tableau 11 : Optimisation de la synthèse de la cétone **79** en flux continu



Entrée	t _R	Concentration	Base	Rendement ^a
1	30 min	1.12 M	NaHCO ₃ (4 équiv)	14%
2	15 min	1.12 M	Na ₂ CO ₃ (4 équiv)	58%
3	15 min	0.56 M	Na ₂ CO ₃ (5 équiv)	92%
4	15 min	1.12 M	Na ₂ CO ₃ (11 équiv)	29%

^a Mesuré par RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

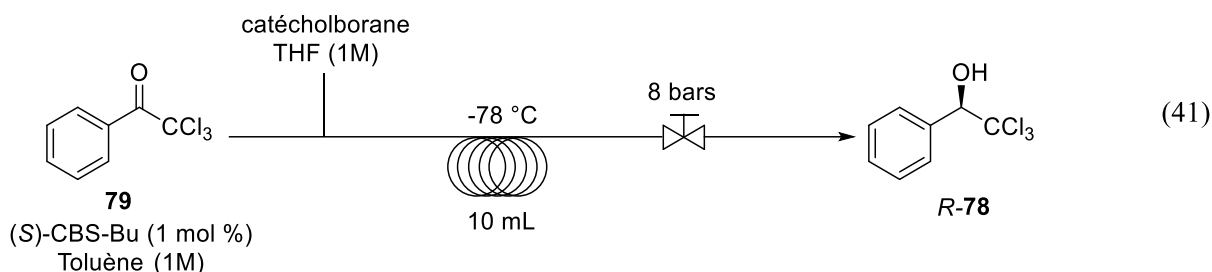
Au final, comparé aux conditions en « batch » qui demandent deux à quatre heures pour un rendement relativement similaire (82-88%), la réaction développée en flux continu est 8 à 16 fois plus rapide. Cependant, ces conditions dans la pyridine pourraient encore être améliorées. Les possibilités offertes par la chimie en flux continu rendrait peut-être possible l'utilisation de conditions d'oxydation plus douce, en augmentant la pression et la température du réacteur, même si des conditions d'oxydations assez dures sont normalement indispensables pour effectuer la réaction sur l'alcool trichloré **78**.^{181,182}

¹⁸¹ Leduc, A. B.; Jamison, T. F. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 1082-1089.

¹⁸² Gemoets, H. P., Su, Y., Shang, M., Hessel, V., Luque, R.; Noel, T. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *45*, 83-117.

2.5.5 Réduction énantiosélective de la cétone 79

Les réactions stéréosélectives en flux continu sont assez peu développées.^{183,184,185} A notre connaissance, aucune méthode énantiosélective de réduction de cétone en flux continu n'a encore été décrite à ce jour.¹⁸⁶ Aussi, quelques essais préliminaires ont été effectués en essayant d'adapter la réduction au (*S*)-CBS-Bu aux conditions de flux continu (Equation 41).



Malheureusement, tous les essais réalisés ont conduit à une obturation du réacteur. Ceci est vraisemblablement dû au gel du toluène dans le réacteur sous pression (le toluène gèle à -95 °C à pression ambiante) avec ou sans régulateur de pression. Les produits récupérés en sortie après réchauffage du réacteur donnaient tout de même des excès énantiomériques d'une valeur de 50% en 1h. Le rendement n'a cependant pas pu être mesuré avec précision. Ce résultat encourageant permet d'envisager une méthode plus aboutie avec quelques optimisations supplémentaires, comme un changement de solvant ou élever légèrement la température pour travailler au-dessus de température de gel du toluène. La sélectivité peut également être facilement améliorée en augmentant la charge catalytique du catalyseur (1 mol% a été utilisé dans ces essais contre 5 mol% utilisé normalement en « batch »).

¹⁸³ Mak, X. Y., Laurino, P.; Seeberger, P. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 1-19.

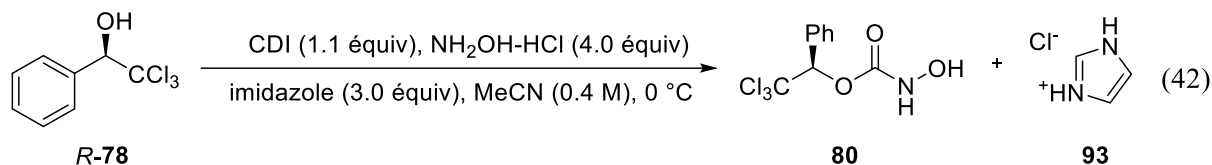
¹⁸⁴ Rueping, M., Bootwicha, T.; Sugiono, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 300-307.

¹⁸⁵ Porta, R., Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25.

¹⁸⁶ Cette méthode existe mais ne correspond pas à la définition courante de chimie en flux continu : Itsuno, S., Ito, K., Maruyama, T., Kanda, N., Hirao, A.; Nakahama, S. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1986**, *59*, 3329-3331.

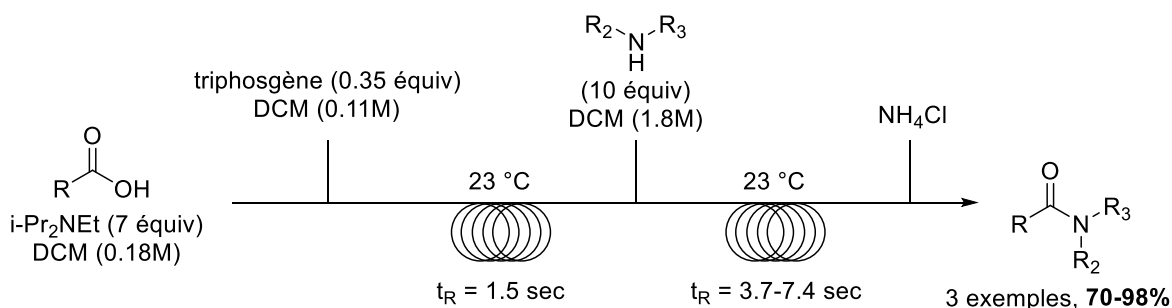
2.5.6 Synthèse de l'hydroxycarbamate **80**

Dans les conditions développées en « batch », du carbonyldiimidazole sert de source de carbonyle pour la formation de l'hydroxycarbamate **80**. Le sous-produit de la réaction est un sel d'imidazole insoluble **93** dans l'acétonitrile (Equation 42).



Ces conditions avec la formation d'un précipité sont donc incompatibles avec les contraintes d'un flux continu. Comme décrit dans les avantages de la chimie en flux continu, celle-ci permet de travailler de manière plus sécuritaire avec des produits relativement toxiques. Un analogue plus réactif du CDI est le phosgène, réactif gazeux très réactif mais également très toxique. Cependant, sa formation et son utilisation en flux continu permet de le manipuler sans risque en le préparant *in situ* à partir du triphosgène. Le groupe de Takahashi a appliqué cette idée et rapporté la synthèse de phosgène en flux continu pour la formation d'amides à partir d'acides carboxyliques.¹⁸⁷ En mélangeant le triphosgène avec une base (base de Hünig), le phosgène est synthétisé avec un temps de résidence optimal établi de 1.5 seconde (Schéma 35).

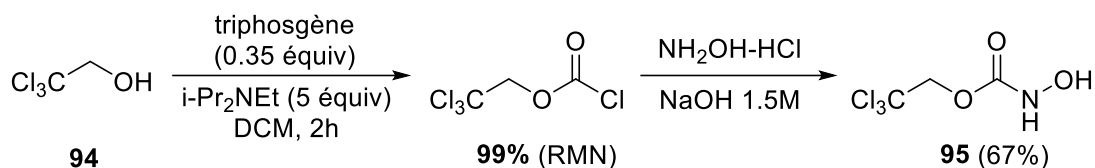
Schéma 35 : Formation de phosgène *in situ* par le groupe de Takahashi



Le triphosgène a donc d'abord été essayé en « batch » pour vérifier sa réactivité sur la formation du 2,2,2-trichloroéthylhydroxycarbamate (**95**) (Schéma 36).

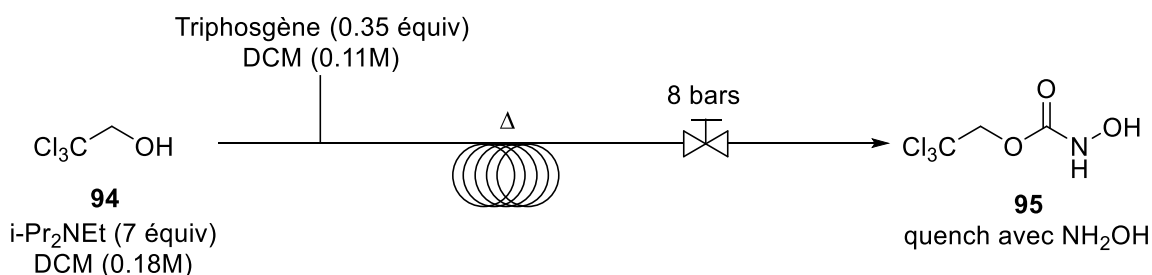
Schéma 36 : Synthèse du 2,2,2-trichloroéthylhydroxycarbamate avec le triphosgène

¹⁸⁷ Fuse, S., Tanabe, N.; Takahashi, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12661-12663.



Le produit d\u00e9sir\u00e9 est isol\u00e9 avec 67% de rendement sur deux \u00e9tapes. La m\u00eame m\u00e9thode a donc \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9e directement en flux continu (Tableau 12). De mani\u00e8re inattendue, aucune des conditions rapport\u00e9es ne forme le produit **95** d\u00e9sir\u00e9. Il est admis d'apr\u00e8s la publication du groupe de Takahashi que le phosg\u00e8ne est form\u00e9 quasiment instantan\u00e9ment avec le contact de la base, ce qui pourrait signifier que la r\u00e9action que c'est la r\u00e9action du phosg\u00e8ne avec l'alcool qui est plus lente. Cependant, m\u00eame en augmentant le temps de r\u00e9sidence de la r\u00e9action (Entr\u00e9es 4 \u00e0 6), aucun produit d\u00e9sir\u00e9 n'a pu \u00eatre isol\u00e9. Augmenter la temp\u00e9rature de r\u00e9action n'a \u00e9galement aucun effet.

Tableau 12 : Optimisation de la synth\u00e8se de l'hydroxycarbamate

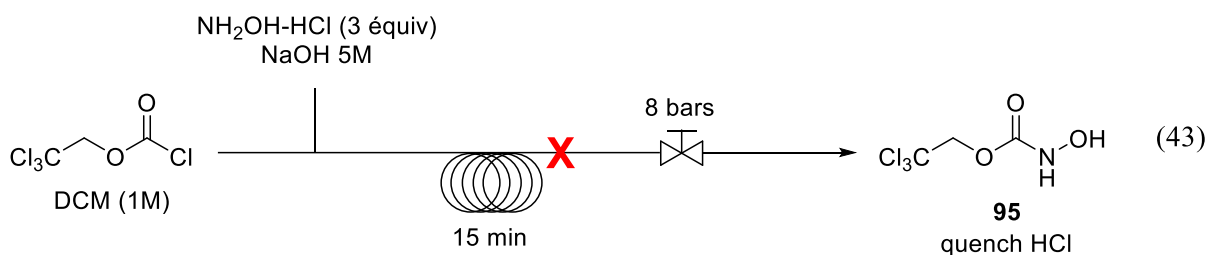


Entr\u00e9e	t_R	Temp\u00e9rature	Rendement ^a
1	7.5 sec	25 \u00b0C	0%
2	2.5 sec	25 \u00b0C	0%
3	2 min	25 \u00b0C	0%
4	15 min	25 \u00b0C	0%
5	30 min	25 \u00b0C	0%
6	15 min	80 \u00b0C	0%

^a Mesur\u00e9 par RMN avec du bibenzyle comme \u00e9talon interne

Pour d\u00e9terminer si le probl\u00e8me venait de la formation du chlorure d'acide ou si celui-ci se formait effectivement et se d\u00e9gradait ensuite dans la r\u00e9action, nous avons tent\u00e9 de former l'hydroxycarbamate \u00e0 partir du chlorure d'acide commercial (Equation 43). Cependant,

l'utilisation d'un milieu biphasique aqueux/organique a fait systématiquement précipiter les réactifs de la phase aqueuse, bloquant le réacteur.

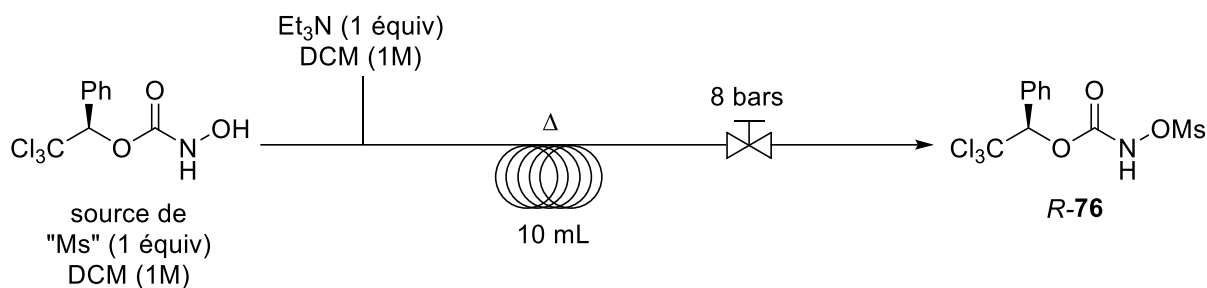


Devant l'impossibilité de garder l'hydroxylamine dans un milieu homogène, cette méthodologie a été abandonnée. Une des solutions possibles pour effectuer cette réaction en flux continu serait de trouver un milieu totalement homogène pour la réaction. Notre groupe a déterminé qu'effectuer la réaction avec le CDI comme source de carbonyle dans du toluène chaud permettait de garder des conditions parfaitement homogènes. Ces conditions mériteraient d'être adaptées en flux continu compte tenu du fait que cela constituerait de plus une compatibilité de solvant avec la réduction énantiosélective précédente qui a lieu également dans le toluène, permettant facilement de faire les deux réactions en un flux.

2.5.7 Métylation de l'hydroxycarbamate 80

Dans notre laboratoire, Henri Piras a développé la réaction de métylation en flux continu à partir de nos conditions expérimentales (Tableau 13).

Tableau 13 : Conditions de métylation en flux continu



Entrée	t _R	Température	"Ms"	Rendement
1	60 min	25 °C	MsCl	77%
2	5 min	100 °C	Ms ₂ O	63%

Les deux meilleurs résultats obtenus par Henri sont présentés ici. A partir des conditions de « batch », un rendement similaire est obtenu en 60 min de réaction. Ces conditions n'ont donc aucun avantage particulier qu'elles soient faites en « batch » ou en flux continu. Lorsque de l'anhydride métylique est utilisé à la place du chlorure de métyle, la réaction est beaucoup plus rapide, permettant d'isoler 63% du produit *R-76* désiré après seulement 5 min de réaction. Même si le rendement obtenu est plus faible, la productivité globale de cette méthode est beaucoup plus élevée que la précédente. En effet, les conditions de l'entrée 2 donne une production d'environ 2 grammes par heure, là où les conditions de l'entrée 1 ne permettent de former que 200 milligrammes par heure, soit dix fois moins.

2.5.8. Conclusion de la synthèse en flux continu

A travers la nouvelle technique qu'est la chimie en flux continu, de nouvelles méthodes de synthèse du *N*-métyloxy-carbamate *R-76* ont pu être développées. La formation de l'alcool trichloré **78**, de la cétone **79** et l'étape de métylation ont toutes trois pu être améliorées pour synthétiser les différents intermédiaires en un temps total de 25 minutes seulement.

Pour l'étape de réduction énantiosélective ainsi que la formation de l'hydroxycarbamate **80**, les résultats n'ont pas été satisfaisants, mais certaines pistes de réflexion permettent d'envisager la réussite de telles réactions en flux continu.

Au-delà des réactions individuelles, il reste tout de même beaucoup de travail et d'amélioration à apporter au système pour pouvoir effectuer plusieurs des réactions en un flux, et espérer pouvoir effectuer toute la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate *R-76* en un seul flux (il faut en effet développer en parallèle des méthodes de parachèvement en flux continu ainsi que rendre les solvants de toutes les réactions compatibles entre eux).

2.6 Conclusion de chapitre

Le *N*-métyloxy-carbamate *R-76* développé dans notre laboratoire est un réactif particulièrement important pour former un nitrène métallique. Les différents protocoles rapportés dans ce chapitre ont permis d'améliorer sur de nombreux aspects la synthèse des différents intermédiaires du réactif. Que ce soit à grande échelle pour synthétiser de grandes quantités de réactif en une « batch », ou en flux continu pour synthétiser certains des intermédiaires avec des temps de réaction très courts et de bons rendements, plusieurs améliorations ont pu être apportées à la synthèse globale.

Malgré tout, la synthèse de l'alcool trichloré énantiométrique *R-78* pourrait être simplifiée en effectuant l'addition du chloroformate sur le benzaldéhyde (*77*) de manière stéréosélective. Les différentes stratégies tentées dans ce chapitre offrent des pistes de réflexion intéressantes pour atteindre cet objectif. Certaines d'entre elles possèdent une réactivité intéressante en présence de catalyseurs achiraux. Il ne reste qu'à trouver un ligand chiral capable d'induire une bonne sélectivité à ces réactions.

Egalement, en flux continu, réussir à effectuer la réduction énantiosélective de la cétone et synthétiser l'hydroxycarbamate permettrait d'élaborer par la suite des conditions réactionnelles compatibles entre elles, afin de réaliser la synthèse du réactif en un seul flux.

CHAPITRE 3

Synthèse stéréosélective d'amines propargyliques par réaction d'amination de liaisons C-H catalysée par des dimères de rhodium

Comme vu dans le chapitre 1, les réactions d'amination de liens C-H se sont considérablement développées depuis une quinzaine d'années et permettent de créer une liaison C-N sur des positions benzyliques, allyliques ou aliphatiques. Cependant, à ce jour, les exemples d'amination de liaison C-H propargylique restent rares malgré son utilité potentielle comme il le sera expliqué dans ce chapitre. Ce chapitre explique le développement d'une nouvelle méthode de synthèse stéréosélective d'amines propargyliques par réaction d'amination de liens C-H.

3.1 Synthèses habituelles d'amines propargyliques chirales

Les exemples détaillés dans cette thèse excluent volontairement les synthèses racémiques d'amines propargyliques et se focalisent sur les méthodologies stéréosélectives.

3.1.1 Méthodes diastéréosélectives

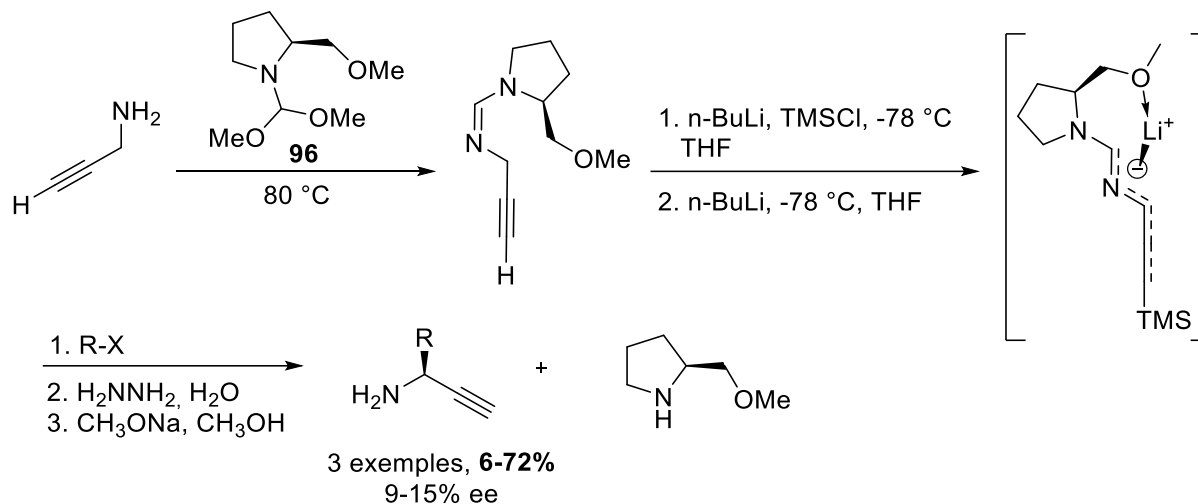
Les méthodes stéréosélectives de formation d'amines propargyliques sont relativement peu nombreuses si on les compare à leur analogue alcool propargylique.¹⁸⁸ La toute première méthode décrite dans la littérature pour synthétiser des amines propargyliques chirales a été rapportée par le groupe de Barth en 1980 qui utilise un auxiliaire chiral se complexant sur une amine propargylique (Schéma 37).¹⁸⁹ L'auxiliaire chiral **96** permet la déprotonation en α de

¹⁸⁸ Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963-983.

¹⁸⁹ Kolb, M.; Barth, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 725-726.

l'amine. L'anion est de plus stabilisé par le groupement méthoxy sur l'auxiliaire, qui bloque également une des faces pour l'approche de l'électrophile.

Schéma 37 : Synthèse amines propargyliques chirale par le groupe de Barth



Avec cette méthode, un ou deux électrophiles successifs peuvent être additionnés sur l'amine propargylique. Les amines propargyliques obtenues ne sont que faiblement énantiométriques, bien que lorsque deux électrophiles sont ajoutés sur la molécule, les excès énantiomériques mesurés sont meilleurs (jusqu'à 84% ee). D'autres types d'auxiliaires chiraux ont par la suite été développés,^{190,191} et les méthodologies les plus nombreuses se basent sur la condensation d'un aldéhyde et d'une amine chirale pour former l'imine suivi de l'attaque d'un nucléophile (les méthodes les plus complètes étant celles où l'alcyne joue le rôle du nucléophile).^{192,193}

Avec l'essor des méthodes énantiosélectives, les méthodes diastéréosélectives se sont raréfiées. Le groupe de Che a néanmoins rapporté ces dernières années l'utilisation d'un complexe d'or **97** couplé à une amine chirale pour synthétiser des amines propargyliques chirales avec d'excellents rendements et d'excellents excès diastéréomériques (Equation 44).¹⁹⁴

¹⁹⁰ Blanchet, J., Bonin, M., Chiaroni, A., Micouin, L., Riche, C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2935-2938.

¹⁹¹ Blanchet, J., Bonin, M., Micouin, L.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6423-6426.

¹⁹² Enders, D.; Schankat, J. r. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 970-992.

¹⁹³ Merino, P., Anoro, S., Castillo, E., Merchan, F.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1887-1890.

¹⁹⁴ Lo, V. K., Liu, Y., Wong, M. K.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529-1532.

Le groupe a par la suite amélioré son catalyseur rendant la réaction efficace avec des aldéhydes aliphatiques, ainsi qu'avec des alcynes aliphatiques (Schéma 38).^{195,196}

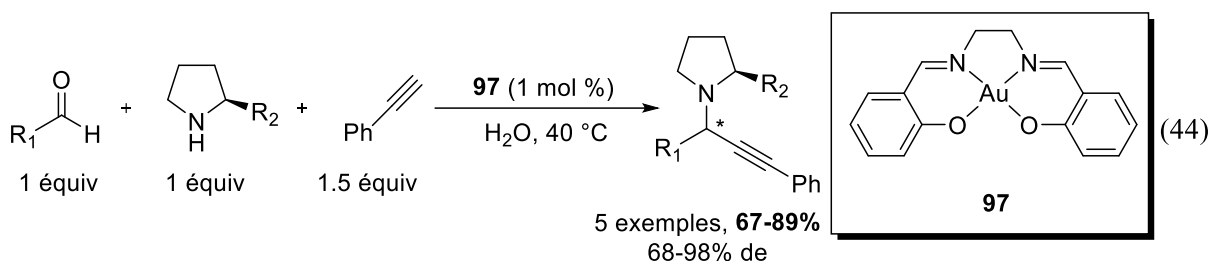
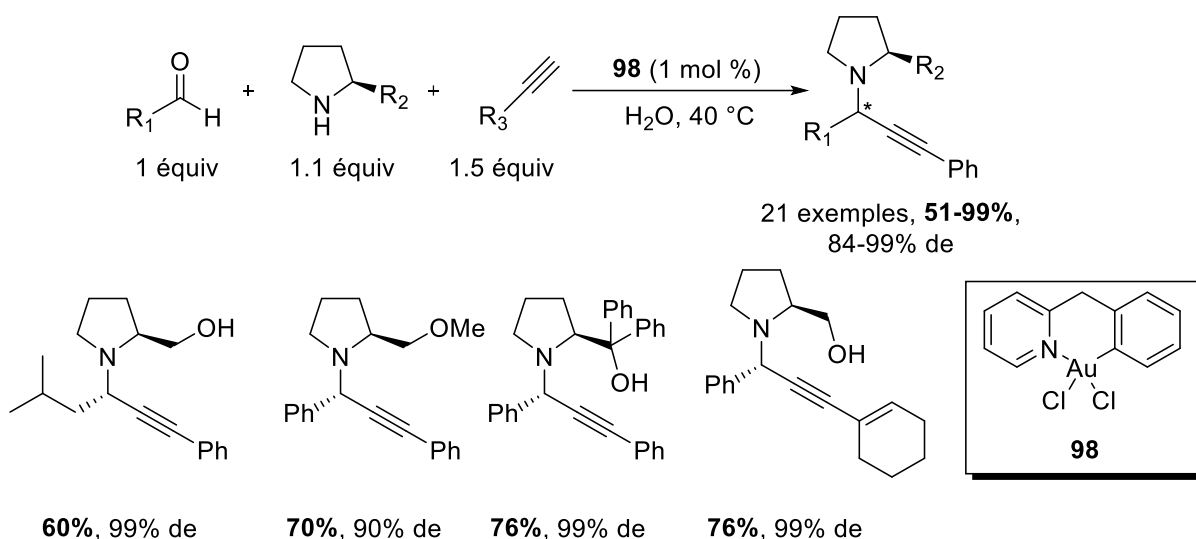


Schéma 38 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Che



Cette méthodologie, ainsi que la plupart des méthodologies précédentes, présente cependant d'un inconvénient majeur ; elles utilisent une source d'amine chirale qui ne peut être enlevée ou remplacée une fois l'amine propargylique formée. L'amine chirale de départ doit donc avoir dans sa structure un groupement directeur permettant de diriger l'attaque de l'alcyne.

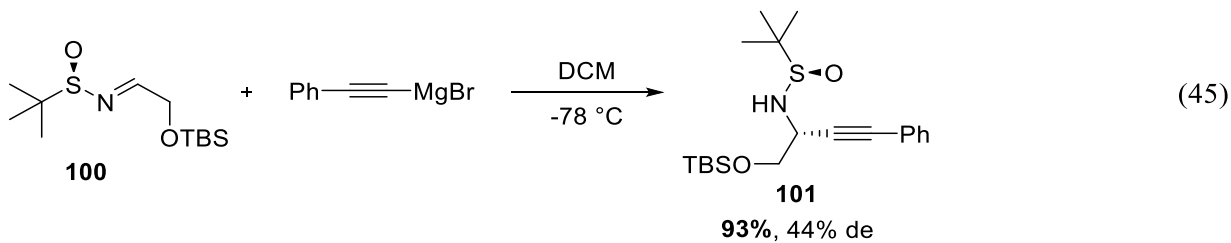
La méthode la plus performante existant à ce jour reste celle développée pour la synthèse d'amines enrichies par le groupe d'Ellman.¹⁹⁷ Le *t*-butanesulfinamide (**99**) est en effet utilisé pour générer de manière stéréosélective et efficace non seulement des amines propargyliques,

¹⁹⁵ Lo, V. K.-Y., Kung, K. K.-Y., Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, *694*, 583-591.

¹⁹⁶ Kung, K. K.-Y., Lo, V. K.-Y., Ko, H.-M., Li, G.-L., Chan, P.-Y., Leung, K.-C., Zhou, Z., Wang, M.-Z., Che, C.-M.; Wong, M.-K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2055-2070.

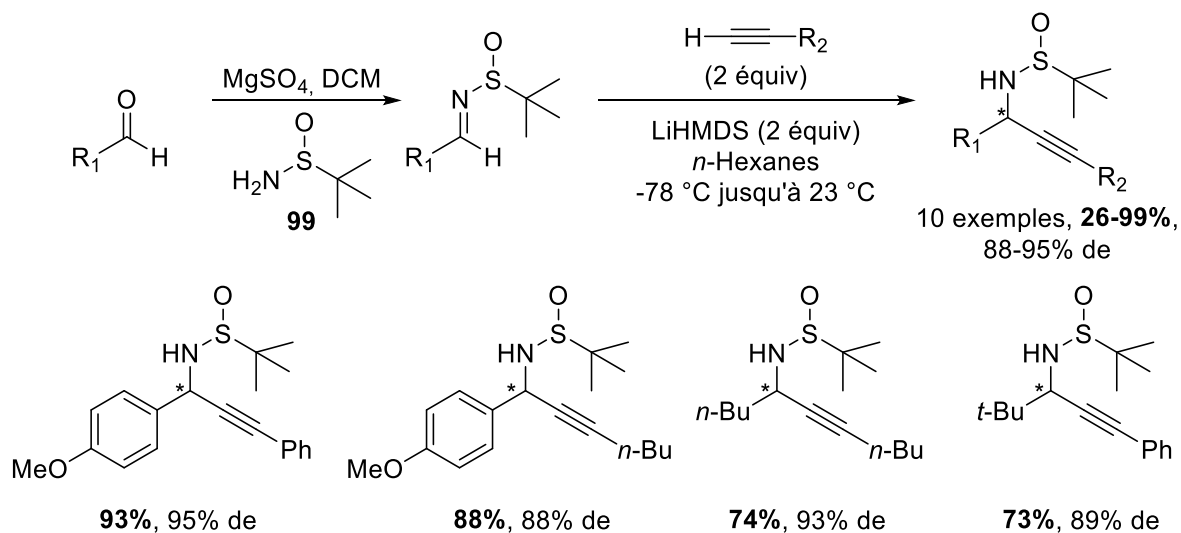
¹⁹⁷ Robak, M. T., Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740.

mais également toute une gamme de composés azotés. Son utilisation est citée dans environ 250 publications ou brevets par an.¹⁹⁸ La première utilisation de cet auxiliaire pour la formation d'amines propargyliques a été rapportée par le groupe de Barrow.¹⁹⁹ En utilisant un réactif de Grignard acétylénique, le groupe a pu isoler le dérivé 1,2-aminoalcool **101** à partir de du composé **100** avec un excellent rendement de 93%. Malheureusement, l'excès diastéréomérique reste faible (44%) (Equation 45).



De nombreux exemples d'additions d'alcynures sur des imines dérivés de l'auxiliaire d'Ellman **99** ont été décrits dans la littérature,^{200,201,202} mais la première méthode générale a été rapportée par le groupe de Hou en 2006 (Schéma 39).²⁰³

Schéma 39 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Hou



¹⁹⁸ Xu, H. C., Chowdhury, S.; Ellman, J. A. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 2271-2280.

¹⁹⁹ Barrow, J. C., Ngo, P. L., Pellicore, J. M., Selnick, H. G.; Nantermet, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2051-2054.

²⁰⁰ Kuduk, S. D., DiPardo, R. M., Chang, R. K., Ng, C.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6641-6643.

²⁰¹ Lettan li, R. B.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3227-3230.

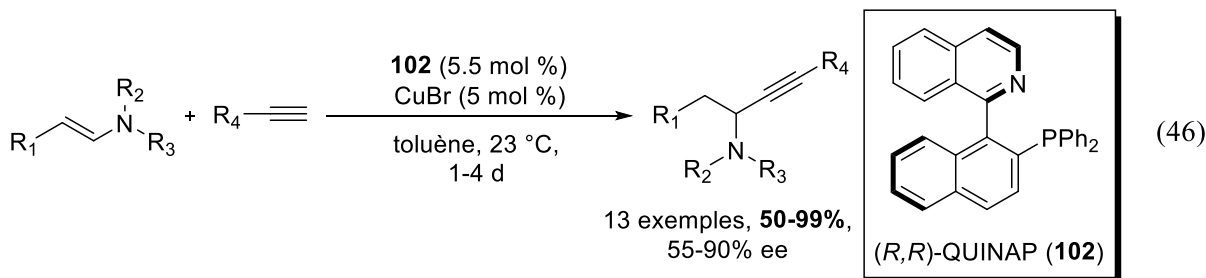
²⁰² Chen, X.-Y., Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2301-2306.

²⁰³ Hou, X.-L., Ding, C.-H., Chen, D.-D., Luo, Z.-B.; Dai, L.-X. *Synlett* **2006**, *2006*, 1272-1274.

En déprotonant un alcyne vrai avec une base de lithium dans l'hexane à -78 °C, de nombreux composés sont obtenus avec d'excellents rendements et une excellente sélectivité. Quelques substrats aliphatiques peuvent même être synthétisés avec ce protocole, toujours avec une excellente sélectivité, bien que les rendements soient légèrement inférieurs lorsqu'aucun groupement aromatique n'est présent en α de l'imine. Le groupe de Wang a par la suite élargi cette méthode à l'application de réactifs de Grignard acétyléniques avec en général la formation d'un seul diastéréoisomère en plus d'excellents rendements.²⁰⁴ Ce protocole est également applicable à la synthèse d'amines propargyliques en α d'un carbone quaternaire, seule méthode réellement efficace à ce jour.²⁰⁵

3.1.2 Méthodes énantiosélectives

Il existe quelques méthodologies permettant la synthèse d'amines propargyliques de manière énantiosélectives. Bien que quelques publications rapportent l'utilisation de complexes de zinc^{206,207} ou de zirconium²⁰⁸ comme catalyseur, deux grandes méthodologies ont été développées depuis le début des années 2000 utilisant des complexes de cuivre, qui ont ensuite été modifiées pour en améliorer l'efficacité. Les tout premiers exemples de synthèse énantiosélective ont été rapportés par le groupe de Knochel en 2002 pour la synthèse d'amines propargyliques catalysées par un complexe de cuivre(I)-QUINAP (Equation 46).²⁰⁹



²⁰⁴ Chen, B. L.; Wang, B.; Lin, G. Q. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 941-944.

²⁰⁵ Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7110-7112.

²⁰⁶ Zani, L.; Eichhorn, T.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2587-2600.

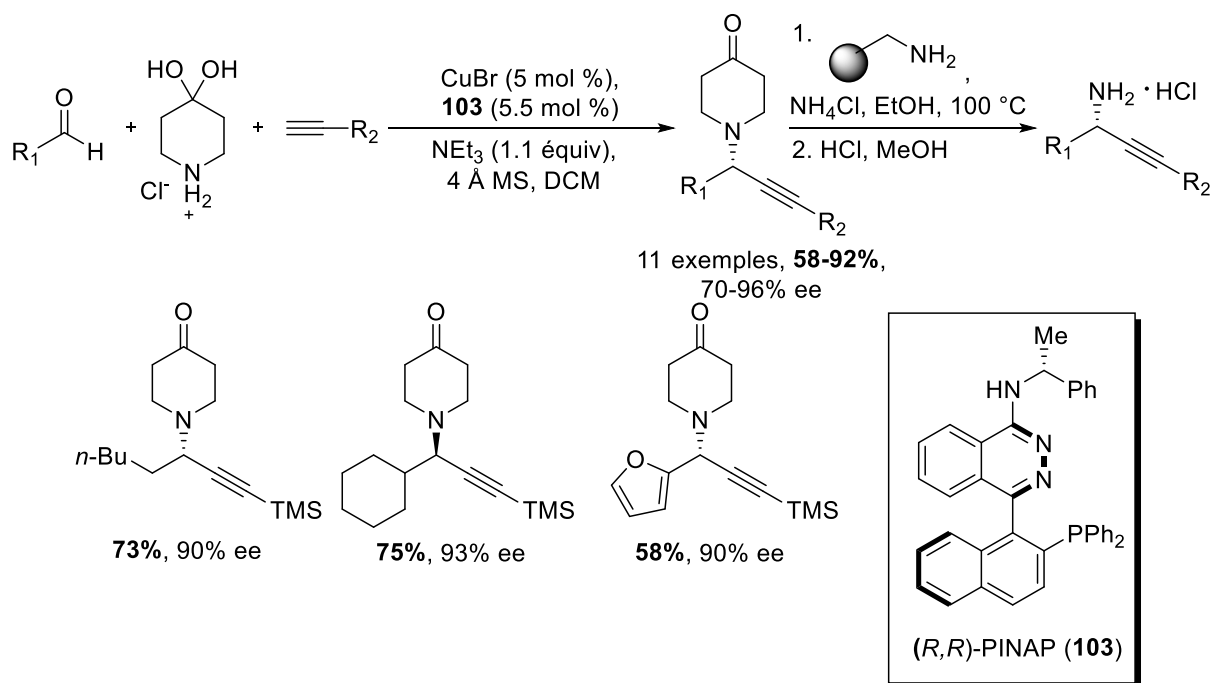
²⁰⁷ Blay, G.; Cardona, L.; Climent, E.; Pedro, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5593-5596.

²⁰⁸ Akullian, L. C.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244-4247.

²⁰⁹ Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535-2538.

Le groupe de Knochel a tout d'abord testé de nombreux complexes métalliques ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$). Les complexes de cuivre se sont révélés les plus réactifs. Associé au ligand chiral **102**, des amines propargyliques énantiométriques peuvent être isolées avec en général de bons rendements mais des excès énantiomériques généralement moyens. La complexation du cuivre sur l'alcyne permet à l'énamine de déprotoner ce dernier. L'iminium formé est ensuite attaqué par l'alcyne de cuivre. Cependant, comparé à la synthèse racémique des mêmes substrats, la réduction est beaucoup plus lente et a une moins bonne réactivité. De même, la sélectivité est généralement meilleure avec les substrats aromatiques. Le même protocole a ensuite été appliqué à une méthodologie à trois composants (aldehyde + amine + alcyne), type de méthodologie la plus utilisée pour la synthèse d'amines propargyliques.^{210,211} Le ligand a par la suite été modifié par le groupe de Carreira pour le rendre plus sélectif (Schéma 40).^{212,213}

Schéma 40 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Carreira



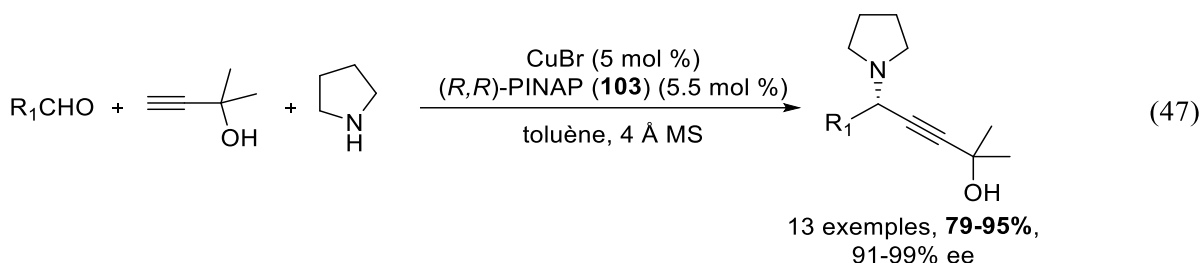
²¹⁰ Gommermann, N., Koradin, C., Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763-5766.

²¹¹ Taylor, A. M.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 143-146.

²¹² Knopf, T. F., Aschwanden, P., Ichikawa, T., Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971-5973.

²¹³ Aschwanden, P., Stephenson, C. R.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2437-2440.

Le groupe utilise l'hydrate de 4-piperidone comme source d'amine qui peut être facilement clivé par traitement acide. Le protocole est particulièrement efficace et sélectif avec les substrats aliphatiques. Comme la plupart des méthodologies énantiosélectives publiées cependant, les réactions sont en général lentes (une journée). Le groupe de Ma a utilisé le même système catalytique avec des alcools propargyliques (Equation 47).²¹⁴

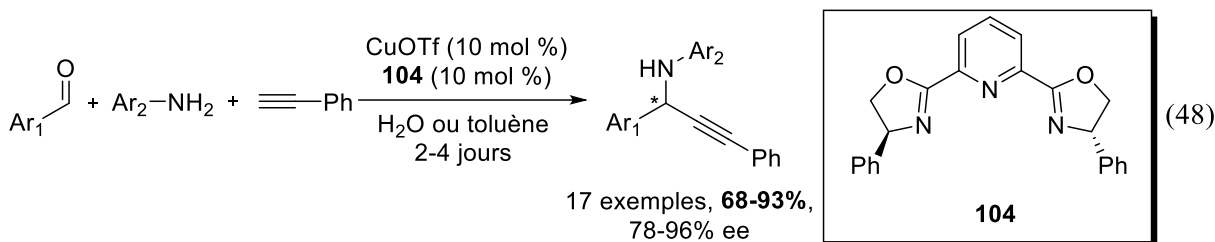


L'alcool agit comme groupement directeur pour la réaction, améliorant grandement les sélectivités. A l'exception d'un substrat, tous les excès énantiomériques sont supérieurs à 98%. La méthode est parfaitement compatible avec les substrats aliphatiques ou aromatiques. De plus, l'alcool tertiaire est facilement clivable par traitement basique pour fournir de l'acétone et l'alcyne vrai.

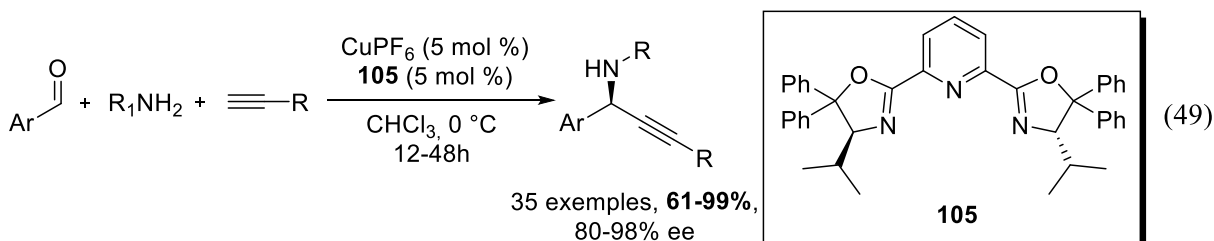
L'autre système catalytique couramment utilisé pour la synthèse énantiosélective d'amines propargyliques est celui développé initialement par le groupe de Li en 2002 (Equation 48).²¹⁵ Avec un complexe de cuivre(I)-triflate associé à un ligand pybox **104**, la réaction peut être effectuée indifféremment dans l'eau ou le toluène, bien que la réaction soit plus efficace et sélective dans le toluène. Cette méthodologie requiert toutefois une charge catalytique supérieure à celles utilisant le système QUINAP/PINAP. Elle se limite également aux composés aromatiques.

²¹⁴ Fan, W.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10175-10177.

²¹⁵ Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5638-5639.



Le ligand a par la suite été modifié pour être supporté, pour des résultats peu concluants.²¹⁶ Le groupe de Singh a amélioré l'étendue réactionnelle du système catalytique en modifiant la source de cuivre et en modifiant le ligand (Equation 49).²¹⁷



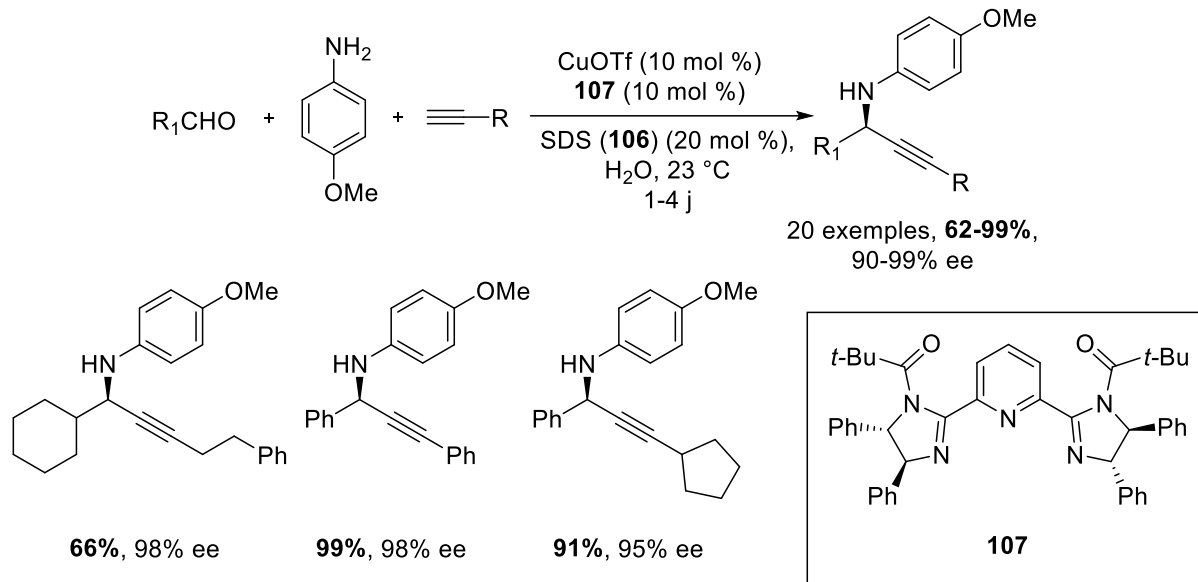
Le nouveau système permet d'effectuer la réaction globalement plus rapidement. Surtout, de nombreuses alcynes différents peuvent être utilisés dans cette réaction, qu'ils soient aromatiques ou aliphatiques. Les rendements et sélectivités sont du même ordre que pour les conditions du groupe de Li. A partir des conditions rapportées par Li dans l'eau, le groupe de Nakamura a intelligemment rajouté un surfactant, en l'occurrence du dodécyle sulfate de sodium (SDS) (**106**).²¹⁸ L'effet hydrophobe ainsi créé permet à une suspension colloïdale de se former, et la réaction se fait dans la poche hydrophobe, augmentant singulièrement la sélectivité (Schéma 41).

²¹⁶ Weissberg, A., Halak, B.; Portnoy, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4556-4559.

²¹⁷ Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405-2408.

²¹⁸ Ohara, M., Hara, Y., Ohnuki, T.; Nakamura, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8848-8851.

Schéma 41 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Nakamura



L'effet d'hydrophobe permet d'avoir des sélectivités excellentes en général supérieure à 95%. La réaction est compatible avec les substrats aromatiques et aliphatiques, bien que les rendements soient inférieurs avec des aldéhydes non aromatiques.

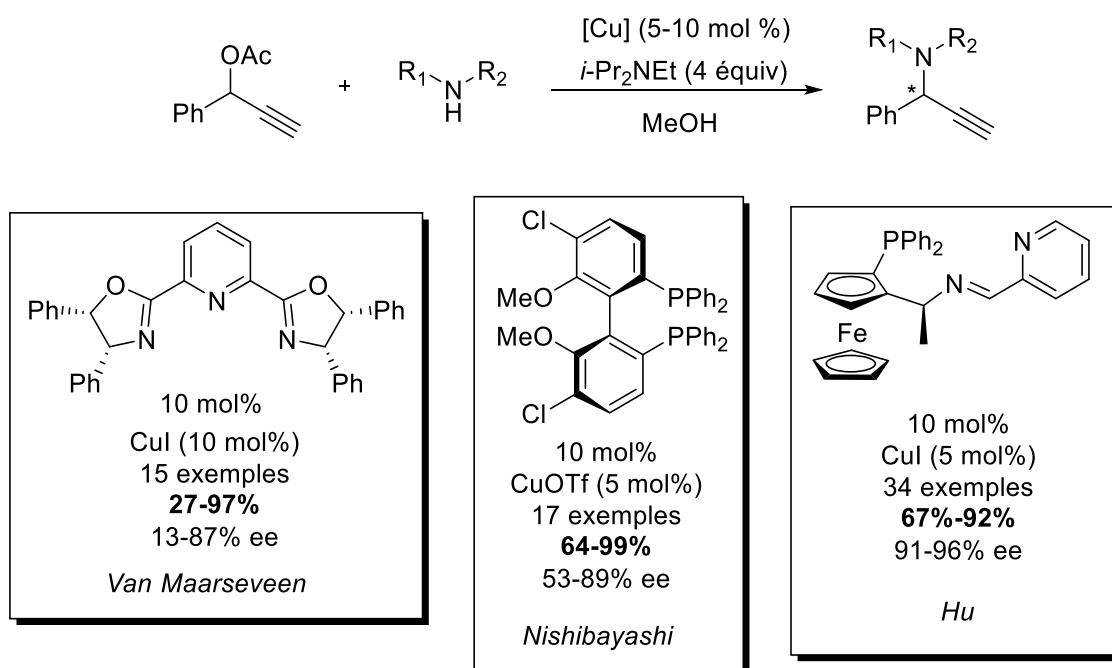
Au-delà de ces deux systèmes catalytiques, d'autres complexes métalliques ont été utilisés, sans toutefois donner des résultats aussi bons que les complexes de cuivre. Le groupe de Hoveyda a par exemple développé un système à base de zirconium.²⁰⁸ L'originalité de cette méthodologie réside dans une stratégie inversée où l'attaque se fait sur un aldéhyde propargylique par du diéthylzinc. Les groupes de Bolm et Pedro ont également décrit un système basé sur un complexe de zinc.^{206,207} Cependant, la quantité de métal utilisé est superstoéchiométrique, de même que la quantité de ligand dans le cas de la procédure du groupe de Bolm.

Quelques autres méthodologies existent pour la synthèse d'amines propargyliques chirales. Elles se basent principalement par la substitution, dirigée ou non, d'un groupement acétate ou mésylate par le groupe amine souhaité.²¹⁹ Le groupe de Marshall a par exemple décrit

²¹⁹ Mino, T., Taguchi, H., Hashimoto, M.; Sakamoto, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1520-1523.

la substitution stéréospécifique d'un mésylate propargylique par des dérivés d'anilines.²²⁰ Mais les principales contributions dans ce domaine ont été faites par les groupes de Van Maarseveen et Nishibayashi qui ont indépendamment développé des systèmes à base de complexes de cuivre avec toutefois deux ligands différents (Schéma 42).^{221,222,223,224} Le départ de l'acétate permet la formation d'un allenylidène de cuivre susceptible d'être attaqué par l'amine. Le groupe de Hu a élégamment su tirer parti des spécificités des deux ligands développés par Van Maarseveen et Nishibayashi pour concevoir un ligand « hydride » tridentate qui donne d'excellentes sélectivités et rendements.²²⁴

Schéma 42 : Synthèse d'amines propargyliques par réaction de substitution



Enfin, le groupe de Seidel a développé un protocole de résolution cinétique d'amine propargylique à l'aide d'un catalyseur complexant anionique thiourée-amide (« thiourea-amide anion binding catalyst »).²²⁵ Bien que la résolution ait un bon facteur *s* allant jusqu'à 56, celle-

²²⁰ Marshall, J. A.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3238-3239.

²²¹ Detz, R. J., Delville, M. M., Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777-3780.

²²² Hattori, G., Matsuzawa, H., Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3781-3783.

²²³ Hattori, G., Sakata, K., Matsuzawa, H., Tanabe, Y., Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10592-10608.

²²⁴ Zhang, C., Wang, Y.-H., Hu, X.-H., Zheng, Z., Xu, J.; Hu, X.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2854-2858.

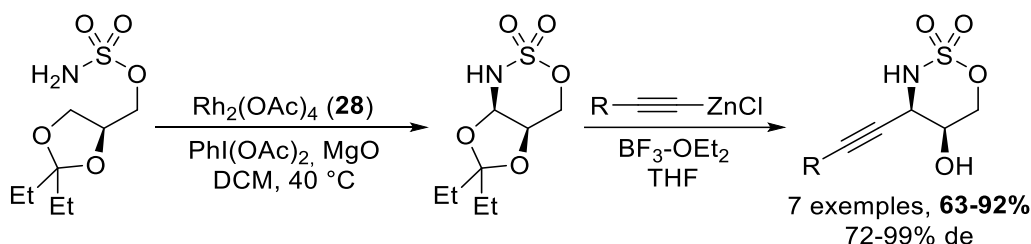
²²⁵ Klauber, E. G., De, C. K., Shah, T. K.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624-13626.

ci n'est pas dynamique et ne permet donc d'isoler que 50% au maximum de chacun des énantiomères.

3.2 Méthodes de fonctionnalisations de liaisons C-H pour la formation d'amines propargyliques

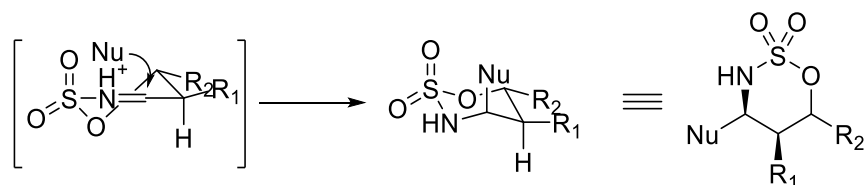
Très peu d'exemples d'insertion dans une liaison C-H propargylique ont été rapportés jusqu'à maintenant. De manière indirecte, la première synthèse exploitant une réaction d'amination pour former des amines propargyliques a été décrite par le groupe de Du Bois en 2003.⁶³ Celui-ci tire parti d'une amination intramoléculaire en α d'un oxygène suivi d'une réaction d'élimination/addition pour synthétiser divers substrats propargyliques (Schéma 43).

Schéma 43 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Du Bois



La réaction donne de bons rendements et de bonnes sélectivités. Cette sélectivité est attribuée à un état de transition chaise où l'attaque de l'alcyne de zinc se fait sur la face la plus ouverte (Schéma 44).

Schéma 44 : Etat de transition proposée pour l'attaque de l'alcyne

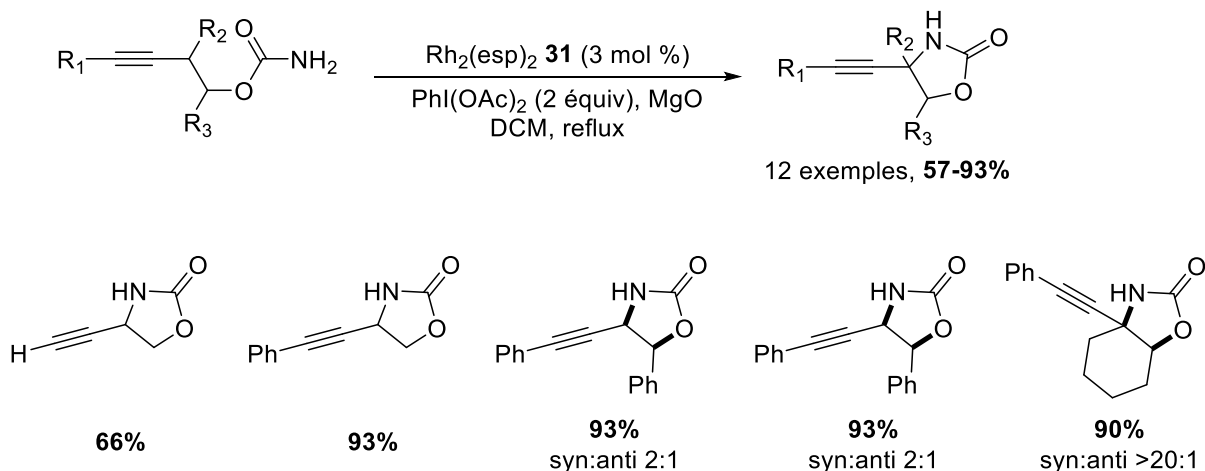


Bien que ce protocole ne soit pas réellement une amination de liaison C-H propargylique en tant que tel, des amines propargyliques chirales sont formellement obtenues, ce qui constitue alors une première dans la perspective de synthèse de tels substrats via une stratégie d'utilisation

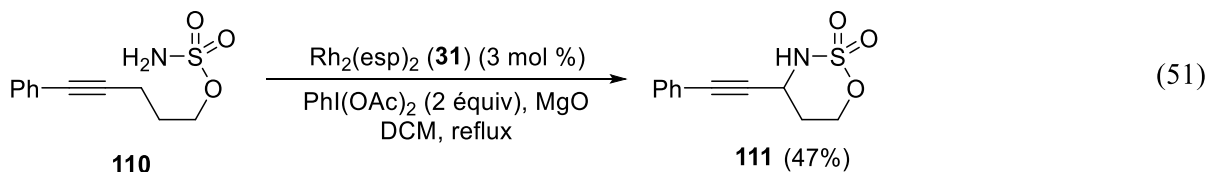
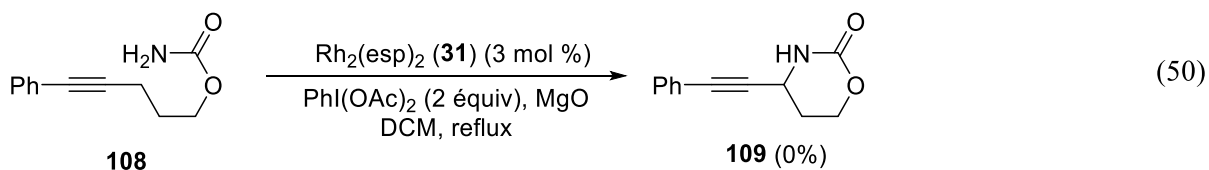
de nitrènes métalliques. Cependant, cette méthodologie ne permet pas d'établir la réactivité d'une position C-H propargylique, de même que le motif de départ limite forcément les utilisations possibles.

Le premier véritable exemple de l'utilisation de nitrènes métalliques pour réaliser une réaction d'amination propargylique a été rapporté par le groupe de Schomaker en 2012.⁸⁵ Le groupe s'est basé sur les conditions développées par le groupe de Du Bois avec le dimère de rhodium $Rh_2(esp)_2$ (**31**) avec des carbamates comme source de nitrènes métalliques (Schéma 45). Cette méthodologie permet donc de synthétiser des oxazolidinones propargyliques avec d'assez bons rendements. Par rapport à la réactivité globale de la position propargylique par rapport aux autres réactions d'insertions, une quantité d'iode hypervalent accrue est nécessaire pour que la réaction donne de bons rendements.

Schéma 45 : Amination propargylique intramolécule par le groupe de Schomaker



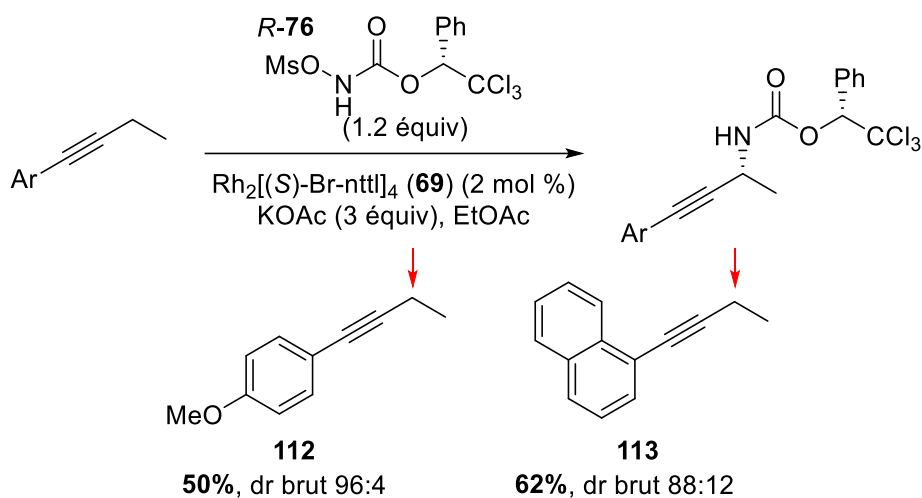
Les auteurs ont également essayé de forcer une réaction pour former un cycle à 6 membres en ajoutant un atome de carbone à la chaîne, mais la réaction ne permet pas d'isoler alors le produit désiré **109**. En remplaçant le carbamate de départ par un sulfamate, la réaction a cependant lieu pour donner 47% du produit désiré **111** (Equation 50 et 51).



Ceci s'explique par les différences de longueurs de liaison entre C-O et C-N par rapport à S-O et S-N, plus longues pour ces dernières, facilitant la formation d'un cycle à 6 membres. Cependant, dans le cas d'insertions sur des liens C-H plus réactifs, le cycle à 6 membres peut tout de même être forcé avec des carbamates mais avec des rendements plus faibles.¹²³

La même année, notre groupe de recherche, dans le cadre du développement de la méthodologie d'insertion benzylique intermoléculaire diastéréosélective, a publié deux exemples d'amination de liaisons C-H propargyliques (Schéma 46).¹⁴²

Schéma 46 : Synthèse d'amines propargyliques chirales par notre groupe



La réaction donne ici des rendements moyens, surtout lorsqu'ils sont comparés aux mêmes types de substrats benzyliques, donnant environ des rendements 10 à 15% inférieurs. Il s'agit néanmoins des tous premiers et seuls exemples publiés à ce jour de réaction d'amination intermoléculaire stéréosélective de liaison C-H propargylique. Ces résultats sont d'autant plus

à mettre en relief par rapport à une réaction intramoléculaire, puisque des calculs théoriques effectués dans notre groupe de recherche par Emna Azek ont montré que dans des conditions équivalentes, une réaction intermoléculaire avait un état de transition de plus de 12 kcal.mol⁻¹ plus élevé que la même réaction intramoléculaire.

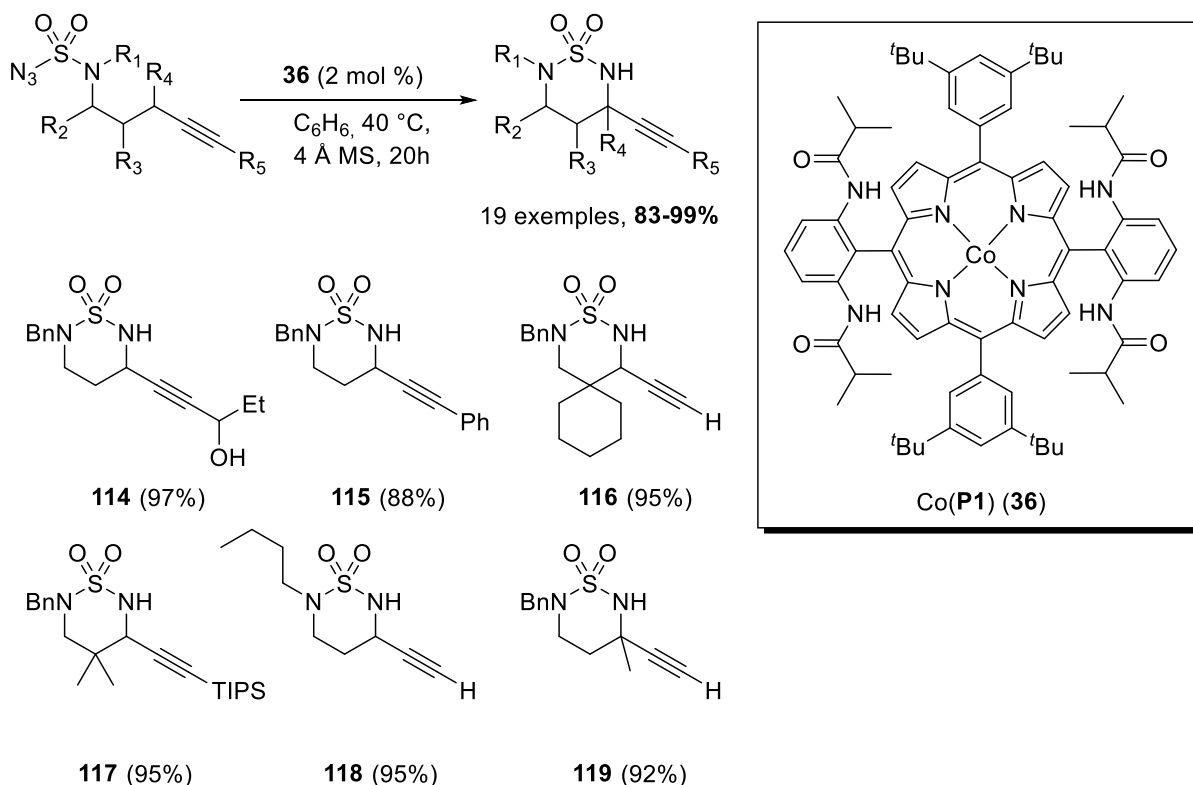
Le dernier exemple en date a été publié en 2014 par le groupe de Zhang.²²⁶ En tirant parti de sa méthodologie à base de complexe de cobalt permettant de réaliser des réactions d'amination via la formation d'une espèce radicalaire, et en tenant compte qu'un lien C-H propargylique a une énergie de dissociation de 85 kcal.mol⁻¹, comparé à une liaison aliphatique et benzylique ayant respectivement des énergies de dissociation de 98 et 85 kcal.mol⁻¹,^{227,228} son groupe a supposé que les positions propargyliques aliphatiques étaient une cible potentielle pour des réactions d'amination (Schéma 47).

²²⁶ Lu, H., Li, C., Jiang, H., Lizardi, C. L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7028-7032.

²²⁷ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255-263.

²²⁸ Luo, Y.-R. *HandBook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press, 2003.

Schéma 47 : Synthèse d'amines propargyliques par le groupe de Zhang



En utilisant des azotures de sulfamoyle comme précurseurs de nitrènes associés à un complexe porphyrine de cobalt, le groupe est capable d'effectuer les réactions d'insertions avec d'excellents rendements. Comparé à la plupart des méthodologies basées sur un complexe de rhodium, cette réaction est très tolérante vis-à-vis d'autres groupes fonctionnels présents sur les substrats, notamment les alcools. La réaction forme des cycles à 6 préférentiellement sur les positions propargyliques, et ce même lorsque d'autres possibilités d'insertions sont présentes (Substrat **116**, **117** et **118**), qu'elles soient secondaires ou primaires. Les substrats portant des groupements électrodonneurs ou conjugués avec l'alcyne tendent à donner de moins bons rendements, peut-être à cause d'une trop grande stabilisation de l'intermédiaire formé.

En conclusion de cette revue de littérature sur l'amination directe de liens C-H propargyliques, les méthodes présentées sont très peu nombreuses. En effet, si l'on exclue les deux exemples publiés par notre groupe de recherche, seulement deux groupes ont réellement publié des méthodologies d'amination de liaison C-H propargylique. De plus, ces deux

méthodes sont intramoléculaires et non stéréosélectives. Les résultats du groupe de Schomaker tendent en outre à montrer qu'une réaction catalysée par un dimère de rhodium effectue la réaction difficilement dès lors que l'alcyne n'est pas conjugué avec un groupement aromatique.

3.3 Applications et intérêts des amines propargyliques

Les amines propargyliques ont plusieurs applications différentes, que le motif en lui-même soit présent dans des molécules d'intérêt ou qu'il serve plutôt d'intermédiaire pour la synthèse de composés plus complexes. En synthèse totale, quelques composés possèdent ce motif particulier, notamment des dérivés de l'efavirenz (**121**) (Figure 16).^{229,230,231,232}

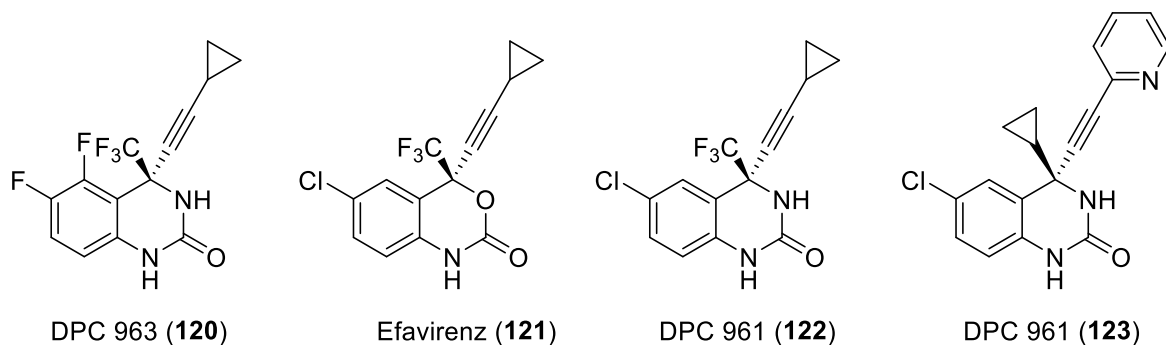


Figure 16 : Composés biologiques ayant un motif amine propargylique

L'intérêt principal de la synthèse d'amine propargylique réside plus dans les réactions subséquentes possibles à partir de cette molécule pour former des motifs plus complexes. Le groupe de Yamamoto utilise par exemple des amines à la fois propargyliques et allyliques afin de synthétiser des composés tricycliques via une séquence de cyclisation/cycloaddition (Schéma 48).²³³

²²⁹ Huffman, M. A., Yasuda, N., DeCamp, A. E.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590-1594.

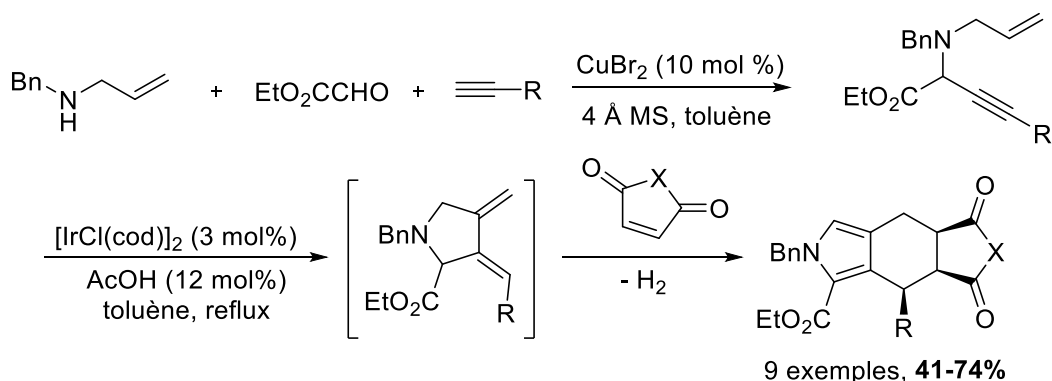
²³⁰ Kauffman, G. S., Harris, G. D., Dorow, R. L., Stone, B. R. P., Parsons, R. L., Pesti, J. A., Magnus, N. A., Fortunak, J. M., Confalone, P. N.; Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3119-3121.

²³¹ Jiang, B.; Si, Y. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 216-218.

²³² Takada, H., Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4762-4765.

²³³ Yamamoto, Y., Hayashi, H., Saigoku, T.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804-10805.

Schéma 48 : Synthèse de pyrroles-2-carboxylates polycycliques à partir d'amines propargyliques



En bref, les applications des amines propargyliques sont nombreuses et permettent de synthétiser divers motifs contenant un atome d'azote (Figure 17).^{85,234,235,236,237,238}

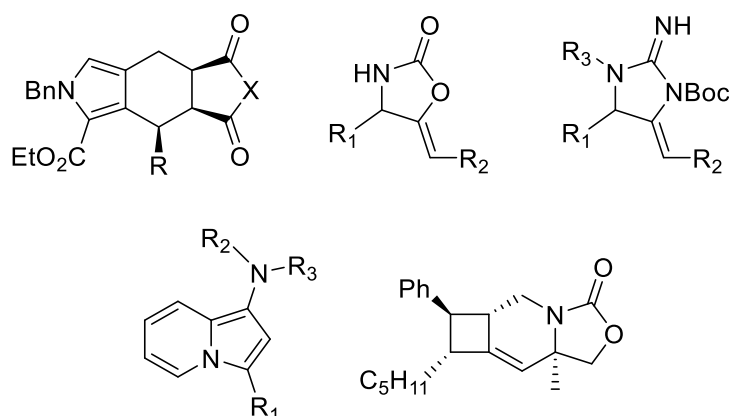


Figure 17 : Exemples de motifs accessibles à partir d'amines propargyliques

D'un point de vue plus fondamental concernant l'amination de liaisons C-H, le fait de développer une nouvelle méthodologie d'amination de liens propargyliques intermoléculaire et stéréosélective permettrait d'augmenter les possibilités de synthèse et d'approche de ce type de composé. De plus, cela pourrait apporter une nouvelle compréhension de la réactivité des différentes positions disponibles pour une réaction d'amination à partir de nitrènes. Enfin,

²³⁴ Lee, E.-S., Yeom, H.-S., Hwang, J.-H.; Shin, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 3503-3507.

²³⁵ Yan, B., Zhou, Y., Zhang, H., Chen, J.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7783-7786.

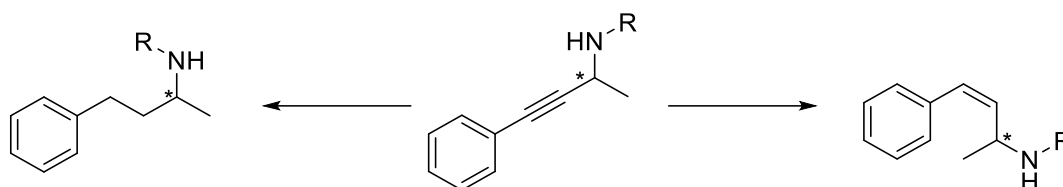
²³⁶ Gainer, M. J., Bennett, N. R., Takahashi, Y.; Looper, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 684-687.

²³⁷ Sekine, K., Kobayashi, R.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 1407-1409.

²³⁸ Fujita, K.-i., Fujii, A., Sato, J., Onozawa, S.-y.; Yasuda, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1282-1284.

l'amination propargylique apporte de nouvelles possibilités par rapport aux réactions couramment réalisées. L'hydrogénation totale de l'alcyne permettrait de réaliser formellement une amination en γ d'un phényl, chose pour l'instant impossible avec une réaction d'amination de liens C-H traditionnelle (Schéma 49).

Schéma 49 : Dérivatisation possibles des amines propargyliques



De plus, l'hydrogénation partielle de l'alcyne à l'aide de palladium de Lindlar permettrait d'avoir accès aux alcènes *Z*, qui, bien que les réactions d'aminations allyliques soient possibles, réagit préférentiellement dans des réactions d'aziridinations au contraire des alcènes *E*.¹⁴²

3.4 Méthodologie de première génération

Les travaux de Carl Trudel sur les réactions d'aminations benzyliques ont montré que les positions propargyliques étaient également des cibles viables pour les réactions d'amination avec les conditions réactionnelles développées par notre groupe.¹⁴² Une optimisation croisée rapide des conditions réactionnelles a donc été réalisée en se basant sur les différentes conditions expérimentales rapportées par le groupe jusqu'à présent.

3.4.1 Optimisation du catalyseur, de la base et du solvant

Afin d'obtenir les meilleures conditions possibles, une optimisation croisée a été faite en testant chaque catalyseur avec chaque base et chaque solvant. Parmi les différents catalyseurs testés, seuls les composés comportant un noyau naphtaloylé et dérivés de l'acide aminé *t*-leucine se sont révélés réactifs dans les méthodologies stéréosélectives du groupe; ils ont donc été conservés pour l'optimisation de l'amination propargyliques (Figure 18).

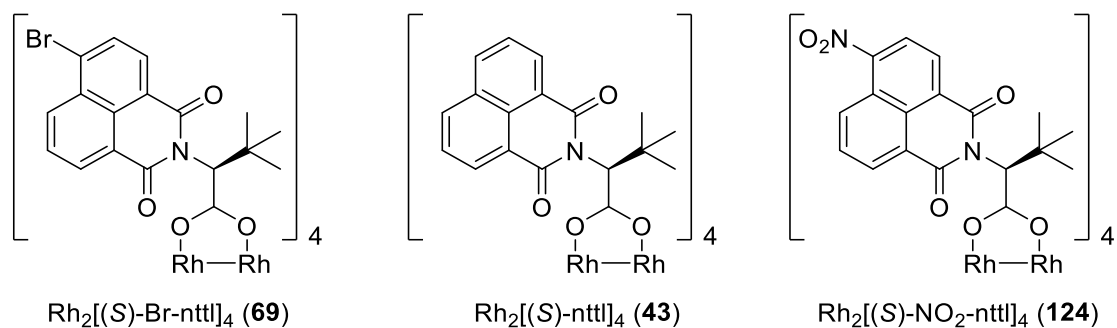
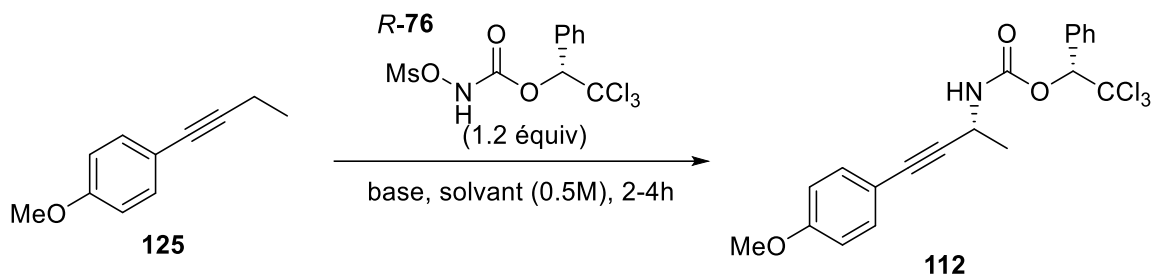


Figure 18 : Dimères de rhodium chiraux testés

Pour les bases, bien que Kim Huard dans notre groupe ait montré que des bases telles que le *t*-butoxyde de sodium ou le carbonate de césium étaient réactives dans notre système catalytique,¹²³ le carbonate de potassium et l'acétate de potassium se sont toujours révélés être les bases les plus efficaces, quelle que soit la réaction considérée. Ces deux bases ont donc été conservées pour l'optimisation.

Nous avons donc commencé par tester la réactivité de la réaction lorsque celle-ci se déroule sans catalyseur (Tableau 14). Comme attendu, lorsqu'aucun catalyseur n'est ajouté dans la réaction, quel que soit les conditions testées, aucun nitrène libre n'est formé et les réactifs de départ sont récupérés.

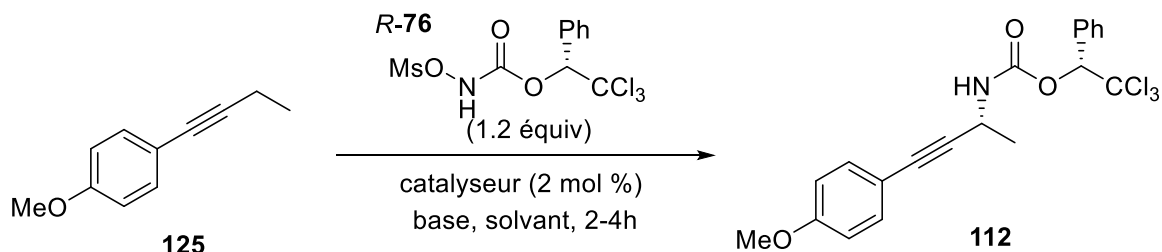
Tableau 14 : Optimisation sans catalyseur

Entrée	Solvant	Base (x équiv)	Rendement	dr brut
1	AcOEt	KOAc (3)	0%	-
2	AcOEt	K ₂ CO ₃ (1.5) ^a	0%	-
3	DCM	KOAc (3)	0%	-
4	DCM	K ₂ CO ₃ (1.5) ^a	0%	-
5	MeOH	KOAc (3)	0%	-
6	MeOH	K ₂ CO ₃ (1.5) ^a	0%	-

^a Solution saturée aqueuse

En ajoutant du catalyseur dans le milieu réactionnel, la réaction a bien lieu et du produit a pu être isolé dans chaque cas (Tableau 15). L'acétate de potassium donne en général de meilleurs rendements, et la réaction effectuée dans le dichlorométhane est peu réactive et donne de mauvaises sélectivités. De plus, dans le dichlorométhane, les différents catalyseurs ont tendance à se dégrader très rapidement, se transformant en un complexe inconnu jaune inactif dans la réaction d'amination. Le caractère non complexant du dichlorométhane pourrait expliquer la dégradation rapide du catalyseur, celui-ci n'ayant plus de molécules de solvant en position apicale susceptible de le stabiliser.

Tableau 15 : Optimisation des conditions réactionnelles



Entrée	Conditions	$Rh_2[(S)-Br-nttl]_4$ (69)	$Rh_2[(S)-nttl]_4$ (43)	$Rh_2[(S)-NO_2-nttl]_4$ (124)
1	KOAc (3 équiv), AcOEt (0.5M), 25 °C	36%, 93 : 7	33%, 99 : 1	31%, 90 : 10
2	K_2CO_3 (1.5 équiv), ^a AcOEt (0.5 M), 25 °C	29%, 95 : 5	24%, 99 : 1	33%, 93 : 7
3	KOAc (3 équiv), DCM (0.5M), 25 °C	16%, 80 : 20	0%, -	traces, 83 : 17
4	K_2CO_3 (1.5 équiv), ^a DCM (0.5M), 25 °C	0%, -	13%, 99 : 1	traces, 88 : 12
5	KOAc (3 équiv), MeOH (0.5M), 25 °C	21%, 80 : 20	35%, 98 : 2	36%, 93 : 7
6	K_2CO_3 (1.5 équiv), ^a MeOH (0.5M), 25 °C	14%, 99 : 1	19%, 99 : 1	36%, 99 : 1
7	KOAc (3 équiv), AcOEt (0.5M), 25 °C	61%, 97 : 3 ^b	54%, 99 : 1 ^b	40%, 99 : 1 ^b
8	KOAc (3 équiv), AcOEt (0.05M), 25 °C ^c	46%, 95 : 5 ^b	-	-
9	KOAc (3 équiv), AcOEt (0.5M), 0 °C ^c	65%, 98 : 2 ^b	-	-
10	KOAc (3 équiv), AcOEt (0.5M), 0 °C ^c	64%, 98 : 2 ^{b,d}	-	-

^a Solution saturée aqueuse

^b 5 mol% de catalyseur utilisé

^c 8h de réaction

^d 1.05 équiv de *R-76*

Les conditions de Carl Trudel (Entrée 1 avec **69**) n'ont pas permis d'isoler autant de produit qu'attendu malgré nos essais répétés (36% isolé contre 50%). Cependant, les essais

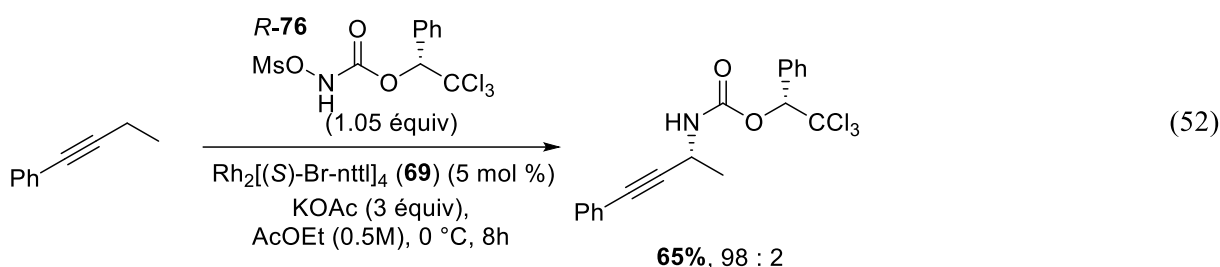
effectués avec une charge catalytique plus importante permettent d'obtenir le produit désiré avec un rendement supérieur (65% Entrée 7 avec **69**). Il est possible que la charge catalytique effective utilisée par Carl Trudel était légèrement plus importante que 2 mol%. L'augmentation de la charge catalytique a d'ailleurs globalement un effet positif également avec les autres catalyseurs (Entrée 7).

Lorsque du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**43**) est utilisé à la place du $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (**69**), des rendements légèrement inférieurs sont obtenus. Cette réactivité moindre est sans doute due à l'électrophilie moindre du complexe nitrène de rhodium formé, due à l'absence de brome sur le groupement naphthaloyle. La meilleure sélectivité peut s'expliquer par le même effet plutôt que par un changement de conformation entre les deux catalyseurs. L'électrophilie réduite est susceptible de modifier les énergies de transition pour la formation des deux diastéréoisomères, diminuant la formation du diastéréoisomère mineur. De manière générale, les réactions faites dans le méthanol donnent des rendements légèrement inférieurs (Entrées 5 et 6). Il faut cependant savoir qu'un produit secondaire dans ces conditions réactionnelles peut parfois être isolé. Il s'agit du produit d'addition du méthanol nucléophile sur le nitrène électrophile. On peut supposer que le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**43**) diminue la formation de ce produit vis-à-vis de l'insertion propargylique.

Malgré l'électrophilie accrue du $\text{Rh}_2[(S)\text{-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (**124**) par rapport aux deux autres catalyseurs, les amines propargyliques sont isolées avec globalement de moins bons rendements, sans doute dus à une dégradation plus rapide du catalyseur dans le milieu. De plus, la sélectivité globale de la réaction diminue. On peut donc voir que l'efficacité de la réaction réside dans un subtil équilibre dans l'électrophilie du catalyseur pour maintenir à la fois la réactivité et la sélectivité du catalyseur la plus haute possible. Toutes les réactions réalisées dans le méthanol avec le carbonate de potassium comme base permettent également d'isoler un seul diastéréoisomère (Entrée 6).

Nous avons ensuite modifié la concentration de la réaction (Entrée 8). Comme observé par Kim Huard dans notre groupe,¹²³ trop diluer le milieu réactionnel a un effet délétère sur la réaction. Bien qu'effectuer la réaction à 0.1 M ne modifie pas vraiment les rendements, la réaction à 0.05 M donne malgré tout un rendement inférieur de 15 points à la même réaction dix fois plus concentrée, en plus de ralentir la réaction. La température est connue pour jouer

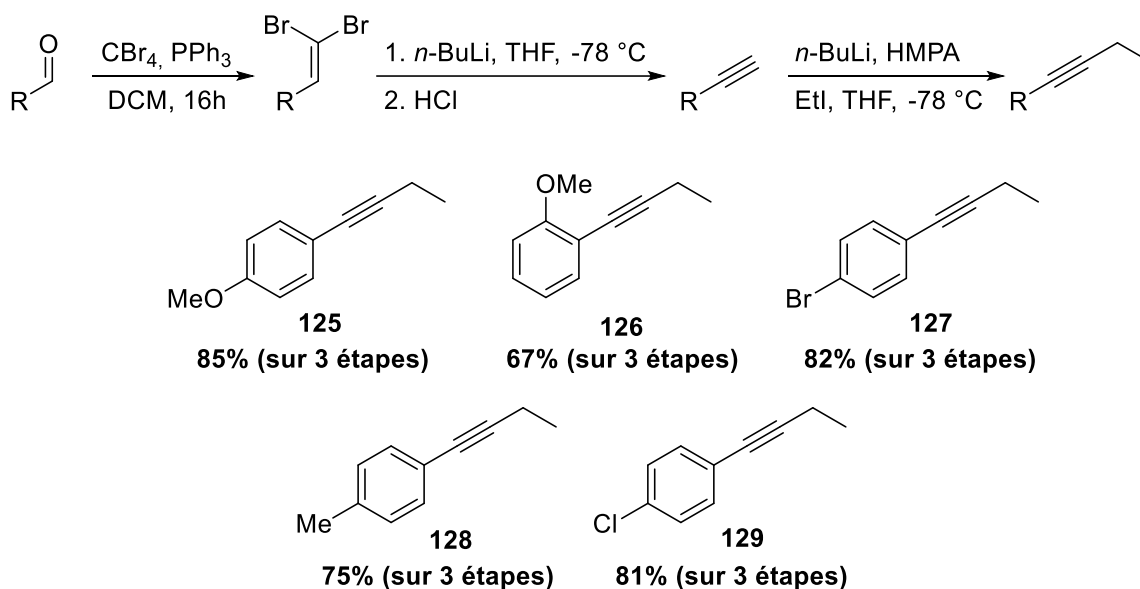
un rôle important dans les sélectivités des réactions stéréosélectives. En diminuant la température de 0 °C (Entrée 9), une légère amélioration à la fois du rendement et de la sélectivité est observée. Il est à noter que la réaction a également été essayée à -10 °C mais dans ce cas-ci, la réaction est vraiment ralentie, handicapant les rendements. Au-delà de la modification des différents réactifs utilisés dans la réaction, un essai réalisé en ne mettant que 1.05 équivalent de *N*-méthyloxycarbamate *R*-76 n'a donné aucune baisse de rendement (Entrée 10). Cette quantité de réactif chiral a donc été conservée. Au final, les conditions retenues pour étudier la réaction sont les suivantes (Equation 52).



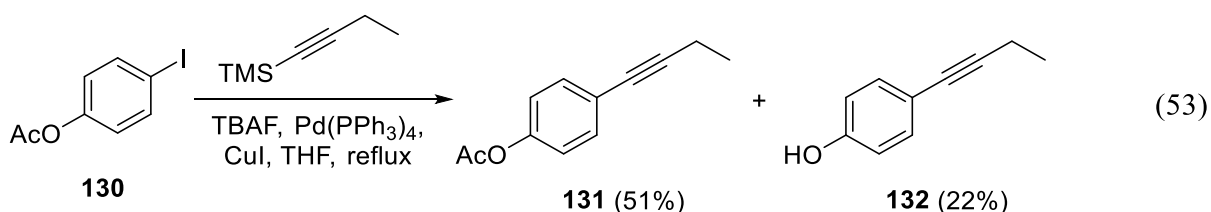
3.4.2 Etude de l'étendue réactionnelle

A la suite de l'optimisation, l'étendue de la réaction a été étudiée. Les substrats étudiés ont tout d'abord été synthétisés. La plupart de ceux-ci ont été synthétisés via une séquence réactionnelle en 3 étapes à partir d'un aldéhyde. Ce dernier est transformé en alcyne vrai en 2 étapes par une réaction de Corey-Fuchs. L'alcyne vrai est ensuite alkylé par déprotonation suivi de l'addition d'iodure d'éthyle (Schéma 50).

Schéma 50 : Synthèse d'alcynes par réaction de Corey-Fuchs



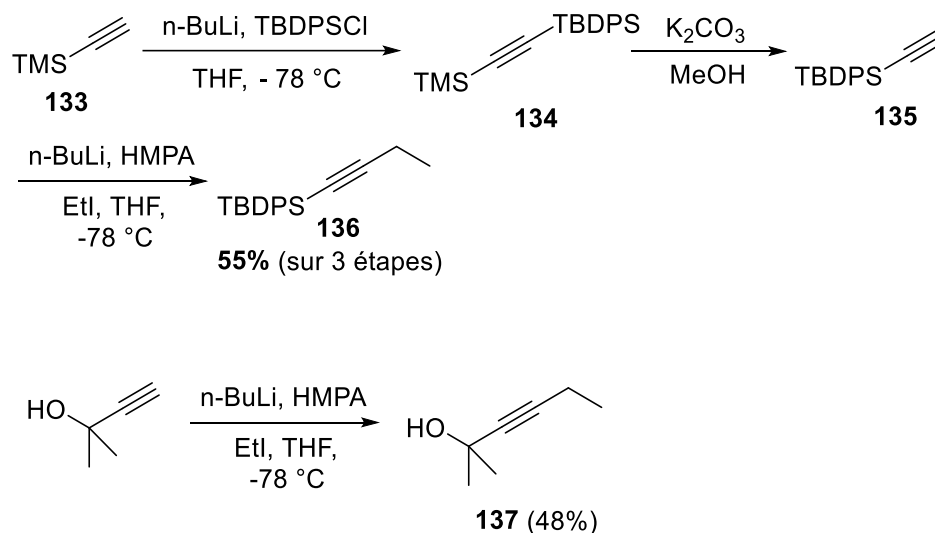
Les substrats sont globalement obtenus avec de bons rendements sur les 3 étapes. Cette séquence a été préférée à celle utilisant un couplage de Sonogashira en raison de l'accessibilité des aldéhydes de départ au sein de notre laboratoire. De plus, les différents intermédiaires réactionnels n'ont pas besoin d'être purifiés avant d'être lancé dans la réaction suivante, accélérant la synthèse globale. Cependant le substrat **131** a tout de même été synthétisé par un couplage de sila-Sonogashira (Equation 53).



Le substrat d'intérêt est obtenu avec 51% de rendement. De plus, un des sous-produits de la réaction est le produit de couplage déacétylé, qui peut également être soumis aux conditions d'insertions. Les derniers substrats considérés sont le but-1-yn-1-yl(tert-butyl)diphénylsilane (**136**) et le 2-methylhex-3-yn-2-ol (**137**). La possibilité d'avoir un groupement silylé dans le substrat permettrait d'obtenir des amines propargyliques pouvant facilement être ensuite incorporées dans des molécules plus complexes après clivage du groupement silylé. De plus,

l'effet électronique du groupement silylé est susceptible d'améliorer la réaction d'insertion. Le substrat a donc été synthétisé en 3 étapes (Schéma 51).

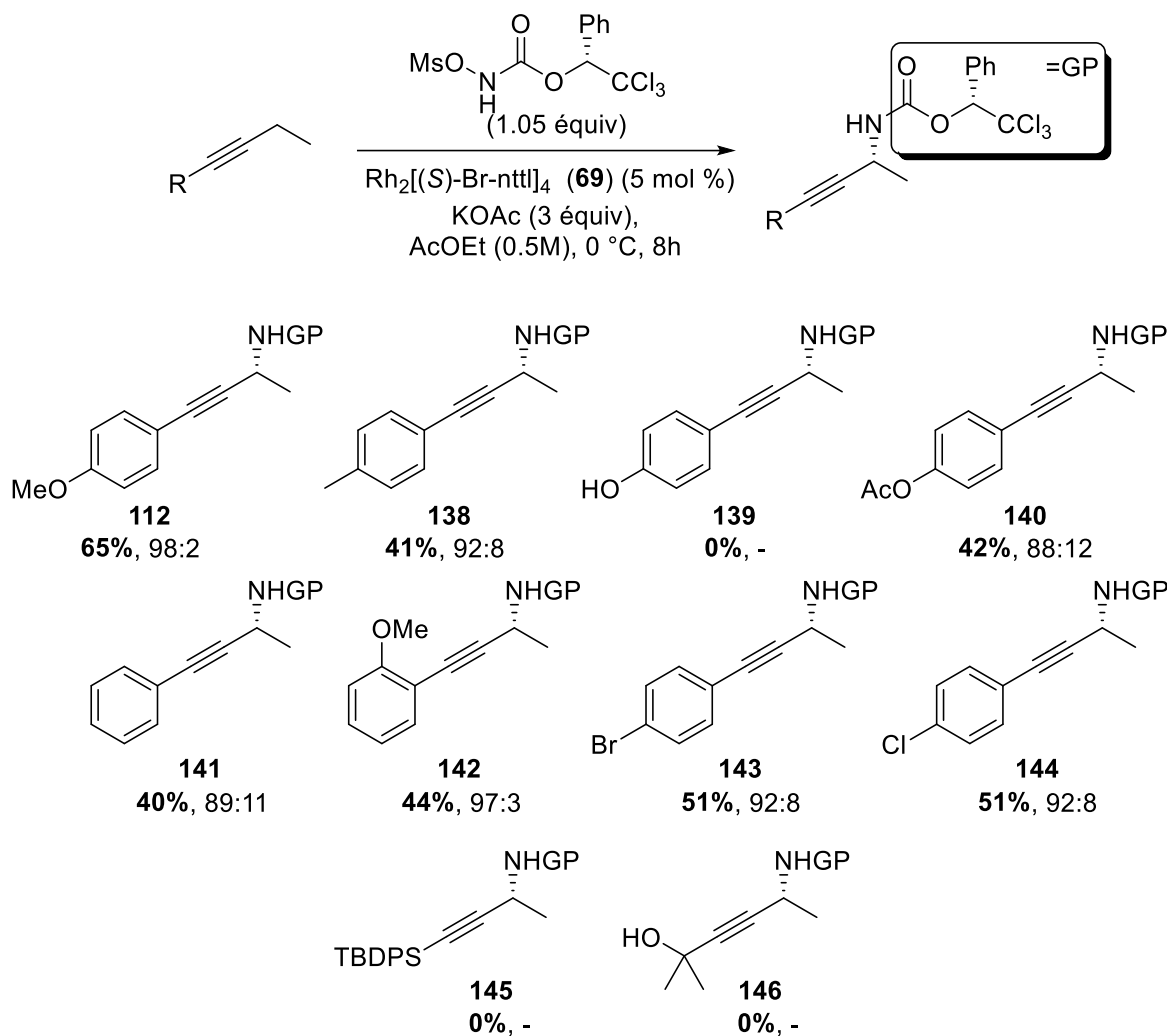
Schéma 51 : Synthèse des derniers substrats



Les réactions d'insertion ont ensuite été effectuées sur les différents substrats synthétisés en utilisant les conditions réactionnelles optimales (Schéma 52). Plusieurs produits d'insertion ont pu être isolés avec ces conditions réactionnelles. Les substrats propargyliques montrent une réactivité modérée vis-à-vis du nitrène métallique formé. Cette réactivité semble dépendre fortement de l'effet donneur ou attracteur sur les substituants de l'aryle, le meilleur résultat étant obtenu pour le produit **112**. La réaction ne semble pas fonctionner en présence d'un alcool (substrat **139** et **146**), de même qu'un groupement aromatique semble nécessaire pour activer suffisamment la liaison C-H propargylique (substrat **145** et **146**). Enfin la réaction est sensible à l'encombrement stérique ; on obtient des rendements inférieurs pour le produit **142** par rapport à ceux obtenus pour le produit **112** (bien que la sélectivité soit dans les deux cas très bonnes).

Globalement, la réaction donne de bonnes sélectivités et des rendements moyens dès qu'un groupement aryle est présent. Les conditions réactionnelles ne se sont toutefois pas révélées suffisamment réactives pour pouvoir isoler les produits d'amination avec des rendements satisfaisants. Partant de ce constat, une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée en s'éloignant cette fois-ci des conditions classiquement utilisées par notre groupe de recherche.

Schéma 52 : Etendue réactionnelle de première génération



3.5 Méthodologie de seconde génération

3.5.1 Optimisation de la réaction

Comme expliqué précédemment, dans le cadre du développement originel de la méthodologie intramoléculaire par Kim Huard,¹²³ celle-ci avait montré que parmi les bases testées, seuls K_2CO_3 , CsCO_3 et *t*-BuOK montrait une réactivité intéressante vis-à-vis du *N*-tosyloxycarbamate utilisé. Carl Trudel et Cédric Spitz avait ensuite établi que KOAc était également une base viable dans le cas de la réaction intermoléculaire.¹⁴² Globalement, seuls K_2CO_3 et KOAc ont été jugés efficaces dans la réaction d'amination, bien que dans la réaction

d'amination propargylique, K_2CO_3 ait tendance à conduire plus rapidement à une dégradation du catalyseur.

En examinant les pKa des différentes bases utilisées par notre laboratoire, on peut établir une corrélation entre la force de la base et les résultats de la réaction d'insertion (Figure 19).

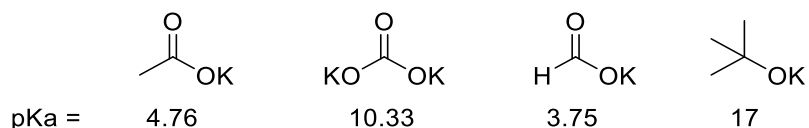


Figure 19 : Exemples de pKa de différentes bases utilisées au laboratoire

Au cours des premiers tests préliminaires sur la réaction propargylique, le formate de potassium et le *t*-butoxyde de potassium avait également été testés dans la réaction sans montrer de réactivité. Le formate de potassium ne semblait pas être une base assez forte et le *t*-butoxyde de potassium dégradait rapidement le catalyseur. Ces résultats, mis en parallèle avec la force des bases, semblent montrer que plus la base est forte, plus celle-ci semble dégrader le dimère de rhodium rapidement. Le fait que K_2CO_3 soit une base efficace dans le cas des aminations intramoléculaires et des sulfiliminations montre que la simple force de la base n'est pas une explication suffisante, et que le substrat vient également jouer un rôle.^{124,239} Les substrats plus réactifs ont tendance à réagir plus rapidement avec le nitrène métallique, évitant du même coup la dégradation du catalyseur. Plus d'informations sur les mécanismes de dégradation du catalyseur sont présentées dans le chapitre 4 de cette thèse.

Il y a donc un équilibre à trouver dans la force de la base pour que celle-ci soit toujours capable de déprotoner le *N*-métyloxy-carbamate *R-76*, sans qu'elle soit suffisamment forte pour provoquer la dégradation rapide du catalyseur. Nous avons donc examiné des bases ayant des forces relativement similaires à celle de l'acétate de potassium, meilleure base trouvée jusqu'à présent (Figure 20).

²³⁹ Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572-3585.

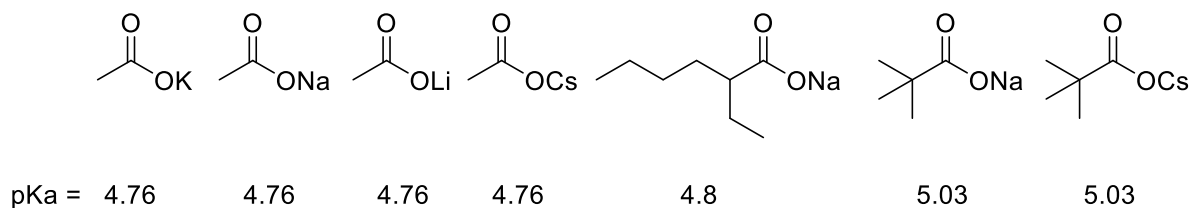
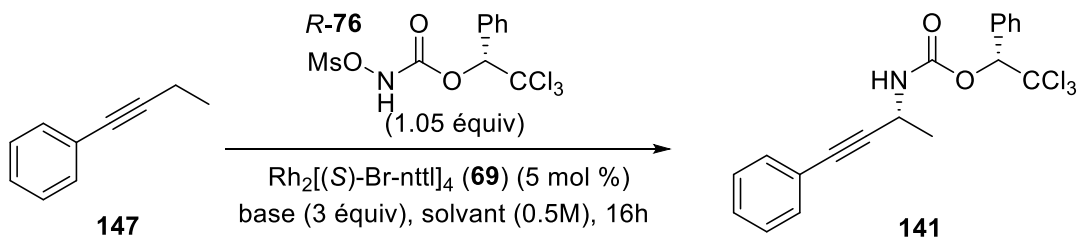


Figure 20 : Nouvelles bases testées dans la réaction d'amination propargylique

L'effet du cation de la base a d'abord été étudié (Tableau 16). Les bases ayant comme cation le sodium ou le potassium donnent des réactivités similaires (Entrées 1, 2 et 3). Les bases lithiées semblent être trop dures, tandis que les bases de césium sont également inefficaces dans la réaction. Il est à noter que ces bases sont visuellement insolubles dans le milieu réactionnel, justifiant qu'il soit nécessaire d'en ajouter 3 équivalents pour obtenir une réactivité suffisante. On peut également voir que l'acétate d'isopropyle donne des rendements légèrement supérieurs à l'acétate d'éthyle (Entrées 2 et 3).

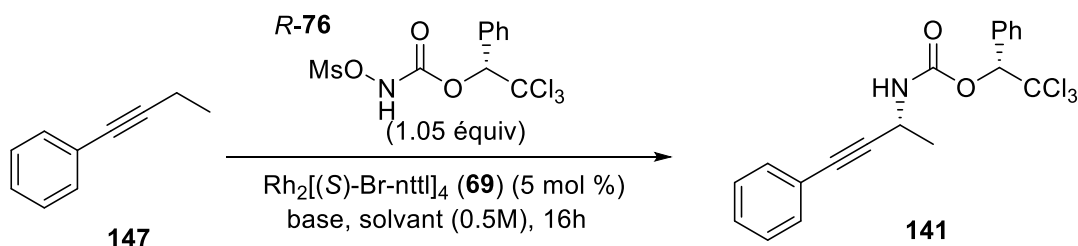
Tableau 16 : Effet du cation de la base sur l'amination de l'alcyne **147**



Entrée	Solvant	Base	Rendement
1	AcOEt	KOAc	40%
2	AcOEt	NaOAc	36%
3	<i>i</i> -PrOAc	NaOAc	41%
4	AcOEt	LiOAc	traces
5	<i>i</i> -PrOAc	LiOAc	traces
6	AcOEt	CsOAc	0%
7	<i>i</i> -PrOAc	CsOAc	0%

Des bases plus solubles ont ensuite été étudiées (Tableau 17). Le 2-éthylhexanoate de sodium (**92**) notamment, déjà présenté au chapitre 2, a notamment été essayé par Maroua Khalifa dans notre laboratoire dans des réactions d'aminations intramoléculaires et avait montré une réactivité intéressante. Comme déjà précisé, cette base est totalement soluble dans les solvants organiques, et est souvent utilisée pour faire précipiter des composés d'intérêt présentant une fonction acide sans risquer de contaminer l'échantillon.²⁴⁰

Tableau 17 : Etude de bases dans la réaction d'amination propargylique



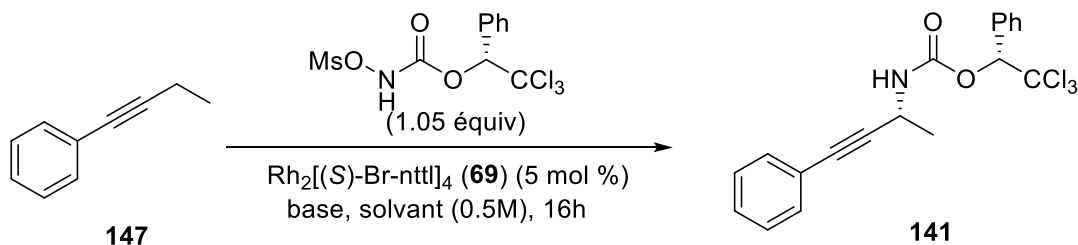
Entrée	Solvant	Base (x équiv)	Rendement	Commentaire
1	AcOEt	NaOPiv (3)	41%	dégradation
2	<i>i</i> -PrOAc	NaOPiv (3)	36%	
3	AcOEt	NaOPiv (2)	50%	
4	AcOEt	CsOPiv (3)	traces	
5	<i>i</i> -PrOAc	CsOPiv (3)	traces	
6	AcOEt	2-EH-Na (3)	41%	dégradation
7	<i>i</i> -PrOAc	2-EH-Na (3)	48%	
8	AcOEt	2-EH-Na (2)	52%	dégradation
9	AcOEt	2-EH-Na (1)	55%	

Le point crucial de cette étude des bases réside dans le fait que les bases plus solubles ont tendance à dégrader plus rapidement le catalyseur. L'hypothèse de travail était que les réactions dans lesquelles le complexe de rhodium se dégradait (observable par le changement de couleur qui passait du vert à jaune) étaient des réactions qui n'avaient pas pu arriver à

²⁴⁰ Raju, R.; Prasad, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1341-1349.

complétion. Nous avons donc diminué les quantités de bases dans les réactions qui se dégradent pour restaurer la couleur verte du complexe de rhodium et voir si les rendements s'amélioreraient. Dans le cas du pivaloate de sodium, l'utilisation de 3 équivalents de la base provoque effectivement la dégradation du catalyseur, mais la diminution de la quantité à 2 équivalents permet de conserver la couleur verte du catalyseur et de faire effectivement passer les rendements de 41% à 50% (Entrées 1 et 3). De la même manière, l'utilisation de 3 équivalents du 2-éthylhexanoate de sodium (**92**) provoque une dégradation du catalyseur, toujours visible (bien que moins soutenue) avec 2 équivalents (Entrées 6 et 8). Lorsqu'un seul équivalent est utilisé, la meilleure réactivité est observée avec 55% de produit d'amination isolé (Entrée 9). La réactivité accrue du 2-éthylhexanoate de sodium (**92**) est attribuée à sa solubilité totale dans le milieu réactionnel. Cela le rend plus disponible pour déprotoner le *N*-métyloxy-carbamate *R*-76 (et pour dégrader le complexe de rhodium). Comme vu précédemment, les bases de césium sont inefficaces (Entrées 4 et 5) et l'acetate d'isopropyle donne ici des rendements légèrement inférieurs mais ne dégrade pas le dimère de rhodium qui reste vert dans ce solvant, même avec 3 équivalents de base utilisé (Entrées 2 et 7). D'autres solvants de type acetate ont également été testés pour vérifier la stabilité du complexe de rhodium dans ces solvants (Tableau 18)

Tableau 18 : Etude des solvants acetate dans la réaction d'amination propargylique



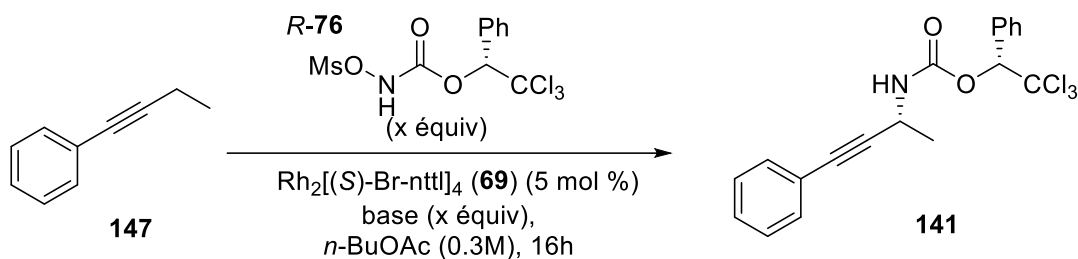
Entrée	Solvant	Base (x équiv)	Rendement	Commentaire
1	<i>n</i> -BuOAc	2-EH-Na (3)	34%	
2	<i>n</i> -BuOAc	2-EH-Na (2)	32%	
3	MeOAc	2-EH-Na (3)	40%	dégradation
4	MeOAc	2-EH-Na (2)	39%	dégradation
5	MeOAc	2-EH-Na (1)	35%	dégradation

Parmi tous les solvants acétate testés, l'acétate d'isopropyle et l'acétate de *n*-butyle sont les deux dans lesquels le catalyseur se dégrade le moins. Dans l'acétate de méthyle, des essais ont été effectués en diminuant la quantité de base, mais les rendements plafonnent et le catalyseur continue de se dégrader (Entrées 3, 4 et 5).

Etant donné la stabilité particulière des dimères de rhodium dans l'acétate d'isopropyle et l'acétate de *n*-butyle, des réactions ont été lancées en ajoutant une quantité superstoechiométrique de *N*-métyloxy carbamate **R-76** afin de voir si la meilleure disponibilité de la base combiné à la quantité accrue de réactif pouvait améliorer les rendements. Pour tester cette hypothèse et à titre de comparaison, l'acétate de potassium a également été utilisé dans les mêmes conditions (Tableau 19 et 20).

Lorsque les réactions sont effectuées dans l'acétate de *n*-butyle, les rendements sont effectivement augmentés quand on ajoute un excès de *N*-métyloxy carbamate avec 2-EH-Na (Tableau 19). Les meilleurs rendements sont obtenus lorsque 3 équivalents à la fois du réactif et de la base sont utilisés (Entrée 3). Il est à noter que le milieu réactionnel reste vert et qu'aucune dégradation du catalyseur n'est observé. Lorsque KOAc est utilisée comme base, ni le rendement ni la diastéréosélectivité ne sont influencés significativement par un excès de réactif chiral (Entrées 4, 5, et 6).

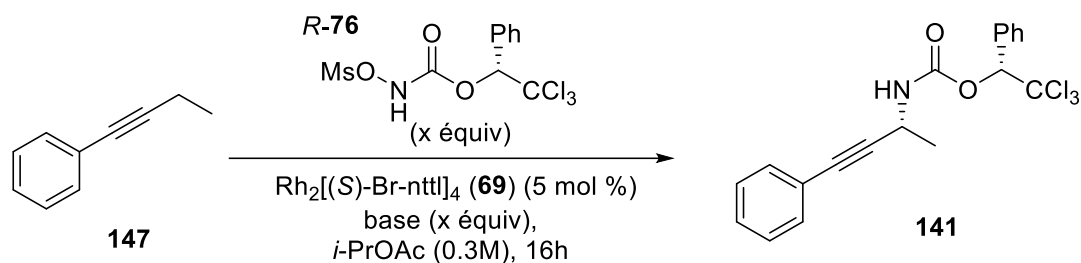
Tableau 19 : Variation du nombre d'équivalents de la base et du *N*-méthyloxycarbamate *R*-76 dans l'acétate de *n*-butyle



Entrée	Base (x)	Réactif (x)	Rendement	dr brut
1	2-EH-Na (1.5)	1.5	49%	89:11
2	2-EH-Na (2)	2	64%	88:12
3	2-EH-Na (3)	3	91%	88:12
4	KOAc (1.5)	1.5	42%	92:8
5	KOAc (2)	2	42%	95:5
6	KOAc (3)	3	47%	95:5

Avec l'acétate d'isopropyle comme solvant de réaction, les mêmes tendances sont observées qu'avec l'acétate de *n*-butyle (Tableau 20). Le meilleur rendement est obtenu pour 3 équivalents de *N*-méthyloxycarbamate *R*-76 avec 2-EH-Na (**92**) comme base avec 95% de produit isolé (Entrée 3). En comparant les deux solvants, on peut constater que la réaction est légèrement plus efficace dans l'acétate d'isopropyle.

Tableau 20 : Essais d'ajout de *N*-métyloxycarbamate dans l'acétate d'isopropyle



Entrée	Base (x)	Réactif (x)	Rendement	dr brut
1	2-EH-Na (1.5)	1.5	54%	90:10
2	2-EH-Na (2)	2	70%	89:11
3	2-EH-Na (3)	3	95%	90:10
4	KOAc (1.5)	1.5	35%	94:6
5	KOAc (2)	2	32%	95:5
6	KOAc (3)	3	59%	95:5

En comparant les deux bases utilisées, un fait pourtant est intrigant. Etant donné que la réactivité est a priori due à la formation d'un nitrène métallique (voir chapitre 4 pour les détails mécanistiques de la réaction), et que le nitrène est supposé être l'espèce présente et réactive lors de l'étape stéréodiscriminante, les sélectivités ne devraient pas être modifiées par un changement de base. Elles ne devraient en théorie ne dépendre que du substrat, du *N*-métyloxycarbamate *R*-76 et du catalyseur. Nous avons tout d'abord pensé que si le nitrénoïde métallique était également réactif dans la réaction à la place, ou en conjonction avec le nitrène, le cation pouvait jouer un rôle dans la réactivité (Figure 21).²⁴¹

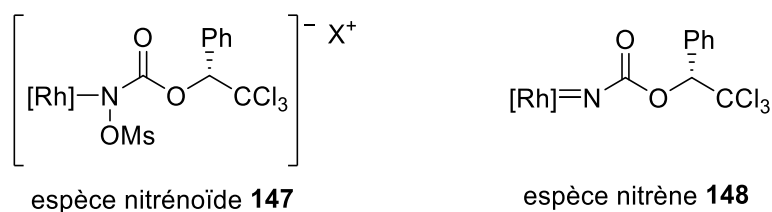
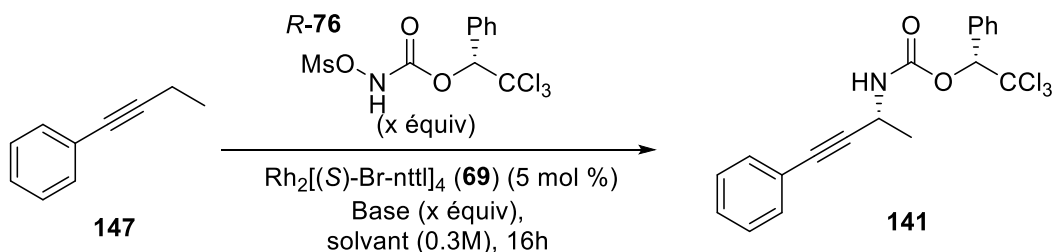


Figure 21 : Espèce nitrénoïde comparée à l'espèce nitrène

²⁴¹ Starkov, P., Jamison, T. F.; Marek, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5278-5300.

Etant donné que pour les deux bases considérées, le cation est différent (potassium et sodium), cela pourrait expliquer la différence de sélectivité. Cette hypothèse a été testée en mesurant la sélectivité des bases en faisant varier leur cation. Le 2-éthylhexanoate de potassium (**92**) n'étant pas disponible commercialement et étant difficile à préparer, un comparatif entre l'acétate de potassium et l'acétate de sodium a été effectué (Tableau 21).

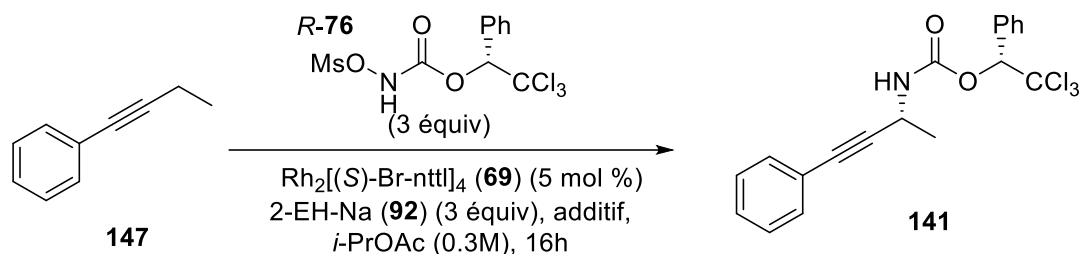
Tableau 21 : Comparatif entre NaOAc et KOAc comme bases



· KOAc				· NaOAc			
Entrée	x	Solvant	dr brut	Entrée	x	Solvant	dr brut
1	1.5	<i>n</i> -BuOAc	92:8	1	1.5	<i>n</i> -BuOAc	91:9
2	3	<i>n</i> -BuOAc	95:5	2	3	<i>n</i> -BuOAc	93:7
3	1.5	<i>i</i> -PrOAc	94:6	3	1.5	<i>i</i> -PrOAc	94:6
4	3	<i>i</i> -PrOAc	95:5	4	3	<i>i</i> -PrOAc	95:5

Les mêmes sélectivités sont observées lorsque l'on compare les deux bases, les légères différences étant attribuées à l'erreur expérimentale. L'hypothèse selon laquelle le cation joue un rôle dans la sélectivité est donc a priori infondée. Puisque ce n'est pas le cation qui influe sur la sélectivité de la réaction, l'anion acétate (ou alors l'acide acétique qui est formé comme sous-produit de réaction) est possiblement responsable. Les conditions donnant les meilleurs rendements ont alors été utilisées en ajoutant différents additifs dans le milieu réactionnel pour voir leur effet sur la sélectivité de la réaction (Tableau 22). L'ajout d'acide acétique en quantité catalytique n'a pas d'effet sur la réaction (Entrées 1 et 2). En revanche, lorsqu'un équivalent est ajouté, la sélectivité s'en trouve légèrement augmentée (Entrée 4). La même expérience en utilisant cette fois l'acide conjugué du 2-éthylhexanoate de sodium, l'acide 2-éthylhexanoïque, n'a pas d'effet sur la sélectivité de la réaction (Entrée 5).

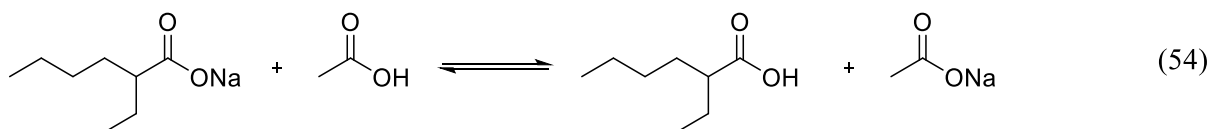
Tableau 22 : Ajout d'additifs dans la réaction d'amination propargylique



Entrée	Additif (x équiv)	Rendement	dr brut
1	-	95%	90:10
2	AcOH (0.05)	96%	90:10
3	AcOH (0.1)	92%	90:10
4	AcOH (1)	96%	92:8
5	2-EHA (1)	94%	90:10
6	KOAc (3)	87%	89:11
7	KOAc (1.5) ^a	77%	92:8
8	KOAc (1)	94%	90:10

^a 1.5 équiv de 2-EH-Na à la place de 3

Il faut noter que même en rajoutant un équivalent d'acide dans les réactions, les rendements restent excellents. Des essais supplémentaires ont été effectués en mélangeant à la fois **92** et KOAc en réaction. Avec 3 équivalents de chaque base, la sélectivité reste du même ordre que sans additif (Entrée 6). Une quantité inférieure des deux bases semble donner un résultat hybride, avec une sélectivité supérieure mais des rendements légèrement inférieurs (Entrée 7). Etant donné la faible différence de pKa entre les deux espèces, une réaction d'équilibre doit exister entre **92** et AcOH (Equation 54).



Les essais en mélangeant KOAc et **92** semblent indiquer que c'est effectivement AcOH plutôt que la base conjuguée qui est responsable de la meilleure sélectivité. Un équivalent de

l'acide est sans doute nécessaire pour que cette espèce soit toujours présente en quantité suffisante en solution malgré la réaction d'équilibre acido-basique. L'ajout d'additifs achiraux permettant d'améliorer la sélectivité d'une réaction stéréosélective a déjà été montré dans de nombreux systèmes catalytiques, dont certains avec des catalyseurs de rhodium.^{239,242,243,244,245,246,247}

Dans notre groupe, Henri Piras a montré que le DMAP pouvait se complexer au dimère de rhodium, modifiant sa structure cristalline et ayant un effet positif sur la sélectivité des réactions de sulfilimination.^{143,239,245} La complexation du DMAP sur le catalyseur a pu également être observé en solution par un changement de couleur du catalyseur en présence de l'additif (l'espèce passe d'une couleur verte à rouge). Cet effet positif avait déjà été démontré par le groupe de Charette dès 2010 pour des réactions énantiosélectives de cyclopropanation.²⁴³ Le même groupe a également montré que l'ajout de TfNH₂ dans une réaction de cyclopropanation stéréosélective catalysée par des dimères de rhodium avec un effet bénéfique sur l'énantiosélectivité de la réaction. Bien que l'effet de cet additif dans la réaction ne soit pas clair, il a été supposé que le TfNH₂ interagissait avec un des substituants du carbène affectant alors la position des ligands sur le rhodium. Il est à noter que dans cette publication, plusieurs additifs ont été testés, dont quelques acides, qui avaient tous un effet délétère sur l'énantiosélectivité, pouvant peut-être s'expliquer par une interaction défavorable sur le complexe de rhodium.

La coordination de molécules d'acides sur un dimère de rhodium a été démontrée par le groupe Johnson dès 1965.²⁴⁸ Le groupe de Mikuriya a également caractérisé la structure cristalline du Rh₂(OPiv)₄ où deux molécules d'acide pivalique supplémentaires occupent les positions apicales du dimère (Figure 22).²⁴⁹

²⁴² Marcoux, D., Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970-6972.

²⁴³ Marcoux, D., Lindsay, V. N.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 910-912.

²⁴⁴ Trindade, A. F., Coelho, J. A. S., Afonso, C. A. M., Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 370-383.

²⁴⁵ Lebel, H., Piras, H.; Bartholoméüs, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7300-7304.

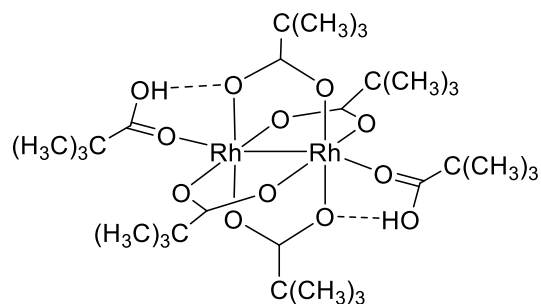
²⁴⁶ Kisan, H. K.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2192-2197.

²⁴⁷ Hong, L., Sun, W., Yang, D., Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006-4123.

²⁴⁸ Johnson, S. A., Hunt, H. R.; Neumann, H. M. *Inorganic Chemistry* **1963**, *2*, 960-962.

²⁴⁹ Mikuriya, M., Yamamoto, J., Ishida, H., Yoshioka, D.; Handa, M. *X-ray Structure Analysis Online* **2011**, *27*, 7-8.

Figure 22 : Structure du $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ avec deux molécules d'acide pivalique en position apicale

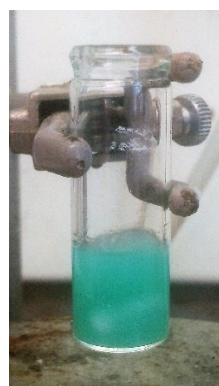


Dans le cas du dimère de rhodium nous servant de catalyseur, le changement de couleur du dimère de rhodium lorsqu'il est mis en présence d'acide acétique semble confirmer sa coordination sur le métal (Figure 23).

Figure 23 : Exemple de coordination de l'acide acétique sur le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$



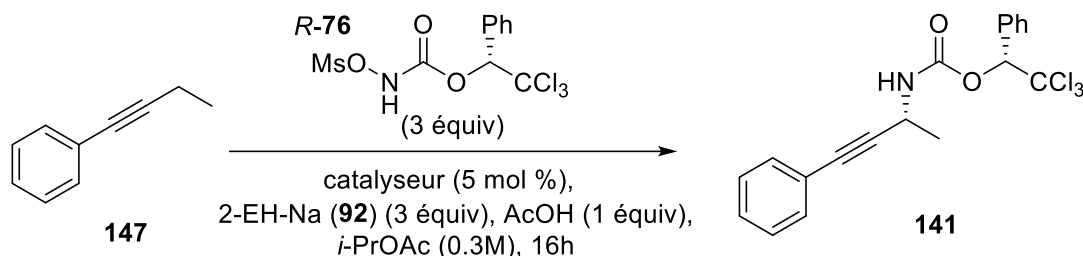
$\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$
dans AcOEt



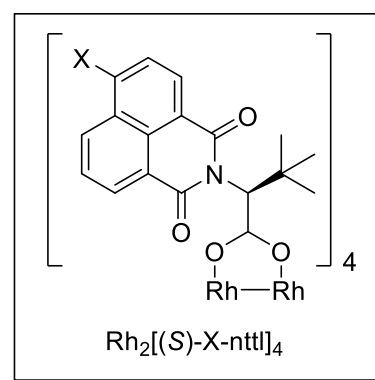
$\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$
avec AcOH
dans AcOEt

La couleur verte du complexe de rhodium est remplacée par une couleur bleue turquoise par l'ajout d'acide acétique dans le milieu réactionnel. Ce changement de couleur suggère une coordination avec le dimère de rhodium. Celle-ci semble toutefois moins forte qu'avec d'autres types d'additifs, tel le DMAP, dont l'ajout fait virer le catalyseur au rouge. La dernière étape de cette optimisation a été de vérifier l'activité des différents catalyseurs de rhodium disponibles dans les dernières conditions optimisées (Tableau 23).

Tableau 23 : Optimisation du catalyseur



Entrée	Catalyseur	Rendement	dr brut
1	Rh ₂ [(S)-Br-nttl] ₄ (69)	96%	92:8
2	Rh ₂ [(S)-NO ₂ -nttl] ₄ (124)	91%	76:24
3	Rh ₂ [(S)-Cl-nttl] ₄ (149)	96%	89:11
4	Rh ₂ [(S)-nttl] ₄ (43)	97%	95:5

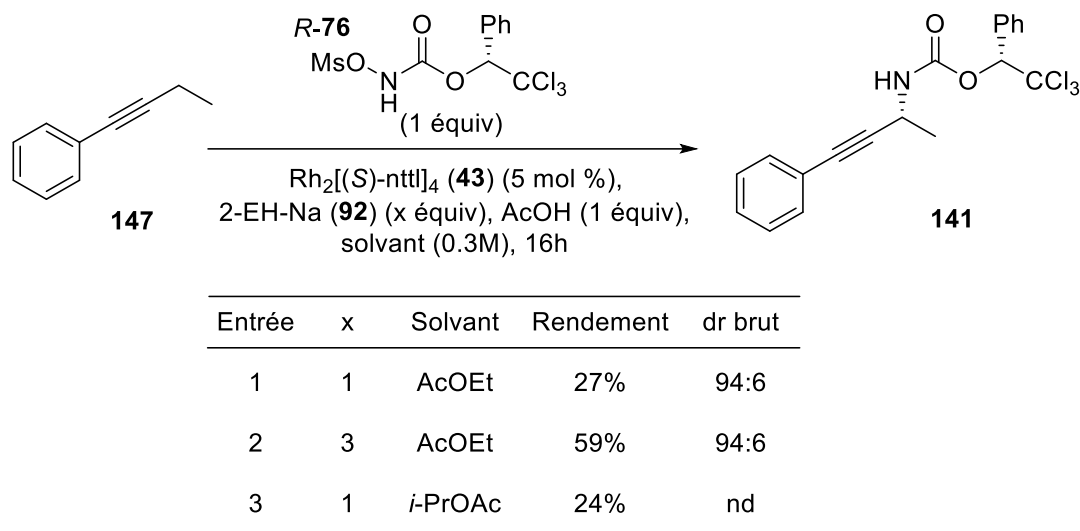


Peu importe le catalyseur utilisé, les essais en utilisant un excès de réactifs permettent d'obtenir le produit désiré avec d'excellents rendements dans tous les cas. Il est à noter que pour les entrées 3 et 4, des essais sans ajout d'acide acétique ont été effectués mais le catalyseur se dégradait rapidement dans ces conditions. Le catalyseur le plus efficace est le Rh₂[(S)-nttl]₄ (**43**), qui donne les meilleures sélectivités en plus d'être le plus économique (Entrée 4). Comme déjà expliqué précédemment, un léger changement dans la structure électronique du catalyseur semble avoir un effet important sur la sélectivité de la réaction. Encore une fois, ceci peut s'expliquer par une modification des énergies des états de transition conduisant à la formation de chacun des diastéréoisomères, favorisant le diastéréoisomère majeur, ou défavorisant le diastéréoisomère mineur. Un léger changement dans la géométrie et conformation des différents catalyseurs peut également en être la cause.

Avec ces nouvelles conditions réactionnelles optimisées en main, et vu la grande quantité de *N*-mésoyloxycarbamate *R-76* utilisé dans ces conditions, une optimisation fine a été réalisée

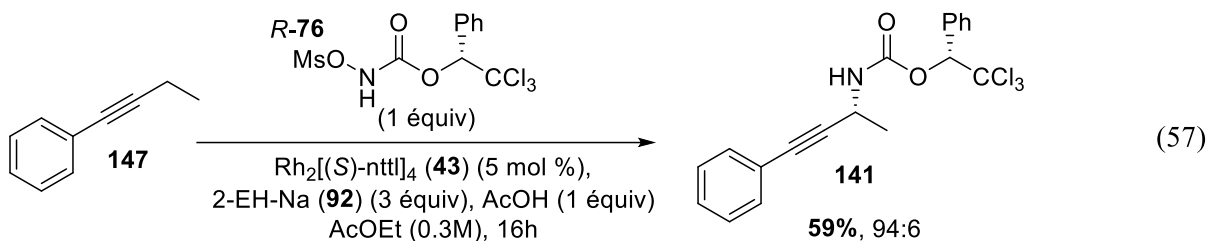
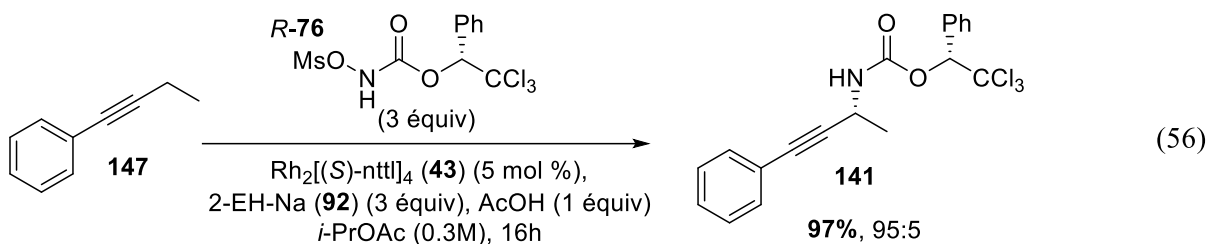
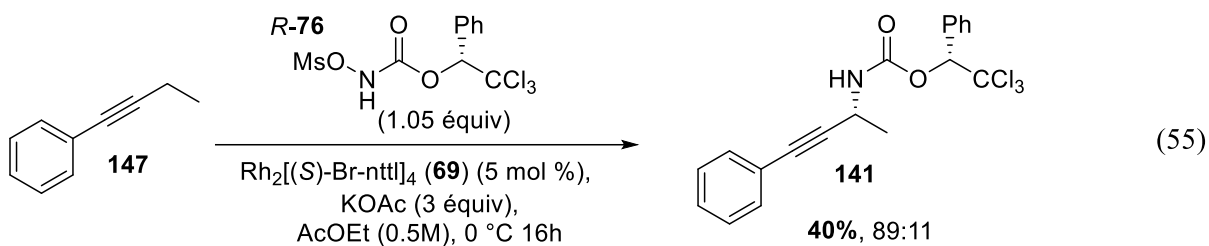
avec les nouvelles conditions mais en utilisant uniquement un seul équivalent du réactif chiral (Tableau 24).

Tableau 24 : Optimisation fine des conditions réactionnelles



Les différents essais effectués précédemment semblaient montrer une meilleure réactivité dans l'acétate d'éthyle plutôt que dans l'acétate d'isopropyle (Tableau 17 Entrées 7 et 9). Nous avons donc effectué quelques essais dans l'acétate d'éthyle en utilisant cette fois-ci l'acide acétique comme additif. Lorsqu'un seul équivalent de base est utilisé, les rendements sont faibles, ne permettant pas d'isoler plus de 27% de produit dans l'acétate d'éthyle, et 24% dans l'acétate d'isopropyle. En revanche, là où l'utilisation de 3 ou 2 équivalents de base dégradait le dimère de rhodium dans l'acétate d'éthyle sans additif, l'ajout d'acide acétique permet d'empêcher cette dégradation, et le catalyseur reste vert durant toute la réaction, permettant d'isoler 59% de l'amine propargylique désirée **141** avec une très bonne sélectivité (Entrée 2). Ce résultat est tout de même satisfaisant si on tient compte de l'électronique du substrat qui ne porte aucun substituant donneur sur le groupement aryle.

Au final, de nouvelles conditions ont été trouvées, et permettent en modulant la quantité de réactif chiral **R-76** utilisé d'obtenir d'excellents rendements. En utilisant un seul équivalent de réactif, un gain de près de 20% au niveau du rendement est tout de même observé par rapport aux conditions de première génération (40% contre 59%).

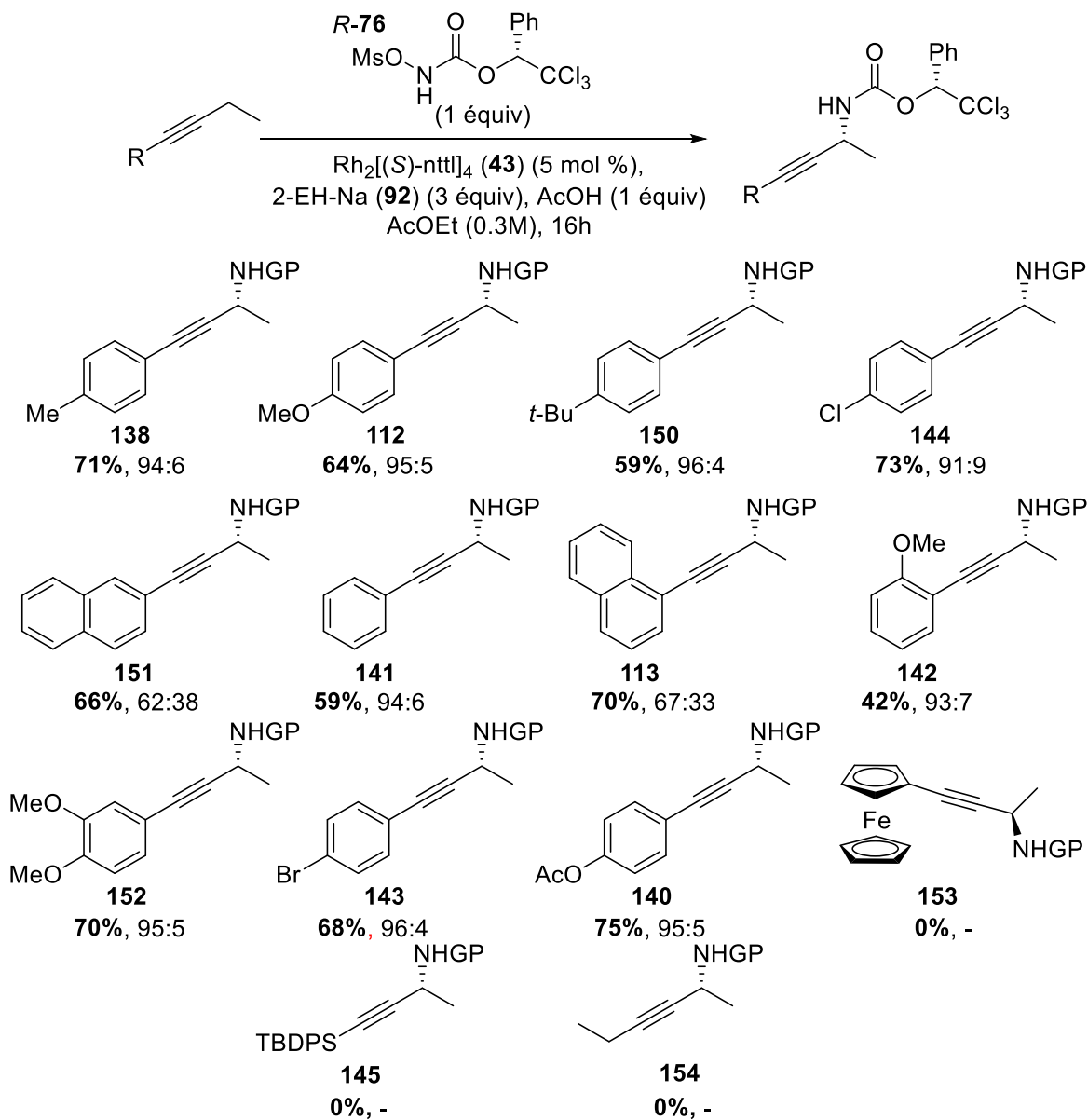


3.5.2 Etude de l'étendue réactionnelle

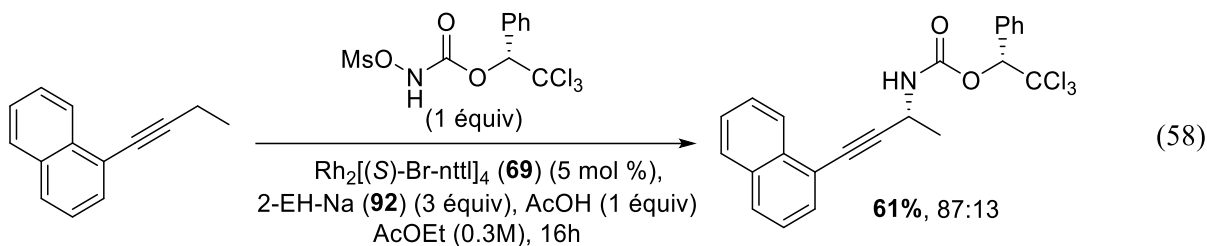
Plusieurs substrats ont été soumis aux nouvelles conditions réactionnelles afin de vérifier la robustesse de la méthode (Schéma 53). Les nouvelles conditions réactionnelles permettent d'obtenir des produits d'amination avec des rendements allant de moyens à bons. En revanche, les sélectivités sont toujours excellentes pour la plupart des substrats considérés. Globalement, les mêmes limitations que pour la première génération de conditions se retrouvent ici. A substituants équivalents, celui le plus encombré donne de moins bons rendements (Substrats **112** et **142**). De même ces conditions ne permettent toujours pas malheureusement d'effectuer la réaction sur des substrats aliphatiques. Le substrat possédant un motif ferrocène (**153**) s'est également révélé inactif dans nos conditions d'amination. Nous avons supposé qu'en plaçant un substituant silylé portant des groupements aromatiques permettrait d'obtenir une certaine réactivité, mais aucun produit d'amination n'a pu être isolé. Dans chacun des cas, seul le produit de départ est récupéré à la fin de la réaction. Pour les substrats naphtaloyles, les produits

d'amination sont obtenus avec de bons rendements mais la sélectivité est plus basse que pour les autres types de substrats.

Schéma 53 : Etendue réactionnelle de la réaction d'amination propargylique

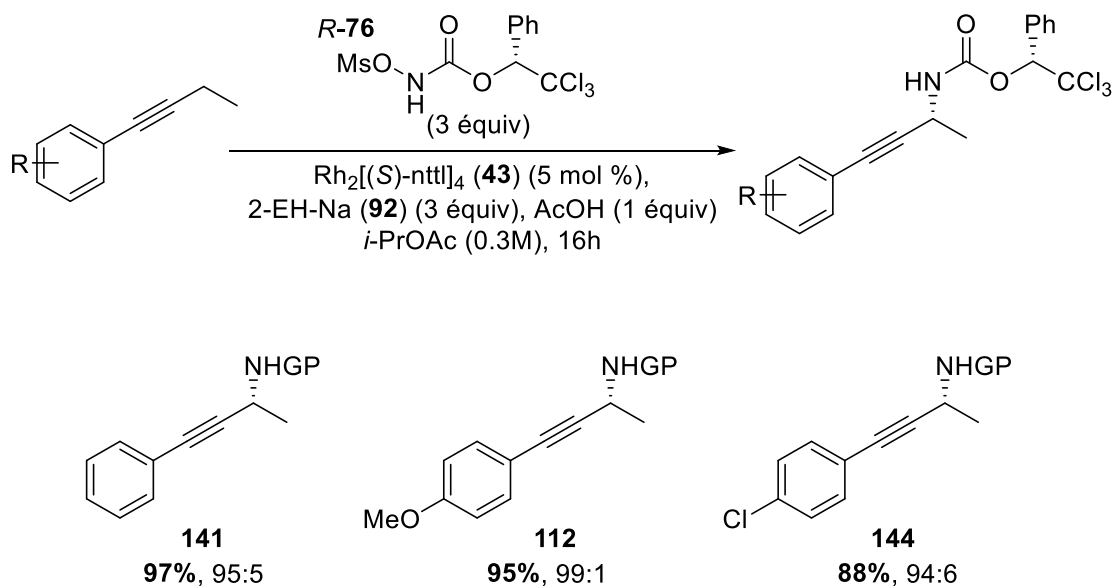


Nous avons supposé que cette sélectivité pouvait être améliorée en changeant de catalyseur, puisque Carl Trudel obtenait de bonnes sélectivités sur ce type de substrat en utilisant du $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-Br-nttl}]_4$ comme catalyseur.¹⁴² En modifiant le catalyseur, il est en effet possible d'améliorer la sélectivité pour un substrat naphtaloyle, bien que la réactivité baisse légèrement.

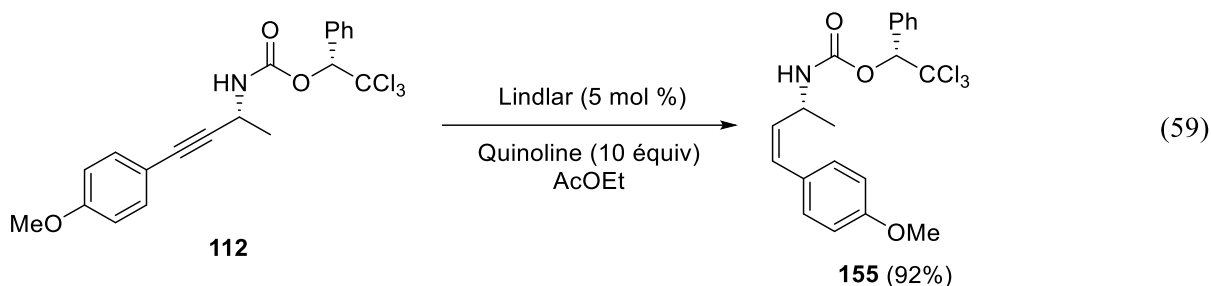


Des essais sur quelques substrats ont également été effectués en utilisant cette fois-ci un excès de réactif chiral (Schéma 54). Comme c'était le cas pour l'optimisation, utiliser un excès de *N*-mésoyloxycarbamate *R*-76 augmente les rendements pour isoler les produits d'amination avec d'excellents rendements. De même, ces conditions dans l'acétate d'isopropyle donne des sélectivités légèrement plus élevées que dans l'acétate d'éthyle, permettant par exemple d'isoler le substrat **144** avec un ratio de 94:6 comparativement au ratio de 91:9 avec l'acétate d'éthyle.

Schéma 54 : Essais avec excès de réactif chiral



Carl Trudel a montré au laboratoire que les amines propargyliques pouvaient facilement être dérivatisés en alcène *Z*,¹⁴² qui sont inaccessibles via une réaction d'amination de liaisons C-H allylique, donnant préférentiellement la réaction d'aziridination. Notamment, en utilisant du palladium de Lindlar, il a pu isolé l'alcène *Z* avec 92% de rendement.



3.6 Conclusion de chapitre

Ce chapitre a présenté une nouvelle méthodologie d'amination de liaison C-H propargylique. Les réactions d'amination de ce type de position utilisant des nitrones métalliques comme agent d'amination sont très rares dans la littérature. En effet, les seules méthodologies existantes à ce jour effectuent la réaction de manière intramoléculaire et de manière non stéréosélective.

Les conditions de première génération développées ont tout d'abord montré que ce type de position était accessible, bien que moins réactives, de manière intermoléculaire et stéréosélective. Les produits d'amination propargylique ont pu être isolés avec des rendements moyens mais en général de bonnes sélectivités.

Dans un second temps, une optimisation plus poussée a été effectuée et de nouvelles conditions ont été trouvées. L'acide acétique s'est révélée être un additif clé pour la réussite de la réaction, permettant d'augmenter la sélectivité de la réaction tout en prévenant la dégradation du catalyseur, possiblement par complexation sur celui-ci. Couplé à du 2-éthylhexanoate de sodium (**92**) comme base, qui s'est révélé être une base soluble efficace pour la réaction, la réactivité a pu être poussée en utilisant un excès de réactif chiral. Même sans cet excès de réactif, de nombreux substrats ont pu être soumis aux conditions d'amination, pour isoler les amines propargyliques chirales avec en général des rendements supérieurs aux conditions de première génération.

Au final, pour atteindre une réactivité supérieure dans le cadre de substrats peu réactifs, il semble nécessaire de devoir changer de système catalytique. D'autres complexes métalliques

se sont déjà révélés réactifs avec les *N*-sulfonyloxycarbamates (dans notre groupe, Laura Mamani a par exemple montré leur réactivité avec des complexes de fer et de nickel), et d'autres complexes sont susceptibles d'être actifs pour former des nitrenes métalliques particulièrement stables et réactifs (un groupe a par exemple développé un dimère hétérométallique de $\text{CoPd}(\text{OAc})_4$ pouvant effectuer des réactions d'amination dans les conditions du groupe de Du Bois).²⁵⁰

²⁵⁰ Huang, G. H., Li, J. M., Huang, J. J., Lin, J. D.; Chuang, G. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5240-5243.

CHAPITRE 4

Etude mécanistique de la réaction d'amination intermoléculaire de liens C-H

La compréhension du mécanisme d'une réaction est un facteur important pour trouver des voies d'amélioration à la fois de la réactivité et de la sélectivité de ladite réaction. Déterminer les intermédiaires réactionnels, l'étape cinétiquement déterminante, les possibles voies de dégradation ainsi que les mécanismes de formation de produits parasites, permet d'élaborer de nouvelles optimisations pour augmenter l'efficacité d'une méthodologie.

Le mode d'action de la création d'une liaison C-N à partir de liaisons C-H via une réaction d'insertion de nitrènes métalliques a fait l'objet de plusieurs études au cours des dernières années pour en déterminer les mécanismes importants. Ces mécanismes peuvent nous donner des indications pour notre propre réaction, et nous inspirer pour améliorer celle-ci.

4.1 Etudes précédentes

4.1.1 Types de nitrènes

Deux grands mécanismes différents sont admis et considérés selon la nature du nitrène métallique impliqué dans les réactions d'insertion. En effet, comme déjà évoqué précédemment, un nitrène peut exister sous deux formes, singulet et triplet. Dans les nitrènes libres, l'état triplet est favorisé par rapport à l'état singulet d'environ 4 kcal.mol⁻¹ (4.5 kcal.mol⁻¹ dans le cas du phénylnitrène par exemple).¹⁸

Cette meilleure stabilité a tendance à faire réagir les nitrènes libres comme des espèces di-radicalaires (Figure 24).

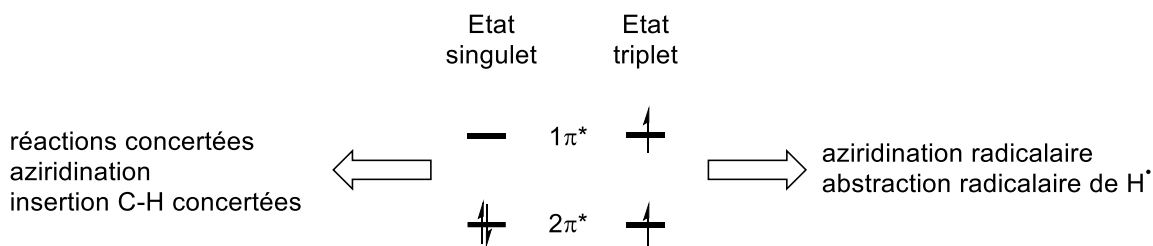


Figure 24 : Réactivité des états nitrènes singulet et triplet

En complexant un métal à un nitrene libre, un nitrene métallique est formé, stabilisant l'espèce réactivité. La stabilité relative entre les deux états des nitrenes métalliques dépend alors du métal considéré. Cependant, la différence d'énergie entre l'état singulet et triplet est en général trop faible pour exclure une des deux espèces dans le mécanisme des réactions d'insertion.¹⁸ L'espèce réagissant préférentiellement est alors celle qui possède la barrière d'activation vers leur espèce intermédiaire relative la plus basse en énergie.

4.1.2 Etudes mécanistiques précédentes

4.1.2.a) Espèces nitrenes triplet

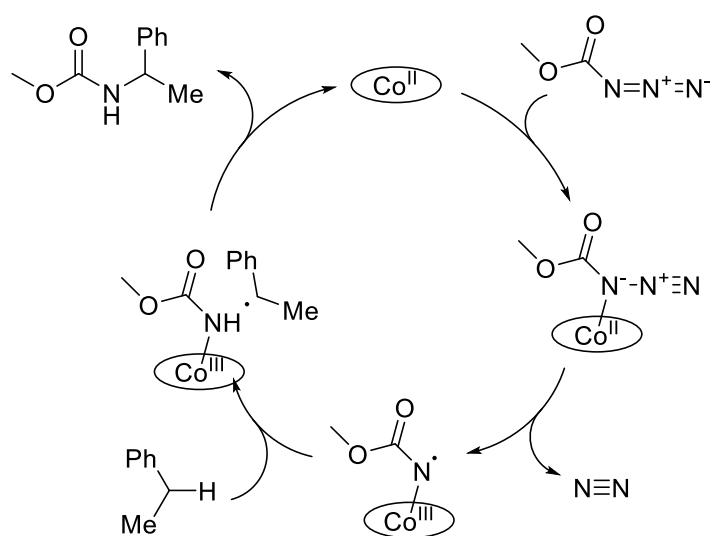
Parmi les études DFT ayant été faites sur des espèces nitrenes métalliques ayant été réalisées, plusieurs d'entre elles établissent une réactivité impliquant un nitrene métallique triplet. Le groupe de Che, notamment, a réalisé des études mécanistiques visant à établir le mécanisme de ses réactions d'amination catalysées par des porphyrines de ruthénium par l'intervention d'une espèce nitrene radicalaire.^{54,251} Ces espèces radicalaires n'empêche toutefois pas leur utilisation dans des réactions stéréosélectives, puisque le groupe de Che, a développé un catalyseur chiral pour effectuer des réactions d'aziridination avec des excès énantiomériques mesurés allant jusqu'à 87%.^{104,105} Ceci suggère la recombinaison rapide des radicaux formés avant une possible inversion de configuration. Les nitrenes métalliques triplets

²⁵¹ Lin, X., Che, C. M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 529-537.

n'impliquent cependant pas que les complexes de ruthénium,²⁵² mais aussi de cuivre,^{41,252} de fer²⁵³ ou encore des porphyrines de cobalt.²⁵⁴

Toutefois, le système du groupe de Zhang utilisant des porphyrines de cobalt, bien que la réactivité soit la même, n'implique pas a priori un nitrène triplet à proprement parlé, mais une espèce que le groupe appelle un « nitrène radicalaire ».²⁵⁵ Ce nitrène radicalaire serait formé suite à l'élimination de la molécule de N₂ d'un azoture suite à la complexation du métal sur ce dernier (Schéma 55).

Schéma 55 : Cycle catalytique des porphyrines de cobalt



De la même manière que le groupe de Che, bien qu'une espèce radicalaire soit impliquée dans le mécanisme d'amination à l'aide de porphyrines de cobalt, le groupe de Zhang a développé avec succès des réactions stéréosélectives.¹⁰²

²⁵² Brandt, P., Södergren, M. J., Andersson, P. G.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013-8020.

²⁵³ Liu, Y., Guan, X., Wong, E. L., Liu, P., Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7194-7204.

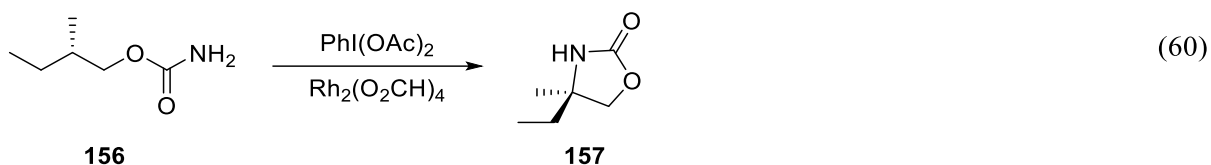
²⁵⁴ Lyaskovskyy, V., Suarez, A. I., Lu, H., Jiang, H., Zhang, X. P.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-12273.

²⁵⁵ Xiong, T.; Zhang, Q. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3069-3087.

4.1.2.b) Espèces nitrènes singulet

La plupart des études mécanistiques ayant été faites sur la réactivité des nitrènes de dimères de rhodium montre que ces espèces se comportent comme une espèce singulet. Ces nitrènes de rhodium ont fait dernièrement l'objet de plusieurs recherches visant à comprendre leur mécanisme d'action exacte.

La première étude DFT visant à expliquer les réactions d'amination catalysées par des dimères de rhodium a été réalisée par le groupe de Che en 2007.²⁵⁶ Le groupe a modélisé les réactions d'amination utilisant des iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes en utilisant du $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ comme catalyseur d'étude et le (*S*)-2-méthyl-1-butylcarbamate (**156**) comme substrat (Equation 60).



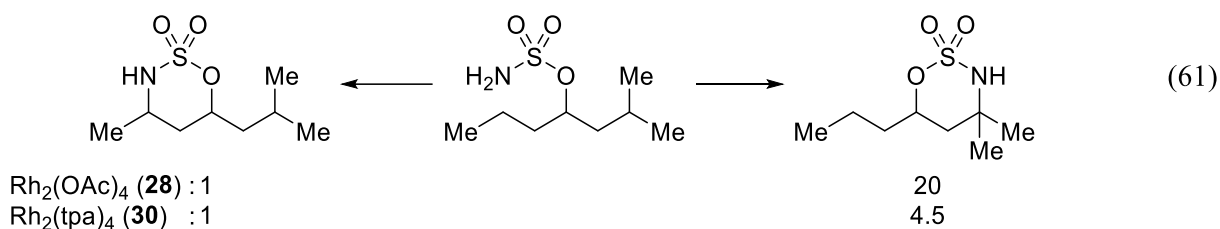
Ce groupe a tout d'abord calculé la différence d'énergie entre les deux états triplet et singulet du nitrène de rhodium généré par la réaction, et établi que cette différence était d'environ $1.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ en faveur du nitrène singulet. Comme dit brièvement précédemment, cette faible différence d'énergie implique que les deux espèces sont probablement présentes dans le système. Il faut donc calculer pour chacun des états triplet et singulet les énergies relatives des différents intermédiaires réactionnels et états de transition, et ainsi déterminer quel chemin réactionnel est le plus favorisé.

Les résultats montrent des énergies toujours plus faibles dans le cas d'un nitrène métallique singulet, que ce soit pour des insertions dans un lien C-H primaire, secondaire ou tertiaire, avec une différence d'énergie allant jusqu'à $5.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le cas d'insertion dans un centre tertiaire. Cette différence d'énergie a cependant tendance à s'amoinrir lorsque le degré de substitution diminue, alors que la barrière énergétique devient de plus en plus élevée.

²⁵⁶ Lin, X., Zhao, C., Che, C. M., Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1101-1108.

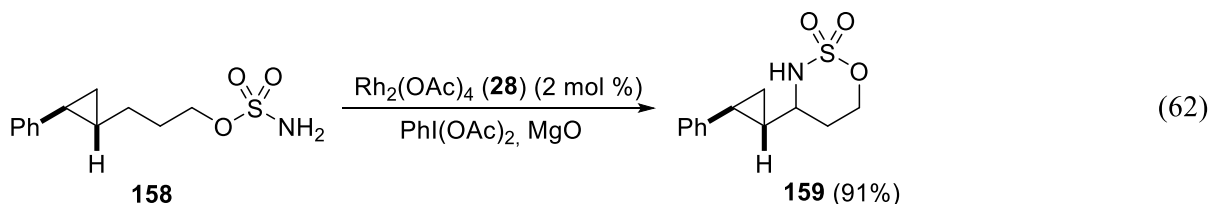
Cette étude a permis de conclure que dans le cas de nitrènes de rhodium, le mécanisme de la réaction passait par un nitrène singulet plutôt que triplet. De même, dans des réactions de compétition, le nitrène aura tendance à venir s'insérer dans des liaisons C-H tertiaires plutôt que secondaires ou primaires.

Ces résultats théoriques ont été supportées par des observations expérimentales réalisées notamment par le groupe de Du Bois.^{48,61,257} Des réactions de compétition effectuées entre des liens secondaires et tertiaires ont montré une préférence pour les liens les plus riches (Equation 61).



En utilisant du rhodium acétate, le produit d'insertion tertiaire est en effet quasi exclusivement synthétisé. Ce constat est néanmoins plus nuancé dès que des dimères de rhodium ayant des ligands plus encombrants sont utilisés. Le facteur stérique du substrat et du catalyseur joue donc également un rôle important et peut servir à diriger la chimiosélectivité de la réaction.

Des expériences d'horloge radicalaire ont également été effectuées par le même groupe et n'ont montré aucune présence de radicaux (Equation 62).



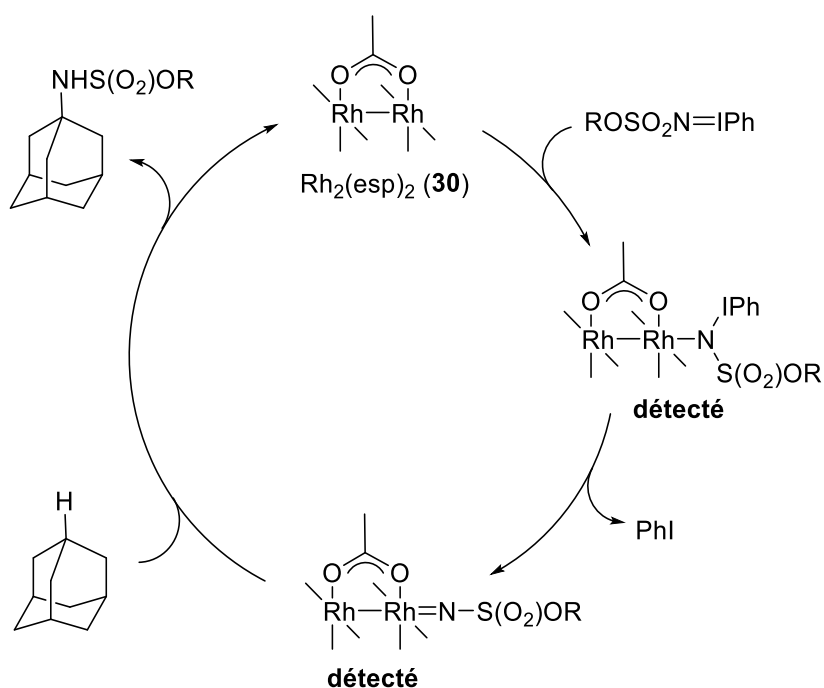
Le produit d'insertion **159** est isolé avec 91% de rendement dans les conditions d'amination sans qu'aucun produit d'ouverture du cyclopropane ne puisse être observé. De même, des expériences de cinétique chimique ont montré que l'étape cinétiquement déterminante dans ce système catalytique était la formation de l'iminoiodinane. Tous ces résultats sont concordants

²⁵⁷ Fiori, K. W., Espino, C. G., Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042-3051.

avec un état singulet du nitrene métallique et la stéréospécificité de la réaction conduit à postuler un état de transition asynchrone à 3 membres.

Bien qu'un nitrene métallique soit postulé comme étant l'espèce réactive des systèmes catalytiques de rhodium, cette espèce n'a jamais pu être isolée, la plupart étant trop réactives. Le groupe de Du Bois a toutefois récemment réussi à détecter la présence de ce composé en effectuant des expériences de spectrométrie de masse DESI-MS (pour desorption electrospray ionization – mass spectroscopy) (Schéma 56).²⁵⁸

Schéma 56 : Cycle catalytique du système développé par le groupe de Du Bois



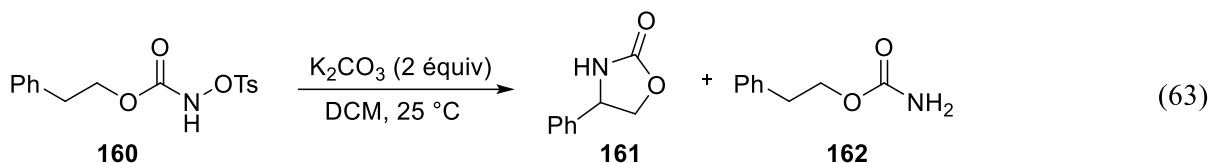
Le nitrene ainsi que l'espèce nitrenoïde ont pu être détectés par cette méthode, confortant le mécanisme couramment admis. De plus, ces expériences ont pu mettre à jour l'existence dans le système catalytique de plusieurs états d'oxydations des espèces de rhodium présentes en solution. Des espèces de Rh^{II}/Rh^{II} , Rh^{II}/Rh^{III} ainsi que Rh^{III}/Rh^{III} ont ainsi pu être détectées. Cela laisse envisager la possibilité de plusieurs espèces actives, et donc plusieurs mécanismes de réaction possibles pour une telle réaction.

²⁵⁸ Perry, R. H., Cahill, T. J., 3rd, Roizen, J. L., Du Bois, J.; Zare, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 18295-18299.

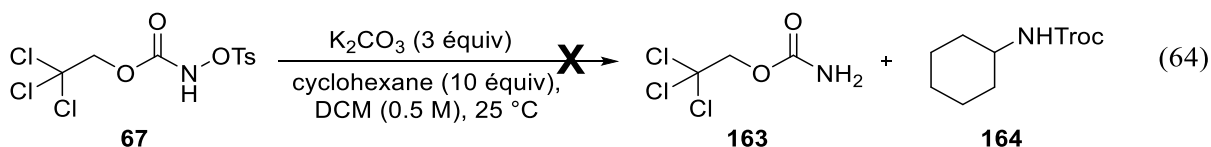
4.1.3 Etudes mécanistiques réalisées par Kim Huard

Tous les résultats précédents ont été effectués avec des amines primaires oxydées par des iodes hypervalents comme source de nitrene. Afin de vérifier si le système catalytique développé par notre laboratoire était soumis aux mêmes facteurs et suivait le même type de mécanisme, Kim Huard a entrepris d'étudier le système des *N*-sulfonyloxycarbamates.^{49,123}

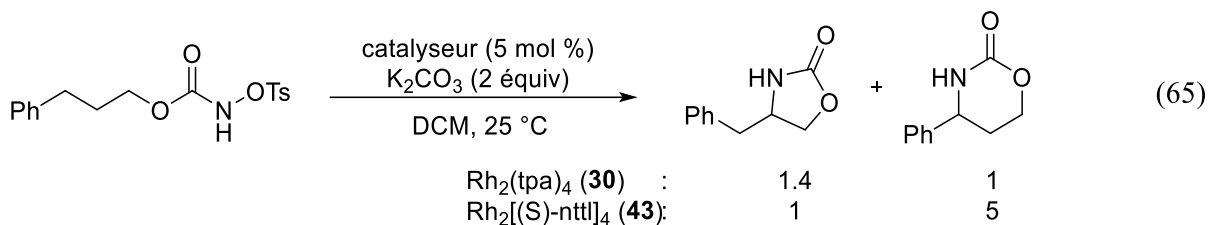
Tout d'abord, Kim a voulu vérifier si la réaction avec le nitrene libre pouvait se faire en déprotonant simplement le *N*-tosyloxycarbamate **160** à l'aide d'une base, le nitrene libre se formant ensuite par α élimination du groupe tosylate (Equation 63).



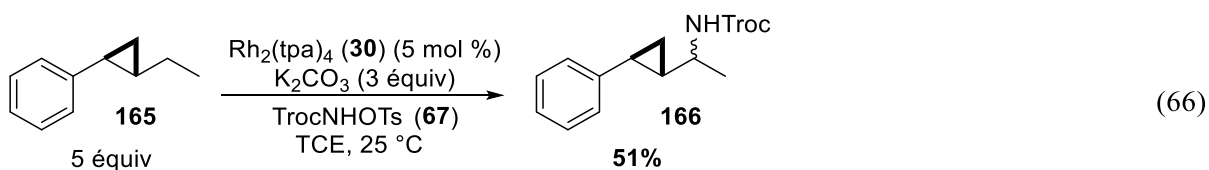
Dans des conditions d'amination intramoléculaire sans présence de catalyseur, l'oxazolidinone **161** ainsi que du carbamate primaire **162** sont effectivement formés (bien que les rendements n'aient pas été mesurés), ce qui laisse supposer une réactivité du nitrene libre. Cependant, la même réaction avec cette fois-ci du catalyseur ne donne aucune trace de carbamate primaire. De plus, la réaction intermoléculaire n'a donné aucune réactivité lorsque le catalyseur n'est pas présent, les produits de départ étant récupéré à la fin de la réaction (Equation 64).



La réaction intramoléculaire réalisée avec différents catalyseurs de rhodium permet d'arriver aux mêmes conclusions que le groupe de Du Bois, à savoir qu'il est possible d'affecter la régio- et chimiosélectivité de la réaction en choisissant judicieusement le catalyseur (Equation 65). Il en effet possible de favoriser le produit d'insertion permettant de former le cycle à 6 membres en utilisant un autre type de catalyseur que le $Rh_2(tpa)_4$ (**30**).

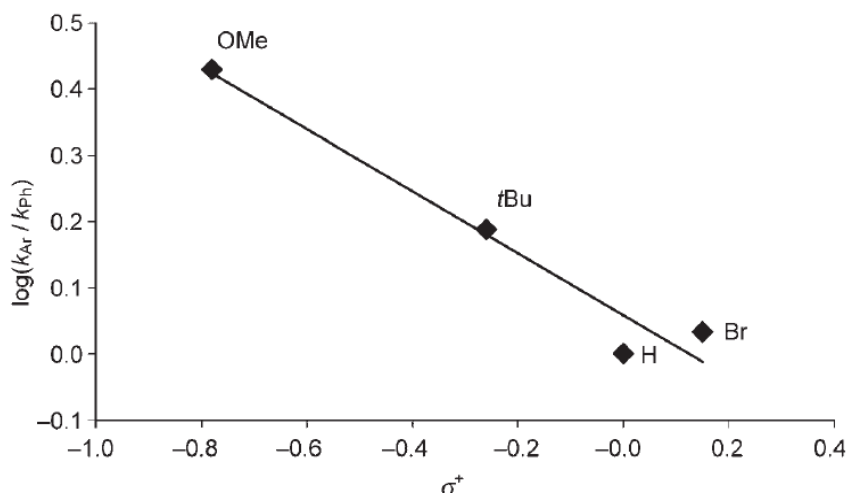
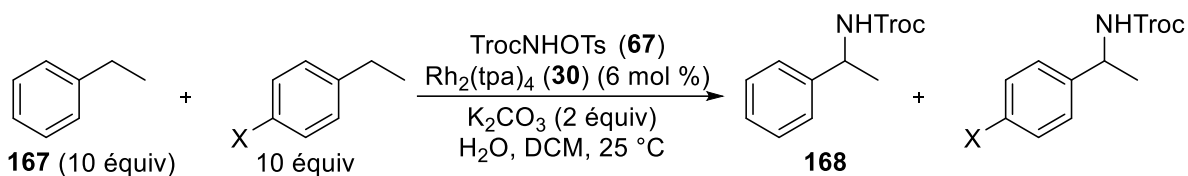


Afin de déterminer si le nitrène métallique suspecté d'effectuer la réaction était un nitrène triplet ou singulet, Kim Huard a réalisé des expériences avec une horloge radicalaire (Equation 66). Comme pour les autres systèmes catalytiques utilisant des dimères de rhodium, aucun produit de fragmentation du cyclopropane **165** dû à la présence d'une espèce radicalaire n'est détecté dans les conditions standards de réaction. Seul 51% du produit d'amination **166** est isolé dans ces conditions.



L'insertion sur un centre chiral énantio pur n'a également montré aucune racémisation du produit d'insertion. Afin de connaître la structure du complexe à l'état de transition, une analyse de Hammett a été effectuée en faisant de multiples réactions sur des dérivés d'éthylbenzène portant des substituants électroattracteurs ou électrodonneurs (Schéma 57).

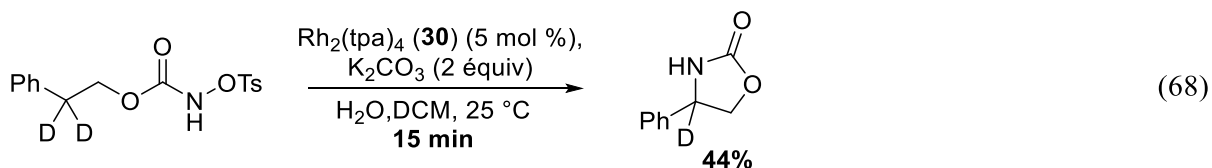
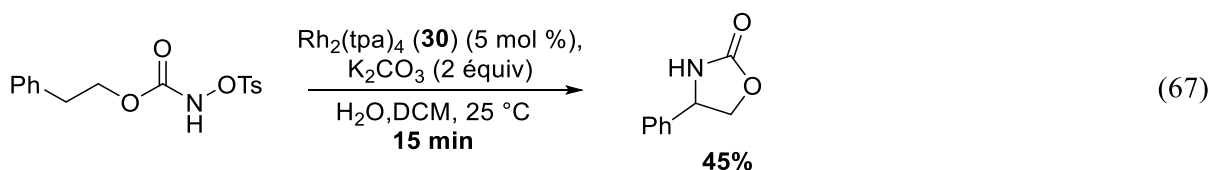
Schéma 57 : Courbe de Hammett pour le système des *N*-tosyloxycarbamates



La courbe de Hammett tracée montre une excellente linéarité et une pente légèrement négative ($\rho = -0.47$), la réaction favorisant les substrats porteurs de substituants donneurs d'électrons. La réaction effectuée avec un groupement nitro sur le phényle ne donne aucune réactivité. Le ρ mesuré suggère une charge positive partielle au site d'insertion à l'état de transition. Toutes ces données sont en accord avec les mêmes études réalisées par le groupe de Du Bois dans son étude sur les nitrènes dérivés des sulfamates ($\rho = -0.73$),²⁵⁸ bien que la valeur de ρ mesuré soit plus petite. Ces données semblent montrer que l'état de transition de la réaction d'amination de liaison C-H avec des carbamates est un état de transition asynchrone à 3 membres avec une charge positive partielle sur l'atome de carbone.

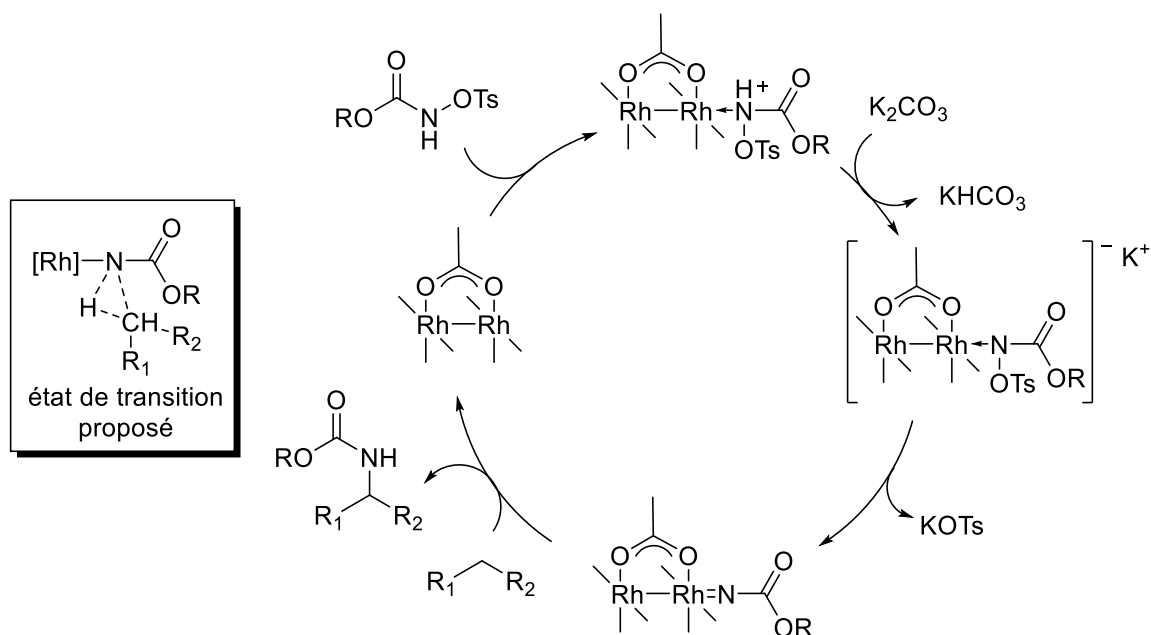
Enfin, des études cinétiques ont été conduites par Kim Huard pour déterminer l'étape cinétiquement déterminante (Equations 67 et 68). Les rendements de réaction de deux essais effectués comparativement sur le même substrat dont l'un était deutéré sur la position d'intérêt ont été comparés. En stoppant la réaction avant complétion, c'est-à-dire à 15 min de réaction, dans chacun des cas 45% de produit a pu être isolé. Puisque la vitesse de réaction n'est pas

différente selon que le substrat soit deutéré ou non, Kim Huard en a déduit que l'insertion dans le lien C-H n'était pas l'étape cinétiquement déterminante.



Ces différentes données ainsi que les études bibliographiques ont permis de proposer un mécanisme pour la réaction d'amination à partir de *N*-tosyloxycarbamates (Schéma 58). Le *N*-tosyloxycarbamate **67** est tout d'abord déprotoné par la base suite à la complexation du réactif sur le dimère de rhodium. Le nitrène est ensuite formé à partir du nitrénoïde par départ du tosylate.

Schéma 58 : Cycle catalysées des réactions d'amination avec des *N*-tosyloxycarbamates proposé par Kim Huard



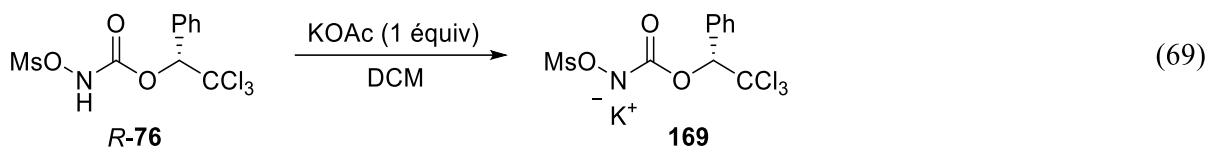
Le nitrène est l'espèce active effectuant la réaction d'insertion via un état de transition à 3 membres asynchrone avec une charge partielle positive sur l'atome de carbone. Suite à la réaction d'insertion, le catalyseur est régénéré pour un nouveau cycle catalytique. L'étape cinétiquement déterminante proposée est la formation du nitrène métallique.

4.2 Etudes mécanistiques sur la réaction d'amination effectuée avec les *N*-métyloxycarbamates

4.2.1 Formation du nitrénoïde

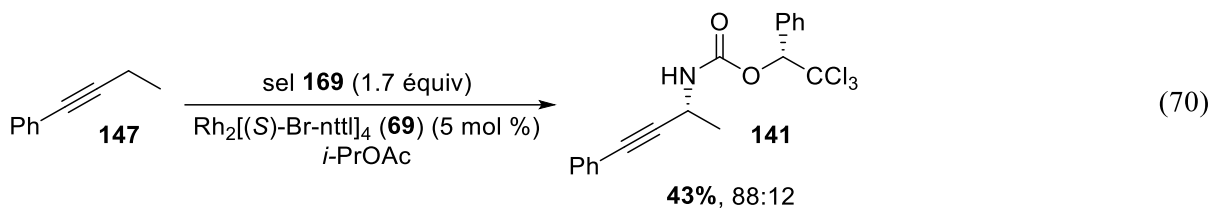
Dans le mécanisme proposé par Kim Huard, il était proposé que le *N*-métyloxycarbamate soit coordonné au dimère de rhodium pour que la déprotonation ait lieu. Or différentes observations nous ont amené à conclure que ce n'était peut-être pas le cas, du fait qu'une autre base que le carbonate de potassium (qui dès le départ donne un milieu très hétérogène) était utilisé. Bien que l'acétate de potassium soit visuellement insoluble dans le

milieu réactionnel, nous avons constaté qu'un précipité supplémentaire semblait se former lorsque la base était ajoutée dans le milieu réactionnel en présence du *N*-métyloxy-carbamate dans nos conditions réactionnelles standards. Nous avons donc reproduit ces conditions en ne mettant que du *N*-métyloxy-carbamate et de l'acétate de potassium dans du DCM afin d'essayer d'isoler le précipité formé (Equation 69).



Dans ces conditions, un précipité se forme effectivement en quelques minutes. L'analyse élémentaire du composé après filtration et séchage n'a pas permis d'établir la pureté du composé, mais le sel **169** semble bien présent, bien qu'il soit contaminé certainement avec la base restante insoluble si la réaction n'est pas complète. Il est à noter que la même réaction faite avec une base ayant un cation de sodium (NaOAc ou 2-EH-Na) n'a pas permis d'isoler le sel de sodium, peut-être à cause d'une meilleure solubilité de ce dernier. Ce type de résultat a également été observé par Maroua Khélifa dans notre laboratoire pour les insertions intramoléculaires. De plus, ces observations ont été confirmées par des études théoriques (DFT) réalisées par Emna Azek dans notre groupe, qui a montré que le sel de *N*-métyloxy-carbamate était plus stable énergétiquement que le *N*-métyloxy-carbamate..

Afin de vérifier que le sel formé et isolé était bien celui de *N*-métyloxy-carbamate **R-76**, ce sel a été ajouté dans une réaction d'insertion, sans base supplémentaire (Equation 70). Bien qu'aucune base ni aucune source de *N*-métyloxy-carbamate supplémentaire n'ait été ajoutée au milieu, la réaction a bien lieu dans des proportions relativement équivalentes aux conditions habituelles. Il faut également noter que dans ces conditions, la diastérosélectivité mesurée est inférieure à celle habituellement mesurée lorsque l'acétate de potassium est utilisé comme base, renforçant l'hypothèse de la coordination de l'acide acétique sur le rhodium pour améliorer la sélectivité de la réaction (voir chapitre 3).

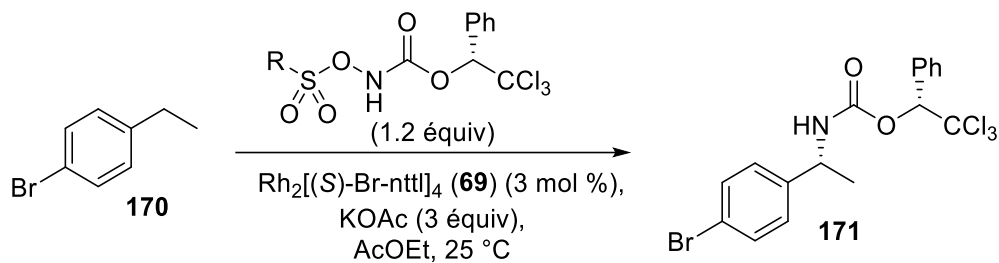


Ce résultat tend à montrer que le sel est bien formé dans la réaction et est stable, le composé pouvant être stocké et réutilisé. De plus, cette expérience montre que le proton de l'azote du carbamate est suffisamment acide pour que la base puisse déprotoner le *N*-métyloxy-carbamate *R-76* sans que le dimère de rhodium n'ait à se complexer au préalable sur le carbonyle du réactif pour augmenter l'acidité du proton.

4.2.2 Réactivité de l'espèce nitrénoïde

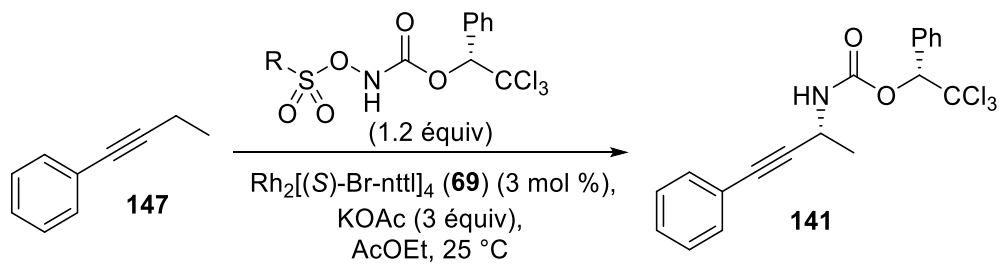
Une fois l'anion du *N*-métyloxy-carbamate **169** formé, celui vient probablement se complexer au dimère de rhodium pour former une espèce nitrénoïde, laquelle donne l'espèce nitrène après départ du mésylate de potassium (Schéma 58). Bien que Kim Huard ait proposé que ce soit le nitrène de rhodium qui réagisse avec le lien C-H, le nitrénoïde ne peut être exclu comme étant une possible espèce réactive.²⁴¹ Des expériences ont donc été effectuées pour vérifier si le nitrénoïde était suffisamment réactif pour effectuer la réaction d'insertion à la place ou en plus du nitrène. A cet effet, plusieurs *N*-sulfonyloxy-carbamates différents ont été synthétisés afin de vérifier si le groupe partant était toujours présent lors de l'étape d'insertion stéréodiscriminante (Tableau 25 et 26).

Tableau 25 : Sélectivité de différents *N*-sulfonyloxycarbamates dans l'amination benzylique



Entrée	R	dr brut
1	Me	89:11
2	4-MePh	90:10
3	4-NO ₂ Ph	90:10
4	4-OMePh	91:11
5	3-ClPh	90:10

Tableau 26 : Sélectivité de différents *N*-sulfonyloxycarbamates dans l'amination propargylique



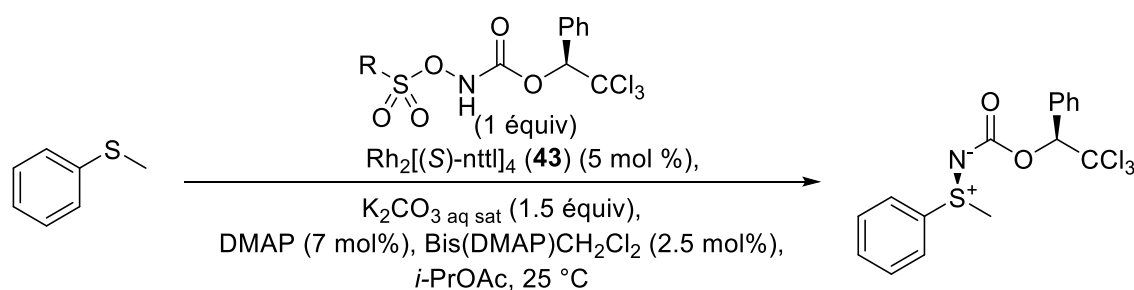
Entrée	R	dr brut
1	Me	94:6
2	4-MePh	94:6
3	4-NO ₂ Ph	93:7
4	4-OMePh	94:6
5	3-ClPh	93:7

Les essais réalisés que ce soit sur l'amination benzylique ou propargylique ne montrent aucune modification de la diastéréosélectivité lorsque le groupe partant est modifié. Ces

résultats tendent à montrer que le groupe partant n'est pas présent dans l'étape stéréodiscriminante et que donc le nitrénoïde n'est pas assez réactif pour effectuer l'insertion, au contraire du nitrène.

Ce résultat est à mettre en contraste avec les résultats obtenus par Henri Piras lors du développement des aminations de thioéthers (Tableau 27).^{143,239} Dans le cas de l'amination de thioéthers, le changement de groupement partant provoque effectivement un changement de la sélectivité. Bien qu'un changement du mécanisme en changeant de groupe partant ne puisse pas complètement être exclu, ces résultats pointent en faveur d'une réactivité du nitrénoïde pour effectuer la réaction d'amination dans ces cas-ci.

Tableau 27 : Sélectivité des *N*-sulfonyloxycarbamates pour l'amination de thioéthers

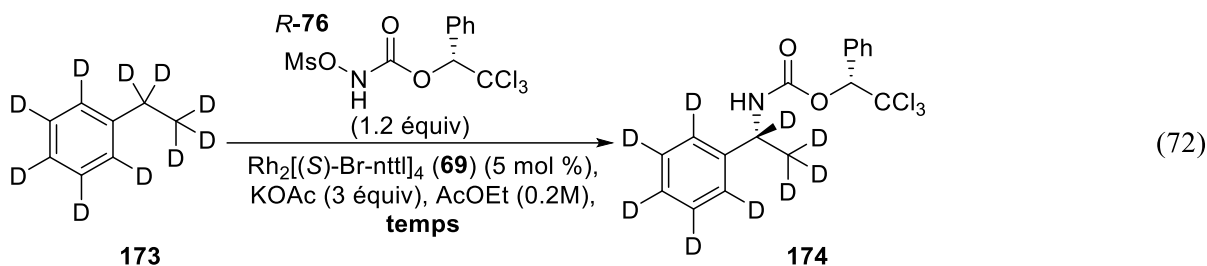
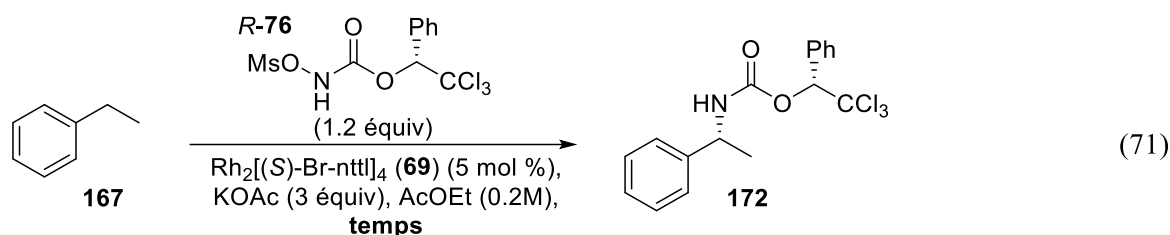


Entrée	R	dr brut
1	Me	95:5
2	4-NO ₂ Ph	85:15
3	2-BrPh	85:15

Ceci peut s'expliquer par la plus forte nucléophilie des thioéthers (comparé à une liaison C-H) et donc de l'énergie d'activation plus faible nécessaire pour effectuer la réaction directement avec le nitrénoïde. Le mécanisme de la réaction dépend donc, sans trop de surprise, du site d'insertion et des substrats utilisés pour effectuer les aminations.

4.2.3 Etude cinétique

Les résultats d'une étude théorique réalisée récemment par Emna Azek (cotutelle Lebel/Ernzerhof) entrent en contradiction avec les essais effectués par Kim Huard. En effet, l'étude par DFT suggère que l'étape d'insertion est l'étape cinétiquement déterminante, alors que celle de Kim Huard tendait à montrer que c'était la formation du nitrène métallique qui était en cause. Une étude cinétique complète a donc été réalisée afin d'établir clairement l'étape cinétiquement déterminante (Equations 71 et 72). Des essais ont été conjointement faits sur l'éthylbenzène (**167**) et son équivalent complètement deutéré **173**. Ces deux composés ont été soumis aux mêmes conditions réactionnelles et les réactions ont été arrêtées à différents temps de réaction.²⁵⁹ Le rendement a ensuite été mesuré pour chacune des réactions (Figure 25).



²⁵⁹ Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066-3072.

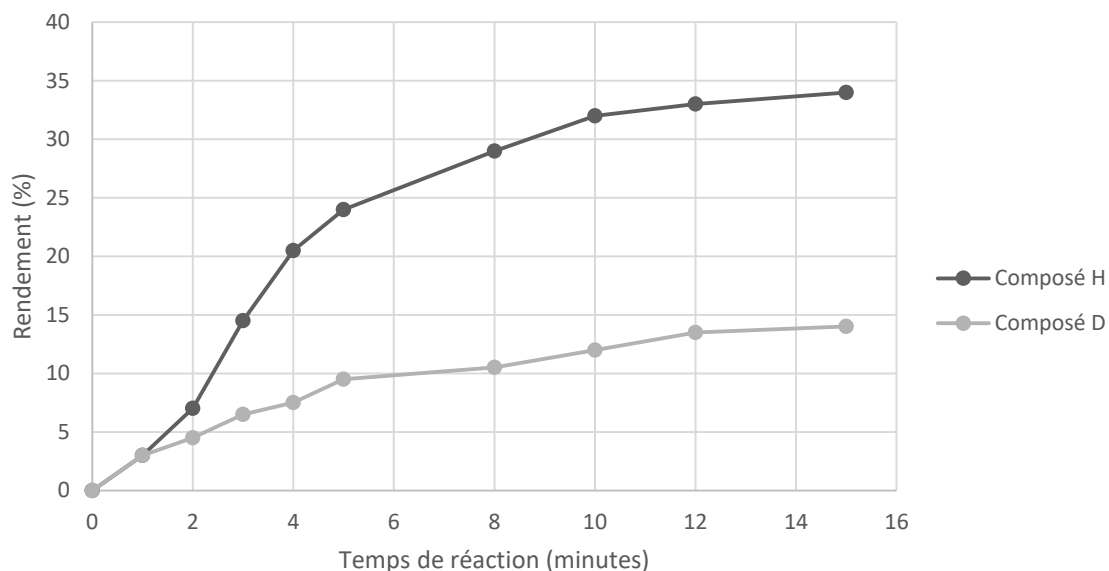


Figure 25 : Courbes cinétiques comparés entre l'éthylbenzène et l'éthylbenzène-*d*10

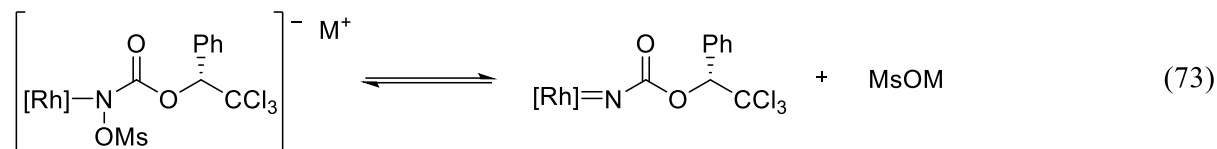
Ces courbes ont permis de déterminer les indices k_H et k_D pour chacune d'elles, et un effet isotopique cinétique k_H/k_D de 3.5 ± 0.1 a été calculé. Cet effet signifie que la rupture de la liaison C-H est impliquée dans l'étape cinétiquement déterminante. Bien que le groupe de Du Bois ait mesuré un KIE relativement similaire (1.9),²⁵⁸ ses résultats étaient tirés d'une expérience de compétition entre deux composés dans le même milieu réactionnel, et ne permet donc pas nécessairement être pris en compte pour une comparaison directe.²⁶⁰ Cependant, des expériences avec des carbènes de rhodium ont montré des valeurs k_H/k_D similaires.²⁶⁰

Ces résultats permettent de conclure que l'étape cinétiquement déterminante pour la réaction intermoléculaire est l'étape d'insertion et que l'effet isotopique mesuré est significatif d'un état de transition concerté à 3 membres. Une nouvelle étude complète sur la version intramoléculaire de la réaction a été réalisée par Maroua Khalifa dans notre groupe, et donne des conclusions semblables.

²⁶⁰ Wang, P.; Adams, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3296-3305.

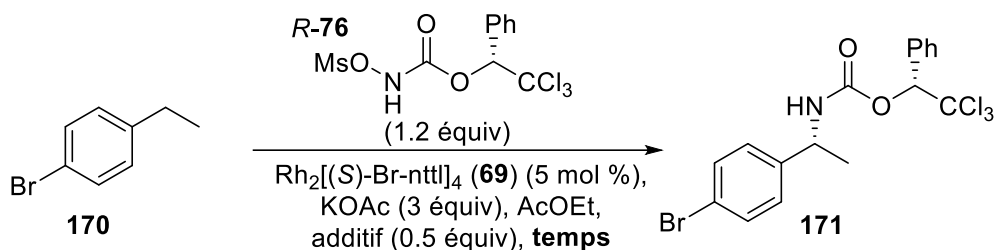
4.2.4 Réversibilité de la forme nitrène/nitrénoïde

Nous avons voulu également vérifier si la formation du nitrène de rhodium était réversible et si le nitrénoïde pouvait être reformé et ce bien que le sel de mésylate précipite dans la réaction.



Pour vérifier cela, le *p*-bromoéthylbenzène a été soumis aux conditions habituelles de réaction mais en ajoutant cette fois-ci 0.5 équivalents de mésylate de sodium dans les réactions, pour vérifier si l'addition de mésylate était susceptible de faire varier l'équilibre de la réaction (Tableau 28). Aucun changement n'est observé lorsque du sel de mésylate est ajouté à la réaction (Entrées 1 vs 2 et 3 vs 4). Il n'y a aucune modification de l'équilibre. L'étape de formation du nitrène métallique semble donc irréversible. Une fois le nitrène de rhodium formé, celui-ci ne peut qu'effectuer l'étape d'insertion ou se dégrader dans des réactions secondaires.

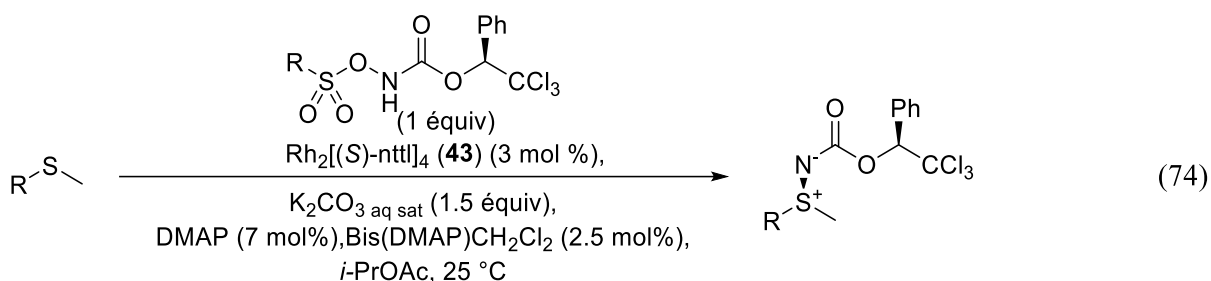
Tableau 28 : Ajout de sel de mésylate dans la réaction d'insertion



Entrée	Additif	temps	Rendement	dr brut
1	-	5 min	25%	91:9
2	MsONa	5 min	28%	91:9
3	-	30 min	41%	92:8
4	MsONa	30 min	40%	91:9

4.2.5 Etat d'oxydation du dimère de rhodium

Le récent développement dans notre laboratoire par Henri Piras d'une méthodologie d'amination des thioéthers a mis en avant une réactivité particulière des dimères de rhodium.^{257,245} En effet, la réaction se passant dans des conditions relativement oxydantes, il a été montré que le dimère de rhodium pouvait s'oxyder pour passer d'une espèce Rh^{II}/Rh^{II} à une espèce Rh^{II}/Rh^{III}.



D'autres groupes ont déjà suspecté et identifié des espèces de Rh^{II}/Rh^{III} comme pouvant être présentes et réactives dans les réactions d'amination.^{75,76,259,261,262,263} Comme dit précédemment, le groupe de Du Bois, dans des expériences DOSI-MS, a démontré la présence de ces espèces dans les réactions utilisant des iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes métalliques.²⁵⁹ Il est à noter que dans ces conditions, les deux espèces Rh^{II}/Rh^{III} semblent être présentes dans le milieu réactionnel et donc susceptible de catalyser la réaction. Le groupe de Berry a également récemment développé une espèce de rhodium de valence mixte spécifique, le Rh₂(espn)₂Cl (**175**), qui a montré des activités jusqu'à trois fois supérieures au Rh₂(esp)₂ (**31**) développé par le groupe de Du Bois (Figure 26).⁷⁷

²⁶¹ Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-7559.

²⁶² Timmer, G. H.; Berry, J. F. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3038-3052.

²⁶³ Varela-Alvarez, A., Yang, T., Jennings, H., Kornecki, K. P., Macmillan, S. N., Lancaster, K. M., Mack, J. B., Du Bois, J., Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2327-2341.

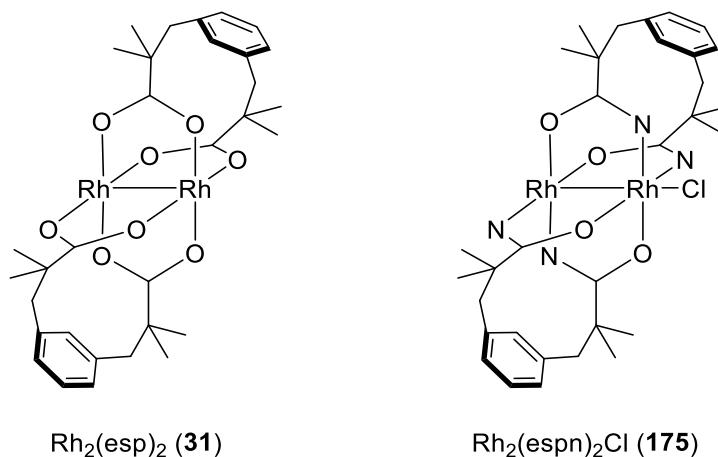


Figure 26 : Comparaison entre le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ et le $\text{Rh}_2(\text{espn})_2\text{Cl}$

L'activité accrue du catalyseur du groupe de Berry par rapport à celui de Du Bois est expliqué par l'effet donneur plus important des ligands carboxamidates, stabilisant l'espèce de valence mixte là où le catalyseur de Du Bois se dégradait plus rapidement.

Dans les conditions réactionnelles développées par Henri, le DMAP donneur joue un rôle clé pour stabiliser l'espèce $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{III}}$, et le Bis(DMAP) CH_2Cl_2 (**176**) joue le rôle de catalyseur de transfert de phase et de cation pour assurer une bonne réactivité et sélectivité (Figure 27).¹⁴³ En plus de son effet donneur stabilisant l'espèce de rhodium à valence mixte, la complexation du DMAP sur le rhodium permet de réduire le potentiel d'oxydation du rhodium (Figure 28).

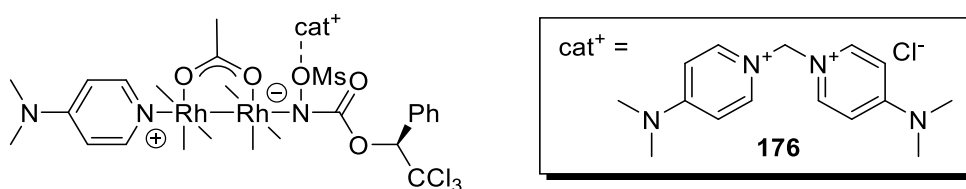


Figure 27 : Dimère de $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{III}}$ stabilisé

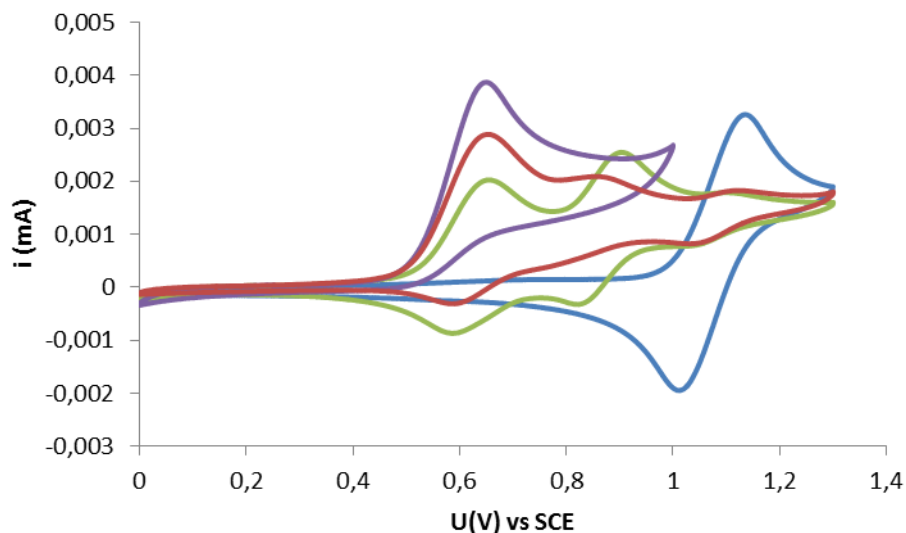


Figure 28 : Potentiels d’oxydo-réduction de divers dimères de rhodium. $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (—); avec DMAP (1.4 équiv) (—), avec DMAP (2.0 équiv) (—), et avec DMAP (1.4 équiv) et thioanisole (5 équiv) (—)

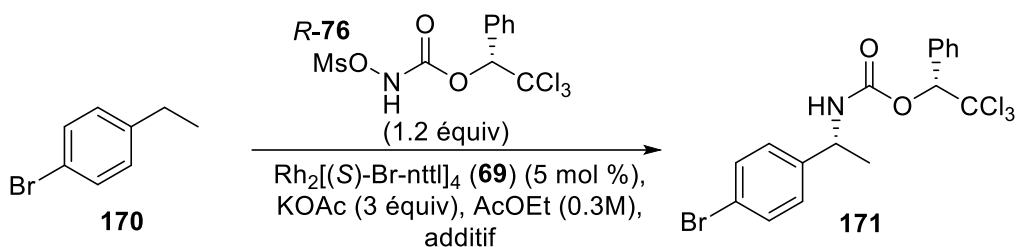
Comme le graphique le montre, le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**43**) a un potentiel d’oxydation réduction aux alentours de 1V. Mais lorsque du DMAP est ajouté, une autre espèce disposant d’un potentiel bien plus bas et irréversible est créé.

Afin de déterminer l’état d’oxydation de l’espèce de rhodium active, des essais ont été faits en préformant une espèce $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{III}}$ en réaction. A cette fin, en se basant sur un protocole du groupe de Doyle utilisant du tétrafluoroborate de nitrosonium comme oxydant pour oxyder des espèces de rhodium carboxamidates.^{264,265} Des espèces de rhodium portant des ligands naphthaloyles ont été soumises aux conditions d’oxydation avant d’être utilisées directement pour les réactions d’amination (des expériences RMN réalisées par Henri ont montré que l’espèce de rhodium formé était silencieuse en RMN, symptomatique d’une espèce $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{III}}$) (Tableau 29).

²⁶⁴ Wang, Y., Wolf, J., Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1439-1442.

²⁶⁵ Wang, X., Weigl, C.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572-9579.

Tableau 29 : Essais d'insertion avec des espèces Rh^{II}/Rh^{III}



Entrée	Additif	Rendement	dr brut
1	NOBF_4 , ^a MeCN ^b	44%	91:9
2	NOBF_4 , ^a DMAP, ^c Bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ ^d	35%	91:9
3	-	49%	91:9
4	DMAP, ^c Bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ ^d	32%	91:9

^a 5 mol%

^b 20 mol%

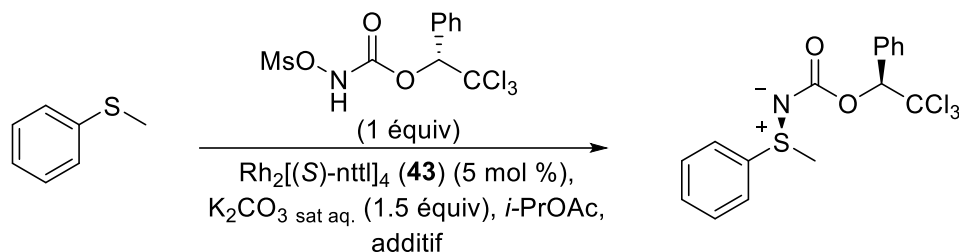
^c 7 mol%

^d 2.5 mol%

Comme le tableau le montre, utiliser une espèce de départ Rh^{II}/Rh^{III} ou Rh^{II}/Rh^{II} ne change pas la réactivité du système (Entrées 1 et 3), permettant d'isoler dans chaque cas plus de 40% de produit d'amination. Le changement de couleur du catalyseur tend à montrer que le catalyseur s'est bien oxydé dans l'entrée 1. Cela peut signifier que les deux espèces sont réactives et possèdent des activités similaires. Lorsque les additifs DMAP et Bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**176**) sont ajoutés à la réaction (Entrées 2 et 4), le milieu devient initialement rouge (contrairement à la couleur verte des dimères de rhodium utilisés), avant de devenir rapidement jaune dans les 5-10 min qui suivent l'ajout des réactifs, signifiant la dégradation du catalyseur. Cela se traduit par des rendements isolés plus faibles, mais encore une fois, la valence des espèces de rhodium ne semble pas avoir vraiment d'importance. Dans tous les cas, les sélectivités ne varient pas quel que soit les conditions utilisées.

Les résultats obtenus en ajoutant du DMAP et du Bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**176**) dans la réaction sont en net contraste avec ceux obtenus par Henri pour la réaction de sulfilimination. Ces additifs ont en effet tendance à avoir un effet inverse (Tableau 30).

Tableau 30 : Effet de la valence du rhodium et des additifs sur la réaction de sulfilimination



Entrée	Additif	Rendement	dr brut
1	NOBF ₄ , ^a MeCN ^b	74%	74:26
2	NOBF ₄ , ^a DMAP, ^c Bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ ^d	91%	93:7
3	-	85%	75:25
4	DMAP, ^c Bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ ^d	87%	95:5

^a 5 mol%

^b 20 mol%

^c 7 mol%

^d 2.5 mol%

En effet, lorsque le DMAP et le Bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**176**) sont ajoutés à la réaction, les rendements s'en retrouvent globalement améliorés. Il a été montré que l'effet du Bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**176**) était d'agir comme cation à l'espèce nitrénoïde qui est la forme réactive dans la réaction d'amination des thioéthers, permettant d'améliorer les sélectivités. Il est à noter que pour ces substrats, le catalyseur ne se dégrade pas.

Etant donné que l'espèce réactive pour l'amination de liaisons C-H est un nitrène (section 4.2.2), il est logique que le sel de pyridinium n'ait aucun effet sur la réaction d'amination, au contraire de la réaction de sulfilimination.

L'effet bénéfique sur les thioéthers et délétère sur les substrats d'amination de liens C-H vient alors du DMAP. Etant donné que le DMAP a un effet donneur stabilisant l'espèce de rhodium sur laquelle il se complexe, nous pensons que cette nouvelle espèce stabilise d'autant plus la forme nitrénoïde du composé, en augmentant son énergie d'activation pour passer sous forme de nitrène. La réaction se faisant via le nitrénoïde pour l'amination des thioéthers, cette stabilisation se trouve être bénéfique dans ce cas-ci. De plus, l'ajout du DMAP joue un autre

rôle dans l'amination de liaison C-H puisqu'il accélère la décomposition du catalyseur. La décomposition du catalyseur pourrait donc venir de la forme nitrénoïde du réactif.

En définitive, les états d'oxydation Rh^{II}/Rh^{II} et Rh^{II}/Rh^{III} des catalyseurs semblent être tous deux actifs. Cependant, une forme Rh^{II}/Rh^{III} trop stabilisé par l'ajout du DMAP entraîne la dégradation du catalyseur. Des études théoriques pourraient aider à confirmer ou infirmer cette hypothèse.

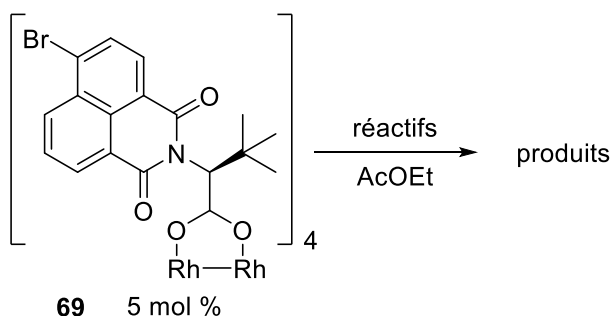
4.2.6 Etude sur la dégradation du catalyseur

L'étude de l'état d'oxydation des dimères de rhodium met en suspens une question : comment se produit la dégradation du dimère de rhodium ?

Comme dit précédemment, le catalyseur de couleur verte devient jaune lorsqu'il se dégrade et perd toute activité catalytique. Ce changement de couleur est vraisemblablement synonyme d'un changement d'état d'oxydation du catalyseur.

Les premières expériences à avoir été faites pour élucider le mécanisme de dégradation du catalyseur ont été de déterminer les conditions exactes lors desquelles le catalyseur se dégradait, et en présence de quels réactifs (Tableau 31).

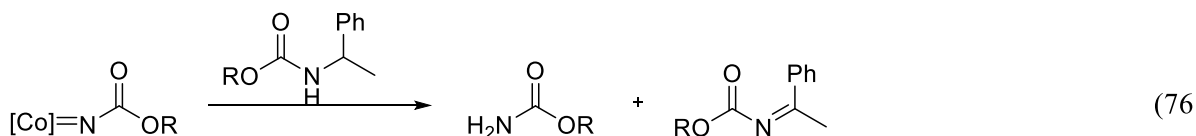
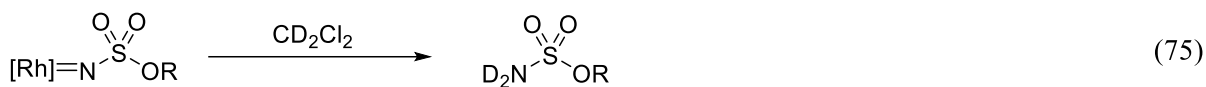
Tableau 31 : Etude des conditions de dégradation



Entrée	réactifs	Commentaires
1	carbamate primaire	vert, pas de dégradation
2	carbamate primaire, KOAc (3 équiv)	vert, pas de dégradation
3	<i>R-76</i> (1 équiv)	brun après 24h ^a
4	<i>R-76</i> (1 équiv), KOAc (3 équiv)	jaune après 15 min
5	KOAc (3 équiv)	vert, pas de dégradation
6	170 (1 équiv)	vert, pas de dégradation
7	170 (1 équiv), KOAc (3 équiv), <i>R-76</i> (1 équiv)	vert clair en fin de réaction

^a la couleur verte du catalyseur est restaurée par ajout de Et₂O

Le catalyseur a tout d'abord été mis en présence de carbamate primaire mais aucune dégradation n'a lieu et le catalyseur reste stable même après 24h. Le carbamate primaire est un sous-produit de la réaction formé par abstraction radicalaire d'hydrogène par le nitrène métallique. Il est formé en quantité variable selon les substrats et conditions expérimentales. Sa formation a fait l'objet d'études et deux hypothèses ont été établies. Le groupe de Du Bois a montré en effectuant une réaction dans le dichlorométhane deutéré que le carbamate primaire final incorporait du deutérium, via sans doute une abstraction radicalaire sur le solvant (Equation 75).²⁵⁹ Une autre hypothèse a été établie par le groupe de Zhang via des calculs théoriques.²⁵⁵ L'énergie la plus faible nécessaire pour effectuer une abstraction radicalaire d'hydrogène était d'effectuer la réaction sur le produit final plutôt que sur le solvant (Equation 76).

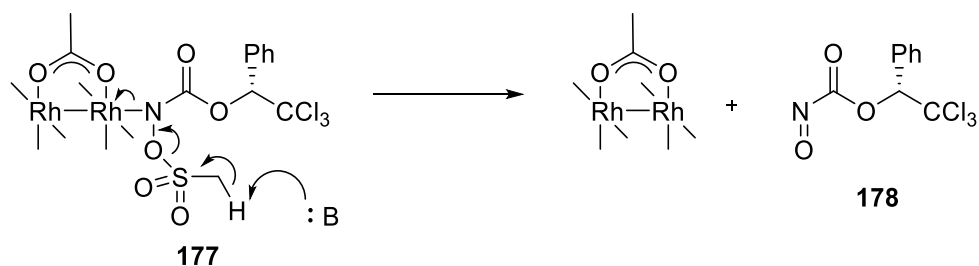


En mettant le catalyseur en présence du réactif chiral, un changement de couleur a bien lieu, le catalyseur devenant progressivement brun au bout de 24h (Entrée 3). Cependant, l'ajout de Et₂O restaure la couleur verte du catalyseur, laissant supposer que le changement de couleur est dû à une simple complexation de celui-ci sur le catalyseur. De toutes les conditions testées, seules celles où à la fois le réactif et la base sont présents avec le catalyseur engendrent la dégradation du dimère de rhodium (Entrée 4). Les mêmes conditions en ajoutant cette fois-ci un substrat d'amination (Entrée 7) n'empêche pas complètement la dégradation, la couleur du catalyseur se modifiant légèrement, mais la ralentit suffisamment pour la réaction se fasse. Cela montre qu'il y a bien une compétition entre la réaction de dégradation et la réaction d'amination. Plus le substrat est réactif, plus la réaction de dégradation doit être minimisée (comme c'est le cas pour la réaction d'amination des thioéthers). Sans substrat, la dégradation est très rapide.

Le mécanisme de la dégradation du catalyseur implique donc nécessairement le réactif chiral et la base. De plus, les expériences d'optimisation pour l'amination de liaisons C-H propargyliques (Chapitre 3) ont montré qu'à quantité de réactif égale, la quantité de base présente pouvait induire ou non la dégradation du catalyseur de manière plus ou moins rapide. Un excès de base par rapport au réactif entraînait en général une dégradation plus rapide. Le fait également que l'ajout de DMAP dans la réaction (section 4.2.5) entraîne une dégradation plus rapide du catalyseur nous a fait envisager que le mécanisme de la dégradation passait par le nitrénoïde de rhodium, celui-ci étant stabilisé par l'ajout de DMAP.

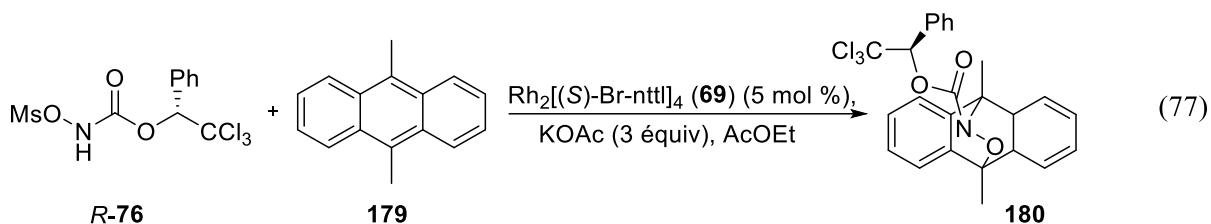
Ces observations ont conduit à élaborer un mécanisme possible qui produit une espèce nitroso **178** (Schéma 59).

Schéma 59 : Voies de synthèse du nitroso



L'attaque de la base pour déprotoner le méthyle du groupement mésyle entraîne la formation d'un composé nitroso **178** dans la réaction. La formation de ce composé nitroso dans la réaction entraîne la réduction du complexe de rhodium, pouvant conduire à sa dégradation. Une suroxydation du dimère de rhodium par l'espèce nitroso **178** elle-même peut également être envisagée. Un exemple du groupe de Tocher a en effet montré que la suroxydation d'un dimère de rhodium II/II par électrolyse produisait une espèce de rhodium^{III} monomérique.²⁶⁶ Les espèces nitroso étant de forts oxydants, il est possible que celle-ci soit responsable d'une dégradation du catalyseur.^{280,281,267}

Les composés nitroso étant des composés très réactifs et par nature instable, des expériences ont été conduites afin de le détecter et le piéger (Equation 77).



Les réactifs nitroso servant notamment dans des réactions de hétéro Diels-Alder,^{268,269} Nous avons donc tenté de piéger le composé nitroso à l'aide d'un diène riche en électrons. Malheureusement, aucun produit de nitroso Diels-Alder n'a pu être isolé. Les RMN faites sur les brut de réaction n'ont pas permis d'identifier le produit désiré mais uniquement des traces de produit d'insertion sur le méthyle ont pu être observé.

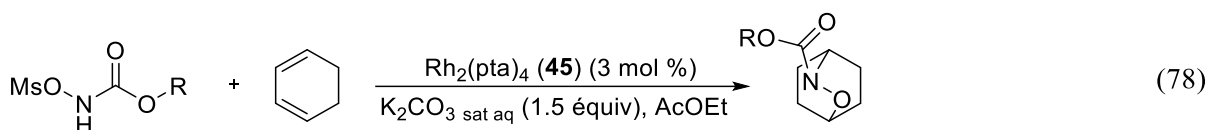
²⁶⁶ Best, S. P., Nightingale, A. J.; Tocher, D. A. *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *181*, 7-9.

²⁶⁷ Raju, K. V.; Rambabu, T. *Der Pharma Chemica* **2012**, *4*, 1440-1444.

²⁶⁸ Baldwin, J., Aldous, D., Chan, C., Harwood, L., O'Neil, I.; Peach, J. *Synlett* **1989**, *1989*, 9-14.

²⁶⁹ Carosso, S.; Miller, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7445-7468.

Cependant, Marwa Khélifa dans notre laboratoire a effectué le même type de réaction avec du cyclohexadiène comme diène (Equation 78).



Le produit de Diels-Alder n'a pas non plus pu être isolé, mais le produit de Diels-Alder avait été synthétisé préalablement et a pu être cospotté sur CCM avec le brut de réaction. Bien qu'il s'agisse d'un résultat préliminaire, sa présence par CCM donne un indice sur le mécanisme de la dégradation. De plus, lorsque du cyclohexadiène est ajouté dans les réactions intramoléculaires, la dégradation du catalyseur n'a plus lieu. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le nitroso se retrouve piégé avant d'avoir pu suroxyder le catalyseur de rhodium.

Ces résultats semblent donc aller dans le sens d'une dégradation du catalyseur via la formation d'un composé nitroso. Des expériences supplémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer ce mécanisme.

Enfin, nous avons observé qu'à conditions expérimentales identiques, le solvant avait un effet important, pouvant accélérer ou non la dégradation du catalyseur.

Dans la gamme des solvants de type acétate notamment, l'acétate d'isopropyle et l'acétate de *n*-butyle stabilise le plus le dimère de rhodium, là où l'acétate de méthyle est un des solvants où le catalyseur se dégrade plus rapidement. Des mesures UV-visibles ont été faites pour vérifier si les dimères de rhodium étaient équivalents dans les différents solvants (Figure 29).

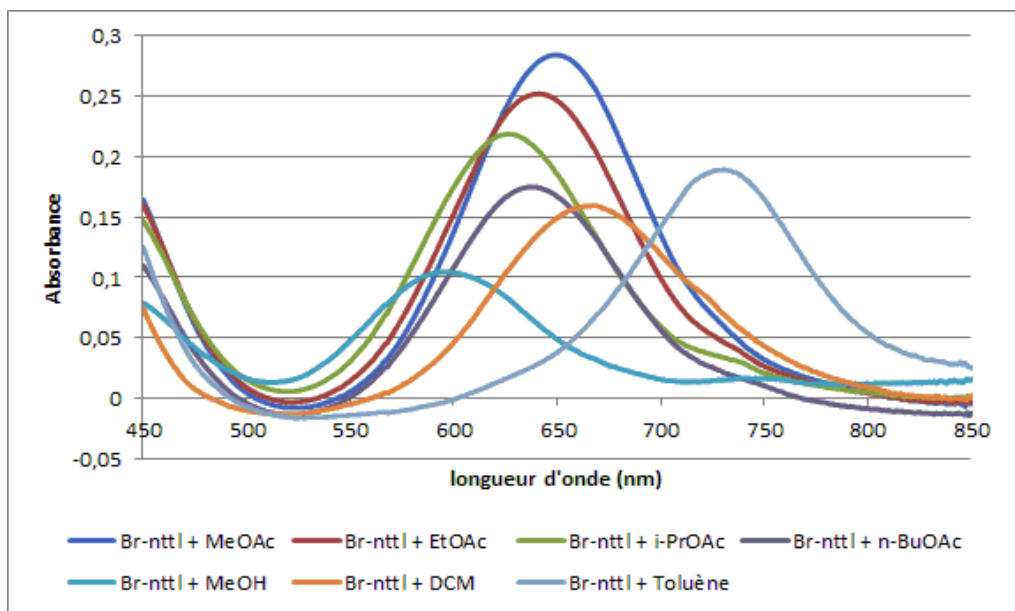


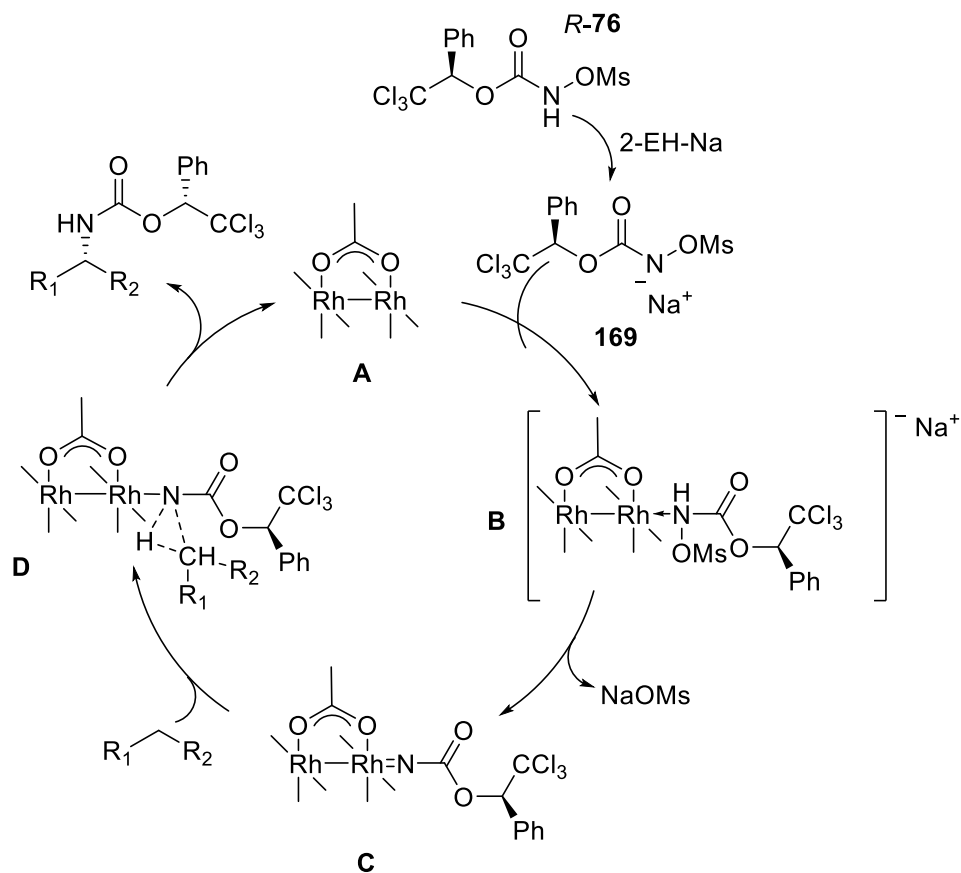
Figure 29 : Complexation des solvants sur les dimères de rhodium

Les résultats montrent que plus le solvant est complexant (la longueur d'onde va vers le bleu, ou la gauche du spectre), plus le solvant stabilise le dimère de rhodium de la dégradation. Cela se traduit sans doute par une complexation plus ou moins forte d'une ou plusieurs molécules de solvants en position apicale sur le catalyseur.

4.3 Mécanisme révisé de la réaction d'amination

En définitive, toutes ces nouvelles expériences ont permis d'établir un nouveau mécanisme pour la réaction d'amination de liaison C-H intermoléculaire, modifié par rapport à celui proposé initialement par Kim Huard (Schéma 60).

Schéma 60 : Mécanisme de la réaction d'amination intermoléculaire



La réaction commence initialement par la déprotonation du *N*-mésyloxycarbamate **R-76** par la base organique, formant le sel de sodium **169** correspondant. Le réactif se complexe ensuite au dimère de rhodium, formant l'espèce nitrénoïde **B** susceptible d'initier la réaction de dégradation du catalyseur ou de poursuivre la réaction. La formation du nitrène **C** réactif par départ du sel de mésylate du nitrénoïde est suivie de l'étape d'insertion qui est l'étape cinétiquement déterminante de la réaction. Cette étape d'insertion **D** se fait via un mécanisme concerté asynchrone à 3 membres via le nitrène singulet. Une fois l'insertion faite, le catalyseur est régénéré pour un nouveau cycle catalytique et le produit est obtenu.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les réactions d'amination directes de liaisons C-H suscitent un net engouement depuis maintenant une dizaine d'années. La possibilité de synthétiser directement un liaison C-N sans passer par la fonctionnalisation préalable du carbone offre de nouvelles possibilités en chimie de synthèse. A partir des découvertes initiales décrivant la réactivité des nitrènes libres, l'essor de la chimie organométallique a permis de développer de multiples nitrènes métalliques aux réactivités et stabilités différentes.

Si les parmi les différents précurseurs de nitrènes disponibles, les iminoiodinanes sont encore les plus utilisés à ce jour, de nouveaux types de précurseurs ont été utilisés pour former des nitrènes métalliques. Les azotures notamment, utilisés dans les méthodologies de formation de nitrènes libres, connaissent un renouveau depuis une dizaine d'année, et permettent d'offrir une alternative nettement plus verte aux iminoiodinanes qui relarguent en général au moins un équivalent d'iodobenzène comme sous-produit, là où le seul sous-produit de l'utilisation des azotures est le diazote.

Dans notre laboratoire, Kim Huard a initialement développé l'utilisation de *N*-tosyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes. Ce type de précurseur est également vert, puisque le sel produit par la réaction d'amination est en général éliminé par simple filtration. Ce précurseur est de plus stable à l'air et à l'humidité, et les réactions qui l'utilisent le sont également. Les conditions développées par Kim ont permis d'effectuer toute une variété de réaction d'amination intra- et intermoléculaire sur une grande variété de substrats. Le même type de précurseur a également été utilisé dans notre laboratoire pour effectuer des réactions d'aziridinations.

Par la suite, Carl Trudel et Cédric Spitz ont développé une nouvelle version diastéréosélective de nos réactions d'amination en plaçant un groupement phényle sur les *N*-tosyloxycarbamates pour les rendre chiraux. Le groupement tosylo a également pu être remplacé par un groupement mésyle pour une plus grande économie d'atomes. Le nouveau réactif appelé *N*-mésyloxycarbamate chiral a été utilisé avec succès dans des réactions d'aziridinations et d'aminations de liens benzyliques et allyliques pour obtenir des composés diastéréoenrichis.

Le présent ouvrage rapporte tout d'abord la mise au point de plusieurs méthodologies afin de rendre la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate chiral plus efficace. Les conditions initiales de la synthèse ont tout d'abord été optimisées. L'oxydation de Jones a été remplacée par une nouvelle méthode plus douce qui n'utilise plus de composés de chrome toxique. La métylation a également été améliorée pour donner de meilleurs rendements. Globalement, les conditions expérimentales optimisées se font dans des conditions plus concentrées et utilisent une quantité minimale de réactif pour donner un rendement optimal. Les parachèvements et purifications ont également été optimisés afin de rendre la synthèse totale du *N*-métyloxy-carbamate la plus efficace et économique possible. Sur toutes les étapes notamment, seule la réduction énantiosélective nécessite absolument une chromatographe flash, les autres étapes étant purifiées par distillation, précipitation ou recristallisation.

D'autres axes de développement ont également été envisagés pour la synthèse de notre réactif chiral. Les différentes approches essayées pour tenter d'effectuer la synthèse de l'alcool chiral en une seule étape à partir du benzaldéhyde ou du chloral n'ont malheureusement pas abouties, mais les réactivités associées à l'utilisation de certains catalyseurs achiraux permettent d'envisager avec optimisme le succès du développement d'une telle réaction. Les catalyseurs de transfert de phase et les ligands binols, notamment, pourraient permettre d'obtenir de bonnes sélectivités pour cette réaction.

Nous avons également décrit l'utilisation de la chimie en flux continu pour synthétiser différents intermédiaires du *N*-métyloxy-carbamate. La synthèse d'alcool racémique, de la cétone, et la réaction de métylation ont toutes trois été développées avec succès au moyen de cette technique, avec des temps de réaction aussi courts que 5 min, soit un large gain de temps comparé aux précédentes conditions. Les avantages de la chimie en flux continu, surtout en ce qui concerne la montée en échelle aisée comparé aux méthodes en « batch », permettent d'optimiser les réactions sans crainte de problèmes d'augmentation d'échelle. L'alcool racémique a en premier lieu été obtenu avec un rendement de 90% en 5 min avec la chimie en flux continu. La cétone, elle, est obtenue en 15 min avec 92% de rendement. Enfin la métylation développée par Henri Piras, permet d'obtenir le produit final avec des rendements moyens de 77 ou 63%, mais avec des temps de réactions très courts. Les deux autres réactions pour compléter la synthèse, à savoir la réduction énantiosélective de la cétone et la formation de

l'hydroxycarbamate, demandent en revanche plus d'investigations. La réaction de réduction énantiosélective devrait normalement être relativement aisée à développer dès que le problème de gel du toluène sera réglé. Faire la réaction en augmentant légèrement la température et en augmentant la quantité de catalyseur utilisée devrait permettre d'obtenir l'alcool énantioenrichi avec une bonne sélectivité.

A la suite du développement du réactif, celui-ci a été utilisé avec succès dans des réactions d'amination de liaison C-H en vue de synthétiser des amines propargyliques chirales. La synthèse de ce motif par réaction d'amination directe n'a pas encore été décrite dans la littérature par d'autres groupes de recherche que le nôtre, les méthodes existantes n'effectuant la transformation que de manière racémique et intramoléculaires.

Nous avons tout d'abord développé une première génération de conditions réactionnelles, adaptées des conditions d'amination benzyliques, qui ont permis d'obtenir une gamme de substrats avec des rendements moyens mais d'excellentes sélectivités. Devant ces résultats, une seconde génération de conditions a été optimisée. L'utilisation de 3 équivalents de 2-éthylhexanoate de sodium comme base, qui est totalement soluble dans le milieu et donc plus disponible que les autres bases habituellement utilisées, s'est avéré essentiel pour améliorer la réactivité du système. La sélectivité plus basse obtenue avec cette base a fait l'objet d'investigations, et l'ajout d'un équivalent d'acide acétique à la réaction a montré que l'acétate de potassium utilisé initialement jouait un second rôle en plus de jouer celui de base. L'acide acétique est soupçonné d'agir comme ligand apical sur le catalyseur de rhodium, augmentant la sélectivité de la réaction, en plus de stabiliser le catalyseur, empêchant sa dégradation avec l'utilisation de substrats peu réactifs. Les conditions optimales trouvées utilisent donc 3 équivalents de 2-EH-Na, 1 équivalent d'acide acétique, 5 mol% de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ dans l'acétate d'éthyle associé à un équivalent de réactif chiral.

Avec ces conditions, une gamme de composés a pu être soumise aux conditions d'amination, donnant généralement de bons rendements et d'excellentes sélectivités. La réactivité est cependant limitée aux alcynes conjugués à des aryles, les alcynes aliphatiques ne donnant malheureusement aucune réactivité. Pour les substrats réactifs, une quantité de réactif chiral utilisé en excès permettant d'augmenter les rendements.

L'amélioration de la réactivité de cette réaction sur des composés propargyliques demanderait l'utilisation d'un nitrène qui serait à la fois particulièrement réactif et stable. Ces nouvelles conditions demanderaient peut-être un changement de système catalytique, mais l'amination propargylique étant peu documentée, cela laisse la place à de multiples améliorations. Henri Piras a par exemple développé dans notre laboratoire une nouvelle méthodologie utilisant des complexes de fer et des azotures pour réaliser des réactions de sulfimination catalysée par lumière UV.²⁷⁰ Ce genre de système, associé à des ligands chiraux, permettrait peut-être d'ouvrir la voie à une gamme de nouvelles réactivités.

Une nouvelle étude mécanistique a enfin été réalisée sur la réaction d'amination intermoléculaire. Cette étude suggère que contrairement au mécanisme préalablement proposé, le réactif chiral est suffisamment réactif pour être directement déprotoné sans complexation au catalyseur. De plus, l'étude cinétique a permis d'établir que l'étape cinétiquement déterminante de la réaction est l'étape d'insertion.

L'étude l'état d'oxydation du rhodium suggère que les deux espèces de rhodium Rh^{II}/Rh^{II} et Rh^{II}/Rh^{III} sont actifs dans la réaction d'amination et d'une activité relativement similaire. L'effet du DMAP sur les réactions d'aminations de liaisons C-H comparé aux réactions d'amination de thioéthers apporte un nouvel éclairage sur les mécanismes de dégradation du catalyseur. Cette dégradation serait due à une suroxydation du catalyseur conduisant à une espèce jaune inactive en réaction. Nous suggérons que cette oxydation est initiée par la formation d'un composé nitroso dans la réaction, bien que ce composé nécessite encore d'être identifié formellement pour apporter de nouvelles preuves sur la décomposition des dimères de rhodium. Le même type de dégradation du catalyseur existe également avec les systèmes catalytiques utilisant des iminoiodinanes, dans des conditions réactionnelles plus oxydantes que celles de notre laboratoire, permettant d'envisager la dégradation comme passant effectivement par une suroxydation.

Le problème à la dégradation du catalyseur résiderait donc dans la création d'un catalyseur qui serait particulièrement résistant à l'oxydation. La subtilité résiderait dans l'équilibre à trouver entre la stabilité des différents catalyseurs et leur réactivité. En effet,

²⁷⁰ Lebel, H., Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109-1112.

modifier l'électronique du catalyseur pourrait empêcher celui-ci de se dégrader mais le rendre moins actif et sélectif dans les réactions d'amination.

Au final, les méthodologies d'amination de liaisons C-H, bien qu'en plein essor, sont soumises à des mécanismes encore relativement inconnus, et leur élucidation complète permettrait de découvrir des méthodes toujours plus efficaces pour la synthèse de composés d'intérêt.

Partie Expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions anhydres présentées ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon, dans de la verrerie préalablement séchée à la flamme, puis refroidie par un courant d'argon selon les protocoles établis. Tous les réactifs utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Alfa Aesar, Strem Chemicals Inc. et sont de qualité « réactif » ou « technique ». Sauf mention contraire, tous les réactifs sont utilisés tel quel sans purification supplémentaire. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine, Californie). Les solvants de grade ACS proviennent de la société VWR et ceux de grade HPLC proviennent de Caledon. Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, se réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie flash sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F524, 250 μm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Les produits sont détectés après élution à l'aide des révélateurs usuels suivants : lampe UV, solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO_4) ou solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA). Les chromatographies sur colonne de type flash ont été effectuées selon la procédure décrite par W. C. Still, en utilisant un gel de silice de la société Silicycle (40-63 μm , 230-240 mesh; 60 Å de diamètre et 500 m^2/g d'aire spécifique).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur des appareils de la marque Bruker de type AV-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), AV-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C)), ou AV-500 (500 MHz (^1H), 125 MHz (^{13}C)), en utilisant des sondes BBO et BBFO. Les spectres ^{13}C sont enregistrés avec un découplage complet avec le proton. Les spectres sont présentés 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 = singulet élargi), de ses constantes de couplage exprimées en hertz (Hz), de son intégration et de son assignation. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant

non deutéré résiduel comme étalon interne. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Des expériences de type DEPT 135, HSQC, COSY et NOESY ont été effectuées au besoin pour l'attribution des signaux.

Les spectres de masse en haute résolution (HRMS) ont été enregistrés à l'aide d'un appareil de chromatographie liquide couplé à un spectromètre de masse (LC/MSD *TOF Time-of-Flight Mass Spectrometer System*) d'Agilent Technologies, en utilisant la technique d'ionisation ESI (Electro Spray Ionization), et réalisés par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les points de fusion ont été pris sur des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4.

Les spectres de chromatographie analytique en phase liquide haute performance (HPLC) ont été effectués avec un appareil Agilent 1100 muni d'une pompe à gradient quaternaire ainsi que d'un détecteur UV à barette de diodes.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés avec un spectromètre Bruker FTIR par ATR. Toutes les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires des molécules optiquement actives ont été déterminés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Les mesures ont été effectuées à 25 °C dans une cellule de 1 mL avec un chemin optique de 0.5 dm. La concentration (c) notée est exprimée en g/100mL.

Tous les protocoles expérimentaux et la caractérisation des produits associés sont présentés dans l'Annexe 1 de cette thèse. Cette partie est entièrement rédigée en anglais.

Bibliographie

- 1) Henkel, T.; Brunne, R. M.; Müller, H.; Reichel, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 643-647.
- 2) Boen, N. K.; Hillmyer, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 267-275.
- 3) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411-420.
- 4) Chen, J.; Li, W.; Yao, H.; Xu, J. *Fitoterapia* **2015**, *103*, 231-241.
- 5) Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284-287.
- 6) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process. Res. Dev.* **2005**, *9*, 253-258.
- 7) Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley, 1995.
- 8) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 455-465.
- 9) Ricci, A. *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, 2007.
- 10) Ricci, A. *Modern Amination Methods*, 2000.
- 11) Bariwal, J.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283-9303.
- 12) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.
- 13) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.
- 14) Raoufmoghaddam, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7179-7193.
- 15) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67-72.
- 16) Bruckl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826-839.
- 17) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726-11743.
- 18) Drzaic, P. S.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3443-3446.
- 19) Smith, P. A. S.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2435-2437.
- 20) Smith, P. A. S.; Clegg, J. M.; Hall, J. H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 524-529.
- 21) Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4717-4719.
- 22) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108-4110.
- 23) Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 277-280.
- 24) Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630-3637.
- 25) Sloan, M. F.; Renfrow, W. B.; Breslow, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2905-2909.
- 26) Breslow, D. S.; Sloan, M. F.; Newburg, N. R.; Renfrow, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2273-2279.
- 27) Anastassiou, A. G.; Simmons, H. E.; Marsh, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2296-2297.
- 28) Holzinger, M.; Abraham, J.; Whelan, P.; Graupner, R.; Ley, L.; Hennrich, F.; Kappes, M.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8566-8580.
- 29) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Kaneaki, T.; Hayashi, S.; Nakanishi, W. *Science* **2011**, *332*, 448-451.
- 30) Wang, L.; Borah, A. J.; Yan, G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1353-1355.
- 31) Saikia, I.; Kashyap, B.; Phukan, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2967-2969.
- 32) Borah, A. J.; Phukan, P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5491-5493.
- 33) Barani, M.; Fioravanti, S.; Antonietta Loreto, M.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3829-3834.
- 34) Barani, M.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11235-11238.
- 35) Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

- 36) Mansuy, D.; Battioni, P.; Mahy, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4487-4489.
- 37) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161.
- 38) Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1927-1930.
- 39) Barton, D. H. R.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 445.
- 40) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Challenger, S.; Derrick, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-9571.
- 41) Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404-3412.
- 42) Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4715-4716.
- 43) Vyas, R.; Chanda, B. M.; Belhekar, A. A.; Patel, D. R.; Ram, R. N.; Bedekar, A. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 237-241.
- 44) Vyas, R.; Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907-1910.
- 45) Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899-1909.
- 46) Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117-129.
- 47) Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236.
- 48) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.
- 49) Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230.
- 50) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746.
- 51) Knight, J. G.; Muldowney, M. P. *Synlett* **1995**, *1995*, 949-951.
- 52) Kohmura, Y.; Kawasaki, K.-i.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, *1997*, 1456-1458.
- 53) Au, S.-M.; Zhang, S.-B.; Fung, W.-H.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M.; Cheung, K.-K. *Chem. Commun.* **1998**, 2677-2678.
- 54) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132.
- 55) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548.
- 56) Mueller, P.; Baud, C.; Naegeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 597-601.
- 57) Nägeli, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G.; Jacquier, Y.; Moraon, M.; Müllet, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087-1105.
- 58) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507-4510.
- 59) Che, C. M.; Lo, V. K.; Zhou, C. Y.; Huang, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950-1975.
- 60) Chan, K. H.; Guan, X.; Lo, V. K.; Che, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2982-2987.
- 61) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379.
- 62) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936.
- 63) Fleming, J. J.; Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028-2029.
- 64) Williams Fiori, K.; Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349-4352.
- 65) Guthikonda, K.; Wehn, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331-11342.
- 66) Olson, D. E.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248-11249.
- 67) Olson, D. E.; Maruniak, A.; Malhotra, S.; Trost, B. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3336-3339.
- 68) Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076.
- 69) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777-2779.
- 70) Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-568.

- 71) Bess, E. N.; DeLuca, R. J.; Tindall, D. J.; Oderinde, M. S.; Roizen, J. L.; Du Bois, J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5783-5789.
- 72) Du Bois, J. D. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 758-762.
- 73) Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911-922.
- 74) Louillat, M. L.; Patureau, F. W. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 901-910.
- 75) Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5827-5832.
- 76) Berry, J. F. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 700-713.
- 77) Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12097-12099.
- 78) Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 562-568.
- 79) Warzecha, E.; Berto, T. C.; Berry, J. F. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 8817-8824.
- 80) Thornton, A. R.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5020-5021.
- 81) Thornton, A. R.; Martin, V. I.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2434-2435.
- 82) Stoll, A. H.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2108-2109.
- 83) Stoll, A. H.; Blakey, S. B. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 112-116.
- 84) Boralsky, L. A.; Marston, D.; Grigg, R. D.; Hershberger, J. C.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1924-1927.
- 85) Grigg, R. D.; Rigoli, J. W.; Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 280-283.
- 86) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238-17241.
- 87) Che, C. M.; Lo, V. K. Y.; Zhou, C. Y. *Comprehensive Organic Synthesis II, Volume 7* Elsevier, **2014**, 26-85
- 88) Harden, J. D.; Ruppel, J. V.; Gao, G. Y.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4644-4646.
- 89) Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10192-10196.
- 90) Lu, H.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 389-393.
- 91) Lu, H.; Tao, J.; Jones, J. E.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1248-1251.
- 92) Lu, H.; Hu, Y.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158-5161.
- 93) Lu, H.; Jiang, H.; Hu, Y.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2361.
- 94) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.
- 95) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.
- 96) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.
- 97) Wang, X.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4568-4575.
- 98) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.
- 99) Dauban, P.; Dodd, R.; Estéoule, A.; Durán, F.; Retailleau, P. *Synthesis* **2007**, *2007*, 1251-1260.
- 100) Leca, D.; Toussaint, A.; Mareau, C.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3573-3575.
- 101) Di Chenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503-4505.
- 102) Jones, J. E.; Ruppel, J. V.; Gao, G. Y.; Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-7265.
- 103) Subbarayan, V.; Ruppel, J. V.; Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2009**, 4266-4268.
- 104) Liang, J.-L.; Huang, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-1572.

- 105) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465-3468.
- 106) Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355.
- 107) Kawabata, H.; Omura, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1571-1574.
- 108) Kawabata, H.; Omura, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 248-256.
- 109) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920.
- 110) Fruit, C.; Robert-Peillard, F.; Bernardinelli, G.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3484-3487.
- 111) Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1019-1026.
- 112) Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1607-1615.
- 113) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641-4644.
- 114) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350.
- 115) Collet, F.; Lescot, C.; Liang, C.; Dauban, P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10401-10413.
- 116) Lescot, C.; Darses, B.; Collet, F.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232-7240.
- 117) Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561-9564.
- 118) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221.
- 119) Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825-6828.
- 120) Kohmura, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3339-3342.
- 121) Ichinose, M.; Suematsu, H.; Yasutomi, Y.; Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9884-9887.
- 122) Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1739-1742.
- 123) Huard, K. (2008) *Les N-tosyloxycarbamates : une nouvelle source de nitrènes métalliques pour la réaction d'insertion de liens carbone-hydrogène* (Thèse de Doctorat), Université de Montréal
- 124) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.
- 125) Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-642.
- 126) Reddy, R. P.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013-5016.
- 127) Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800.
- 128) Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-5463.
- 129) Lebel, H.; Parmentier, M.; Leogane, O.; Ross, K.; Spitz, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3396-3409.
- 130) Anada, M.; Tanaka, M.; Washio, T.; Yamawaki, M.; Abe, T.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4559-4562.
- 131) Narina, S. V.; Kumar, T. S.; George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 65-68.
- 132) Conrad, R. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5465-5468.
- 133) Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926-3927.
- 134) Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9964-9975.
- 135) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950-12951.
- 136) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3802-3805.
- 137) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

- 138) Mulcahy, J. V.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630-12631.
- 139) Tanino, T.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4028-4031.
- 140) Baker, S. C.; Kelly, D. P.; Murrell, J. C. *Nature* **1991**, *350*, 627-628.
- 141) Commarieu, A.; Hoelderich, W.; Laffitte, J. A.; Dupont, M.-P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 137-141.
- 142) Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799-7801.
- 143) Piras, H. (2016) *Synthèse de sulfilimines et de sulfoximines catalysée par les métaux de transition* (Thèse de Doctorat), Université de Montréal
- 144) Lebel, H.; Piras, H.; Bartholoméüs, J. *Org. Synth.* **2016**.
- 145) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39-45.
- 146) Cupo, D. Y.; Wetterhahn, K. E. *Cancer Research* **1985**, *45*, 1146-1151.
- 147) Kirpnick-Sobol, Z.; Reliene, R.; Schiestl, R. H. *Cancer Res* **2006**, *66*, 3480-3484.
- 148) Mei, Z.-W.; Omote, T.; Mansour, M.; Kawafuchi, H.; Takaguchi, Y.; Jutand, A.; Tsuboi, S.; Inokuchi, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10761-10766.
- 149) Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906-1908.
- 150) Mellin-Morlière, C.; Aitken, D. J.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 149-155.
- 151) Fede, J. M.; Jockusch, S.; Lin, N.; Moss, R. A.; Turro, N. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5027-5030.
- 152) Moss, R. A.; Chu, G.; Sauers, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2408-2409.
- 153) Masuri; Willis, A. C.; McLeod, M. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8480-8491.
- 154) Lebel, H.; Piras, H.; Bartholoméüs, J. *Org. Synth.* **2016**.
- 155) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600-1632.
- 156) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 937-943.
- 157) Soai, K.; Niwa, S. *Chemical Reviews* **1992**, *92*, 833-856.
- 158) Hatano, M.; Gouzu, R.; Mizuno, T.; Abe, H.; Yamada, T.; Ishihara, K. *Catalysis Science & Technology* **2011**, *1*, 1149-1158.
- 159) Fernández-Mateos, E.; Maciá, B.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6851-6855.
- 160) Huang, W. C.; Liu, W.; Wu, X. D.; Ying, J.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11480-11484.
- 161) Frensch, G.; Labes, R.; Wosch, C. L.; Munaretto, L. d. S.; Salomé, K. S.; Guerrero, P. G.; Marques, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 420-422.
- 162) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399-1403.
- 163) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656-5682.
- 164) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312-4348.
- 165) Henegar, K. E.; Lira, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2999-3004.
- 166) Ishii, A.; Soloshonok, V. A.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1597-1599.
- 167) Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680.
- 168) Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502-7519.
- 169) McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384-6389.
- 170) Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 38-54.
- 171) ThalesNano <http://thalesnano.com/flow-university/how-flow-chemistry-can-benefit-you>.
- 172) Damm, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 215-224.
- 173) Nagy, K. D.; Shen, B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process. Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981.

- 174) Shamshina, J. L.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5881-5884.
- 175) Cafiero, L. R.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3853-3856.
- 176) Gupta, M. K.; Li, Z.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1602-1605.
- 177) Suga, S.; Nagaki, A.; Yoshida, J.-I. *Chem. Commun.* **2003**, 354-355.
- 178) Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547-8550.
- 179) Snead, D. R.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 983-987.
- 180) Kister, J.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3925-3928.
- 181) Leduc, A. B.; Jamison, T. F. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 1082-1089.
- 182) Gemoets, H. P.; Su, Y.; Shang, M.; Hessel, V.; Luque, R.; Noel, T. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *45*, 83-117.
- 183) Mak, X. Y.; Laurino, P.; Seeberger, P. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 1-19.
- 184) Rueping, M.; Bootwicha, T.; Sugiono, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 300-307.
- 185) Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25.
- 186) Itsuno, S.; Ito, K.; Maruyama, T.; Kanda, N.; Hirao, A.; Nakahama, S. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1986**, *59*, 3329-3331.
- 187) Fuse, S.; Tanabe, N.; Takahashi, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12661-12663.
- 188) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963-983.
- 189) Kolb, M.; Barth, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 725-726.
- 190) Blanchet, J.; Bonin, M.; Chiaroni, A.; Micouin, L.; Riche, C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2935-2938.
- 191) Blanchet, J.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6423-6426.
- 192) Enders, D.; Schankat, J. r. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 970-992.
- 193) Merino, P.; Anoro, S.; Castillo, E.; Merchan, F.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1887-1890.
- 194) Lo, V. K.; Liu, Y.; Wong, M. K.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529-1532.
- 195) Lo, V. K.-Y.; Kung, K. K.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, *694*, 583-591.
- 196) Kung, K. K.-Y.; Lo, V. K.-Y.; Ko, H.-M.; Li, G.-L.; Chan, P.-Y.; Leung, K.-C.; Zhou, Z.; Wang, M.-Z.; Che, C.-M.; Wong, M.-K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2055-2070.
- 197) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740.
- 198) Xu, H. C.; Chowdhury, S.; Ellman, J. A. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 2271-2280.
- 199) Barrow, J. C.; Ngo, P. L.; Pellicore, J. M.; Selnick, H. G.; Nantermet, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2051-2054.
- 200) Kuduk, S. D.; DiPardo, R. M.; Chang, R. K.; Ng, C.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6641-6643.
- 201) Lettan Ii, R. B.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3227-3230.
- 202) Chen, X.-Y.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2301-2306.
- 203) Hou, X.-L.; Ding, C.-H.; Chen, D.-D.; Luo, Z.-B.; Dai, L.-X. *Synlett* **2006**, *2006*, 1272-1274.
- 204) Chen, B. L.; Wang, B.; Lin, G. Q. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 941-944.
- 205) Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7110-7112.
- 206) Zani, L.; Eichhorn, T.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2587-2600.
- 207) Blay, G.; Cardona, L.; Climent, E.; Pedro, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5593-5596.

- 208) Akullian, L. C.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244-4247.
- 209) Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535-2538.
- 210) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763-5766.
- 211) Taylor, A. M.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 143-146.
- 212) Knopf, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971-5973.
- 213) Aschwanden, P.; Stephenson, C. R.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2437-2440.
- 214) Fan, W.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10175-10177.
- 215) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639.
- 216) Weissberg, A.; Halak, B.; Portnoy, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4556-4559.
- 217) Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405-2408.
- 218) Ohara, M.; Hara, Y.; Ohnuki, T.; Nakamura, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8848-8851.
- 219) Mino, T.; Taguchi, H.; Hashimoto, M.; Sakamoto, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1520-1523.
- 220) Marshall, J. A.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3238-3239.
- 221) Detz, R. J.; Delville, M. M.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777-3780.
- 222) Hattori, G.; Matsuzawa, H.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3781-3783.
- 223) Hattori, G.; Sakata, K.; Matsuzawa, H.; Tanabe, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10592-10608.
- 224) Zhang, C.; Wang, Y.-H.; Hu, X.-H.; Zheng, Z.; Xu, J.; Hu, X.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2854-2858.
- 225) Klauber, E. G.; De, C. K.; Shah, T. K.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624-13626.
- 226) Lu, H.; Li, C.; Jiang, H.; Lizardi, C. L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7028-7032.
- 227) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263.
- 228) Luo, Y.-R. *HandBook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press, 2003.
- 229) Huffman, M. A.; Yasuda, N.; DeCamp, A. E.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590-1594.
- 230) Kauffman, G. S.; Harris, G. D.; Dorow, R. L.; Stone, B. R. P.; Parsons, R. L.; Pesti, J. A.; Magnus, N. A.; Fortunak, J. M.; Confalone, P. N.; Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3119-3121.
- 231) Jiang, B.; Si, Y. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 216-218.
- 232) Takada, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4762-4765.
- 233) Yamamoto, Y.; Hayashi, H.; Saigoku, T.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804-10805.
- 234) Lee, E.-S.; Yeom, H.-S.; Hwang, J.-H.; Shin, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3503-3507.
- 235) Yan, B.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Chen, J.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783-7786.
- 236) Gainer, M. J.; Bennett, N. R.; Takahashi, Y.; Looper, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 684-687.
- 237) Sekine, K.; Kobayashi, R.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1407-1409.

- 238) Fujita, K.-i.; Fujii, A.; Sato, J.; Onozawa, S.-y.; Yasuda, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1282-1284.
- 239) Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572-3585.
- 240) Raju, R.; Prasad, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1341-1349.
- 241) Starkov, P.; Jamison, T. F.; Marek, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5278-5300.
- 242) Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970-6972.
- 243) Marcoux, D.; Lindsay, V. N.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 910-912.
- 244) Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 370-383.
- 245) Lebel, H.; Piras, H.; Bartholoméüs, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7300-7304.
- 246) Kisan, H. K.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2192-2197.
- 247) Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006-4123.
- 248) Johnson, S. A.; Hunt, H. R.; Neumann, H. M. *Inorganic Chemistry* **1963**, *2*, 960-962.
- 249) Mikuriya, M.; Yamamoto, J.; Ishida, H.; Yoshioka, D.; Handa, M. *X-ray Structure Analysis Online* **2011**, *27*, 7-8.
- 250) Huang, G. H.; Li, J. M.; Huang, J. J.; Lin, J. D.; Chuang, G. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5240-5243.
- 251) Lin, X.; Che, C. M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 529-537.
- 252) Harvey, M. E.; Musaev, D. G.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207-17216.
- 253) Brandt, P.; Södergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013-8020.
- 254) Liu, Y.; Guan, X.; Wong, E. L.; Liu, P.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7194-7204.
- 255) Lyaskovskyy, V.; Suarez, A. I.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-12273.
- 256) Xiong, T.; Zhang, Q. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3069-3087.
- 257) Lin, X.; Zhao, C.; Che, C. M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1101-1108.
- 258) Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042-3051.
- 259) Perry, R. H.; Cahill, T. J., 3rd; Roizen, J. L.; Du Bois, J.; Zare, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 18295-18299.
- 260) Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066-3072.
- 261) Wang, P.; Adams, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3296-3305.
- 262) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-7559.
- 263) Timmer, G. H.; Berry, J. F. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3038-3052.
- 264) Varela-Alvarez, A.; Yang, T.; Jennings, H.; Kornecki, K. P.; Macmillan, S. N.; Lancaster, K. M.; Mack, J. B.; Du Bois, J.; Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2327-2341.
- 265) Wang, Y.; Wolf, J.; Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1439-1442.
- 266) Wang, X.; Weigl, C.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572-9579.
- 267) Best, S. P.; Nightingale, A. J.; Tocher, D. A. *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *181*, 7-9.
- 268) Raju, K. V.; Rambabu, T. *Der Pharma Chemica* **2012**, *4*, 1440-1444.
- 269) Baldwin, J.; Aldous, D.; Chan, C.; Harwood, L.; O'Neil, I.; Peach, J. *Synlett* **1989**, *1989*, 9-14.
- 270) Carosso, S.; Miller, M. *J. Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7445-7468.
- 271) Lebel, H.; Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109-1112.
- 272) Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614.

- 273) Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779-785.
- 274) Muller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350.
- 275) Adamski-Werner, S. L.; Palaninathan, S. K.; Sacchettini, J. C.; Kelly, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 355-374.
- 276) Doyle, M. M.; Jackson, W. R.; Perlmutter, P. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1907-1918.

Annexe 1

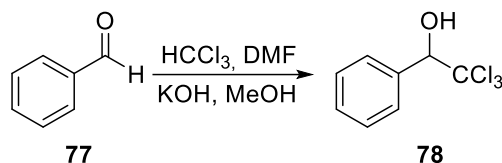
Experimental Section

Experimental section of Chapter 2

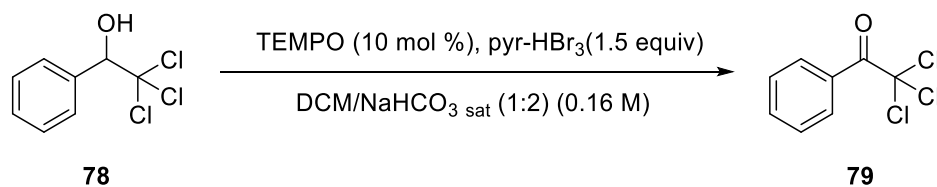
Reagents : All the reagents, unless specified, used in this section are commercially available from Aldrich or Alfa Aesar. Pyridinium tribromide is purchased from AK Scientific Inc. and used as received. 1,1'-carbonyldiimidazole are stored and weighed in glovebox before use. (*R*)-(-)-2-butyl-CBS-oxozoborolidine catalyst is prepared according to the reported procedure.²⁷¹ The synthesis of Rh₂[(*S*)-Br-nttl]₄ used in a procedure is presented in the experimental section of Chapter 3.

²⁷¹ Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614.

Batch procedures for the synthesis of *N*-mesyloxycarbamate (**R-76**)¹⁴⁴

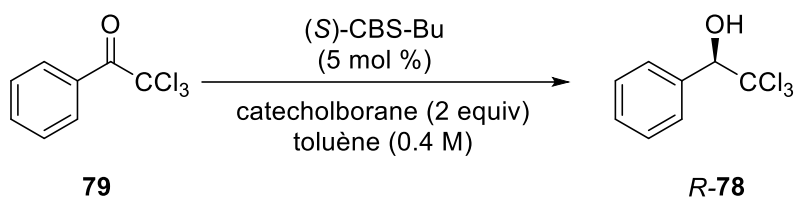


2,2,2-trichloro-1-phenylethan-1-ol (78). A 1000 mL single necked round bottomed flask is charged with freshly distilled benzaldehyde (**77**) (48.0 mL, 475 mmol, 1.00 equiv) and DMF (178 mL). To this solution is added chloroform (85 mL, 1.04 mol, 2.20 equiv) at room temperature. The mixture is then cooled to -10 °C with a dry ice/acetone bath before a previously prepared solution of potassium hydroxide (29.3 g, 522 mmol, 1.10 equiv) in methanol (107 mL) is added dropwise. Upon addition, the color of the mixture turn pale yellow. The mixture is then allowed to warm and stirred at room temperature during 48 h. After this time, the reaction is quenched with a 1.2 M aqueous solution of HCl (500 mL). The solution is diluted with water (2000 mL) and diethyl ether (200 mL). Aqueous layer is extracted once with diethyl ether (200 mL). Organic layers are washed with water (4x200 mL), a saturated solution of NaCl (200 mL), dried over MgSO₄ (25 g), filtered and concentrated under reduced pressure (40 °C, 415 to 90 mbar). The crude oil is dried under high vacuum (0.5 mmHg) and purified by distillation (130 °C, 0.5 mmHg) to afford the pure alcohol **78** as a colorless oil (64.3-75.0 g, 60-70%). N.B. The crude can also be purified by flash column chromatography using a mixture of diethyl ether in hexanes (1:9 to 2:8). **R_f** 0.26 (Et₂O in hexanes (2:8)); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.57 (m, 2H, ArH), 7.45-7.37 (m, 3H, ArH), 5.22 (s, 1H, Cl₃CCH), 2.88 (s (br), 1H, OH); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 134.9, 129.6, 129.3, 128.0, 103.2, 84.7; **IR** (neat) 3441, 1455, 1059, 816, 744 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) calc. for C₈H₇Cl₃NaO [M+Na]⁺: 246.9455; found: 246.9463.



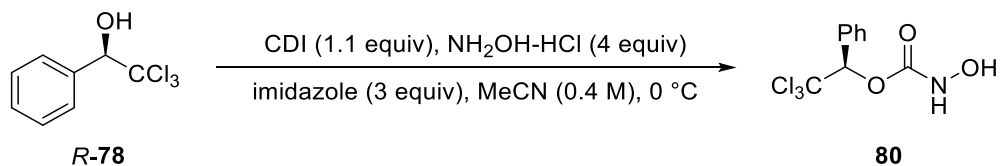
2,2,2-trichloro-1-phenylethan-1-one (79). A 2000-mL Erlenmeyer is charged with (±)-2,2,2-trichloro-1-phenylethan-1-ol (**78**) (38.3 g, 170 mmol, 1.00 equiv), dichloromethane (350

mL) and saturated NaHCO₃ (700 mL). The solution is stirred vigorously (900 rpm). To this solution is added TEMPO (2.70 g, 17.0 mmol, 0.10 equiv) at room temperature. The resulting orange/red solution is cooled to 0 °C and pyridinium tribromide (81.6 g, 255 mmol, 1.50 equiv) is carefully added portion wise. After the addition is complete, the solution is allowed to warm to room temperature and stirred vigorously for 2 h. After completion, the red solution is cooled to 0 °C and quenched by addition of 5% Na₂S₂O₃ solution (250 mL). The magnetic bar is removed and the solution is poured in a separatory funnel. The layers are separated. The aqueous layer is extracted with dichloromethane (2 x 200 mL) and EtOAc (2 x 200 mL). The combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered through a piece of cotton and washed with EtOAc (50 mL) and concentrated *in vacuo*. The crude is dissolved in hexanes (200 mL) and silica (30 g) is put in the flask to trap the colored impurities. The mixture is filtered through a pad of silica gel (15 g), washed with hexanes (600 mL) and the filtrate is evaporated *in vacuo*. The resulting pale yellow liquid is distilled under reduced pressure (80 °C to 100 °C, 0.5 mmHg) to afford the pure product as a colorless liquid (31.9-33.0 g, 84-87 %). *R_f* 0.68 (ethyl ether in hexanes (1:9)); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.28 (m, 2H, ArH), 7.61-6.67 (m, 1H, ArH), 7.48-7.52 (m, 2H, ArH) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 181.4, 134.4, 131.7, 129.3, 128.6, 95.6; IR (neat) 1710, 1596, 1448, 1221, 1005, 820, 649 cm⁻¹; HRMS (ESI+) calc. for C₈H₆Cl₃O [M+H]⁺: 222.9479; found: 222.9482.



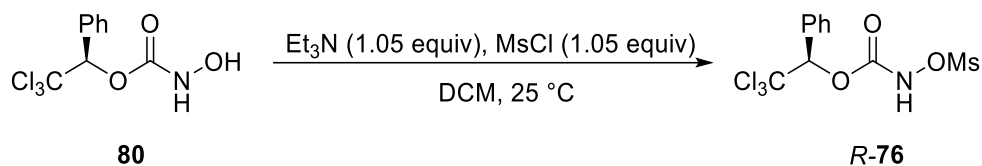
(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethan-1-ol (R-78). A 1000-mL three-necked round-bottomed flask equipped is flame-dried under argon, then charged, after cooling back to room temperature, with **79** (30.6 g, 137 mmol, 1.00 equiv) dissolved in dry toluene (350 mL). Freshly prepared 0.2 M solution of (*S*)-(-)-2-butyl-CBS-oxazaborolidine ((*S*)-CBS-Bu catalyst) in toluene (34.3 mL, 5 mol %) is added via a cannula to the reaction mixture and the resulting mixture is cooled to -78 °C. A 1 M solution of catecholborane in THF (224 mL, 224 mmol, 1.60 equiv) is then carefully added dropwise over 5-8 h using a 500 mL dried pressure-equalized addition funnel,

to the stirred reaction mixture (500-600 rpm). After 8h of reaction (including the addition time), the solution is allowed to slowly warm to room temperature and stirred for 16 hours. The solution is cooled to 0 °C and quenched by slow addition of water (250 mL) followed by EtOAc (250 mL). The biphasic mixture is poured in a separatory funnel and the layers are separated. The aqueous layer is extracted with EtOAc (150 mL) and the combined organic layers are washed with 2 M NaOH solution (5 x 200 mL), 1 M HCl solution (3 x 150 mL) and saturated NaCl solution (150 mL). The organic layer is then dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude (yellow oily liquid) is then purified by filtration through a short pad of silica gel. The crude product is eluted with a mixture of diethyl ether in hexanes (1:9). The resulting liquid is then dried *in vacuo* to afford the pure chiral alcohol as a colorless liquid (29.9-30.3 g, 97-98 %, 92-95 % ee). **R_f** 0.26 (Et₂O in hexanes (2:8)); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.57 (m, 2H, ArH), 7.45-7.37 (m, 3H, ArH), 5.22 (s, 1H, Cl₃CCH), 2.88 (s (br), 1H, OH); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 134.9, 129.6, 129.3, 128.0, 103.2, 84.7; **IR** (neat) 3441, 1455, 1059, 816, 744 cm⁻¹; **[α]_D²⁵** -41.0 (c 1.00 CHCl₃); Enantiomeric ratio is determined to be 97:3 by analytical HPLC (Chiracel-OD chiralpak column, 10% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: t_{major} = 8.5 min and t_{minor} = 11.6 min); **HRMS** (ESI+) calc. for C₈H₇Cl₃NaO [M+Na]⁺: 246.9455; found: 246.9463.



(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl hydroxycarbamate (80). A 1000-mL round-bottomed flask is flame-dried under argon atmosphere, then charged, after cooling back to room temperature, with *R*-**78** (27.3 g, 121 mmol, 1.00 equiv) and dry acetonitrile (300 mL). 1,1'-Carbonyldiimidazole (21.6 g, 133 mmol, 1.10 equiv) is then added portion wise to the stirred solution (400-500 rpm). The resulting mixture is stirred at room temperature for 2 h or until the reaction reached completion. The solution is then cooled to 0-5 °C before hydroxylamine hydrochloride (33.7 g, 484 mmol, 4.00 equiv) and imidazole (24.7 g, 363 mmol, 3.00 equiv) are successively added to the heterogeneous solution. The resulting mixture is stirred at 0-5 °C for

45 min. After the reaction is complete, acetonitrile is removed by evaporation under reduced pressure. The residue is dissolved in a (5:1) mixture of 10 % w/w HCl solution and EtOAc (450 mL). The biphasic mixture is poured in a separatory funnel and the layers are separated. The aqueous layer is extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic layers are washed with a saturated NaCl solution (200 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting pale yellow oil is purified by precipitation in hexanes: the crude *N*-hydroxycarbamate is dissolved in chloroform (10 mL), and the resulting solution is added dropwise to hexanes (1000 mL) vigorously stirred (700 rpm) in a 2000 mL glass beaker. A white solid is formed during addition. The solid is then collected by, washed with hexanes (50 mL) and dried *in vacuo* to afford the desired product as a white solid (30.9-32.7 g, 90-95 %). **R_f** 0.1 (AcOEt in hexanes (2:8)); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.57 (m, 2H, ArH), 7.46-7.35 (m, 3H, ArH), 6.77 (br, 1H, NH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH) (OH is too broad and does not appear on the NMR spectrum); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 156.8, 132.6, 130.1, 129.7, 128.1, 99.2, 84.2; **IR** (neat) 3318, 1725, 1453, 1261, 1118, 748 cm⁻¹; **mp** 93-96 °C; **[α]_D²⁵** - 38.2 (c 1.02, CHCl₃); **HRMS** (ESI+) calc. for C₉H₈Cl₃NNaO₃ [M+Na]⁺: 305.9462; found: 305.9470.

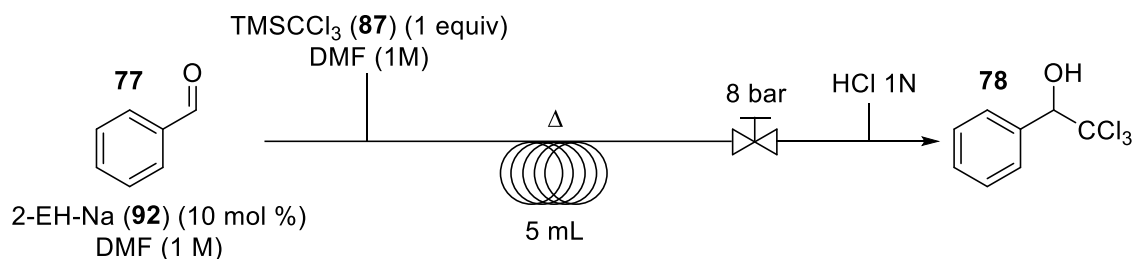


(R)-2,2,2-Trichloro-1-phenylethyl (methylsulfonyl)oxycarbamate (R-76). A 500-mL round-bottomed flask is flame-dried under argon atmosphere, then charged, after cooling back to room temperature, with **80** (28.5 g, 100 mmol, 1.00 equiv) and dry DCM (220 mL). The solution is stirred at 0 °C (500 rpm) and triethylamine (11.3 mL, 81.2 mmol, 1.05 equiv) is added to the solution with a syringe. Mesyl chloride (6.28 mL, 81.2 mmol, 1.05 equiv) is then added dropwise (over 10 min) to the mixture at 0 °C. The resulting mixture is then stirred at room temperature for 1h. After the reaction is complete, the reaction is quenched by addition of water (150 ml). The biphasic mixture is poured in a separatory funnel and the layers are separated. The organic layer is washed with water (200 mL), brine (200 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under vacuum to afford a pale yellow sticky oil. The oil is then crystalized using

CHCl₃/Hexanes to afford a total of 26.1-27.2 g (72-75 %) of the desired product as a pure white crystalline solid. **R_f** 0.27 (AcOEt in hexanes (2:8)); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s (br), 1H, **NH**), 7.62-7.59 (m, 2H, **ArH**), 7.49-7.39 (m, 3H, **ArH**), 6.35 (s, 1H, **Cl₃CCH**), 3.20 (s, 3H, **H₃CSO₂**); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 153.9, 131.7, 130.5, 129.7, 128.4, 98.6, 85.2, 36.7; **IR** (neat) 3485, 3177, 3034, 3015, 2962, 2935, 1767, 1752, 1651, 1484, 1456, 1419, 1374, 1334, 1320, 1238, 1202, 1184, 1093, 1079, 1027; **mp** 75-77 °C; **[α]_D²⁵** -14.2 (c 1.30, CHCl₃); **HMRS** (ESI+) calc. for C₁₀H₁₀Cl₃NNaO₅S [M+Na]⁺: 383.9259; found: 383.9237.

Flow procedures for the synthesis of *N*-mesyloxycarbamate (*R*-76)

Synthesis of 2,2,2-trichloro-1-phenylethan-1-ol (**78**).



Preparation :

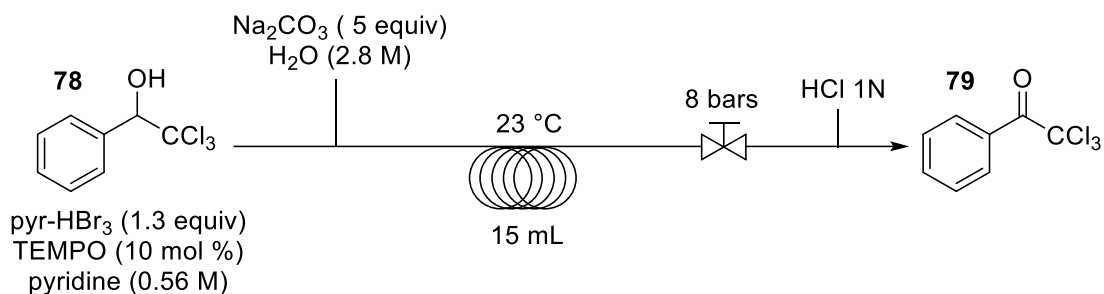
Benzaldehyde (**77**) (152 μ L, 1 mmol, 1 equiv), 2-EH-Na (**92**) (17 mg, 0.1 mmol, 10 mol %) are placed in a 1 mL graduated flask. The volume is completed to 1 mL with DMF.

In another 1 mL graduated flask is placed trimethyl(trichloromethyl)silane (**87**) (192 mg, 1.0 mmol, 1.00 equiv). The volume is then completed to 1 mL with DMF.

Reaction :

The two resulting solutions are loaded in two 1 mL sample loops connected to injection loops with syringes. The reaction mixtures are then mixed with a T-shape mixer and injected into a 5 mL reactor (total flow rate at 1 mL/min for a residence time of 5 min at 80 °C). The reaction is conducted with a VapourTec R4 reactor using R2+ pumping modules, at 8 bar. After eluting the solution through the reactor, the solution is collected in a flask containing a 1 M HCl stirred solution (10 mL). The layers are separated, and the aqueous layer is extracted twice with of AcOEt (2x10 mL). The organic layers are combined, dried over MgSO₄, and evaporated to dryness. The yield of the reaction is determined by ¹H NMR using bibenzyle as an internal standard.

Synthesis of 2,2,2-trichloro-1-phenylethan-1-one (79).



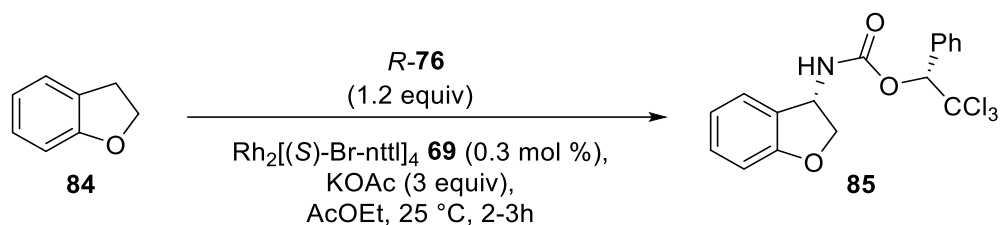
Preparation :

2,2,2-trichloro-1-phenylethan-1-ol (78) (126 mg, 0.56 mmol, 1.00 equiv), pyridinium tribromide (233 mg, 0.73 mmol, 1.30 equiv), and TEMPO (70 mg, 0.056 mmol, 10 mol %) are placed in a 1 mL graduated flask. The volume is completed to 1 mL with pyridine.

In another 1 mL graduated flask is placed sodium carbonate (297 mg, 2.8 mmol, 5.00 equiv). The volume is then completed to 1 mL with H_2O .

Reaction :

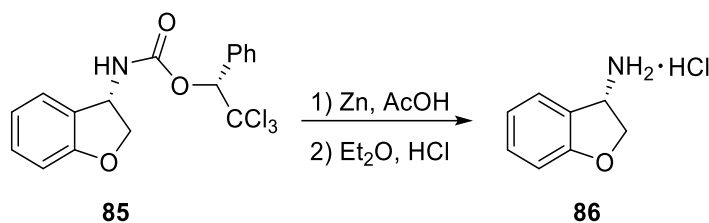
The two resulting solutions are loaded in two 1 mL sample loops connected to injection loops with syringes. The reaction mixtures are then mixed with a T-shape mixer and injected into a 15 mL reactor (total flow rate at 1 mL/min for a residence time of 15 min at 23 °C). The reaction is conducted with a VapourTec R4 reactor using R2+ pumping modules, at 8 bar. After eluting the solution through the reactor, the solution is collected in a flask containing a 1 M HCl stirred solution (10 mL). The layers are separated, and the aqueous layer is extracted with AcOEt (10 mL). The organic layers are combined, dried over MgSO_4 , and evaporated to dryness. The yield of the reaction is determined by ^1H NMR using bibenzyle as an internal standard.



(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl((S)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)carbamate (85).

A 250-mL single necked round-bottomed flask equipped with a 3 cm egg-shaped Teflon-coated magnetic stirrer is charged with 2,3-dihydrobenzofuran (**84**) (3.97 mL, 35.0 mmol, 1.00 equiv) and $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-4-Br-nttl}]_4$ (62 mg, 0.035 mmol, 0.1 mol %) in ethyl acetate (70 mL). The resulting mixture is stirred for 5 min (600 rpm). (*R*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate (**R-76**) (15.2 g, 42.0 mmol, 1.20 equiv) is then added to the solution, followed by potassium acetate (10.3 g, 105 mmol, 3.00 equiv). The agitation of the solution is progressively accelerated (1400 rpm) and the heterogenous solution is stirred at room temperature. After 20 min, ethyl acetate (30 mL) is added to the solution, followed by $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-4-Br-nttl}]_4$ (62 mg, 0.035 mmol, 0.10 mol %) (Note 34). After an additional 20 min, ethyl acetate (15 mL) is added to the solution, followed by $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-4-Br-nttl}]_4$ (62 mg, 0.035 mmol, 0.10 mol %). The resulting mixture is then stirred (1400 rpm) at room temperature for 3h. After reaction completion, the green mixture is quenched by addition of 4-5 drops of pyridine (green color turns red), stirred 30 seconds and filtered on a pad of celite (30 g) by suction using a filter funnel (Figure 6). The reaction flask and the cake are washed with ethyl acetate (2 x 100 mL). Silica gel (30 g) is added to the solution, and the resulting solution is evaporated to dryness (100 mbar, 40 °C). The resulting crude mixture adsorbed on silica gel is purified through filtration on a pad of silica gel (200 g) and the crude product is eluted with a mixture of diethyl ether in hexanes. The first 15 fractions are collected in 25-mL test tubes, then 250-mL fractions are collected. The fractions are collected in a 1L round-bottom flask and evaporated to dryness (300 to 10 mbar, 40 °C) to afford the brown impure product (Note 38). The solid is dissolved in Et_2O (10 mL) and hexanes (300 mL) is then added to precipitate the product. The solid is filtered through a 4 cm diameter fritted glass funnel, washed with hexanes and dried in vacuo to afford 11.2 g of the desired product. Mother liquors are collected, concentrated and an additional precipitation is achieved. A total of 11.4 g (84% yield, >99:1 isolated dr) of the desired product is obtained as an off-white solid. R_f 0.22 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 100 °C) δ 8.15 (br, 1H,

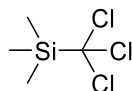
NH), 7.63-7.62 (m, 2H, ArH), 7.47-7.41 (m, 3H, ArH), 7.21-7.18 (m, 2H, ArH), 6.86-6.80 (m, 2H, ArH), 6.31 (s, 1H, Cl₃CCH), 5.40-5.30 (m, 1H, OCH₂), 4.70-4.67 (m, 1H, OCH₂), 4.34 (dd, *J* = 9.8 Hz, 5.3 Hz, 1H, NHCH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 160.5, 153.7, 133.3, 130.8, 129.9, 129.8, 128.0, 125.5, 125.3, 121.4, 110.7, 99.8, 83.6, 77.9, 53.7; IR (neat) 3380, 1734, 1515, 1217, 1071, 755, 701 cm⁻¹; mp 145-146 °C; [α]_D²⁵ + 28.0 (c 1.00, CHCl₃); Diastereomeric ratio is determined to be >99 :1 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: *t*_{major} = 33.8 min and *t*_{minor} = 40.2 min (crude purity 98:2)) HRMS (ESI-) calc. for C₁₇H₁₄Cl₄NO₃ [M+Cl]⁻: 419.9733; found: 419.9727.



(S)-2,3-dihydrobenzofuran-3-amine, hydrochloride salt (86). A 250-mL round bottomed flask is charged with (*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl((*S*)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)carbamate (**85**) (11.2 g, 29.0 mmol, 1.0 equiv) in acetic acid (150 mL). The resulting solution is stirred (500-600 rpm) for 15 min. Zinc dust (18.8 g, 290 mmol, 10.0 equiv) is then added to this solution. The resulting heterogenous grey mixture is stirred at 20-25 °C for 3h. After the reaction is complete, the crude mixture is filtered on a pad of celite (15 g) and the solids are washed with MeOH (300 mL). The resulting pale yellow solution is evaporated and concentrated *in vacuo* (70 to 0.5 mbar, 40 °C). A mixture of Et₂O (200 ml) and EtOH (200 mL) is then added to the solution and the precipitated inorganic salts are filtered and washed with Et₂O (100 mL). The yellow filtrate is concentrated to 10 mL in vacuo (300 mbar to 25 mbar, 40 °C). This step is repeated until no precipitation occurs (typically 2 cycles are necessary). The crude mixture is then dissolved in 300 mL of Et₂O and gaseous HCl is bubbled in the stirred solution (300-400 rpm) for 1 h. The acidic solution is then left at room temperature for 30 min before the product is filtered through a 4 cm diameter fritted glass funnel, washed with Et₂O (100 mL) and dried *in vacuo* to afford the product as an off-white solid (3.80 g, 76% yield). **R_f**

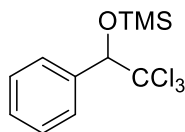
0.00 (ethyl ether in hexanes (4:6)); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.55 (m, 1H, ArH), 7.39-7.33 (m, 1H, ArH), 7.05-6.99 (m, 1H, ArH), 6.94-6.92 (m, 1H, ArH), 5.12-5.08 (dd, $J=7.7$ Hz, 2.9 Hz, 1H, NHCH), 4.71 (dd, $J=11.4$ Hz, 7.7 Hz, 1H, OCH_2), 4.60 (dd, $J=11.4$ Hz, 3.0 Hz, 1H, OCH_2) (The NH_2 signal does not appear on the spectrum); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD) δ 162.1, 132.9, 127.1, 123.6, 122.6, 111.7, 75.1, 53.7; IR 3104, 2954, 1581, 1478, 1233, 955, 752, 472 cm^{-1} ; mp >260 °C (decomp); $[\alpha]_D^{25} +64.0$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI+) calc. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 172.0524; found: 172.0521.

The enantiomeric purity of the compound was determined on the trichloroethylcarbamate derivative: compound **86** (40 mg) was treated with trichloroethyl chloroformate (22 mg) in the presence of Et_3N (15 μL) in Et_2O (2 mL). After 30 min, the solution is filtered over silica gel and washed with Et_2O (2 mL). The solution is determined to be $>99:1$ enantiomeric ratio by analytical HPLC, using the following conditions: Chiralcel-OD-H chiralpak column, 2% isopropanol in hexanes; retention time: $t_{\text{major}} = 26.7$ min and $t_{\text{minor}} = 22.6$ min.



87

Trimethyl(trichloromethyl)silane. In a flame dried flask under argon are charged Chlorotrimethylsilane (6.39 mL, 50 mmol, 1 equiv) and Chloroform (4 mL, 75 mmol, 1.50 equiv) in 25 mL of THF. The solution is cooled to -78 °C before a LiHMDS solution (1 M in THF, 50 mL, 50 mmol) is added dropwise. The mixture is stirred at -78 °C for 30 min. The resulting solution is then evaporated *in vacuo*. To the resulting oil are added water (25 mL) and pentane (50 mL). The aqueous phase is separated and extracted with pentane (50 mL). The combined organic layers are dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo*. The resulting solid is sublimed to afford the desired product as a white solid (38%, 3.64 g). R_f 0.78 (hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.37 (s, 9H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 95.6, 3.7 ; mp $129-132$ °C. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.¹⁶⁵



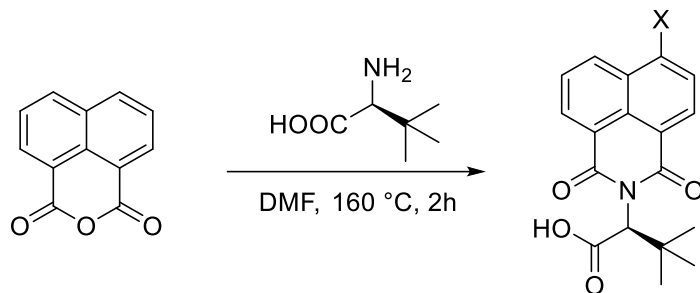
88

Trimethyl(2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)silane (88). In a flame dried flask under argon are charged Chlorotrimethylsilane (0.23 mL, 1.8 mmol, 1.80 equiv) and Chloroform (144 μ L, 2.7 mmol, 2.70 equiv) in 1 mL of THF. The solution is cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ before a LiHMDS solution (1 M in THF, 1 mL, 1.0 mmol) is added dropwise. The mixture is stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. Benzaldehyde (152 μ L, 1.0 mmol, 1.00 equiv) dissolved in 0.5 mL of DMF is added dropwise, and then a solution of tetra n-butylammonium acetate (30 mg, 0.1 mmol, 0.10 equiv) in 0.5 mL of DMF is added. The mixture is allowed to stir at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ until complete and then warmed to rt. 5 mL of water and 5 mL of Et_2O are added. The organic phase is washed with 5 mL of water, 5 mL of 1 M HCl, 5 mL of water, and dried over Na_2SO_4 . The organic solution is directly filtered through a short plug of silica gel, washed with Et_2O and concentrated to yield the desired product (99%, 297mg). R_f 0.67 (hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.57 (m, 2H, ArH), 7.37-7.33 (m, 3H, ArH), 5.10 (s, 1H, Cl_3CCH), 0.10 (s, 9H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.2, 129.6, 129.2, 127.7, 102.9, 85.22, 0.1. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.¹⁸⁰

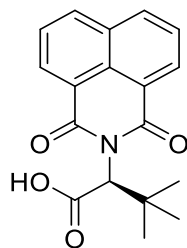
Experimental section of Chapter 3

Reagents : All the reagents, unless specified, used in this section are commercially available from Aldrich or Alfa Aesar. Rhodium (II) acetate $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ is purchased from Pressure Chemicals, Inc. The latter is stored and weighed in glovebox before use.

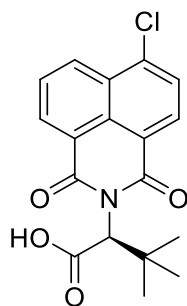
General procedure A for the synthesis of *N*-1,8-naphthaloyl-aminocarboxylates ligands



A 100 mL single-necked round-bottomed flask equipped with a 2 cm egg-shaped Teflon-coated magnetic stirrer, a 20 cm water-condenser and an argon inlet is charged with 1,8-naphthalic anhydride (11.8 mmol, 1.0 equiv), *L*-tert-leucine (1.55 g, 11.8 mmol, 1.00 equiv) and dimethylformamide (30 mL, 0.39 M). The resulting suspension is stirred (800 rpm) at reflux (160 °C) during 2 h under argon atmosphere. The reaction mixture is cooled to room temperature and DMF is removed by rotary evaporation (10 to 7 mbar, 45 °C) until a brown-orange syrup is obtained. This residue is dissolved in ethyl acetate (150 mL) and transferred into a 500 mL separatory funnel. The organic layer is washed with distilled H₂O (3 x 150 mL), and a saturated aqueous NaCl solution (150 mL). The organic layer is then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to dryness (155 to 100 mbar, 40 °C) to afford a brown syrup. A dry pack of the crude product is charged on a column of silica gel and eluted with a mixture of ethyl acetate in hexanes (3:7). Fractions (25 mL fraction) of desired carboxylic acid are collected, combined and concentrated by rotary evaporation (350 to 150 mbar, 40 °C). The product is transferred into a 100 mL round-bottomed flask. Dichloromethane (25 mL) and methanol (0.5 mL) are added. The resulting yellow mixture is heated at reflux until complete dissolution and then cooled to room temperature. The flask is then stored at 0-4 °C overnight to form pale yellow crystals. The crystals are filtered through filter paper with a 6.5 cm diameter Büchner funnel by suction, washed with hexanes (15 mL) to yield 1.48 g of desired product. Mother liquors are collected, concentrated and additional recrystallizations are achieved until complete recovery of the product. The desired product is then dried in vacuum.



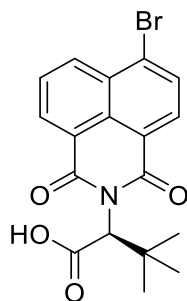
***N*-1,8-naphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucine.** The title compound is prepared from 1,8-naphthalic anhydride (2.34 g, 11.8 mmol) according to general procedure A. The desired product is obtained as an off-white solid (3.38 g, 92%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.57 (m, 2H), 8.24 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 1.21 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 164.4 (2C), 134.4 (2C), 132.3 (2C), 131.8, 131.7, 128.3 (2C), 127.2 (2C), 59.6, 36.2, 28.6. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.²⁷²



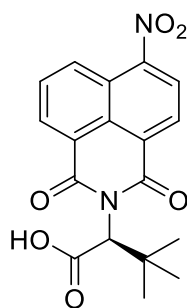
***N*-4-Chloro-1,8-naphthoyl-(*S*)-*tert*-leucine.** The title compound is prepared from 4-chloro-1,8-naphthalic anhydride (2.74 g, 11.8 mmol) according to general procedure A. The desired product is obtained as an off-white solid (2.33 g, 57%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (s, 9H); 5.48 (s, 1H); 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 7.74 (t, *J* = 8 Hz, 1H); 8.40-8.45 (m, 1H); 8.44 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 8.55-8.65 (m, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 164.1, 163.8, 132.7, 132.3, 131.8, 131.7, 130.8, 130.7, 129.1, 128.9, 124.9, 124.2, 59.8, 36.1, 28.5. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.²⁷³

²⁷² Müller, P., Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779-785.

²⁷³ Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350.

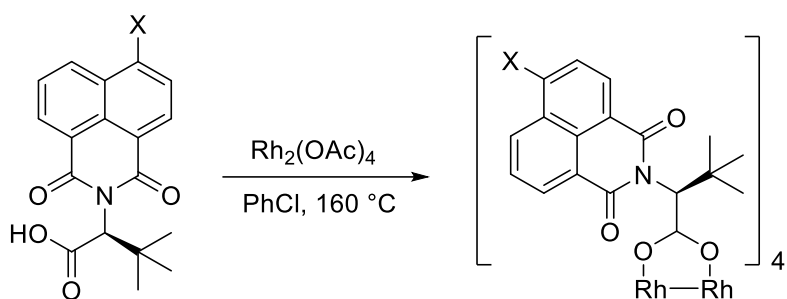


***N*-4-Bromo-1,8-naphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucine (57).** The title compound is prepared from 4-bromo-1,8-naphthalic anhydride (3.27 g, 11.8 mmol) according to general procedure A. The desired product is obtained as an off-white solid (3.27 g, 71%) R_f 0.27 (EtOAc in hexanes 3:7); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 8.63 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 1.17 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 168.4, 162.7 (2C), 132.4, 131.7, 131.0 (2C), 129.6, 129.0, 128.4, 127.9, 122.0, 121.2, 59.4, 34.8, 27.9; **IR** (film) 2913, 2873, 1708, 1669, 1587, 1366, 1341, 1238, 780, 751 cm^{-1} ; **mp** 233-234 °C; $[\alpha]_D^{25} = -71.8$ ($c = 1.02$, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_4$ 392.03172; found 392.03339.

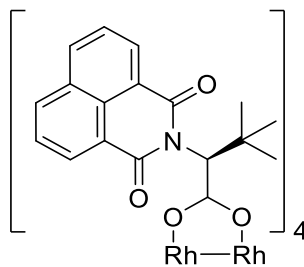


***N*-4-nitro-1,8-naphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucine.** The title compound is prepared from 4-nitro-1,8-naphthalic anhydride (2.87 g, 11.8 mmol) according to general procedure A. The desired product is obtained as an off-white solid (3.11 g, 74%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.79-8.67 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.59 (br, 1H), 1.21 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 159.5, 159.1, 149.9, 133.4, 133.1, 130.2, 129.8, 129.2, 124.1, 123.8, 122.9, 60.2, 36.2, 28.5. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.²⁷⁴

General procedure B for the synthesis of dirhodium (II) tetrakis[*N*-1,8-naphthaloyl-(*S*)-aminocarboxylate] Rh₂[(*S*)-*X*-nttl]₄

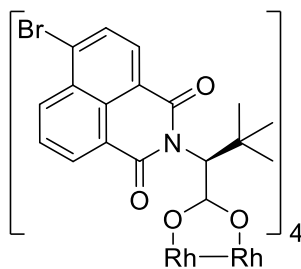


A 100 mL one-necked, round-bottomed flask equipped with a 4 cm Teflon-coated egg-shaped magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum is flushed with argon and charged with rhodium (II) acetate (0.570 g, 1.28 mmol, 1.00 equiv), *N*-1,8-naphthaloyl-aminocarboxylate ligand (7.69 mmol, 6.00 equiv) and chlorobenzene (50 mL, 0.03 M). To the flask is adapted a Soxhlet extraction apparatus. The extractor body is filled with a mixture of potassium carbonate and sand (~3 g). The resulting mixture is stirred (800 rpm) and heated at reflux under argon for 16 h. The reaction mixture is then cooled to room temperature and chlorobenzene is removed by rotary evaporation (30 to 5 mbar, 40 °C), affording a dark green pasty oil. The residue is dissolved in a minimum volume of diethyl ether (4-5 mL) and filtered through a pad of basic alumina (140 g) to remove residual carboxylic acid and dark impurities, eluting with diethyl ether. The filtrate is collected in 25 mL fractions and then transferred into a 500 mL round-bottomed flask. The green filtrate is evaporated to dryness (700 to 500 mbar, 40 °C). To the green solid is added Et₂O (10 mL) and pentane (100 mL). The mixture is then gently shaken by hand until a mint green solid formed. The green precipitate is filtrated through a filter paper using a 6.5 cm diameter Büchner funnel, by suction. The solid is washed with pentane (10 mL) and dried 10-15 min under suction. The green solid is then carefully collected, affording the desired catalyst. Mother liquors are collected into a 100 mL round-bottomed flask, concentrated to dryness and precipitation process is repeated. Solids are combined and dried under high vacuum (0.5 mmHg) at room temperature during 24 h, affording the desired rhodium catalyst as pale green powder.



43

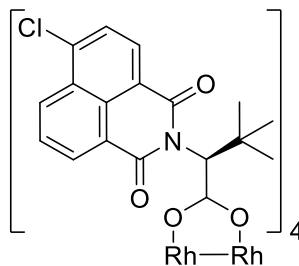
Dirhodium (II) tetrakis[N-1,8-naphthoyl-(S)-tert-leucinate] Rh₂[(S)-nttl]₄ (43). The title compound is prepared from *N*-1,8-naphthaloyl-(*S*)-tert-leucine (2.46 g, 7.9 mmol) according to general procedure B. The desired product is obtained as a green solid (1.67 g, 90%). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.77 (dd, *J* = 7.2 Hz, 0.9 Hz, 4H), 8.47 (dd, *J* = 7.2 Hz, 0.7 Hz, 4H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.85 (s, 4H), 1.32 (s, 36H) ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 187.9, 165.0, 163.6, 134.0, 133.8, 132.3, 131.6, 131.4, 128.2, 127.7, 126.9, 123.1, 122.9, 62.2, 36.6, 29.0, 14.3.



69

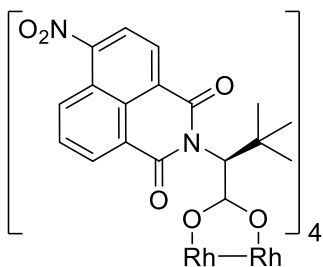
Dirhodium (II) tetrakis[N-4-bromo-1,8-naphthoyl-(S)-tert-leucinate] Rh₂[(S)-4-Br-nttl]₄ (69). The title compound is prepared from *N*-4-bromo-1,8-naphthaloyl-(*S*)-tert-leucine (3.08 g, 7.9 mmol) according to general procedure B. The desired product is obtained as a green solid (2.27 g, 93%). *R_f* 0.53 (EtOAc in Hexanes 1:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.82-8.79 (m, 2H), 8.59-8.51 (m, 4H), 8.40-8.36 (m, 4H), 8.31-8.28 (m, 2H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.94-7.83 (m, 4H), 7.72-7.65 (m, 2H), 5.80-5.75 (m, 4H), 3.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, residual Et₂O), 1.26 (s, 36H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, residual Et₂O) ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 187.3, 164.3, 162.7, 162.7, 133.3, 132.9, 132.6, 132.5, 132.0, 131.7, 131.1, 130.7, 130.4, 130.3,

129.9, 129.6, 129.00 (2C), 128.8, 127.8, 123.3 (2C), 122.6, 122.5, 62.2, 36.3, 28.9 **IR** (neat) 2955, 2870, 1707, 1666, 1605, 1588, 1571, 1397, 1364, 1341, 1236, 786, 750 cm⁻¹; **mp.** 260 °C (decomp); $[\alpha]_D^{25} = +100.8$ (c = 0.25, CHCl₃).



149

Dirhodium(II) tetrakis[N-4-chloro-1,8-naphtholyl-(S)-tert-leucinate] Rh₂[(S)-4-Cl-nttl]₄ (149). The title compound is prepared from *N*-4-chloro-1,8-naphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucine (2.66 g, 7.69 mmol) according to general procedure B. The desired product is obtained as a green solid (1.60 g, 79%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H); 5.79 (s, 1H), 8.28-8.30 (m; 2H), 8.32 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.51-8.60. (m, 1H) **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 186.8, 162.7, 162.4, 138.5, 132.2, 131.8, 128.9, 128.4, 127.8, 127.4, 123.3, 123.2, 121.8, 62.1, 36.2, 29.7, 28.8.

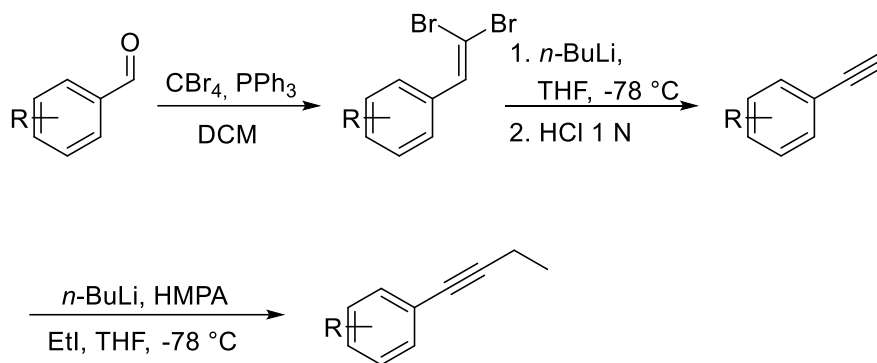


124

Dirhodium (II) tetrakis[N-4-nitro-1,8-naphtholyl-(S)-tert-leucinate] Rh₂[(S)-4-NO₂-nttl]₄ (124). The title compound is prepared from *N*-4-nitro-1,8-naphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucine (2.74 g, 7.69 mmol) according to general procedure B. The desired product is obtained as a green solid (1.83 g, 88%). **¹H NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.93-8.88 (m, 4H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.72-8.69 (m, 2H), 8.67-8.64 (m, 2H), 8.60 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.97-7.92 (m, 2H), 5.82-5.79 (m, 4H), 1.31 (s, 36H), **¹³C**

NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 187.4, 164.3, 163.5, 162.8, 162.1, 132.9, 149.8, 133.5, 131.9, 131.1, 130.7, 130.3, 130.1, 129.4 (2C), 129.2, 127.4, 124.8, 124.1, 123.8, 123.7, 123.4, 123.3, 62.5, 36.5, 28.8.

General procedure C for the synthesis of aryl alkynes.

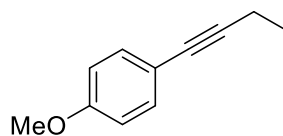


Triphenylphosphine (15.7 g, 60 mmol, 4.00 equiv) is added at 0°C to a solution of carbon tetrabromide (10g, 30 mmol, 2.00 equiv) in dry DCM (160 mL) under argon atmosphere. The aldehyde (15 mmol, 1.00 equiv) dissolved in DCM (40mL) is then added slowly to the solution. The resulting mixture is allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After complete conversion of the starting material, hexanes (300 mL) is added to the solution to precipitate the triphenylphosphine oxide. The heterogenous solution is filtrated over a short pad of silica, washed with Et₂O (3x100 mL), and concentrated in vacuo. The process is repeated if triphenylphosphine oxide still precipitate in the crude solution. The crude oil is then used directly in the next reaction.

The crude oil is dissolved in THF (150 mL) and cooled to -78 °C under argon. 2.4 M *n*-BuLi solution in hexanes (19 mL, 45 mmol, 3.00 equiv) is then added dropwise to the solution and the resulting solution is stirred at -78 °C for 2-4 h (the reaction is monitored by GC-MS). After the reaction is complete, the solution is allowed to warm to room temperature and quenched with 1M HCl (150 mL). DCM (200 mL) is added to the solution and the layers are separated using a separatory funnel. The aqueous layer is extracted with DCM (3x100 mL) and the combined organic layers are dried over Na₂SO₄ and filtered over a short pad of silica. The

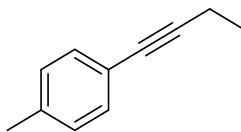
solution is then concentrated *in vacuo* to afford the crude product which is used directly in the next reaction.

To a stirred solution of crude alkyne in THF (30 mL) at -78°C is added dropwise 2.4 M *n*-BuLi solution in hexanes (6.90 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv). The solution is then stirred 10 min at 0°C and cooled to -78°C before HMPA (2.87 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv) is added. The resulting solution is stirred at -78°C for 30 min before iodoethane (1.32 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv) is added to the solution. The resulting solution is then allowed to warm to room temperature and stirred for 4-16h until completion (the reaction is monitored by GC-MS). After the reaction is complete, Et₂O (100 mL) is added to the solution and the solution is poured into a separatory funnel. The organic layer is washed with water (3x100 mL) and brine (100 mL). The combined organic layers are dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product is then purified by flash chromatography or distillation to afford the pure alkyne as a colorless liquid.



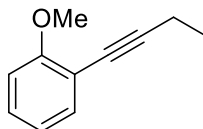
125

1-(but-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene (125). The title compound is prepared from *p*-anisaldehyde (2.04 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a pale yellow oil (2.04 g, 85% over 3 steps). R_f 0.66 (Et₂O in hexanes (2:8)) ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 2H, ArH), 6.83-6.79 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.40 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 133.0, 116.3, 113.9, 90.2, 79.7, 55.4, 14.2, 13.2 IR (neat) 2974, 2936, 2912, 2836, 1605, 1507, 1461, 1287, 1242, 1171, 1032, 830, 629, 537 cm⁻¹ HRMS (ESI+) calc. for C₁₁H₁₃O [M+H]⁺: 161.0966; found: 161.0961.



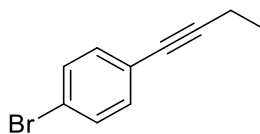
128

1-(but-1-yn-1-yl)-4-methylbenzene (128). The title compound is prepared from 4-methylbenzaldehyde (1.80 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a colorless oil (1.62 g, 75% over 3 steps). R_f 0.55 (hexanes) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl_3) δ 7.30-7.27 (m, 2H, ArH), 7.10-7.07 (m, 2H, ArH), 2.41 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 2.33 (s, 3H, Ar CH_3), 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 131.5, 129.1, 121.1, 91.0, 80.0, 21.5, 14.1, 13.3 **IR** (neat) 2975, 2937, 2918, 1509, 1454, 1320, 815, 530 cm^{-1} **HRMS** (ESI+) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 145.10005; found: 145.10118.



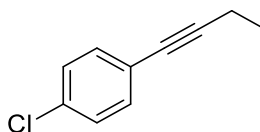
126

1-(but-1-yn-1-yl)-2-methoxybenzene (126). The title compound is prepared from *o*-anisaldehyde (2.04 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a pale yellow oil (1.61 g, 67% over 3 steps). R_f 0.59 (Et_2O in hexanes (2:8)) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl_3) δ 7.40-7.37 (m, 1H, ArH), 7.27-7.21 (m, 1H, ArH), 6.91-6.84 (m, 2H; ArH), 3.88 (s, 1H, O CH_3), 2.49 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.26 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 133.9, 120.5, 113.2, 110.7, 96.1, 76.0, 55.9, 14.1, 13.6 **IR** (neat) 2936, 2034, 1595, 1492, 1462, 1432, 1259, 1115, 1025, 748, 699, 504 cm^{-1} **HRMS** (ESI+) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 161.0961 ; found: 161.0964.

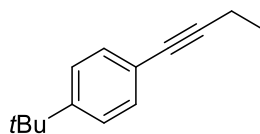


127

1-bromo-4-(but-1-yn-1-yl)benzene (127). The title compound is prepared from 4-bromobenzaldehyde (2.78 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a colorless oil (2.57 g, 82% over 3 steps). R_f 0.56 (hexanes) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl_3) δ 7.42-7.39 (m, 2H, ArH), 7.26-7.23 (m, 2H, ArH), 2.40 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 133.2, 132.8, 128.6, 122.7, 92.7, 79.0, 13.9, 13.2 **IR** (neat) 2976, 2935, 2876, 2236, 1483, 1460, 1319, 1095, 1009, 821, 519 cm^{-1} $^1\text{HRMS}$ (ESI+) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.9965; found: 208,9997.

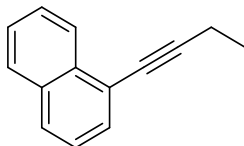


1-(but-1-yn-1-yl)-4-chlorobenzene. The title compound is prepared from 4-chlorobenzaldehyde (1.73 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a colorless oil (2.00 g, 81% over 3 steps). R_f 0.52 (hexanes) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 2H, ArH), 7.27-7.22 (m, 2H, ArH), 2.41 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 133.6, 132.9, 128.6, 122.7, 92.9, 79.0, 14.0, 13.2 **IR** (neat) 2953, 2890, 2828, 2211, 1889, 1481, 1320, 1086, 1008, 891, 738, 563, 516 cm^{-1} $^1\text{HRMS}$ (ESI+) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 165.0471; found: 165.0431.

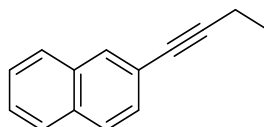


1-(but-1-yn-1-yl)-4-(tert-butyl)benzene. The title compound is prepared from 4-*tert*-butylbenzaldehyde (2.43 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a colorless oil (1.73 g, 62% over 3 steps). R_f 0.38 (hexanes) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl_3) δ 7.35-7.28 (m, 4H, ArH), 2.41 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

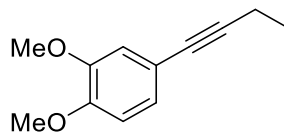
1.23 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.8, 131.4, 125.3, 121.1, 91.0, 80.0, 34.8, 31.4, 14.2, 13.3 IR (neat) 2962, 2906, 2869, 1503, 1460, 1363, 1320, 1268, 1109, 833, 561 cm⁻¹ HRMS (ESI+) calc. for C₁₄H₁₉ [M+H]⁺: 187.14813 ; found: 187.14660.



1-(but-1-yn-1-yl)naphthalene. The title compound is prepared from 1-naphthaldehyde (2.34 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a colorless oil (1.97 g, 73% over 3 steps). R_f 0.35 (hexanes) ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃) δ 8.37-8.34 (m, 1H, ArH), 7.88-7.74 (m, 2H, ArH), 7.64-7.62 (m, 1H, ArH), 7.60-7.46 (m, 2H, ArH), 7.44-7.38 (m, 1H, ArH), 2.60 (q, J =7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133.6, 133.3, 130.1, 128.3, 128.0, 126.6, 126.4, 126.4 (2C), 125.4, 121.9, 96.9, 78.0, 14.3, 13.6 IR (neat) 3057, 2975, 2936, 2231, 1586, 1505, 1457, 1431, 1317, 797, 770, 568, 434 cm⁻¹ HRMS (ESI+) calc. for C₁₄H₁₃ [M+H]⁺: 181.10118 ; found: 181.10072.



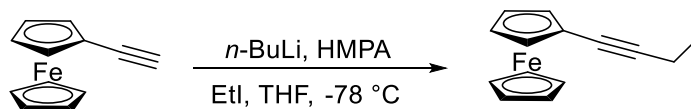
2-(but-1-yn-1-yl)naphthalene. The title compound is prepared from 2-naphthaldehyde (2.34 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a colorless oil (1.60 g, 59% over 3 steps). R_f 0.27 (hexanes) ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃) δ 7.91 (s, 1H, ArH), 7.81-7.74 (m, 3H, ArH), 7.49-7.43 (m, 3H, ArH), 2.48 (q, J =7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133.2, 132.6, 131.2, 128.9, 127.9, 127.8, 127.7, 126.5, 126.4, 121.5, 92.2, 80.4, 14.1, 13.4 IR (neat) 3056, 2975, 2936, 2913, 2876, 2842, 2234, 1597, 1500, 1317, 891, 857, 816, 745, 474 cm⁻¹ HRMS (ESI+) calc. for C₁₄H₁₃ [M+H]⁺: 181.10118 ; found: 181.10011.



4-(but-1-yn-1-yl)-1,2-dimethoxybenzene. The title compound is prepared from 3,4-dimethoxybenzaldehyde (2.49 g, 15 mmol) according to general procedure C. The desired product is obtained as a yellow oil (2.23 g, 78% over 3 steps). R_f 0.30 (Et₂O in hexanes (2:8)) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl₃) δ 6.99 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.9 Hz 1H, ArH), 6.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 3.87 (d, 6H, OCH₃), 2.41 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ 149.0 148.7, 124.7, 116.4, 114.5, 111.1, 90.1, 79.9, 56.0, 14.2, 13.2 **IR** (neat) 2973, 2935, 2835, 1600, 1577, 1510, 1461, 1408, 1240, 1135, 1025, 853, 808, 762, 622 cm⁻¹ **HRMS** (ESI+) calc. for C₁₂H₁₅O₂ [M+H]⁺: 191.10666 ; found: 181.10671

Synthesis of other substrates

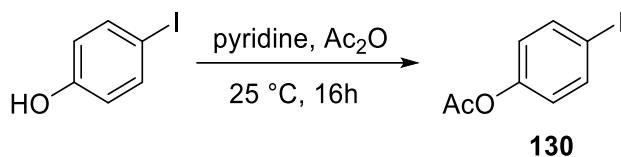
Synthesis of 1-butynylferrocene.



To a stirred solution of ethynylferrocene (3.15 g, 15 mmol, 1.00 equiv) in THF (30 mL) at -78°C is added dropwise 2.4 M *n*-BuLi solution in hexanes (6.90 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv). The solution is then stirred 10 min at 0°C and cooled to -78°C before HMPA (2.87 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv) is added. The resulting solution is stirred at -78°C for 30 min before iodoethane (1.32 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv) is added to the solution. The resulting solution is then allowed to warm to room temperature and stirred for 4-16h until completion (the reaction is monitored by GC-MS). After the reaction is complete, Et₂O (100 mL) is added to the solution and the solution is poured into a separatory funnel. The organic layer is washed with water

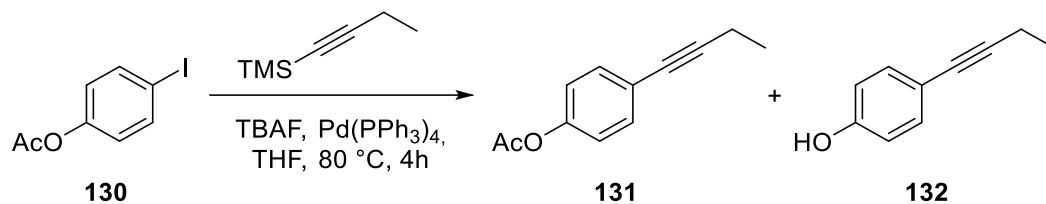
(3x100 mL) and brine (100 mL). The combined organic layers are dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product is then purified by flash chromatography to afford the desired alkyne as an orange oil (3.19 g, 92%). **R_f** 0.25 (hexanes) **¹H NMR** (300 MHz, CHCl₃) δ 4.35 (t, J = 1.9 Hz, 2H, CpH), 4.19 (s, 5H, CpH), 4.13 (t, J = 1.9 Hz, 2H, CpH), 2.31 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 87.9, 71.3, 70.0, 68.3, 66.7, 14.3, 13.4 **IR** (neat) 3093, 2975, 2936, 2910, 2875, 2840, 2230, 1512, 1453, 1314, 1254, 1104, 1023, 810, 529, 490, 436 cm⁻¹ **HRMS** (ESI+) calc. for C₁₄H₁₅Fe [M+H]⁺: 239.052314; found: 239.05296

Synthesis of 4-(but-1-yn-1-yl)phenyl acetate (**131**) and 4-(but-1-yn-1-yl)phenol (**132**)

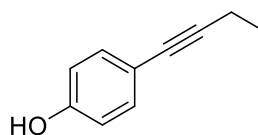


4-iodophenyl acetate (130). In a flask are charged 4-iodophenol (5g, 22.7 mmol, 1.00 equiv), pyridine (2.02 mL, 25 mmol, 1.1 equiv) and acetic anhydride (2.56 mL, 27.3 mmol, 1.20 equiv) under argon. The resulting yellow solution is stirred at room temperature for 16h. After completion, the solution is washed with a 5% solution of Na₂S₂O₃ (2x100 mL), brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo*. The crude is then purified by flash chromatography to afford the desired product as a colorless sticky oil that solidifies upon cooling (5.9 g, 99%). **R_f** 0.33 (DCM in hexanes (1:1)) **¹H NMR** (300 MHz, CHCl₃) δ 7.71-7.66 (m, 2H, ArH), 6.89-6.84 (m, 2H, ArH), 2.29 (s, 3H, CH₃) **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 150.5, 138.4, 128.3, 123.8, 89.8, 21.1 **mp** 29-31 °C. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.²⁷⁴

²⁷⁴ Adamski-Werner, S. L., Palaninathan, S. K., Sacchetti, J. C.; Kelly, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 355-374.



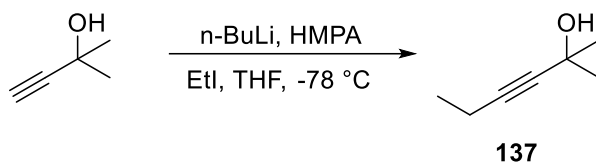
4-(but-1-yn-1-yl)phenyl acetate (131). To a solution of 4-iodophenyl acetate (**130**) (655 mg, 2.5 mmol, 1.00 equiv) in THF under argon is added but-1-yn-1-yltrimethylsilane (474 mg, 3.75 mmol, 1.50 equiv), followed by palladium tetrakis(triphenylphosphine) (144 mg, 0.13 mmol, 5 mol %) and tetrabutylammonium fluoride (2.5 mL, 2.5 mmol, 1.50 equiv, 1 M solution in THF). The solution is stirred at reflux for 3h (the reaction is monitored by GC-MS). After completion, the solution is evaporated *in vacuo*. The crude is then purified by flash chromatography to afford the desired product which is repurified by Kugelrohr distillation (240 mg, 51%) and 4-(but-1-yn-1-yl)phenol (**132**) as a byproduct (80 mg, 22%). R_f 0.43 (Et₂O in hexanes (2:8)) ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃) δ 7.41-7.38 (m, 2H, ArH), 7.02-6.99 (m, 2H, ArH), 2.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 2.29 (s, 1H, CH₃), 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 150.0, 132.8, 121.9, 121.6, 91.9, 79.2, 21.3, 14.0, 13.2 IR (neat) 2976, 2937, 1763, 1712, 1504, 1368, 1188, 1008, 909, 846, 822, 777, 689, 652 cm⁻¹ HRMS (ESI+) calc. for C₁₂H₁₂O₂Ag [M+Ag]⁺: 294.98827 ; found: 294.98841.



132

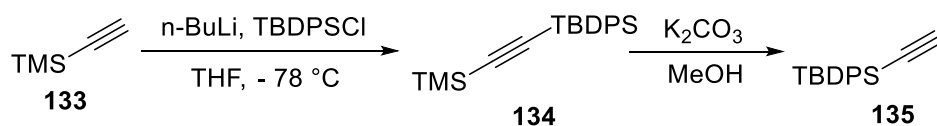
4-(but-1-yn-1-yl)phenol (132). R_f 0.18 (Et₂O in hexanes (2:8)) ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 2H, ArH), 6.75-6.72 (m, 2H, ArH), 4.78 (br, 1H, OH) 2.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 133.2; 116.5, 115.4, 90.2, 79.6, 14.2, 13.2 IR (neat) 3394, 2971, 2934, 2874, 1734, 1608, 1509, 1194, 832, 534 cm⁻¹ HRMS (ESI+) calc. for C₁₀H₁₀OAg [M+Ag]⁺: 252.97862 ; found: 252.97771.

Synthesis of 2-methylhex-3-yn-2-ol (137)



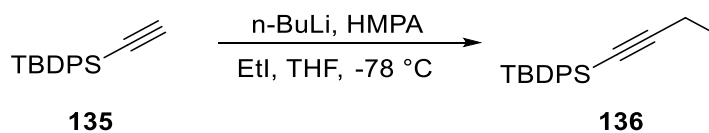
To a stirred solution of 2-methylbut-3-yn-2-ol (1.26 g, 15 mmol, 1.00 equiv) in THF (30 mL) at -78°C is added dropwise a 2.4 M *n*-BuLi solution in hexanes (13.2 mL, 31.5 mmol, 2.10 equiv). The solution is then stirred 10 min at 0°C and cooled to -78°C before HMPA (2.87 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv) is added. The resulting solution is stirred at -78°C for 30 min before iodoethane (1.32 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv) is added to the solution. The resulting solution is then allowed to warm to room temperature and stirred for 16h until completion (the reaction is monitored by GC-MS). After the reaction is complete, Et_2O (100 mL) is added to the solution and the solution is poured into a separatory funnel. The organic layer is washed with water (3x100 mL) and brine (100 mL). The combined organic layers are dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product is then purified by flash chromatography or distillation to afford the desired alkyne as a colorless liquid (807 mg, 48%). R_f 0.11 (Et_2O in hexanes (2 : 8)) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl_3) δ 2.19 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.75 (br, 1H, OH), 1.12 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 84.5, 84.1, 65.4, 31.9, 14.0, 12.4 **IR** (neat) 3352, 2978, 2935, 1723, 1457, 1363, 1238, 1164, 959, 924, 837, 555 cm^{-1} **HRMS** (ESI+) calc. for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 113.09664 ; found: 113.09659.

Synthesis of but-1-yn-1-yl(tert-butyl)diphenylsilane (136).



***tert*-butyl(ethynyl)diphenylsilane (135).** To a stirred solution of ethynyltrimethylsilane (1.47 g, 15 mmol, 1.00 equiv) in THF (30 mL) at -78°C is added dropwise a 2.4 M *n*-BuLi solution in hexanes (6.9 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv). The solution is then stirred 10 min at 0°C cooled to -78°C before *tert*-butylchlorodiphenylsilane (3.87 mL, 16.5 mmol, 1.10 equiv) is added to the solution. The resulting solution is then allowed to warm to room temperature and stirred for 16h until completion (the reaction is monitored by GC-MS). After the reaction is complete, Et_2O (100 mL) is added to the solution and the solution is poured into a separatory funnel. The organic layer is washed with water (3x100 mL) and brine (100 mL). The combined organic layers are dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product is then used directly in the next reaction.

The crude product is dissolved in MeOH (30 mL) and stirred at room temperature before solid K_2CO_3 (6.3 g, 45 mmol, 3.00 equiv) is added to the solution. The reaction is carefully monitored to avoid over deprotection. After 30 min, the reaction is quenched by addition of saturated solution of NH_4Cl (30 mL) and EtOAc (30 mL). The layers are separated and the aqueous layer is extracted with EtOAc (2x30 mL). The combined organic layers are washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude is then purified by flash chromatography to afford the desired product as an off-white solid (2.66 g, 67% over 2 steps). R_f 0.65 (hexanes) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl_3) δ 7.83-7.79 (m, 4H, ArH), 7.42-7.35 (m, 6H, ArH), 2.71 (s, 1H, CCH), 1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 132.8, 129.8, 127.9, 97.4, 85.6, 27.1, 18.5. mp 67-69 $^{\circ}\text{C}$. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.²⁷⁵

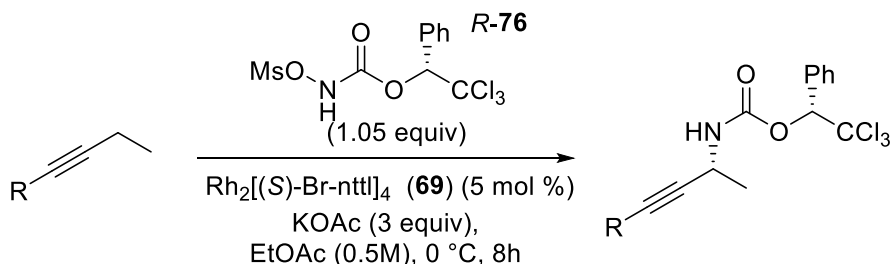


but-1-yn-1-yl(tert-butyl)diphenylsilane (136). To a stirred solution of *tert*-butyl(ethynyl)diphenylsilane (1 g, 3.8 mmol, 1.00 equiv) in THF (10 mL) at -78°C is added dropwise a 2.4 M *n*-BuLi solution in hexanes (1.75 mL, 4.2 mmol, 1.10 equiv). The solution is

²⁷⁵ Doyle, M. M., Jackson, W. R.; Perlmutter, P. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1907-1918.

then stirred 10 min at 0°C and cooled to -78°C before HMPA (0.73 mL, 4.2 mmol, 1.10 equiv) is added. The resulting solution is stirred at -78°C for 30 min before iodoethane (0.33 mL, 4.2 mmol, 1.10 equiv) is added to the solution. The resulting solution is then allowed to warm to room temperature and stirred for 16h until completion (the reaction is monitored by GC-MS). After the reaction is complete, Et₂O (30 mL) is added to the solution and the solution is poured into a separatory funnel. The organic layer is washed with water (3x30 mL) and brine (30 mL). The combined organic layers are dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product is then purified by flash chromatography or distillation to afford the desired alkyne as a colorless liquid (911 mg, 82%). *R_f* 0.17 (hexanes) ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃) δ 7.83-7.79 (m, 4H, ArH), 7.39-7.34 (m, 6H, ArH), 2.44 (q, J =7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.27 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.7, 134.1, 129.5, 127.8, 113.4, 78.7, 27.7, 18.6, 14.1, 14.0 IR (neat) 3070, 2958, 2856, 2172, 1471, 1428, 1107, 903, 819, 740, 698, 626, 614, 577, 502 cm⁻¹ HRMS (ESI+) calc. for C₂₀H₂₅Si [M+H]⁺: 293.1720 ; found: 293.17269.

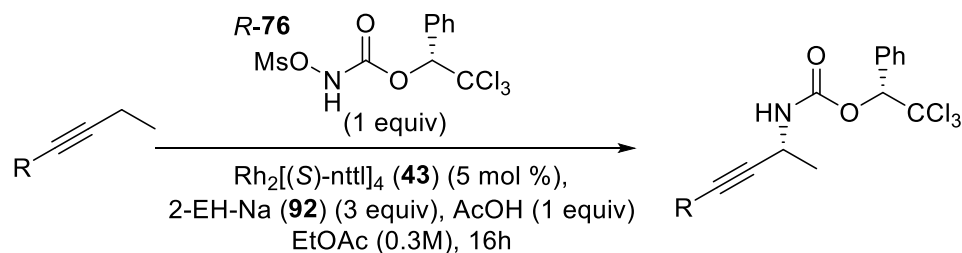
General procedure D for the first generation of amination of alkynes.



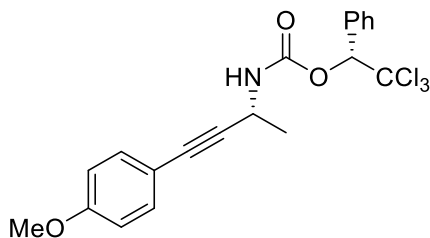
In a 4-mL vial equipped with a magnetic stirrer, the alkyne (0.25 mmol, 1.00 equiv) is dissolved in EtOAc (0.5 mL). Rh₂[(S)-Br-nttl]₄ (22 mg, 0.0125 mmol, 5 mol %), potassium acetate (74 mg, 0.75 mmol, 3.00 equiv) and *N*-mesyloxycarbamate **R-76** (68 mg, 0.26 mmol, 1.05 equiv) are successively added to the solution. The resulting green solution is stirred at 0 °C for 8h. The solution is then diluted with EtOAc (2 mL) and a drop of pyridine is added to the solution to quench the reaction. Celite is added to the solution and the resulting heterogenous mixture is filtered over a short pad of celite, and the residue is washed with EtOAc (2x2 mL). A short amount of silica is then added to the solution and the resulting mixture is evaporated to

dryness. The crude adsorbed on silica is then purified by flash chromatography to afford the desired aminated product.

General procedure E for the second generation of amination of alkynes.

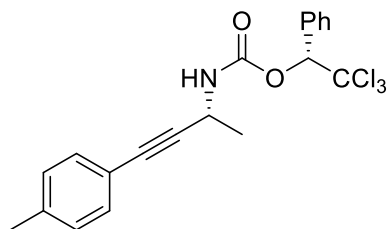


In a 20-mL vial equipped with a magnetic stirrer, the alkyne (1 mmol, 1.00 equiv) is dissolved in EtOAc (3.3 mL). $Rh_2[(S)-nttl]_4$ (73 mg, 0.05 mmol, 5 mol %), is then added to the solution, followed by acetic acid (57 μ L, 1 mmol, 1.00 equiv). To the resulting blue/green solution are added successively sodium 2-ethylhexanoate (499 mg, 3 mmol, 3.00 equiv) and *N*-mesyloxycarbamate *R-76* (259 mg, 1 mmol, 1.00 equiv). The resulting green solution is stirred at room temperature for 16h. The solution is then diluted with EtOAc (2 mL) and a drop of pyridine is added to the solution to quench the reaction. Celite is added to the solution and the resulting heterogenous mixture is filtered over a short pad of celite, and the residue is washed with EtOAc (2x10 mL). The organic layer is then washed with $NaHCO_3$ (2x10 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. A short amount of silica is then added to the solution and the resulting mixture is evaporated to dryness. The crude adsorbed on silica is then purified by flash chromatography to afford the desired aminated product.



112

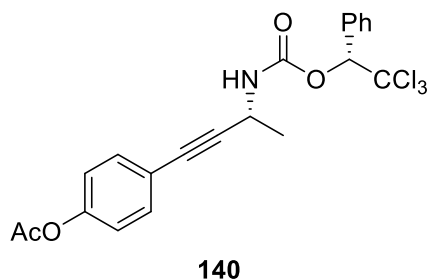
(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl((R)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (112). The title compound is prepared from 1-(but-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene (**125**) (160 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (262 mg, 64%). R_f 0.21 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.93 (br, 1H, NH), 7.68-7.66 (m, 2H, ArH), 7.45-7.41 (m, 3H, ArH), 7.28-7.26 (m, 2H, ArH), 6.90-6.89 (m, 2H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.60 (m, 1H, NHCH) 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 159.3, 153.1, 133.5, 132.8, 129.6, 129.5, 127.9, 114.8, 114.2, 99.8, 89.0, 82.8, 82.0, 55.2, 21.9. Diastereomeric ratio is determined to be 95:5 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: t_{major} = 37.8 min and t_{minor} = 49.1 min (crude purity 95:5)). All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.¹⁴²



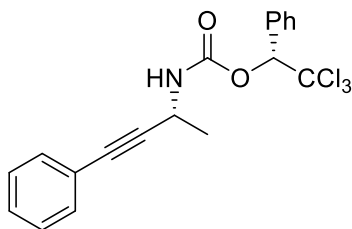
138

(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-(p-tolyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (138). The title compound is prepared from 1-(but-1-yn-1-yl)-4-methylbenzene (**128**) (144 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (292 mg, 71%). R_f 0.37 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.94 (br, 1H, NH), 7.68-7.66 (m, 2H, ArH), 7.46-7.41 (m, 3H, ArH), 7.23-7.22 (m, 2H, ArH), 7.15-7.14 (m, 2H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.61 (m, 1H, NHCH), 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 153.1,

138.2, 133.5, 131.2, 129.6, 129.5, 129.2, 127.9, 119.0, 99.8, 89.8, 82.0, 81.3, 21.8, 20.9; **IR** (neat) 3412, 3330, 3034, 2979, 2930, 2869, 1718, 1508, 1295, 1070, 815, 697, 607 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 55.6$ (c 1.00, CHCl_3); Diastereomeric ratio is determined to be 93:7 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: $t_{\text{major}} = 17.1$ min and $t_{\text{minor}} = 19.3$ min (crude purity 93:7)) **HRMS** (ESI+) calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410.04759; found: 410.04706.

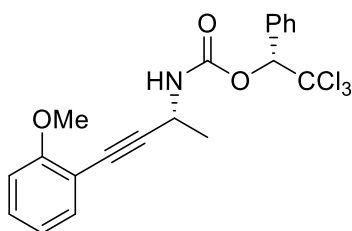


4-((R)-3-(((R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)amino)but-1-yn-1-yl)phenyl acetate (140). The title compound is prepared from 4-(but-1-yn-1-yl)phenyl acetate (**131**) (188 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (341 mg, 75%). R_f 0.10 (ethyl ether in hexanes (2:8); **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 100 $^\circ\text{C}$) δ 7.98 (br, 1H, NH), 7.68-7.67 (m, 2H, ArH), 7.45-7.42 (m, 3H, ArH), 7.38-7.36 (m, 2H, ArH), 7.12-7.10 (m, 2H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl_3CCH), 4.62 (m, 1H, NHCH), 2.26 (s, 3H, COCH_3), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH_3) **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 $^\circ\text{C}$) δ 168.9, 153.1, 150.4, 133.5, 132.5, 129.6, 129.5, 127.9, 122.2, 119.5, 99.8, 90.5, 82.1, 80.5, 21.7, 20.8 **IR** (neat) 3334, 2937, 2204, 1735, 1503, 1370, 1189, 1071, 910, 785, 746, 697, 606, 537 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 58.2$ (c 1.00, CHCl_3); Diastereomeric ratio is determined to be 95:5 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: $t_{\text{major}} = 19.4$ min and $t_{\text{minor}} = 28.1$ min (crude purity 95:5)) **HRMS** (ESI+) calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 454.03742; found: 454.03934.



141

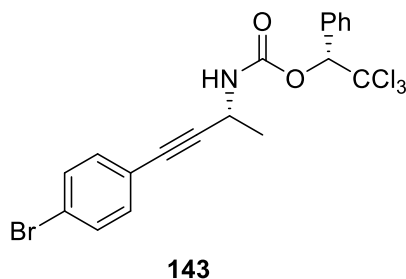
(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-phenylbut-3-yn-2-yl)carbamate (141). The title compound is prepared from 1-phenyl-1-butyne (130 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (234 mg, 59%). R_f 0.31 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.98 (br, 1H, NH), 7.68-7.67 (m, 2H, ArH), 7.44-7.42 (m, 3H, ArH), 7.34 (s, 5H, ArH), 6.30 (s, 1H, CCl₃CCH), 4.62 (m, 1H, NHCH), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 153.1, 144.2, 133.2, 131.8, 130.1, 129.1, 128.4, 127.9, 120.4, 100.3, 92.2, 83.3, 82.5, 22.2 **IR** (neat) 3427, 3066, 3035, 2959, 3933, 2873, 1715, 1494, 1454, 1386, 1228, 1194, 1061, 817, 776, 744, 697, 643, 602, 521 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} + 21.8$ (c 1.00, CHCl₃); Diastereomeric ratio is determined to be 94:6 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: $t_{\text{major}} = 23.4$ min and $t_{\text{minor}} = 22.1$ min (crude purity 94:6)) **HRMS** (ESI+) calc. for C₁₉H₁₇Cl₃NO₂ [M+H]⁺: 396.03194; found: 396.03173.



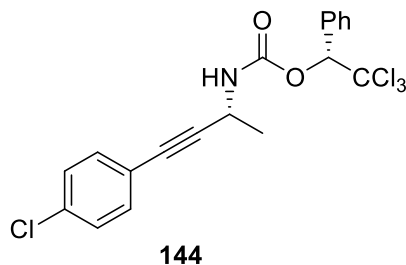
142

((R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-(2-methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (142). The title compound is prepared from 1-(but-1-yn-1-yl)-2-methoxybenzene (**126**) (160 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (179 mg, 42%). R_f 0.19 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.95 (br, 1H, NH), 7.68-7.66 (m, 2H, ArH), 7.44-7.42 (m, 3H, ArH),

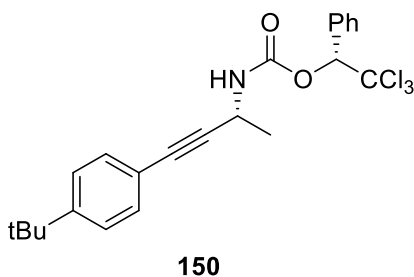
7.32-29 (m, 1H, ArH), 7.27-7.26 (m, 1H, ArH), 7.01-6.99 (m, 1H, ArH), 6.91-6.98 (m, 1H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.63 (m, 1H, NHCH), 3.77, (s, 3H, OCH₃), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃) ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 159.6, 153.1, 133.5, 133.2, 130.0, 129.6, 129.5, 128.0, 127.9, 120.3, 111.3, 99.8, 94.1, 55.5, 46.5, 22.1, 21.9 IR (neat) 2960, 2935, 273, 1706, 1494, 1261, 1229, 1057, 786, 748, 698, 636, 615 cm⁻¹; [α]_D²⁵ + 42.2 (c 1.00, CHCl₃); Diastereomeric ratio is determined to be 96:3 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: t_{major} = 46.5 min and t_{minor} = 35.3 min (crude purity 93:7)) HRMS (ESI+) calc. for C₂₀H₁₈Cl₃NO₃ [M+H]⁺: 426.0425; found: 426.04414.



(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-(4-bromophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (143). The title compound is prepared from 1-bromo-4-(but-1-yn-1-yl)benzene (**127**) (209 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (323 mg, 68%). R_f 0.33 (ethyl ether in hexanes (2:8)); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.99 (br, 1H, NH), 7.68-7.66 (m, 2H, ArH), 7.54-7.52 (m, 2H, ArH), 7.44-7.42 (m, 3H, ArH), 7.29-7.27 (m, 2H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.61 (m, 1H, NHCH), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃) ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 153.1, 137.3, 133.2, 131.7, 129.5, 129.4, 127.9, 127.4, 121.3, 99.8, 91.9, 82.8, 82.1, 21.6 IR (neat) 3430, 2931, 2213, 1724, 1504, 1455, 1288, 1227, 1067, 1009, 817, 697, 633, 602, 541 cm⁻¹; [α]_D²⁵ + 51.0 (c 1.04, CHCl₃); Diastereomeric ratio is determined to be 96:4 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: t_{major} = 34.8 min and t_{minor} = 45.4 min (crude purity 96:4)) HRMS (ESI+) calc. for C₁₉H₁₅BrCl₃NO₂Ag [M+Ag]⁺: 579.83972; found: 579.84000.

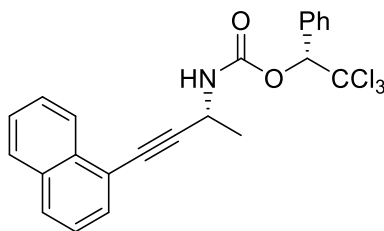


(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-(4-chlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (144). The title compound is prepared from 1-(but-1-yn-1-yl)-4-chlorobenzene (165 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (315 mg, 73%). R_f 0.35 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 8.00 (br, 1H, NH), 7.68-7.66 (m, 2H, ArH), 7.40-7.34 (m, 4H, ArH), 7.29-7.27 (m, 3H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.62 (m, 1H, NHCH), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 153.2, 133.5, 133.3, 133.1, 129.7, 129.5, 128.8, 127.9, 127.4, 99.8, 91.7, 82.1, 80.1, 21.6 **IR** (neat) 3424, 3325, 2979, 2934, 2871, 1718, 1512, 1230, 1070, 825, 745, 697, 637, 605 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} + 60.0$ (c 1.01, CHCl₃); Diastereomeric ratio is determined to be 93:7 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: $t_{\text{major}} = 29.9$ min and $t_{\text{minor}} = 32.1$ min (crude purity 91:9)) **HRMS** (ESI+) calc. for C₁₉H₁₅Cl₄NO₂Ag [M+Ag]⁺: 535.89023; found: 535.89088.



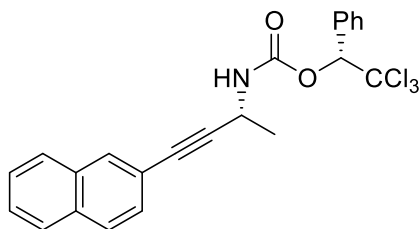
(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-(4-(tert-butyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (150). The title compound is prepared from 1-(but-1-yn-1-yl)-4-(tert-butyl)benzene (186 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (267 mg, 59%). R_f 0.43 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.96 (br, 1H, NH), 7.68-7.66 (m, 2H, ArH), 7.44-7.42

(m, 3H, ArH), 7.37-7.35 (m, 2H, ArH), 7.28-7.26 (m, 2H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.61 (m, 1H, NHCH), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃) ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 153.1, 151.2, 133.5, 131.1, 129.6, 129.5, 127.9, 125.4, 119.1, 99.8, 89.9, 82.0, 81.3, 34.5, 30.9, 21.9 IR (neat) 3434, 3348, 2956, 1718, 153, 1454, 1225, 1201, 1073, 818, 785, 745, 696, 634, 562, 486 cm⁻¹; [α]_D²⁵ + 70.6 (c 1.02, CHCl₃); Diastereomeric ratio is determined to be >99:1 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: t_{major} = 20.7 min and t_{minor} = 47.3 min (crude purity 96:4)) HRMS (ESI+) calc. for C₂₃H₂₅Cl₃NO₂ [M+H]⁺: 452.09454; found: 452.09236



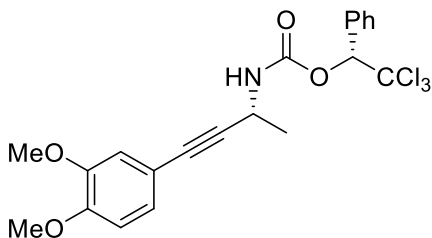
113

(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-(naphthalen-1-yl)but-3-yn-2-yl)carbamate (113). The title compound is prepared from 1-(but-1-yn-1-yl)naphthalene (180 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (313 mg, 70%). *R_f* 0.29 (ethyl ether in hexanes (2:8)); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 8.21–8.19 (m, 1H, ArH), 8.13 (br, 1H, NH), 7.94-7.91 (m, 2H, ArH), 7.70-7.68 (m, 2H, ArH), 7.60-7.53 (m, 3H, ArH), 7.48-7.45 (m, 1H, ArH), 7.43-7.41 (m, 3H, ArH), 6.34 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.78 (m, 1H, NHCH), 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃) ¹³C NMR (75 MHz, CHCl₃, 25 °C) δ 153.2, 133.4, 133.2, 130.8, 129.8, 129.4, 129.1, 128.4, 128.1, 128.0, 127.0, 126.6, 126.1, 125.3, 120.1, 99.9, 93.6, 83.5, 81.2, 40.4, 23.1. Diastereomeric ratio is determined to be 67:33 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: t_{major} = 23.7 min and t_{minor} = 25.5 min (crude purity 67:33)) All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.¹⁴²



151

(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-(naphthalen-2-yl)but-3-yn-2-yl)carbamate (151). The title compound is prepared from 2-(but-1-yn-1-yl)naphthalene (180 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is obtained as a pale yellow oil (295 mg, 66%). R_f 0.27 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 8.04 (br, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, ArH), 7.90-7.85 (m, 3H, ArH), 7.70-7.68 (m, 2H, ArH), 7.54-7.52 (m, 2H, ArH), 7.44-7.43 (m, 3H, ArH), 7.40-7.38 (m, 1H, ArH), 7.28-7.26 (m, 2H, ArH), 6.32 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.68 (m, 1H, NHCH), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 153.2, 137.3, 133.5, 132.3, 131.1, 129.6, 129.5, 129.4, 128.7, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4, 126.8, 119.4, 99.8, 91.0, 82.8, 82.1, 21.8 **IR** (neat) 3420, 3059, 3036, 2930, 2867, 1716, 1498, 1454, 1221, 1095, 1063, 816, 778, 745, 698, 944, 603, 475 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 92.0$ (c 1.01, CHCl₃); Diastereomeric ratio is determined to be 86:14 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: $t_{\text{major}} = 35.9$ min and $t_{\text{minor}} = 42.5$ min (crude purity 62:38)) **HRMS** (ESI+) calc. for C₂₃H₁₈Cl₃NO₂Ag $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 551.94486 ; found: 551.94702



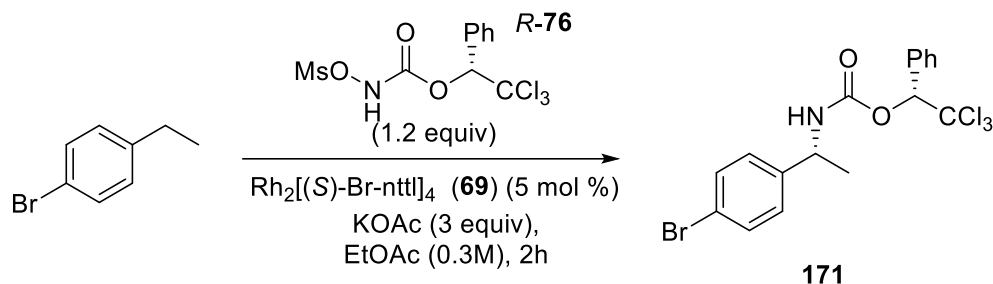
152

(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (152). The title compound is prepared from 4-(but-1-yn-1-yl)-1,2-dimethoxybenzene (190 mg, 1 mmol) according to general procedure E. The desired product is

obtained as a pale yellow oil (320 mg, 70%). R_f 0.07 (ethyl ether in hexanes (2:8)); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ 7.93 (br, 1H, NH), 7.68-7.67 (m, 2H, ArH), 7.44-7.43 (m, 3H, ArH), 6.91-6.89 (m, 3H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.60 (m, 1H, NHCH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃) 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃) ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) δ 154.4, 153.2, 133.8, 133.5, 129.5 (2C), 127.9 (2C), 124.5, 114.3, 111.7, 100.0, 86.7, 82.0, 81.8, 55.5, 22.0 IR (neat) 3336, 2955, 1719, 1506, 1454, 1228, 1072, 1024, 817, 785, 745, 697, 562 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} + 27.2$ (c 1.00, CHCl₃); Diastereomeric ratio is determined to be 95:5 by analytical HPLC (Chiracel-AD-H chiralpak column, 3% isopropanol in hexanes at 1.0 mL/min; retention time: $t_{\text{major}} = 48.3$ min and $t_{\text{minor}} = 38.3$ min (crude purity 95:5)) HRMS (ESI+) calc. for C₂₁H₂₁Cl₃NO₄ [M+H]⁺: 456.05307 ; found: 456.05373.

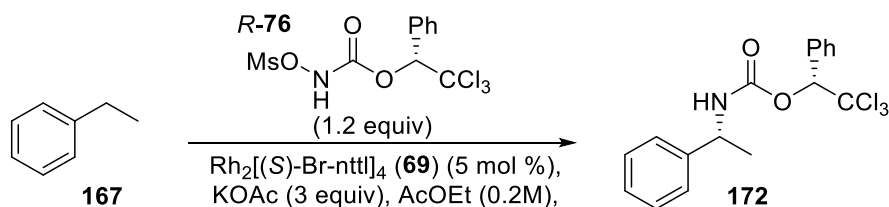
Experimental section of Chapter 4

Reagents : All the reagents, unless specified, used in this section are commercially available from Aldrich or Alfa Aesar. Ethylbenzene-*d*10 is volatile and stored in the fridge before use.

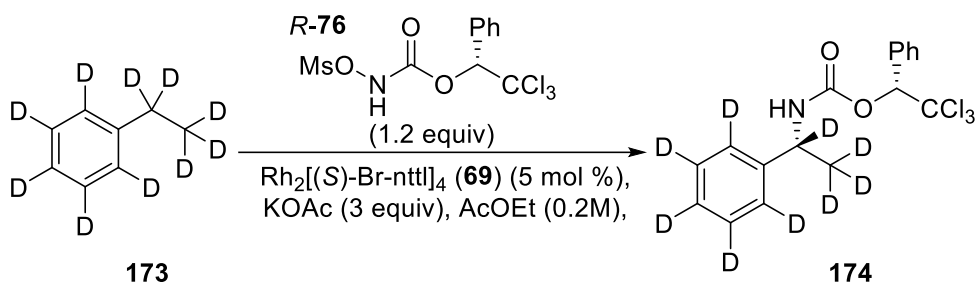


(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-1-(4-bromophenyl)ethyl)carbamate (171). In a 4-mL vial equipped with a magnetic stirrer, *p*-bromoethylbenzene (28 mg, 0.15 mmol, 1.00 equiv) is dissolved in EtOAc (0.5 mL). $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (13 mg, 0.0075 mmol, 5 mol %), potassium acetate (44 mg, 0.45 mmol, 3.00 equiv) and *N*-mesyloxycarbamate *R*-76 (47 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv) are successively added to the solution. The resulting green solution is stirred at room temperature for 2h. The solution is then diluted with EtOAc (2 mL) and a drop of pyridine is added to the solution. Celite is added to the solution and the resulting heterogenous mixture is filtered over a short pad of celite, and the residue is washed with EtOAc (2x2 mL). A short amount of silica is then added to the solution and the resulting mixture is evaporated to dryness. The crude adsorbed on silica is then purified by flash chromatography to afford the desired aminated product. R_f 0.34 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 100 °C) 7.93 (br, 1H, NH), 7.63-7.61 (m, 2H, ArH), 7.44-7.39 (m, 5H, ArH), 7.25-7.24 (m, 2H, ArH), 6.22 (s, 1H, Cl_3CCH), 4.70 (m, 1H, NHCH), 1.40 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 153.2, 144.0, 133.5, 131.1, 129.6, 129.4, 128.0, 127.9, 119.7, 99.9, 82.0, 50.0, 22.5. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.¹⁴²

Procedures for the kinetic isotope effect study



(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-1-phenylethyl)carbamate (172). In a 4-mL vial equipped with a magnetic stirrer, ethylbenzene (**167**) (16 mg, 0.15 mmol, 1.00 equiv) is dissolved in EtOAc (0.5 mL). $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (13 mg, 0.0075 mmol, 5 mol %), potassium acetate (44 mg, 0.45 mmol, 3.00 equiv) and *N*-mesyloxycarbamate **R-76** (47 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv) are successively added to the solution. The resulting green solution is stirred at room temperature. After the requisite amount of time, the reaction is quenched by adding a drop of pyridine to the solution. The solution is then diluted with EtOAc (2 mL). Celite is added to the solution and the resulting heterogenous mixture is filtered over a short pad of celite, and the residue is washed with EtOAc (2x2 mL). A short amount of silica is then added to the solution and the resulting mixture is evaporated to dryness. The crude adsorbed on silica is then purified by flash chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexanes}$ 1:9) to afford the desired aminated product. R_f 0.22 (ethyl ether in hexanes (2:8)); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 100 °C) 7.88 (br, 1H, NH), 7.64-7.62 (m, 2H, ArH), 7.42-7.39 (m, 3H, ArH), 7.30-7.24 (m, 4H, ArH), 7.19-7.17 (m, 1H, ArH), 6.23 (s, 1H, Cl_3CCH), 4.73 (m, 1H, NHCH), 1.43 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 153.2, 144.5, 133.6, 129.5, 129.4, 128.2, 127.9, 126.7, 125.7, 99.9, 81.9, 50.5, 22.8. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.¹⁴²



(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl ((R)-1-(phenyl-*d*₅)ethyl-1,2,2,2-*d*₄)carbamate (174). In a 4-mL vial equipped with a magnetic stirrer, ethylbenzene-*d*₁₀ (**173**) (17 mg, 0.15 mmol, 1.00 equiv) is dissolved in EtOAc (0.5 mL). $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (13 mg, 0.0075 mmol, 5 mol %), potassium acetate (44 mg, 0.45 mmol, 3.00 equiv) and *N*-mesyloxycarbamate **R-76** (47 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv) are successively added to the solution. The resulting green solution is stirred at room temperature. After the requisite amount of time, the reaction is quenched by adding a drop of pyridine to the solution. The solution is then diluted with EtOAc (2 mL). Celite

is added to the solution and the resulting heterogenous mixture is filtered over a short pad of celite, and the residue is washed with EtOAc (2x2 mL). A short amount of silica is then added to the solution and the resulting mixture is evaporated to dryness. The crude adsorbed on silica is then purified by flash chromatography (Et₂O/Hexanes 1:9) to afford the desired deuterated aminated product. **R_f** 0.22 (ethyl ether in hexanes (2:8)); **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.87 (br, 1H, **NH**), 7.63-7.60 (m, 2H, **ArH**), 7.41-7.39 (m, 3H, **ArH**), 6.23 (s, 1H, **Cl₃CCH**) **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 153.2, 144.2, 133.6, 129.5, 129.4, 127.9, 127.7 (t, J = 24 Hz), 126.2 (t, J = 25 Hz), 125.3 (t, J = 24 Hz), 99.9, 81.9, 49.9 (t, J = 20 Hz), 21.8 (m) **IR** (neat) 3271, 3036, 2943, 1723, 1702, 1535, 1250, 1203, 1112, 1065, 1025, 825, 786, 695, 631, 613, 552, 488, 464 cm⁻¹; **[α]_D²⁵** + 37.0 (c 1.00, CHCl₃); **HRMS** (ESI+) calc. for C₁₇H₈D₉Cl₃NO₂ [M+H]⁺: 381.08843 ; found: 381.08989.

Procedure for the cyclic voltammetry measurement

A titrated solution of the desired rhodium dimer (1 mM) and TBAPF₆ (0.1 M) in DCM or a mixture of DCM/EtOAc (1:9) is prepared. Additives and reagents can be added in known concentration that follows the classic amination reaction conditions.

A cyclic voltammetry diagram is done with the mother solution using a SP50 BioLogic Science Instrument potentiostat. The experiments are performed at room temperature at a scan rate of 100 mV/s. The samples are bubbled with nitrogen prior to each experiment. Ferrocene is added as an internal standard. The data is collected with EC-Lab software V10.18. Data have been referenced to saturated calomel electrode (SCE).

Procedure for the UV-visible measurement

Titrated solution of rhodium dimer (1 mM) are prepared in the appropriate solvent. UV/Visible spectra are recorded on a Varian Cary 300Bio UV-visible spectrophotometer. Samples are prepared and transferred to a 3 mL quartz cuvette having a 10.0 mm path length.

